HAL
open science

Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010

Marianne Dubard-Gault

To cite this version:

Marianne Dubard-Gault. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00967404

HAL Id: dumas-00967404

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00967404v1

Submitted on 28 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013 Thèse n°3089

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Santé Publique et Médecine Sociale

Présentée et soutenue publiquement par

Marianne Dubard, Dubard-Gault

Née le 10 mai 1983 à Saint Pierre de la Réunion (974)

Le 30 Septembre 2013

Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010

Directeur de thèse : Docteur Emmanuel Chirpaz

Rapporteur : Professeur Simone Mathoulin-Pelissier

Membres du jury

Monsieur le Professeur Peter Von Theobald	Président du jury
Monsieur le Professeur Hervé Bonnefoi	Juge
Madame la Doctoresse Laetitia Huiart	Juge

A mon président de thèse

Monsieur le Professeur Peter Von Theobald

Professeur, merci d'avoir si gentiment accepté de présider ce jury. Votre expérience, votre connaissance du sujet, votre soutien et vos suggestions nous ont été précieuses.

A mon rapporteur de thèse

Madame le Professeur Simone Mathoulin-Pelissier

Professeur, merci pour votre implication dans ce projet, pour votre soutien et votre disponibilité. Votre aide m'a été précieuse.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Emmanuel Chirpaz

Emmanuel, pour ton soutien, ta disponibilité, ta patience, ton expérience et ton écoute tout au long de cette année. Tu as été un modèle, un moteur et tu m'as aidé à ne pas décrocher dans ces derniers moments difficiles.

Merci pour tout cela.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Hervé Bonnefoi

Professeur, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Madame la Doctoresse Laetitia Huiart

Laetitia, merci de ton aide, de tes suggestions, et de ton implication dans ce projet. Tu es un modèle pour nous internes de Santé Publique.

Merci aussi A

Pr Ambroise Martin, Pr Olivier Claris, Pr Xavier Martin, Pr Remi Kohler, Pr Philippe Arnaud, Dr Jeffrey Wong, Pr Sergey Krupenko, Dr Lina Obeid, Dr Yussuf Hannun, Dr Michel Bohrer, Dr Bernard-Alex Gaüzère, Dr Arnaud Bourdé, Dr Tawfiq Henni,

Aux médecins qui m'ont donné le courage de faire de l'oncologie mon métier

Pr Michel Rivoire, Dr Pierre Méeus, et à tous les médecins du Centre Léon Bérard dr Lyon.
Au Dr Neeta Somaiah, Dr Melanie Thomas et aux médecins du Hollings Cancer Center de la Medical University of South Carolina.

Aux médecins oncologues qui ont pris en charge ces patientes, et à Cathy, Sabine et Karine pour leur aide au registre.

A toutes les patientes qui ont permis la réalisation de cette étude.

A tous, parents, famille et amis

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel et votre croyance en moi. Vous m'avez donné l'envie de faire des études, les moyens de réussir ce diplôme, le courage de faire ce métier et la force de continuer dans cette voie un peu plus difficile que prévue.

A mes sœurs,

Merci pour votre présence tout au long de cette année et pour votre soutien inconditionnel,
Merci aussi pour vos moments de distraction, ils m'ont permis de sortir de ma bulle.

A tous mes amis et mes collègues,
Merci pour votre soutien de près comme de loin.

A Chris,

Pour toutes ces heures passées à m'écouter, m'encourager, et me réconforter dans les moments les meilleurs et ceux plus difficiles que j'ai traversé pendant ces huit dernières années. Avec tout mon amour.

A ma petite Hannah,
Tu es mon petit rayon de soleil

Table des matières

1 Introduction 6
1.1 Justification du sujet 6
1.2 Incidence à la Réunion 6
1.3 Constat préliminaire sur la population réunionnaise 9
2 Le cancer du sein 10
2.1 Epidémiologie 10
2.1.1 Généralités 10
2.1.2 Facteurs de risques connus [12] [13] 11
2.1.3 Physiopathologie 18
2.2 Prise en charge diagnostique 20
2.2.1 Localisation clinique de la tumeur 20
2.2.2 Examens complémentaires 21
2.2.3 Anatomopathologie 23
2.2.4 Bilan d'extension 31
2.2.5 Classifications 32
2.3 Prise en charge thérapeutique 34
2.3.1 Séquence de traitement pour les cancers non métastatiques 34
2.3.2 Les cancers métastatiques 37
2.3.3 Complications 38
2.3.4 Evolution et Surveillance 40
2.3.5 Prévention 41
3 La Réunion - Les spécificités locales 42
3.1 Géographie et démographie 42
3.2 Offre de soins et Etat de santé de la population 43
3.3 Le cancer du sein 44
4 Population et Méthode 45
4.1 Population 45
4.2 Méthode 46

5 Résultats 48
5.1 Antécédents et Facteurs de risque 49
5.2 Circonstances diagnostiques 53
5.3 Présentation Clinique.....58
5.4 Présentation histologique 65
5.5 Traitement 70
5.6 Survie.....72
6 Discussion 75
7 Conclusion.....78
8 Annexes 80
9 Bibliographie 94
10 Résumé et Abstracts.....100

1 Introduction

1.1 Justification du sujet

Le cancer du sein constitue l'affection tumorale maligne la plus fréquemment rencontrée chez la femme dans les pays industrialisés où il concerne plus d'une femme sur dix. Son incidence y a augmenté de manière significative ces dix dernières décennies (2% par an, Oudard et al.1997) posant des problèmes majeurs de Santé Publique (prévention primaire, dépistage,…). Elle est très faible avant 25 ans (moins de 10 nouveaux cas pour 100,000 femmes), elle augmente significativement à partir de 45 ans et elle est maximum entre 65 et 75 ans.

La courbe d'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge ne se présente pas sous forme linéaire en mode bi logarithmique comme c'est le cas pour la majorité des cancers épithéliaux non hormono-dépendants. Pour le cancer du sein, il existe une forte augmentation du taux d'incidence jusqu'à l'âge de 50 ans, puis un point d'inflexion (Clemmesen's hook) [1] et une augmentation plus lente ce qui suggère que certains des événements clés de la tumorogénèse surviennent avant la ménopause.

Dans les pays asiatiques et les pays en voie de développement, l'incidence du cancer du sein demeure très faible.

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont des facteurs hormonaux liés à l'imprégnation oestrogénique pré-ménopausique (premières règles précoces, faible parité,…), des prédispositions génétiques (mutations du BReast CAncer gene 1 et 2), et des facteurs environnementaux tels qu'une alimentation riche en graisses.

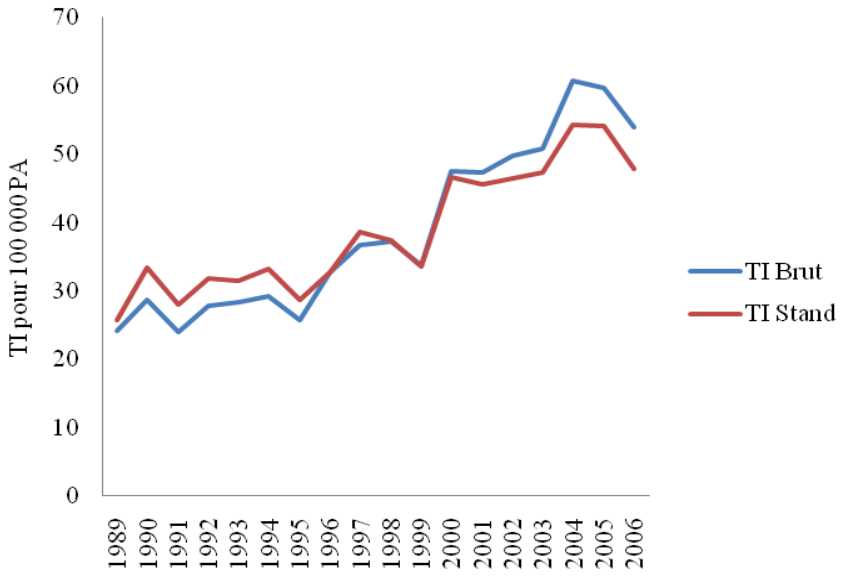
La mortalité liée au cancer du sein dépend du stade de découverte de la maladie, de la rapidité de prise en charge, du type et de l'agressivité de la tumeur, de la compliance et de la réponse au traitement initial. La survie globale en France tous stades confondus est de 84 % à 5 ans et de 76 % à 10 ans. [2] [3]

1.2 Incidence à la Réunion

A la Réunion, sur la période 2004 à 2006, il a été diagnostiqué en moyenne 230 cas de cancer du sein annuellement à la Réunion. C'est le premier cancer chez la réunionnaise en termes d'incidence (30% des cas de cancers enregistrés pour les réunionnaises).

Le taux d'incidence annuel brut sur la période 2004-2006 est de 53,9 pour 100 000 personnes années (taux d'incidence standardisé sur la population mondiale de 47,8 pour 100 000 personnes années) :

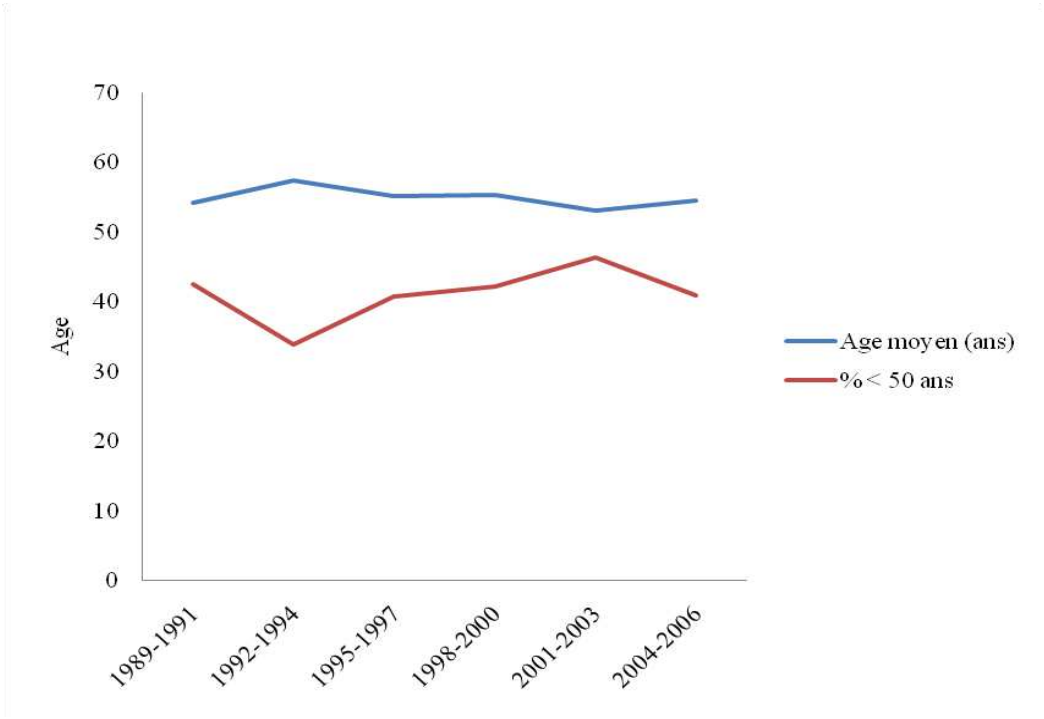
Graphique 1 : Les taux d'incidence entre 1989 et 2006



Sur la période 1990 à 2006, le taux d'augmentation annuel ajusté sur l'âge est de 4,3% (IC95% [3,4% ; 5,2%]). Cette augmentation est légèrement supérieure chez les moins de 50 ans au diagnostic (+4,8% par an (IC95% [3,4% ; 6,2%])) que chez les 50 ans et plus (+3,1% par an (IC95% [2,0% ; 4,3%])).

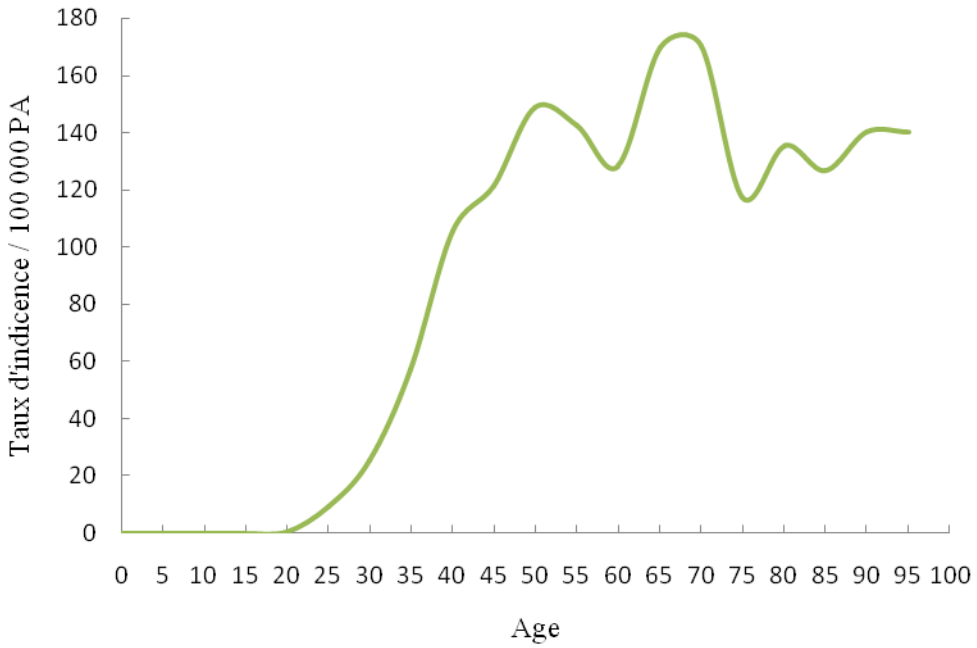
La moyenne d'âge sur la période 2004 à 2006 est de 54,6 ans, la proportion des diagnostics avant l'âge de 50 ans étant de 40%. Ces données demeurent relativement stables depuis le début de l'enregistrement par le registre des cancers de la Réunion :

Graphique 2 : Moyenne d'âge du cancer du sein entre 1989 et 2006



La distribution des taux d'incidence par âge au diagnostic sur la période 2000-2006 donne une courbe bimodale avec un pic autour des 50 ans et un pic sur les âges 65-70 ans :

Graphique 3 : Distribution des taux d'incidence par âge à la Réunion entre 1989 et 2006



Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les réunionnaises avec un taux de mortalité brut en 2009 de 13,8 pour 100 000. Le taux de mortalité standardisé sur la population française de 18,4 pour 100 000 pour la période 2008-2010 est significativement inférieur à celui observé en métropole (30,6 pour 100 000) et paraît en légère décroissement sur les dix dernières années (19,3 pour 100 000 pour la période 2000-2002. [Données de l'Observatoire Régional de Santé de la Réunion]

1.3 Constat préliminaire sur la population réunionnaise

La Réunion est un Département français d'Outre-Mer de plus de 800 000 habitants composé d'une population très cosmopolite et relativement jeune avec plus d'un Réunionnais sur 3 qui est âgé de moins de 20 ans. Les spécificités épidémiologiques de l'île sont à l'origine de différences significatives par rapport à la situation en France métropolitaine pour ce qui concerne l'incidence des cancers. Entre 1988 et 2008, 27 000 cas de cancers ont été enregistrés par le Registre dans la population Réunionnaise. Les taux d'incidence standardisés (TIS) sur la population mondiale pour 2004-2006 sont de 285 cas pour 100 000 hommes et de 175 cas pour 100 000 femmes, significativement moins élevés que ceux décrits en métropole (respectivement de 376 et 252 pour 100 0000 chez les hommes et chez les femmes en 2005).

Pour ce qui concerne le cancer du sein, environ 2 500 cancers ont été enregistrés sur l'île entre 1990 et 2008 chez la femme. Le TIS en 2005 est de 54,7 pour 100 000, significativement inférieur à celui observé au niveau national de 101,5 pour 100 000. L'âge moyen lors du diagnostic est de 54,7 ans contre 61 ans en France métropolitaine en 2005. A la Réunion, le TIS brut (ou TIB) des plus de 50 ans est passé de 97,9 en 1990 à 130,5 en 2006 et le TIB des moins de 50 ans est passé de 15,0 en 1990 à 26,8 en 2006. La proportion des femmes âgées de moins de 50 ans au diagnostic d'un cancer du sein est de 41% environ à la Réunion contre 20 % environ au niveau national. [Données du Registre des cancers de la Réunion]

Au total, l'incidence du cancer du sein dans la population réunionnaise est significativement inférieure à celle observée dans la population métropolitaine mais la moyenne d'âge au diagnostic est notoirement inférieure. Le cancer du sein de la femme jeune peut être considéré comme une « maladie » singulière par rapport à celui de la femme plus âgée [4, 5]. Aussi, il nous est paru intéressant d'étudier cette population des femmes réunionnaises atteintes d'un cancer du

sein avant 50 ans en termes étiologiques, de présentation clinique, histologique, de facteurs de gravité et pronostiques, afin d'en dégager des éléments pouvant avoir une influence sur les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques.

2 Le cancer du sein

2.1 Epidémiologie

2.1.1 Généralités

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France, en Europe et en Amérique du Nord. Son incidence tend à diminuer depuis le début des années 2000 et cela est expliqué par une baisse des tumeurs hormono-dépendantes liées à une baisse de l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs[5]. Il reste tout de même la première cause de mortalité par cancers chez les femmes.

2.1.1.1 Chiffres internationaux

Le taux d'incidence standardisé (TIS) de cancer du sein dans le monde est de 99,7 cas pour 100 000 femmes en 2005, le double du TIS en 1980 (56,8 pour 100 000 femmes).
Le taux de mortalité standardisé est de 16,0 pour 100 000 femmes.
Dans le monde, en 2002, l'incidence du cancer du sein était estimée à près de 1,1 million de nouveaux cas, avec plus de 400 000 décès et elle semble augmenter régulièrement avec plus de 1,6 millions de nouveaux cas en 2010 et 425 000 décès[6].

L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein aux USA est identique à celui de la France soit 61 ans en 2003[7].

En Europe, le cancer du sein est le premier cancer féminin avec plus de 320 000 nouveaux cas par an soit 31% des cancers féminins. Il est la principale cause de décès par cancer chez les femmes et il est responsable de 124 000 décès par an [8],[9].

2.1.1.2 Chiffres nationaux

Le nombre incident de cancers du sein en France est estimé à 53 000 cas pour l'année 2011 loin devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas). Cela représente aussi un tiers des cancers féminins diagnostiqués chaque année en France. Le nombre de décès lié au cancer du sein pour l'année 2011 est de 11 500.

En France et sur la période de 1990 à 2008, l'augmentation annuelle du taux d'incidence est de 1,5% (IC95% [1,0 ; 1,9]) et le taux d'incidence ajusté sur l'âge est de 10,2 par 100 000 pour les patientes de 15 à 34 ans et de 66,0 par 100 000 pour les patientes de 35 à 39 ans[10]

L'âge moyen au diagnostic de cancer du sein en France était de 61 ans en 2005. Presque deux tiers des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes âgées de 50 à 74 ans, et la proportion des femmes de moins de 50 ans est de 20% environ [11].

2.1.1.3 Chiffres de la Martinique

La Martinique est un département d'Outre Mer situé dans les Antilles françaises qui comprend une population de plus de 400 000 habitants, proche de la population réunionnaise en terme démographique et socio-économique.

Les données d'incidence du cancer du sein sont assez similaires à celles de la Réunion: le TIS (standard population mondiale) chez la femme est de 54,4 pour 100 000, l'âge médian au diagnostic de 56,0 ans. Le taux de mortalité standardisé est de 13,1 pour 100 000.

L'incidence a plus que doublé entre 1981 et 2005 avec une augmentation de 4,1% par an. [Données du Registre des Cancers de la Martinique, www.amrec.mq/registre-des-cancers/]

2.1.2 Facteurs de risques connus [12] [13]

L'âge

Le risque d'avoir un cancer augmente avec l'âge, et cela est valable pour le cancer du sein même s'il peut survenir dans un intervalle d'âge très large. En France Métropolitaine, environ 10 % des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes âgées de moins de 35 ans, 20% avant 50 ans, 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 20% sont diagnostiqués après 70 ans [11]. L'incidence du cancer du sein croit avec l'âge ; 75% des cas incidents surviennent ares l'âge de 50 ans. Le risque pour une femme de développer un cancer du sein est de 2,3% entre 0 et 49 ans, 7,1% entre 50 et 74 ans et de 1% après 75 ans. En proportion par rapport aux autres cancers, il représente environ 50% des cancers de la femme avant 50 ans et 20 % après 75 ans. [14, 15]

Antécédents familiaux

Il existe une certaine prédisposition familiale à développer certaines maladies chroniques comme le cancer. 20-30 % des femmes font état d'une histoire familiale de cancer du sein [16]. Avoir un antécédent matri ou patrilinéaire de cancer du sein est un facteur de risque pour présenter à son tour la même maladie. Le risque estimé est dépendant de l'âge d'apparition du cancer dans la famille, du degré et du type de parenté, du statut pré ou post ménopausique ainsi que du caractère bilatéral. [17, 18]

Antécédents personnels de cancers

Un antécédent de cancer, de traitement immunosuppresseur par chimiothérapie et/ou radiothérapie sus diaphragmatique sont reconnus comme des facteurs favorisants l'apparition d'un cancer secondaire et notamment d'un cancer du sein.

Antécédents personnels de maladies mammaires

Les patientes qui ont une glande mammaire volumineuse ou des lésions de maladie fibro-kystique, ainsi qu'une densité mammaire importante sont plus à risque de développer un cancer du sein [19]. Il a été largement démontré aussi que des lésions d'hyperplasies canalaires typiques et atypiques peuvent se transformer à terme en carcinome *in situ*. Elles sont qualifiées de lésions précancéreuses [20]. Les patientes qui ont déjà eu un cancer du sein ont trois fois plus de risque de développer une deuxième tumeur du même sein ou une tumeur du sein controlatéral [21, 22].

Génétique

Le cancer du sein présente une composante héréditaire dans 5 à 10% des cas [Blackwood et Weber 1998]. Les femmes porteuses de mutations constitutionnelles dans les systèmes de réparation de l'ADN sont fortement prédisposées à développer un cancer du sein.
Il s'agit d'une maladie génétiquement et cliniquement hétérogène dans laquelle différents gènes de susceptibilité ainsi que des centaines de mutations ont été identifiées.

Les mutations germinales au niveau des gènes BReast CAncer (BRCA) 1 et 2 sont responsables de la majorité des cancers du sein héréditaires. Elles sont transmises selon un mode autosomique dominant avec une forte pénétrance [Lakhani et al 1998]. Les cancers du sein familiaux apparaissent souvent à un très jeune âge, ils sont souvent bilatéraux ou associés à d'autres tumeurs gynécologiques ou digestives, ils sont très prolifératifs, peu différenciés et de grade

histopronostique élevé. En proposant à ces femmes BRCA positives une mastectomie et une annexectomie-oophorectomie bilatérales prophylactiques, il est possible de diminuer d'environ 90% leur risque de cancer du sein controlatéral [23], et entre 47 et 53% leur risque de cancer de l'ovaire [24, 25]

D'autres gènes de susceptibilité comme le gène cellular-Myelocytose c-Myc, le gène Tumeur protein 53 (p53) du syndrome de Li et Fraumeni et le gène de la Phosphatase and TENsin homologue (PTEN) du syndrome de Cowden sont associés à un risque de cancer du sein plus élevé que celui de la population générale. Plus rarement certaines anomalies génétiques de réparation de l'ADN responsables de syndromes (comme l'ataxie télangiectasie, ou la xeroderma pigmentosum) peuvent s'associer ou mimer les effets des mutations étiquetées comme impliquées dans la tumorogénèse mammaire [Sobol et al 1992].

Exposition hormonale

La période génitale : âge des premières règles, âge de la première grossesse, nombres de pares et de gestes, allaitement, âge de la ménopause

Il est couramment admis que le niveau d'imprégnation œstrogénique et la durée d'exposition aux œstrogènes sont des facteurs favorisants l'apparition d'un cancer du sein. Les hormones ostrogéniques favorisent la prolifération cellulaire mammaire, d'où une augmentation du nombre de divisions cellulaires et un risque accru d'accumulation d'altérations géniques et génétiques aléatoires [13]

Ainsi une période de fertilité plus longue (puberté précoce avant 12 ans, ménopause tardive après 55 ans), la nulliparité, ou l'âge tardif de première grossesse sont des facteurs d'hyperoestrogénie et conduisent à un doublement du risque de cancer du sein [26]. De manière réciproque, les évènements de la vie d'une femme qui diminuent le taux d'œstrogènes tels que la grossesse, ou l'allaitement sont des facteurs protecteurs dans le développement d'un cancer du sein.

Les cas particuliers des hormonothérapies utilisées en médecine

La contraception féminine

La prise d'un traitement oestro-progestatif contraceptif avant les années 1975 est associé à un risque cinq fois supérieur de cancer du sein et cette forte augmentation du risque est probablement liés à la dose et le type d'oestrogènes de première génération [27].

L'étude de la cohorte E3N de la mutuelle MGEN portait sur 100 000 femmes prenant pour la plupart des contraceptifs oraux faiblement dosés en hormones et suivies pendant 8 ans. Les résultats révèlent une association entre le risque de développer un cancer du sein, l'âge, et la prise de pilule, ce risque de cancer étant multiplié par 2 si la pilule était prise après 45 ans. [28]

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), dépendant de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a classé en 2005 la pilule contraceptive parmi les produits cancérogènes du «groupe 1», ceux dont l'action est «certaine». Selon des résultats de multiples études menées sur 8 pays, la pilule diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre, mais augmente celui du sein, du col de l'utérus et du foie. Selon le CIRC, les hormones oestrogènes étant plus concentrées dans la pilule contraceptive que lorsqu'elles sont libérées par les ovaires naturellement, ce sont elles qui sont responsables de ce risque plus élevé.

Les représentants du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), de la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) et de la Société Française de Gynécologie (SFG) soulignent que l'augmentation du risque décrite par le CIRC est faible, que ce risque disparaît dix ans après la fin de l'utilisation de cette contraception, et que d'autres facteurs de mode de vie associés à la prise de pilule peuvent perturber l'interprétation de ce risque.

Les instances américaines comme le Center for Disease Control and Prevention (CDC), et le National Institute of Health (NIH)) et la majorité des études américaines semblent quant à elles s'accorder sur l'absence d'augmentation du risque de cancer du sein lors de la prise prolongée de la pilule. [Davidson et al, 2002, Marchbanks et al, 2002].

Les données d'études recherchant un lien entre la prise de contraceptifs progestatifs seuls et le risque de cancer du sein sont assez peu nombreuses et très souvent limitées dans leurs échantillons, il est difficile de conclure même s'il semble exister une augmentation des cancers du sein avec la prise de progestatifs. [29]

Le Traitement Hormonal Substitutif (THS)

La Women Health Study (WHI), menée aux Etats Unis entre 1993 et 1998 comprend deux essais thérapeutiques en double aveugle dont le but est d'évaluer les effets bénéfiques et les risques potentiels du THS. La première étude porte sur 16 000 femmes âgées de 50 à 79 ans

ménopausées non hystérectomisées traitées avec une combinaison oestro-progestative ou un placebo. Les résultats démontrent que les femmes traitées pendant plus de cinq ans présentent un sur-risque de cancer du sein de 8 cas sur 100 000 et un sur-risque d'infarctus du myocarde de 7 cas sur 100 000 et les femmes n'ayant jamais utilisé de THS avant d'entrer dans l'étude présentent un risque relatif de complications non significatif de 1,06 (IC95% [0,77 ; 1,36]). Le deuxième essai porte sur près de 11 000 femmes âgées de 50 à 79 ans ménopausées hystérectomisées traitées par un œstrogène ou un placebo. Les résultats démontrent qu'il n'existe pas de sur-risque de cancer du sein dans le bras traité pendant 7,1 ans. Il est même démontré que les femmes traitées antérieurement par THS présentent une diminution du risque de cancer du sein par rapport aux femmes n'ayant jamais été traitées. Une analyse en sous groupe des femmes de 50 à 59 ans permet de mettre en évidence un effet protecteur sur les coronaropathies [30-32].

La Million Women Study (MWS) est une étude non randomisée concernant une population d'un million de femmes dont environ 50% recevaient un THS oestrogénique sans progestérone. Les femmes de 50 à 64 ans ont été invitées à un dépistage tous les 3 ans et elles ont répondu à un questionnaire. Les données ont été croisées avec les données du registre des cancers pour le cancer du sein invasif. Les résultats démontrent une augmentation significative de du cancer du sein [33]

En France, l'étude E3N (Etude épidémiologique de la Mutuelle générale de l'Education Nationale (MGEN)) a suivi une très large population de femmes dont 54% prenait un traitement hormonal pendant en moyenne 2,8 ans. Les résultats montrent une augmentation significative du risque relatif de cancer du sein de 1,3 (IC95% [1,1 ; 1,5]) chez les femmes prenant un traitement oestro-progestatif, et un risque relatif non significatif chez les femmes prenant des œstrogènes ou des œstrogènes associés à une progestérone micronisée [34].

Au regard de toutes ces données, la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM) admet qu'il existe un sur-risque faible de cancer du sein estimé entre 1,2 et 3 sous THS probablement lié à l'effet promoteur de l'œstradiol sur les lésions pré cancéreuses et les cancers infra cliniques. Elle considère tout de même que le THS peut être utilisé chez les femmes indemnes de pathologies mammaires ayant un syndrome climatérique ou un risque d'ostéoporose important [35].

Style de vie : Alimentation, Obésité et Activité physique, Tabac, Alcool.

Alimentation

L'adoption d'un mode d'alimentation occidental et nord américain, riche en graisse et protéines animales est associé à un risque plus élevé de développer un cancer du sein [36]. La WHI comprend une autre étude sur 49 000 femmes ménopausées randomisées en deux groupes afin d'évaluer une intervention diététique sur l'incidence des cancers. Les résultats démontrent que l'incidence des cancers du sein était réduite de 9% chez les femmes du groupe ayant une consommation de lipides inferieurs à 20% des apports journaliers ainsi qu'une augmentation de la consommation de fruits, légumes et fibres par rapport aux femmes n'ayant reçu aucune recommandation diététique même si ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs (HR= 0,91 et IC95% [0,83 ; 1,01] p=0,09). Ces mêmes patientes avaient aussi une oestradiolémie plus basse (HR= 0,85 [0,72 ; 1,00]) et moins de tumeurs avec des récepteurs oestrogènes positifs (HR= 0,76 [0,63 ; 0,92]). De plus les patientes qui consommaient la part la plus forte en graisses étaient celles qui ont présenté une réduction maximale du risque de cancer (< 32% des apports journaliers sous forme de lipides HR= 1,08 IC95% [0,89 ; 1,3], >36% HR= 0,78 IC95% [0,64 ; 0,95] p=0,04)[37]. L'étude European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition EPIC qui portait sur 285 000 de 25 à 70 ans, n'a pas retrouvé que la consommation de fruits et légumes avait une influence sur le risque de cancer du sein (RR : 0,98 [0,84 ; 1,14]) [38]

L'observation des populations de migrants corrobore le rôle de l'alimentation dans l'apparition des cancers du sein. Les femmes japonaises migrant aux Etats Unis gardent le même risque de développer un cancer du sein que celui qu'elles auraient eu en restant au Japon. Leurs descendances féminines, quant à elle, présentent un risque qui tend à se rapprocher de celui des femmes nord-américaines[39]. Ce phénomène est expliqué en partie par l'adoption du mode de vie et des habitudes alimentaires du pays d'accueil par la descendance.

Obésité

Physiologiquement, le tissu adipeux n'intervient que très peu dans la production d'oestrogènes (avant la ménopause). Par contre, une augmentation de la masse grasse corporelle est responsable d'une augmentation du taux d'aromatases (adipeuses) et d'une conversion excessive d'androgènes en oestrone. L'augmentation des taux d'oestrogènes sanguins et d'oestrogènes intra tumoraux qui en découlent majorent l'imprégnation ostrogénique des tissus et expliquent en

partie que les cancers hormono-dépendants soient plus fréquents chez les femmes obèses [40]. Il est admis que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ainsi que le pourcentage de masse grasse sont des facteurs favorisants l'apparition de cancers. Une surcharge pondérale est responsable d'une augmentation du risque de cancer du sein de 30% [41] et une prise de 15 à 20 kilogrammes par rapport à l'âge de 20 ans entraînerait une augmentation du risque relatif de 50 % [Risque Relatif 1,5 (1,06 ; 2,13)] [42]. Selon les experts, l'obésité serait liée à un risque plus élevé de cancer du sein après la ménopause alors qu'elle aurait un impact plus favorable avant la ménopause [43] [44].

Activité physique

Les résultats de l'enquête sur les facteurs de risques de cancer chez la femme E3N (Etude épidémiologique de 100 000 femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale (MGEN)) se rapprochent des résultats retrouvés dans la WHI Study. Ils montrent un risque de cancer du sein inversement proportionnel à l'énergie dépensée. En effet, les femmes qui pratiquent cinq heures d'activité physique hebdomadaires ou plus ont un risque de cancer du sein diminué de l'ordre de 38% par rapport aux femmes qui ne font pas d'activité physique. Cette baisse du risque est présente chez toutes les femmes même celles qui ont des antécédents familiaux ou un risque élevé de développer un cancer du sein [45].

Tabac

Il existe peu d'études sur le sujet. Quelques équipes ont montré un plus grand risque de cancers du sein chez les fumeuses [46], d'autres une implication du tabagisme passif [47].

Alcool

Une consommation régulière d'alcool est plus souvent observée dans les pays occidentaux. Elle a été récemment reliée à une augmentation du risque de développer un cancer du sein. En comparant avec les femmes qui ne consomment pas d'alcool, le risque relatif de développer un cancer du sein est de 1,32 (IC95% [1,19 ; 1,45]) pour une consommation de 35-44 grammes par jour, de 1,46 (IC95% [1,33 ; 1,61]) pour une consommation supérieure à 45 grammes par jour et pour chaque consommation de 10 grammes supplémentaires par jour le risque de cancer du sein augmenterait de 7%. L'alcool serait responsable de 4% des cancers du sein dans les pays développés. Selon les experts, il est fortement conseillé de limiter sa consommation d'alcool à moins de deux verres par jour [46, 48].

2.1.3 Physiopathologie

La génèse d'une tumeur mammaire suit les lois d'un continuum évolutif spatiotemporel [49] et elle fait appel à une combinaison de mécanismes génétiques et épigénétiques dans la glande mammaire ainsi que des modifications dans le microenvironnement stromal adjacent et des interactions cellules/milieu favorables [50].

Dans la transformation de la glande mammaire, plusieurs étapes se succèdent, les unes responsables du développement de clones cellulaires aberrants et dégénérés, étapes de carcinogénèse et les autres responsables du développement d'une structure autonome et fonctionnant en autarcie, étapes appartenant au processus de tumorogénèse.

Le cancer du sein est d'abord caractérisé par une instabilité génique incluant des mutations somatiques, des amplifications géniques, des hyper ou hypométhylations de promoteurs et des pertes d'allèles (Loss of heterozygosity ou LOH) dans des régions de l'ADN hébergeant des gènes ayant de nombreux rôles dans la régulation de la prolifération et de la différentiation, de la transduction de signaux, du contrôle du cycle cellulaire et de la mort cellulaire programmée. Cette instabilité génique contribue d'ailleurs à la grande hétérogénéité génétique, histologique, biochimique et clinique des cancers du sein [49].

Le cumul de plusieurs aberrations génétiques et épigénétiques sont nécessaires pour faire entrer les cellules épithéliales dans ce processus d'initation tumorale. Ces aberrations sont responsables d'une relative résistance aux mécanismes d'apoptose, d'une duplication illimitée des cellules aberrantes et elles donnent naissance à une population de cellules immortalisées. L'immortalisation cellulaire fait entrer la tumeur dans une phase de promotion cellulaire. Elle est à l'origine d'une perte de l'équilibre prolifération/différentiation cellulaire, d'une mise en place de mécanismes d'autonomie de production et de contrôle des signaux de prolifération endogènes, et d'une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance.

La tumorogénèse constitue le développement de la tumeur et elle est dépendante de tous les mécanismes décrits ci-dessus, ainsi que de la présence de cocarcinogènes, de la sensibilité et la capacité des cellules environnantes à être entrainées dans le cycle cellulaire et de la présence d'un microenvironnement stromal permissif.

La prolifération non contrôlée de ces cellules favorise l'accumulation de mutations supplémentaires comme l'activation d'autres oncogène ou la suppression d'autres gènes supresseurs de tumeurs. Cette prolifération favorise aussi l'acquisition de compétences de survie sans connections intercellulaires (formation de molécules integrin-like) et sans adhésion à la matrice extracellulaire (prolifération cadhérine-indépendante). Enfin en proliférant à ce rythme, la chromatine nucléaire se relâche et cela facilite l'expression de gènes responsable de la production de protéines permettant d'infiltrer le tissu conjonctif adjacent. Ces phénomènes d'invasion microscopique de la membrane basale fait passer la tumeur d'un état *in situ* à un état invasif et font état d'une tumeur en phase de progression.

La croissance tumorale au-delà de la membrane basale ne peut cependant pas se faire sans des modifications du milieu stromal (mécanismes de desmoplasie) et des interactions entre le stroma et les cellules transformées.

Les modifications du milieu stromal sont d'abord liées au détournement des ressources du tissu afin d'approvisionner la tumeur en oxygène et nutriments. Pour cela, les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance angiogéniques (l'angiopoïétine 2 par exemple), des protéases et des héparinases pour déstabiliser les capillaires pré-existants, faire migrer les cellules endothéliales afin de former des néo-vaisseaux au sein de la tumeur. Le milieu stromal subit aussi des modifications dans la structure de la matrice extracellulaire et l'organisation du tissu conjonctif adjacent. Les cellules tumorales sécrètent de nombreuses protéases comme les sérines protéases telles que l'activateur du plasminogène (UPa) et les métalloprotéases (MMP2, MMP9) pour réarranger les fibres de collagènes, de fibronectine, et de laminine, et rendre le milieu plus propice à leur migration vers les néo-vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Les communications entre le stroma et l'épithélium sont transmises par le biais de cytokines, ou de facteurs de croissance. Le Transforming Growth Factor (TGFβ), et le Fibroblast Growth Factor (FGF2, FGF7) interviennent dans les boucles auto ou paracrines intra-tissulaires du métabolisme des oestrogènes, ils participent à diriger et à contrôler la prolifération (ou promotion) des cellules. L'Insulin Growth Factor (IGF) a un effet double régulateur et promoteur selon qu'il est sécrété par les cellules stromales ou épithéliales. La Vitamine D participe dans les voies de signalisation de l'IGF. La transmission de messages est régulée par des enzymes impliquées dans la dégradation des oestrogènes et autres facteurs cytokiniques[51].

Des travaux récents exposent le rôle d'autres molécules présentes dans le micro-environnement stromal. Les phyto oestrogènes [52] possèdent des propriétés mimant les effets modulateurs des RH. Les xéno oestrogènes [53], les carcinogènes chimiques et les perturbateurs endocriniens[54] peuvent à traves leurs effets sur le génome stromal, les récepteurs tissulaires, et les enzymes de dégradation des oestrogènes stimuler le développement tumoral.

Les mécanismes de desmoplasie incluent les modifications du milieu stromal et du tissu conjonctif. Ils sont communs aux situations cliniques bénignes comme la cicatrisation d'une plaie ou malignes comme les changements structuraux dynamiques nécessaires lors de la prolifération anormale de cellules dans un espace clos.

Exemple du carcinome canalaire

Les cellules épithéliales glandulaires acquièrent plusieurs aberrations chromosomiques sporadiques telles que des LOH [May et al, 1995] ou l'activation de proto-oncogènes [Bièche et al 1997]. Ces modifications leur permettent d'entrer dans une phase de prolifération sans modifications cytoplasmiques visibles, étape appelée hyperplasie sans atypie. Les hyperplasies sont classifiées en légère, modérée et floride en fonction du nombre de couches cellulaires (respectivement 3-4, 5-6, et >6 couches). Les divisions cellulaires rapides font accumuler aux cellules des mutations et leur font développer des systèmes pour échapper aux contrôles cellulaires. Elles deviennent ainsi moins ressemblantes aux cellules glandulaires normales, c'est l'hyperplasie atypique [Fitzgibbons et al, 1998]. Ces dernières peuvent proliférer sans dépasser la membrane basale en s'organisant en amas jusqu'à occlusion des lumières canalaires. Ces lésions sont décrites par les anatomopathologistes comme le carcinome canalaire *in situ* ou CCIS.[55]

Les mécanismes de carcinogénèse et de tumorogénèse sont beaucoup moins étudiés dans le cadre des tumeurs lobulaires.

2.2 Prise en charge diagnostique

2.2.1 Localisation clinique de la tumeur

Le sein gauche est plus volumineux que le sein droit chez une majorité de femmes ce qui explique que le sein gauche soit plus souvent atteint que le sein droit. De la même manière, le

quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint parce que la plus grande partie de la glande mammaire (et notamment son prolongement axillaire) se situe dans le quadrant supéro-externe. Viennent ensuite par ordre de fréquence la partie centrale du sein, le quadrant supéro-interne du sein, et enfin les quadrants inférieurs.

2.2.2 Examens complémentaires

La mammographie

La mammographie est l'examen de référence des lésions du sein, il est utilisé dans le dépistage, la prise en charge initiale et la surveillance des cancers du sein.

La mammographie est effectuée sur les deux seins lors de la même consultation, elle comprend deux incidences par sein, l'incidence de face (aussi appelée incidence de profil) et celle oblique externe. Sur une mammographie de bonne qualité, les deux seins sont sensiblement de la même taille, l'ombre du muscle pectoral apparaît et délimite la glande mammaire dans le plan supérieur. La mammographie permet de caractériser la tumeur en précisant son aspect radiologique, son diamètre, la présence de calcifications et de détecter d'autres anomalies homo ou controlatérales.

L'American College of Radiology (ACR) a crée une classification de référence dans l'interprétation des lésions mammaires suspectes. Elle regroupe les lésions en cinq types :

-ACR1 : aucune lésion n'est détectée et la mammographie est normale

-ACR2 : les lésions détectées sont bénignes

-ACR3 : les lésions sont bénignes en dehors de tout facteur de risque de cancer du sein. La conduite à tenir ultérieure sur le plan clinique et radiologique doit être précisée.

-ACR4 : les lésions sont de nature indéterminée ou suspecte, elles sont biopsiées le plus souvent.

-ACR5 : les lésions sont de nature très suspecte et elles doivent être biopsiées.

La classification en ACR 0 concernent des lésions en attente de prélèvement histologique, et celle en ACR6 concernent des lésions où la biopsie s'est révélée positive.

Pour étendre l'utilisation de cette classification à tous les examens mammaires, une autre classification a été développé par le même collège d'experts, la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting System and Data System). Il comprend 6 catégories allant du Bi-RADS 0 au BiRADS6 qui se superposent aux regroupements en ACR (de l'ACR 0 à ACR6).

L'échographie mammaire bilatérale

L'échographie est la technique complémentaire de la mammographie dans la précision des caractéristiques tumorales. Elle permet en plus de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects. Elle est très utile lorsque la mammographie donne des résultats faux négatifs ou lorsque la densité mammaire est telle qu'elle perturbe l'interprétation mammographique des lésions potentiellement classables ACR3 ou ACR4. Elle sert aussi lors du diagnostic positif en permettant une biopsie sous contrôle de la vue, un ciblage de la tumeur ou des micro-calcifications avec une plus grande précision [56, 57].

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention qui permet de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses et de détecter les récidives à un stade plus précoce. Il permet aussi d'orienter la décision de chirurgie initiale en statuant sur la présence de lésions multifocales ou multicentriques, la présence de lésions controlatérales ou d'atteintes ganglionnaires diffuses. Enfin, l'IRM mammaire permet d'avoir une image de référence de la tumeur initiale et d'évaluer la réponse clinique à la chimiothérapie néo-adjuvante pour orienter la décision sur le type de chirurgie secondaire. Il n'est cependant pas demandé dans les stratégies de dépistage ou de débrouillage du fait d'un d'une spécificité proche de celle de l'imagerie conventionnelle et de ce fait d'un fort nombre de résultats faux positif s'il n'est pas utilisé sur une population ciblée.

Les techniques de prélèvement

Il existe différentes techniques pour biopsier une lésion mammaire suspecte. Le matériel de biopsie présente des mécanismes divers (pistolet, aiguilles,..), de plus ou moins gros calibre (de 14 à 8 Gauge), plus ou moins assisté par une aspiration d'air ou de vide. Il permet de prélever des fragments micro-biopsiques ou macro-biopsiques en préservant plus ou moins bien la structure du tissu glandulaire selon le type de lésions. Les lésions cancéreuses de type masse sont plus souvent détectées positives avec un système de micro-biopsie au pistolet 14G et les lésions de type micro-calcifications sont plus souvent détectées positives avec un système de macro-biopsie avec aspiration. Pour toutes les procédures, il est fortement recommandé de faire plusieurs biopsies contigües, et il est conseillé de travailler sous contrôle échographique en adaptant le type de biopsie à la taille de la lésion radiologique. [58, 59].

Les deux techniques laissent un repère radiologique dans les cas où toute la tumeur visible radiologiquement est emportée par la biopsie. Ce repère permettra au chirurgien de localiser la zone atteinte.

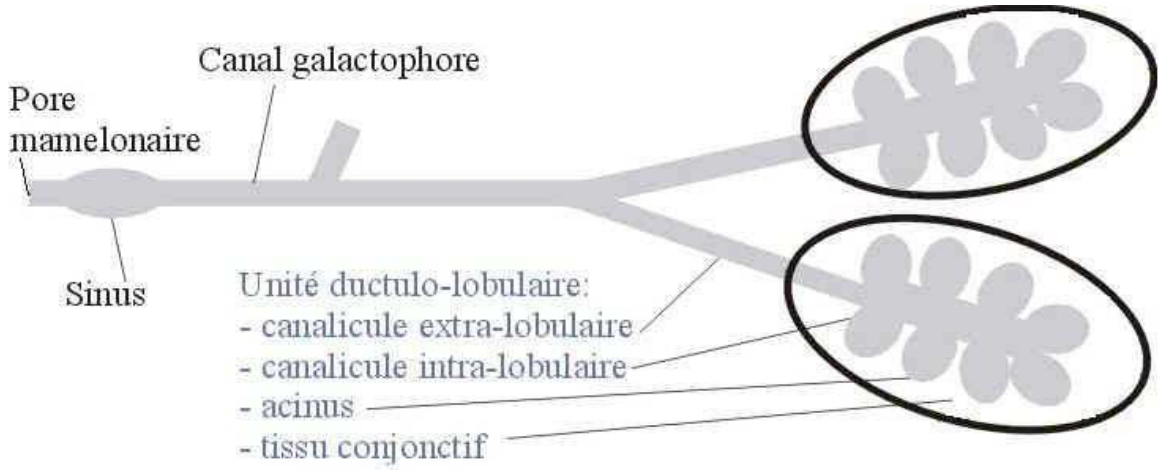
2.2.3 Anatomopathologie

2.2.3.1 Rappels anatomiques et histologiques

Anatomie

Le sein est constitué d'un mamelon, d'une aréole, d'un tissu cutanéo-graisseux et ligamentaire (les ligaments de Cooper) qui recouvre la glande mammaire. L'aréole est un disque de peau pigmentée contenant des poils, des glandes sudoripares et sébacées et des glandes mammaires accessoires. Le mamelon est une sur-élevure centrale où débouchent les quinze canaux galactophores des unités de la glande mammaire.

La glande mammaire est constituée d'environ quinze unités indépendantes, les lobes mammaires. Ces lobes sont divisés en lobules par des cloisons conjonctives. Chaque lobe comporte un galactophore terminal (ou conduit lactifère) qui se termine sur un sinus lactifère s'abouchant au niveau d'un pore du mamelon. Ce canal unique se divise en galactophores de différents calibres, les galactophores principaux de premier ordre (ou inter lobaires), les galactophores de deuxième ordre (ou inter-lobulaires) et les galactophores de troisième ordre (extra et intra-lobulaires). Ces galactophores de troisième ordre se résolvent en une série de tubules se terminant en cul-de-sac qui donnent les acini ou unité terminale ductulo-lobulaire. Tous les galactophores subissent des modifications suivant la période du cycle sous l'influence des hormones ovariennes, pendant la grossesse et surtout pendant la lactation sous l'influence de la progestérone et de la prolactine.



Graphique 4 : Ramifications d'un canal galactophorique terminal

http://membres.multimania.fr/pow1/Cancer/sein.htm

Histologie

La glande mammaire est formée d'une part de tubes glandulaires ou galactophores, bordés d'une double couche cellulaire une couche interne de cellules épithéliales cylindriques (les cellules luminales) et une couche externe de cellules pavimenteuse unistratitifiée (les cellules myoépithéliales). Le tout est entouré de la membrane basale. D'autre part, la glande mammaire est formée de tissu conjonctif. Ce tissu conjonctif se différencie au moment de la puberté en deux parties, le tissu interstitiel banal qui constitue le support des lobes et comporte de nombreuses cellules adipeuses, immunitaires, et des fibrocytes et le tissu conjonctif lâche ou tissu palléal (encore appelé stroma) qui comporte des fibres de collagène, de réticuline et d'élastine, des protéoglycanes, et une substance amorphe à la fois élastique et résistante.

La plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) est tapissée par un épiderme plus ou moins pigmenté. Le derme sous-jacent à la PAM comporte des annexes cutanées, un réseau lymphatique bien développé et de nombreux faisceaux musculaires lisses. Il est en contact direct avec le tissu conjonctif de la glande mammaire.

2.2.3.2 Les différents types

Dans plus de 95% des cas, les tumeurs malignes du sein se développent à partir des cellules épithéliales glandulaires et sont donc appelées des adénocarcinomes (ou des carcinomes).

Les adénocarcinomes galactophoriques ou canalaires sont majoritaires et représentent 70 à 75% des carcinomes invasifs. Les adénocarcinomes lobulaires sont moins fréquents, entre 10 et 15% mais ils sont associés à un plus grand risque de lésion controlatérale métachrone ou synchrone et un plus grand risque de dissémination glandulaire (multicentricité). Environ 10 % des cas des carcinomes dérivent des cellules mucosécrétantes, tubuleuses, ou papillaires (les carcinomes mucineux, tubuleux, ou papillaire respectivement), des cellules lactifères (le carcinome apocrine) et elles ont en général un meilleur pronostic. Enfin, moins de 5% des carcinomes dérivent des cellules entourées de stroma lymphoïde et constitue le carcinome médullaire (entité relativement agressive). Il existe aussi des carcinomes beaucoup plus rares qui sont d'histologie intermédiaire entre deux autres types de carcinomes (les carcinomes métaplasiques).

Dans les moins de 5% des cas restants, les tumeurs malignes se développent soit à partir des cellules musculaires lisses, du tissu conjonctif ou des vaisseaux sanguins donnant des myosarcomes, des fibrosarcomes ou des angiosarcomes, soit de l'épithélium stratifié dermique donnant des carcinomes épidermoïdes, soit encore des cellules du système immunitaire locales donnant des lymphomes.

2.2.3.3 Grades et Scores

Le Grade histologique de différenciation de l'UICC

La classification de l'Union Internationale de Contrôle du Cancer (UICC) a établi un code de description histologique d'une tumeur associé à son degré de malignité en fonction de sa ressemblance avec le tissu d'origine. Ce code a une signification pronostique et comprend :

-Grade 1 : Bien différencié ou de bas grade

-Grade 2 : Moyennement différencié ou de grade intermédiaire

-Grade 3 : Peu différencié ou de haut grade

-Grade 4 : Indifférencié

Les autres grades concernent les tumeurs hématopoïétiques primaires et secondaires.

Le chiffre 9 est parfois utilisé lorsque le grade histologique n'est pas précisé.

Le Score histopronostiques de Scarff, Bloom and Richardson

Le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) a été conçu spécifiquement pour les tumeurs du sein. Il est composé de trois éléments :

- le nombre de mitoses par champ microscopique considéré comme un facteur prédictif de la réponse au traitement adjuvant,
- le degré de différentiation de la tumeur avec une classification proche de celle de l'UICC, et
- l'anisonucléose détaillant la morphologie et la taille des noyaux.

Ce score a été modifié par les travaux d'Elston et Ellis pour donner les critères de Nottingham et le score modifié (MSBR). Les classifications de SBR/MSBR sont présentées en détail en annexe.

Le Score de Sataloff et de Chevallier

Le score de Sataloff et de Chevallier est un score histologique établi sur la pièce opératoire pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. Il comprend un sous score pour la tumeur primaire avec une classification en

-TA : effet thérapeutique total ou presque

-TB : effet thérapeutique supérieur à 50%

-TC : effet thérapeutique inférieur à 50%

-TD : peu ou pas d'effet thérapeutique

et un autre sous score pour les ganglions axillaires avec une classification en

-NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle

-NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique

-NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente

-ND : pas d effet thérapeutique visible, métastase toujours présente et viable

Le score PEV

Le score PEV est un score d'évolutivité clinique institué par le centre Gustave Roussy en 1969. Il est défini par 4 stades de « Poussées éVolutives » ou PeV :

-PeV 0 : une absence de modification récente de la taille tumorale

-PeV 1 : un doublement du volume tumoral en moins de 6 mois

-PeV 2 : des signes inflammatoires limités au voisinage de la tumeur

-PeV 3 : un aspect de mastite carinomateuse

2.2.3.4 Marqueurs

Les Récepteurs Hormonaux (RH) appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires et fonctionnement comme des facteurs de transcription. Ils modulent l'expression de gènes codant pour des fonctions cellulaires précises en réponse à la stimulation hormonale dans l'ensemble de l'organisme et dans les tissus hormono-sensibles en particulier. La présence de RH mammaires a été décrite dès le début des années 1970, ils étaient initialement détectés dans le but de sélectionner les candidates susceptibles de répondre à un traitement hormonal de castration. Les études de survie des années 1980 ont démontré la valeur pronostique des dosages des RH [60].

Les récepteurs hormonaux aux oestrogènes (RE)

Mécanisme d'action

Les Récepteurs aux oestrogènes (RE) ne peuvent recevoir que certains ligands tels que les oestrogènes ou les molécules à potentiel oestrogénique comme le Tamoxifène®, et les phyto oestrogènes de l'alimentation. Lorsqu'un ligand agoniste ou antagoniste traverse la cellule et s'installe sur le RE, ce dernier est activé par phosphorylation et peut interagir avec des facteurs coactivateurs ou corépresseurs (comme le BRCA), ce qui explique d'une part que les oestrogènes peuvent avoir autant d'effet que les anti-oestrogènes, et d'autre part que les réponses à un même signal peuvent être diamétralement opposées et enfin que la réponse au signal est sélective et tissu spécifique, dépendante de l'âge, du sexe, ou de la période de la vie. D'autres mécanismes d'activation de ces RE ont été décrits et ils sont tous liés à une activation directe du RE sans que la présence du ligand ou des autres facteurs ne soit nécessaire. C'est le mécanisme d'action de la protéine Her2 par exemple.

Le RE entraîne donc une série de modifications de la structure de l'ADN en déroulant plus ou moins la chromatine. Il en découle l'expression de gènes hormono-sensibles impliqués dans l'organisation, la différentiation et la croissance des unités ductolo-bulaires glandulaires, et dans la communication avec la matrice extracellulaire et le tissu stromal. [61]

Dosage

Pour mesurer le niveau d'expression des RE, les anatomopathologistes utilisent une technique de dosage immuno-enzymatique sur échantillons frais ou sur lames histologiques avec des anticorps anti-récepteurs RE très spécifiques. En France les tests sont pratiqués sur lames avec une méthode d'immuno-histochimie indirecte couplée à une réaction enzymatique colorée.

Les récepteurs hormonaux à la progestérone (RP)

Mécanisme d'action

Le mécanisme de fonctionnement des RP sont similaires à ceux décrits pour les RE.

Comme les oestrogénes, la progestérone et les progestatifs activent les RP, leur permet une interaction avec des facteurs activateurs ou répresseurs, des cytokines cellulaires ou des facteurs de croissance. Cette interaction se traduit par une réponse de prolifération ou d'involution épithéliale dépendante de la période gynécologique, et du contexte d'imprégnation en oestrogène et progestérone. Cependant et contrairement à l'œstrogène, les actions physiologiques de la progestérone restent controversées. D'après les experts, elles sont plus complexes du fait de l'action différentielle de la progestérone selon le degré de différentiation du tissu mammaire, selon le type de compartiment (glandulaire ou stromal), selon l'isoforme du RP dans le complexe Récepteur/Ligand, selon le type cellulaire (canalaire ou lobulaire), et selon la présence ou l'absence et le taux d'œstrogènes localement.

Dans le cadre de la ménopause par exemple, la stimulation par la progestérone conduit à au moins deux réponses possibles pour les cellules RP+, l'une directe, et l'autre plus indirecte et probablement efficace grâce aux interactions progestérone / cytokines / facteurs de croissance. Les cellules RP- adjacentes sont aussi voire plus sensibles que les cellules RP+ aux signaux prolifératifs indirects (ou paracrines). Etant donné que la distribution des cellules à RP est plus inhomogène en post pubertaire et qu'il existe un plus grand nombre de cellules RP- dans la glande mammaire adulte, la progestérone peut donc présenter des effets prolifératifs plus marqués chez la femme plus âgée [62].

Dosage

Les mêmes techniques immuno-enzymatiques indirectes sont utilisées pour les RP

Avant 2005, un marquage de moins de 20% de RP pouvait être considéré comme non significatif, la patiente était donc considérée comme RP - et non traitée.

De nos jours, la valeur seuil de positivité des RH est de 10%, mais plusieurs études récentes ont monté l'intérêt de considérer comme positif tout résultat où au moins 1% des cellules sont marquées [63, 64].

Le Her2 / C-erbB-2/ Neu (équivalent de Her2 chez les rongeurs)

Découverte et Mécanisme d'action

Entre 1984 et 1987, l'équipe de King et al décrit la présence d'une séquence d'ADN, d'un transcrit et d'une protéine très similaire à ceux de l'avian ERythroBlastosis oncogene B (gene du Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)) dans une lignée cellulaire de carcinome mammaire, ils nomment le gène ERBB2 et ils en caractérisent les propriétés. L'oncogène ERB-B2 code pour une glycoprotéine de 185 kDa appelée p185 ou ErbB2 ou Human Epidermal growth Receptor 2 (Her2). La protéine Her2, appartient à la famille des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase comme la protéine ErbB1 (ou Her1 et plus connue sous le nom de EGFR), ErbB3/Her3 et ErbB4/Her4. Lorsqu'un ligand se couple à Her1, Her3 ouHer4, il s'opère une hétéro-dimérisation avec l'un des monomères, une autophosphorylation et une transduction du signal de prolifération et d'anti-apoptose par les cascades de signalisation des Phosphatidyl Inositol 3-Kinases (ou PI3K), des Mitogen Activated Protein-Kinase Kinases (ou MAPK-K), et des Phospholipase Cγ (ou PLCγ). Her2 ne peut pas recevoir le ligand mais il est le partenaire préférentiel pour l'hétérodimérisation ainsi que le monomère le plus efficace dans la transduction du signal [64]

Dans le cancer du sein, le Dr Dennis Slamon découvre qu'il existe une amplification génique de l'oncogène ERB-B2 favorisant la production de la protéine Her2 en grand nombre (jusqu'à 1.5 million copies alors que une cellule mammaire normale ne compte que 20000 exemplaires de Her2). Cette surexpression avantage l'hétérodimérisation avec Her2 et sature les systèmes d'inactivation des récepteurs à tyrosine kinase. Les cellules cancéreuses peuvent ainsi se diviser en échappant à tout contrôle [65, 66]. La surexpression de Her2 est donc un indicateur de mauvais pronostic. Les tumeurs exprimant Her2 sont plus agressives, elles sont moins sensibles aux chimiothérapies contenant du cyclophosphamide/methotrexate/5'FluoroUracile [67], et plus sensibles aux anthracyclines et taxanes [65] donnant ainsi à Her2 une valeur prédictive indiscutable de la réponse au traitement[68]. La présence de Her 2 expose aussi à un risque accru de métastases [69] ainsi qu'à une survie globale plus médiocre avec un taux de mortalité deux fois plus élevé que les tumeurs Her2-[70]

Dosage

Pour détecter la protéine Her 2 dans les tissus, plusieurs méthodes existent sans que les experts ne soient arrivés à un consensus sur la méthode à adopter pour la prise de décision clinique. Celles qui sont utilisées en France sont les tests immunohistochimiques (IHC) avec détection

indirecte par des anticorps de lapin (clones CB11, 4B5,…) dirigés contre Her2. Lorsque le résultat de l'IHC ne permet pas une détermination franche du statut Her2, le marquage est vérifié par une technique plus standardisée de cytogénétique, la Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) [71]

Etant spécifique du tissu mammaire, cette surexpression de Her2 a été utilisée par de nombreux chercheurs (de Genentech) pour développer un anticorps monoclonal (le rhuMAb-Her2, trastuzumab, Herceptin®) qui en se combinant à Her2 entraîne une dégradation rapide du monomère de la surface cellulaire et réduit son potentiel oncogénique [64]. Les travaux du Dr Slamon et al sur les effets létaux significatifs de cet anticorps sur les lignées mammaires en culture sont à l'origine de l'utilisation de l'anticorps dans les essais cliniques. [Slamon et al 1987]. L'Herceptine® est d'abord utilisée dans les essais cliniques de patientes en situation métastatique en 1998 et il est démontré une prolongation de leur survie [70]. Son utilisation est généralisée aux cancers non métastatiques après une démonstration d'un bénéfice significatif en termes de survie sans progression dans trois essais cliniques américains entre 2003 et 2005 [Romond et al, Slamon et al 2005]. L'ajout du traitement Herceptine® aux autres chimiothérapies a réduit les risques de récidives de plus de 50% et transformé le pronostic vital de ces patientes Her2+ [69, 72, 73]
Un autre anticorps développé plus récemment, le lapatinib (Tyverb®) semble être aussi efficace dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Il agit comme un inhibiteur intracellulaire des tyrosines kinases du récepteur EGFR. Il est utilisé en association avec d'autre chimiothérapie de seconde intention.

Le Ki67 ou Détection par les clones Mib1, Mib5 et autres

Découverte et Mécanisme d'action

Le complexe Kiel University 67 (ou Ki67) a été décrit par l'équipe du Dr Gerges au début des années 1980 comme une protéine non histone présente dans le nucléole des lignées cellulaires dérivées du lymphome de Hodgkin. Cette protéine participe à la synthèse des ARN ribosomiques mais sa fonction exacte n'est pas encore connue. Elle est retrouvée dans le tissu glandulaire mammaire à des niveaux très faibles physiologiquement, et son expression est stimulée dans les lesions précancéreuses ainsi que dans la plupart des 21 types de carcinomes invasifs.
Le complexe antigénique Ki67 est faiblement présent à travers les phases G1 et S du cycle cellulaire, atteint une concentration maximale lors de la mitose, et sa concentration chute dès

l'anaphase. Il constitue ainsi avec l'index mitotique, un marqueur fort de la prolifération cellulaire[74].

Dosage

Pour détecter le complexe Ki67, plusieurs méthodes d'IHC sont utilisées, la plus couramment décrite étant l'utilisation d'une détection par anticorps primaires de type anticorps monoclonaux Mindbomb 1,2,…. (Mib1/Mib5/…).

2.2.4 Bilan d'extension

Les éléments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques sont colligés par le médecin spécialiste avec l'objectif de déterminer le risque d'extension tumorale à distance.
Les métastases les plus fréquentes du cancer du sein se trouvant dans les os courts, le parenchyme pulmonaire, et le cerveau, les examens proposés selon les recommandations de l'Haute Autorité de Santé (HAS) sont donc ciblées sur ces organes.

Pour détecter des métastases osseuses, la patiente peut bénéficier d'une scintigraphie corps entier. C'est une technique d'imagerie médicale où des biphosphonates couplés au technétium^{99} sont injectés à la patiente. Une gamma caméra couplée à un système d'imagerie détecte la radioactivité émise dans les os, radioactivité particulièrement plus concentrée dans les zones osseuses où le renouvellement/remodelage osseux ou une réaction inflammatoire sont activés.

Pour détecter des métastases parenchymateuses, la patiente peut bénéficier soit d'une radiographie pulmonaire et d'une échographie abdominale soit d'une tomodensitométrie (TDM) ou Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) avec injection de produit de contraste. Ce dernier examen est beaucoup plus sensible et spécifique dans la détection de petites métastases en plus d'avoir l'avantage d'être numérisé et utilisé pour des comparaisons ultérieures. Il est largement supérieur aux deux autres examens et devrait les remplacer à terme.

Pour détecter des métastases cérébrales, l'examen de référence est l'IRM cérébrale sans puis avec injection de gadolinium. Il permet non seulement de bien visualiser les lésions présentes mais aussi de différencier les lésions tumorales des lésions infectieuses ou autres en fonction de la prise de contraste.

2.2.5 Classifications

2.2.5.1 Classification TNM / pTNM / ypTNM

Classification clinique TNM

Cette classification a été initialement développée par le chirurgien français Pierre Denoix de l'Institut Gustave Roussy dans les années 1950. Elle est construite autour de trois paramètres, la Tumeur primitive (T), la présence d'adénopathies ou N (pour lymphatic Nodes en anglais) et la présence de Métastases (M). Elle est actualisée tous les 5 à 10 ans et elle est répertoriée pour toutes les tumeurs dans des éditions de l'UICC 6ème édition. Le résumé de cette classification donne pour le T, le T in situ ou Tis correspond à un CCIS ou un CLIS, le T1 comprend toutes les tumeurs de 2 centimètres (cm) ou moins, le T2 comprend les tumeurs de plus de 2cm mais de 5cm ou moins, le T3 correspond à des tumeurs de plus de 5cm, et le T4 correspond à des tumeurs qui touchent un organe à distance quelque soit sa taille. Pour le N, le N1 comprend la présence de ganglions lymphatiques axillaires, le N2 comprend la présence de ganglions mammaires internes, et le N3 correspond à la présence de ganglions lymphatiques sus ou sous claviculaires. Pour le M, le M1 correspond à une tumeur avancée à distance quelque soit le site des métastases.

Classification histopathologique pTNM

Les catégories pT de la tumeur primitive correspondent aux catégories T. La taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur en limite d'exérèse et la caractérisation du pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique. Les catégories pN de la tumeur primitive correspondent aux catégories N. Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micro-métastases. La classification histopathologique exige une dissection jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral et la résection des tous les ganglions axillaires inférieurs (du niveau I). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pNx. Les différentes classifications TNM / pTNM sont détaillées en annexe.

Classification histopathologique ypTNM

Elle correspond à la même classification que la précédente à l'exception qu'elle est utilisée pour les tumeurs qui ont subi un traitement néo-adjuvant avant le traitement chirurgical. Cette

classification est souvent complétée par le score de réponse histologique au traitement de Sataloff et Chevalier.

La classification R

Elle juge de la présence résiduelle d'un reliquat tumoral après traitement chirurgical. Elle comprend :

-le Rx où l'on ne peut apprécier le résidu tumoral,

-le R0 où il n'y a pas de reliquat tumoral,

-le R1 où l'on soupçonne la présence d'un reliquat tumoral microscopique et

-le R2 où l'on sait que les marges chirurgicales ne passent pas in sano.

2.2.5.2 Classification par stade

La classification par TNM est souvent regroupée en stades par les cliniciens.

Le stade 0 et le stade I comprennent respectivement les Tis et les T1 à condition d'être N0 M0 (en incluant les micro-invasions).

Le stade IIA comprend les T0 et les T1 N1 M0 et les T2 N0 M0.

Le stade IIB comprend les T2 N1 M0 et les T3 N0 M0

Le stade IIIA comprend tous les T0, T1, T2, T3, qui sont N1 et N2 mais M0.

Le stade IIIB comprend les T4 qui sont N0, N1, N2 mais M0.

Le stade IIIC comprend toues les T0, T1, T2, T3, T4 qui sont N3 et M0

Le stade IV comprend toutes les tumeurs M1.

2.2.5.3 Cas particulier : le cancer inflammatoire

Epidémiologie

Le cancer inflammatoire représente environ 5% des cancers du sein dans les pays occidentaux. L'âge moyen de diagnostic varie selon les pays mais il survient le plus souvent une dizaine d'années avant les cancers nodulaires soit entre 45 et 55 ans. La proportion des femmes de moins de 50 ans atteintes de ce cancer était en augmentation entre 1975 et 1990 [75-77]. Il n'existe pas

de systèmes de classification reconnus et utilisés par toutes les équipes pour ces tumeurs. Toutes s'accordent cependant pour inclure toutes les formes plus ou moins avancées de mastite carcinomateuse (avec les signes inflammatoires locaux de rougeur, de chaleur, d'œdème et de volume) et sans les signes généraux infectieux. Il constitue la forme la plus agressive des cancers du sein du fait de sa rapidité d'évolution, de l'état étendu localement, de son pouvoir invasif des tissus conjonctifs sous jacents et de la fréquence de la présence de métastases lors de la prise en charge initiale. Il présente un taux de récidive locorégional plus élevé que pour les tumeurs nodulaires et un taux de survie globale inférieur à 50% dans toutes les séries [78-83].

Prise en charge initiale

Le cancer inflammatoire ne présente que très rarement un nodule sous jacent ou des calcifications. Il est donc difficilement évalué par la mammographie et c'est pour cela que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) doit avoir une place privilégiée. Tous les types histologiques sont représentés et il est plus souvent décrit des tumeurs peu différentiées, de haut grade histopronostique, sans récepteurs hormonaux, et avec des marqueurs de mauvais pronostic (Her2, p53, Endothelial Growth Factor Receptor (EGFR),...).

2.3 Prise en charge thérapeutique

2.3.1 Séquence de traitement pour les cancers non métastatiques

Le traitement initial du cancer du sein non métastatique repose en première intention sur la chirurgie même s'il existe des indications de chimiothérapie néo-adjuvante dans les cas de cancers inflammatoires ou dans le cas des cancers nodulaire de grande taille.

Les cancers opérable d'emblée

Lorsque le cancer est de petite taille, unicentrique, et sans lésions in situ diffuses associées, la patiente peut bénéficier d'une chirurgie conservatrice ou mastectomie partielle. Les différentes techniques de mastectomies partielles comprennent toutes les exérèses partielles de la glande mammaire et leurs indications diffèrent selon la localisation de la tumeur et le rapport volume tumoral/volume mammaire. Ces mastectomies partielles sont associées soit à une technique du ganglion sentinelle soit à un curage ganglionnaire et cela en fonction du stade T de la tumeur et du statut ganglionnaire clinique/radiologique. La recherche du ganglion sentinelle peut être suivie d'une évaluation extemporanée anatomopathologique du ganglion et se convertir en un curage axillaire en cas de forte suspicion d'envahissement métastatique ganglionnaire.

Les cancers de plus grande taille

Lorsque le cancer est de plus grande taille ou que le volume mammaire ne permet pas d'obtenir un résultat de chirurgie partielle satisfaisant, les chirurgiens peuvent proposer une mastectomie totale. Il existe plusieurs formes de mastectomies totales, celles emportant toute la glande mammaire, toute l'enveloppe cutanée, ainsi que la PAM, connue sous le terme d'intervention selon la technique de Patey, celles emportant toute la glande mammaire sans l'enveloppe cutanée ni la PAM et celles emportant toute la glande mammaire avec la PAM sans toucher à l'enveloppe cutanée. Ces mastectomies sont le plus souvent associées à un curage axillaire (sauf si elles sont réalisées pour des raisons de lésions de carcinome *in situ* ou pré néoplasiques diffuses) [84]

Il peut dans certaines conditions être proposé à la patiente une chimiothérapie néo-adjuvante du même type que celle proposée lors d'un cancer inflammatoire avec pour objectif de diminuer le volume tumoral et de s'orienter vers une chirurgie partielle dans un second temps.

Les cancers inflammatoires

Pour les cancers inflammatoires, il est réalisé une chimiothérapie néo-adjuvante. Il n'existe pas de consensus sur le meilleur traitement d'induction a adopter. Plusieurs combinaisons de chimiothérapies comprenant des anthracyclines et des taxanes sont associes a des taux de réponse clinique et des taux globale a 5 ans les plus satisfaisants [75, 80]. Le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante le plus souvent utilise dans nos centres réunionnais comprend 4 cures d'Epirubicine-Endoxan® et 4 cures de Taxotere®. Devant le risque de récidive homolatérale et le plus mauvais pronostic lié au cancer inflammatoire, il est le plus souvent proposé à la suite de la chimiothérapie, une mastectomie totale ainsi qu'un curage axillaire, même si la chirurgie partielle est possible après évaluation IRM.

Le traitement adjuvant

Il est fonction des critères pronostiques anatomopathologiques recueillis en post-interventionnel (taille de la tumeur, statut des recoupes chirurgicales, score SBR/MSBR de la tumeur, statut hormonal (RO-,RP-), surexpression Her 2) et de critères d'envahissement ganglionnaire. En fonction de ces critères, il comprendra une radiothérapie seule ou une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

Les principaux protocoles de chimiothérapie pratiqués en adjuvant de la chirurgie sont :
-6 cures de FEC 100 (5'FluoroUracile + Farmorubicine + Cyclophosphamide ou Endoxan®)
-3 cures de FEC 100 suivies de 3 cures de Taxotère® administrées selon le schéma de l'étude PACS 01 [Roché, et al 2004] ou
-4 ou 6 cures de Taxotère® Endoxan® ou de CMF (Endoxan® + Methotrexate + 5'Fluoro Uracile)

La radiothérapie est réalisée soit directement après la chirurgie soit après la chimiothérapie adjuvante. Cette radiothérapie est ciblée sur toute la zone de glande mammaire, la paroi thoracique, les chaînes ganglionnaires axillaires et/ou mammaires internes et elle comprend en général une dose de 50 grays (Gy) et un « boost » de 15 Gy sur le lit tumoral.

Pour les tumeurs exprimant le Her2: l'Herceptin®

Lorsque sur la pièce opératoire les tests sont en faveur d'une surexpression de Her2, il est proposé à la patiente un traitement par Herceptin®. L'Herceptin® est de plus en plus souvent débutée en association avec la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. L'Herceptine® est administrée selon un protocole temporaire de traitement mis en place par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2005. Le traitement consiste en une perfusion intraveineuse de Herceptin® toutes les trois semaines pendant un an. Le protocole national PHARE étudie la possibilité de réduire ce traitement de 6 mois.

Pour les tumeurs exprimant des Récepteurs Hormonaux (RH) : l'hormonothérapie

L'hormonothérapie a été le premier traitement médical du cancer du sein développé au fur et à mesure des découvertes sur les récepteurs hormonaux, et sur les effets des oestrogènes et des antioestrogènes. Le traitement agit soit en modifiant la réponse liée à la sécrétion d'hormones soit en bloquant leur action, entravant dans les deux cas la prolifération des cellules tumorales hormono-dépendantes. Différentes molécules mises sur le marché depuis plus de 25 années sont encore utilisées aujourd'hui.

Le Tamoxifène® est un modulateur de la réponse de récepteurs aux oestrogènes (ou SERM), il est dérivé du diéthylstilbestrol, et son efficacité dans la diminution du nombre de récidives de cancer du sein ainsi que dans l'amélioration de la survie a été largement démontrée. Il est en général bien toléré par les patientes mais peut être à l'origine d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement (thromboses veineuses centrales profondes et superficielles, embolies

pulmonaires, polypes glandulokystiques pouvant dégénérer en adénocarcinome par un effet oestrogène-like). Les inhibiteurs de l'aromatase agissent en bloquant la synthèse de 90% de l'oestradiol, et en limitant le taux d'oestrogènes circulants et intratumoraux. Différentes molécules ont été développées et testées, celles de troisième génération comme l'anastrozole ou Arimidex®, le létrozole ou Femara®, l'exémestane ou Aromasine® sont les plus couramment prescrites.

Pour les patientes porteuses de RH, la dernière phase du traitement initial du cancer du sein consiste en la prescription pour 5 ans ou plus d'un traitement hormonal par Tamoxifène® si la patiente n'est pas ménopausée ou de type anti-aromatase lorsque la patiente est ménopausée [85] (supériorité en terme de survie des inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène chez la femme ménopausée [86]). Le traitement hormonal peut être proposé de manière séquentielle - Tamoxifène puis anti aromatase- lorsque la ménopause survient pendant le traitement ou la surveillance [Debled, 2005 ; Mauriac, 2007],

Ce blocage des RH peut être associé à une castration ovarienne chez la femme non ménopausée mais aucun standard n'est établi dans ce sens [85]. Plusieurs méthodes existent, la castration médicale par un traitement par des analogues de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) et les castrations plus radicales chirurgicale ou radique.

2.3.2 Les cancers métastatiques

Pour toutes les tumeurs métastatiques d'emblée, le traitement consiste en un contrôle de la maladie qui fait appel à une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie. La stratégie dépend beaucoup de l'état général de la patiente, des co-morbidités, des organes touchés par les métastases et elle systématiquement validée en réunion de Concertation pluridisciplinaire (RCP). Les protocoles de chimiothérapie proposés sont différents de ceux utilisés en adjuvant.

La chimiothérapie

La chimiothérapie est proposée en première ligne de traitement si les métastases sont menaçantes pour une fonction noble, ou si la récidive survient sous hormonothérapie ou s'il existe une surexpression de Her2 [87]. Les chimiothérapies contenant une taxane sont associées à une meilleure survie sans progression et un meilleur taux de réponse [86] et à moins d'effets secondaires comparés à l'adriamycine[88]. Le docétaxel a une éfficacité supérieure au paclitaxel

et associé à la capécitabine, il et mieux toléré [89]. Il y est associé un anticorps monoclonal à visée anti-angiogénique dirigé contre le récepteur du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le bévacizumab (ou Avastin®) ou l'Herceptin® si la métastase est Her2+. En cas de poursuite évolutive de la maladie, le Taxol® peut être remplacé ou complété par un poison du fuseau, la vinorelbine (ou Navelbine®) ou par un agent intercalant, la Capécitabine (ou Xeloda®). D'autres protocoles de chimiothérapies palliatives comprenant du Méthotrexate et du 5'Fluoro-Uracile, de la mitomycine et de la vinblastine existent mais leur efficacité est inférieure à celle du docétaxel ou du paclitaxel. Ils sont donc proposés en seconde intention ou en cas d'évolution sous taxanes[90]. Enfin de nouvelles molécules conçues pour inactiver les tyrosines kinases des récepteurs Erb donnent des résultats prometteurs dans le cancer du sein, il s'agit de molécule comme le lapatinib (ou Tyverb®). Elles ne sont pas utilisées en première intention.

L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est proposée en première ligne de traitement lorsque la patiente présente des RH positifs sur la biopsie et que la maladie métastatique évolue lentement. Elle reste un traitement mieux toléré et qui a moins d'effets secondaires que la chimiothérapie. Le traitement est prescrit selon les mêmes modalités que lors du traitement adjuvant et il n'existe pas de données sur l'éventuelle supériorité d'un inhibiteur de l'aromatase particulier[86]. Il est associé à une castration si la patiente n'est pas ménopausée.

La radiothérapie

La radiothérapie consiste soit en une irradation de la glande mammaire atteinte pour limiter l'évolution locale, surtout proposée si un geste de mastectomie de propreté est effectué, soit en une irradiation antalgique (ou pallative) visant à soulager les symptômes induits par les métastases.

2.3.3 Complications

2.3.3.1 Complications initiales

Complications liées à la chimiothérapie

Toutes les chimiothérapies ont des effets secondaires sur les cellules à fort pouvoir mitotique. Ces effets sont d'ailleurs directement corrélés aux symptômes digestifs (mucites, nausées, vomissements, diarrhées), phanériens (rash, alopécie, onycholyse), médullaires et immunitaires

immédiats (cytopénies) des chimiothérapies. Ces chimiothérapies sont souvent prescrites sous le couvert d'une protection anti-émétique, et d'un corticoïde de synthèse pour atténuer les effets secondaires lytiques brutaux. Certains effets secondaires sont spécifiques aux molécules thérapeutiques utilisées : Anthracyclines et toxicité cardiaque, Docétaxel et altérations des fonctions d'épuration et une réaction allergique de type anaphylactique, Cyclophosphamide et cystites hémorragiques, Xeloda® et un syndrome main-pied/onycholyse, Avastin®et perforation digestives). L'Herceptin® est associée à des effets secondaires allergiques, une toxicité pulmonaire (infiltrats interstitiels, surcharge) et une altération de la fonction cardiaque. La Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) doit donc être surveillée tous les trimestres pendant le traitement, toute modification de la FEVG après le début du traitement entraîne son arrêt définitif et une FEVG inférieure à 50% contre-indique la prescription de ce traitement.

Complications liées à la radiothérapie

Les effets secondaires immédiats sont essentiellement locaux avec des radiodermites plus ou moins exsudatives régressant sous traitement cutané local.

La résistance au traitement

Les cellules tumorales sont dotées de caractéristiques d'instabilité génomique, de plasticité d'adaptation qui leur permettent de déployer des mécanismes de résistance au traitement plus ou moins rapidement. Dans la tumeur, certaines pompes à efflux actif peuvent être activées pour orienter le transfert transmembranaire et diminuer la concentration des drogues en dessous du seuil thérapeutique, certaines protéines aberrantes peuvent s'associer au site actif des drogues et les détourner de leur compartiment cible, certaines tubulines peuvent tolérer des mutations dans le site de liaison avec la drogue et fonctionner normalement, et enfin des récepteurs ou des enzymes peuvent être exprimées ou surexprimées pour faire face à une dégradation ou à un blocage induits par les drogues.

2.3.3.2 Complications à distance

De part leur action immunosuppresseur, toutes les chimiothérapies peuvent induire des cancers secondaires. Il s'agit le plus souvent de tumeurs hématopoïétiques ou médullaires de type leucémies aigües myéloïdes (LAM 2, 3, 4 selon la classification de FAB) avec des réarrangements géniques complexes. Ces tumeurs sont particulièrement résistantes aux traitements et sont associées à un pronostic très sombre. Les leucémies secondaires surviennent

plus fréquemment dans les deux à cinq ans après la fin du traitement initial. Les effets secondaires à plus long terme de la radiothérapie sont plus difficilement quantifiables, il s'agit de dysfonctionnements endocriniens ou organiques et de cancers radio-induits dans les zones touchées par la radiothérapie.

Complications liées à la reconstruction mammaire

Les complications sont liées aux différentes techniques de chirurgie reconstructrice, elles comprennent tous les risques liés au geste opératoire et ceux post opératoires.

Récidives loco régionales et à distance

La glande mammaire homolatérale restante présente des caractéristiques de tissu sensibilisé. En plus des effets secondaires des examens complémentaires et des traitements locaux, les caractéristiques inhérentes à la patiente et le contexte mutagène et micro-environnemental préexistant est propice au développement de nouvelles tumeurs. Le cancer du sein est décrit comme pouvant essaimer des cellules cancéreuses à distance. Les sites préférentiels de localisation de ces cellules sont le poumon, l'os et le cerveau.

Second cancers

Parce que les patientes qui ont un cancer du sein ont une perturbation du système de protection de leur ADN, elles ont de fait un risque plus élevé de mutations créant un terrain propice au développement d'autres cancers tels que les leucémies, les cancers du colon ou les sarcomes.

2.3.4 Evolution et Surveillance

2.3.4.1 Rythme de surveillance des cancers non métastatiques

Les patientes sont revues sur le plan clinique entre quatre et huit semaines après la fin de la radiothérapie pour évaluer la cicatrisation et l'état cutané local. Elles sont ensuite revues tous les trois à quatre mois lors de la première année, puis tous les six mois les deux à trois années suivantes et enfin tous les ans. Elles bénéficient d'une mammographie/échographie de contrôle entre six mois et un an après le diagnostic initial puis tous les ans. Cette mammographie est parfois accompagnée d'une IRM mammaire lorsque les clichés sont difficiles à interpréter. D'autres examens paracliniques comme les scintigraphies osseuses, les TDM TAP sont réalisés en présence de symptômes suspects et après évaluation clinique du risque métastatique mais aucun autre examen ne doit être prescrit dans la surveillance d'une patiente asymptomatique.

La surveillance des femmes à haut risque génétique ou familial est renforcée. Elle passe impérativement par un bilan oncogénétique avec une documentation du niveau de risque (en annexe). Le consensus international est de proposer une mammographie annuelle (couplée à l'échographie mammaire si besoin) et une IRM mammaire dès l'âge de 25-30 ans si une mutation est constatée ou après 30 ans. La mammographie annuelle chez ces femmes souvent très jeunes posent deux problèmes, celui de la sensibilité et donc de la fiabilité de l'examen du fait de la forte densité mammaire et celui de la dose d'irradiation a long terme du parenchyme mammaire et des conséquences sur l'instabilité génique déjà existante chez ces patientes à risque [91-94]. La patiente peut également opter pour une mastectomie prophylactique controlatérale ou bilatérale [95, 96].

2.3.4.2 Rythme de surveillance des cancers métastatiques

Les patientes sont suivies selon le rythme des lignes de chimiothérapies décidé en RCP puis tous les 3 à 4 mois lorsque la prise en charge ne comprend qu'une surveillance simple.
Elle est plus rapprochée dans le cadre d'une prise en charge palliative terminale et elle s'intègre dans une attitude multidisciplinaire en unité de soins palliatifs.

2.3.5 Prévention

2.3.5.1 Dépistage

L'objectif du dépistage d'un cancer est de permettre le diagnostic de la maladie à un stade précoce et curable. Pour certaines pathologies, il permet le diagnostic et le traitement de lésions précancéreuses et donc empêche l'apparition de la maladie. Il existe deux grands types de dépistage, le dépistage individuel dans le cadre d'une consultation médicale et le dépistage organisé dit « de masse » qui cible l'ensemble de la population à risque. Pour le cancer du sein, la méthode de dépistage de référence est la mammographie bilatérale selon deux incidences. Elle constitue un examen assez sensible (de 60 a 90% selon les études [97]) et assez spécifique (95% chez les plus de 50 ans [97])

Depuis 2003, l'American Cancer Society (ACS) prône l'intérêt d un dépistage organisé annuel à partir de 40 ans jusqu'à 55 ans [98]. En association avec l'examen clinique et l'échographie mammaire, la mammographie de dépistage est le moyen actuel le plus efficace pour dépister les tumeurs chez les femmes de moins de 50 ans. Ce dépistage organisé n'est pas proposé en France

ou en Europe avant l'âge de 50 ans parce qu'il est considéré que le gain sur la mortalité liée au cancer du sein obtenu n est pas suffisant (30% pour les femmes de 50 à 74 ans contre 13 % pour les femmes de 40 à 49 ans en cas de dépistage tous les deux ans et 19 % en cas de dépistage annuel)[57, 92, 99, 100]. En France, le dépistage organisé par mammographie a été généralisé à l'ensemble du territoire métropolitain en 2004. Il consiste à pratiquer tous les deux ans et chez toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans une mammographie bilatérale selon deux incidence accompagnée d'un examen clinique. En cas de négativité de la première lecture en cabinet de radiologie (ACR1 ou 2) une seconde lecture est centralisée en centre de gestion est réalisée. Les femmes éligibles à ce dépistage sont invitées par le centre de gestion, il est pris en charge à 100% par la sécurité sociale.

2.3.5.2 La consultation d'oncogénétique

Elle est proposée lorsque l'on suspecte chez une patiente un risque supérieur au risque chez une patiente dite « normale ». La consultation consiste en une enquête génétique et l'établissement d'un arbre généalogique. Certains tests ou logiciels peuvent aider à quantifier ou à catégoriser le risque des patientes. Tous les avantages, les inconvénients ainsi que les conséquences liés aux tests génétiques sont expliqués à la patiente avant recueil de son consentement. Les tests génétiques ciblent la recherche de mutations du BRCA1 ou BRCA2, du p53 ou du PTEN et ils sont éffectués à l'Institut Paoli Calmette à Marseille. Les résultats reviennent souvent dans un délai de un an[101-103].

3 La Réunion - Les spécificités locales

3.1 Géographie et démographie

La Réunion est située dans l'Océan Indien à près de 10,000 kilomètres de Paris, à 750 kilomètres à l'est de Madagascar, tout proche du tropique du capricorne. L'île constitue avec l'île Maurice et l'île Rodrigues, l'archipel des Mascareignes. Elle s'étend sur plus de 2500 kilomètres carrés. C'est une ancienne colonie française acquise lors de la conquête des Indes, elle est devenue un département français le 19 mars 1946, et elle est depuis organisée en 4 sous préfectures ou arrondissements et en 24 communes. Le climat de l'île est très similaire au climat des mers tropicales avec deux saisons, l'une chaude et pluvieuse de Novembre à Mars et l'autre plus tempérée de Mai à Octobre.

La population de la Réunion a été estimée pour 2011 à environ 850,000 habitants. La densité moyenne est de 335 habitants par kilomètres carrés mais peut atteindre une densité de 800 habitants par kilomètres carrés sur le littoral Ouest ou dans le chef lieu, Saint Denis.
La fécondité est encore très élevée (2.4 enfants par femme en 2009) compare avec celle de la métropole. La population est jeune avec près de 50% de moins de 30 ans en 2010 (plus de 37% de plus qu'en France métropolitaine). La population active souffre d'un contexte socioéconomique pauvre et peu diversifié, d'un découragement et d'un désengagement des plus jeunes du système éducatif avant l'obtention d'une formation diplômante. En 2011, 29.5% des réunionnais actifs étaient au chômage, 60% des 15-24 sans emploi, et en 2010, 140,000 personnes bénéficiant du Revenu Minimal d'Insertion (RMI).

[Population par groupe d'âges et sexe au 1er janvier 2010, INSEE 2010, Et Données de l'INSEE, 2010-2011][66]

3.2 Offre de soins et Etat de santé de la population

Le 29 février 2012 a été actée la création du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Réunion issu de la fusion du centre hospitalier Félix Guyon (CHFG) à Saint Denis, et du groupe hospitalier sud réunion (GHSR) à Saint Pierre. L'offre de soins est complétée par deux autres établissements publics (le centre hospitalier Gabriel Martin (CHGM) dans l'ouest à Saint Paul et le groupe hospitalier de l'est réunionnais (GHER) à Saint Benoît). Enfin il existe deux structures privées, le groupe Clinifutur et la clinique Durieux.

Avec l'amélioration de l'offre de soins, la santé de la population réunionnaise s'est améliorée mais bon nombre d'indicateurs restent moins bons qu'en France métropolitaine. La mortalité infantile reste élevée (7.3‰ pour la période 2009-2011). L'espérance de vie en 2009 était de 74,6 ans pour les hommes et 82,1 ans pour les femmes, ce qui est significativement moins élevé qu'en France métropolitaine (respectivement 77.7 ans et 84.4 ans). Le taux de mortalité est plus élevé chez les hommes réunionnais que chez les femmes réunionnaises et la différence de mortalité entre les sexes est présente dans toutes les classes d'âge. Ce phénomène s'accentue après 50 ans et après 75 ans. Cet écart de mortalité est lié à une part majeur d'hommes (57% en 2010) décédant prématurément (avant l'âge de 65 ans). [Données de l INSEE et de l ORS]

Les maladies cardiovasculaires sont toujours la première cause de mortalité locale, la morbi-mortalité liées à l'alcool est élevée, touchant particulièrement les hommes réunionnais avant 65

ans. Le diabète concerne près d'1 réunionnais sur 10 après 40 ans (et particulièrement les femmes entre 45 et 54 ans), L'obésité est un problème croissant avec en moyenne 50% des plus de 18 ans en surpoids et 15% de la population obèse.
[http://www.ors-reunion.org/IMG/file/tableaux_bord] [104]

Le Registre des cancers de la Réunion a été créé en 1988 par le Conseil Général de la Réunion qui l'a animé jusqu'en 2009, année de sa reprise par le site nord du CHU de la Réunion.
Pour rappel, l'objectif principal d'un registre des cancers est d'estimer l'incidence des différents types de cancers dans la population qu'il couvre et d'en étudier les variations géographiques et temporelles. Il constitue ainsi un outil de Sante Publique utile à la planification et au suivi des actions de santé (prévention, campagnes de dépistage,…) mais aussi un outil de recherche épidémiologique. Les principales sources de données du registre des cancers de la Réunion sont les laboratoires de cytologie et d'anatomopathologie, les structures prenant en charge les patients atteints de cancers, les Départements d'Information Médicale (DIM), le réseau régional de cancérologie (ONCORUN), l'assurance maladie (ALD). Le principe est un enregistrement actif de tous les nouveaux cas de cancer par le croisement des différents sources de données, complété par l'analyse des dossiers cliniques qui permet de vérifier les critères d'inclusion (selon les recommandations du Réseau FRANçais du Cancer-Incidence-Mortalite (FRANCIM), de l'European Network of Cancer Registries (ENCR) et de l'International Association of Cancer Registries (IARC)) et de recueillir les informations nécessaires pour chaque dossier.

3.3 Le cancer du sein

D'après l'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) régionales de la période 2009-2011, le diagnostic de cancer du sein invasif, in situ, ou tumeur à évolution imprévisible a été rapportée sur 12 182 prises en charge (en Diagnostic Principal, Diagnostic Relié ou Associé Significatif, hors radiothérapie non concernée par le PMSI dans le secteur privé). Ces 12 182 prises en charge (2340 hospitalisations complètes dont 55% avec chirurgie, 8662 séances de chimiothérapie, et 1180 prises en charge en ambulatoire hors chimiothérapie) ont concerné 1756 patients âgés en moyenne de 54,6 ans à la première prise en charge pendant la période considérée (23 à 91 ans) dont 41% avaient moins de 50 ans. [Données de l'Agence Régionale de Sante Océan Indien]

Plus de 97% de ces prises en charge ont été réalisées dans les secteurs sanitaires Nord et Sud de l'île. Dans le Nord, les prises en charges se font principalement dans le privé (prises en charge

chirurgicales, et séances de chimiothérapie) alors que dans le Sud, les prises en charge se font principalement dans le secteur libéral pour la chirurgie et exclusivement dans le public pour la chimiothérapie. Pour ce qui concerne la radiothérapie, il y a un service dans le secteur privé pour le nord (Clinique Sainte Clotilde) et un service dans le secteur public pour le sud (CHU site GHSR). Il n'existe qu'un seul service de médecine nucléaire localisé sur le site Nord du CHU.
Trois centres sont équipés d'un mammotome, deux sur Saint Denis, et un sur Saint Pierre.
Les prélèvements histologiques sont répartis sur le service d'anatomopathologie du site nord du CHU dirigé par le Dr Rivière, celui du site sud du CHU dirigé par le Dr M. Fregeville, et aussi vers les cabinets privés des Dr L. Houngbadji, E. Maillet, P. Arrivets, G. Barbara et L.Michot.

Même s'il existe des territoires de santé, ces trois services peuvent recevoir des patients de toute l'île sans distinction. Ils reçoivent aussi régulièrement des patients de toute la zone Océan Indien, notamment des mahoraises/comoriennes et des malgaches.

En ce qui concerne le dépistage organisé, il a été mis en place sur l'île vers la fin 2003-début 2004. Il est coordonné par la structure RUN dépistage et il est réalisé selon les mêmes modalités qu'en métropole. Sur la campagne de 2011-2012, le taux de participation a été de 52,8% (48328 femmes dépistées), soit un taux légèrement supérieur à la moyenne nationale pour la même période (52,3%).

4 Population et Méthode

4.1 Population

La constitution de la population de l'étude repose sur les données du Registre des Cancers de la Réunion. Comme tout registre des cancers, son principe de fonctionnement est l'enregistrement actif des cas de cancer par le croisement de différentes sources de données, complété par l'analyse des dossiers cliniques qui permet la vérification et le recueil des informations nécessaires. Les principales sources de données sont les laboratoires de cytologie et d'anatomo-pathologie, les établissements prenant en charge les patients atteints d'une pathologie tumorale (notamment par le biais du PMSI), le réseau régional de cancérologie (ONCORUN), les organismes de protection sociale (Affections Longue Durée ALD).

Cette étude porte sur les cas incidents de carcinomes invasifs du sein diagnostiqués entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010 pour les patientes résidant à la Réunion et âgées de moins

de 50 ans au moment du diagnostic. Les lymphomes, sarcomes et carcinomes in situ ont été exclus, ainsi que les cancers intervenus chez l'homme ou chez les femmes ayant déjà un antécédent de cancer du sein (quelque soit la latéralité).

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
- Cancer primitif invasif du sein - Age inférieur à 50 ans au diagnostic - Domiciliée à la Réunion - Période de diagnostic : 01/01/2005 au 31/12/2010	- Cancers masculins - Récidives de cancer du sein - Cancers intervenant chez les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein - Tumeurs non carcinomateuses (lymphomes, sarcomes, tumeurs neuro-endocrines, papillomes,…)

4.2 Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données du registre des cancers ont été recueillies en suivant les règles du réseau européen des registres des cancers (ENCR) et du réseau français des registres des Cancers (FRANCIM). La localisation (topographie) et anatomopathologie (morphologie) ont été codés selon la classification internationale des maladies oncologiques (ICDO : International Classification of Disease for Oncology) établie par l'Organisation Mondiale de la Santé; le stade au diagnostic a été enregistré en suivant les règles de la TNM version 6 de l'UICC.

Les données du registre ont été complétées par un retour systématique aux dossiers médicaux pour recueillir les informations non collectées de manière systématique par le registre des cancers (formulaire de recueil en annexe) :

- *Données épidémiologiques:* taille (en cm), poids (en kg), tabagisme et intoxication alcoolique chronique.
- *Antécédents familiaux et personnels de cancer.*
- *Vie gynécologique:* âge aux premières règles (arrondi à l'année supérieure lorsque la patiente décrivait une fourchette d'âge), données concernant les modes de contraception, les parité et

gestité au moment du diagnostic ainsi que l'âge au premier enfant, la présence d'une période d'allaitement et sa durée, le statut ménopausique.

- *Circonstances de diagnostic:* signes d'appel ou dépistage, données mammographiques (ACR, densité mammaire), délai apparition des symptômes - consultation d'un spécialiste en oncologie ou d'un chirurgien spécialiste.
- *Présentation clinique:* localisation précise de la tumeur, taille, atteinte cutanée et/ou profonde, inflammation, présence d'adénopathies ; classifications TNM et (y)pTNM.
- *Paraclinique:* bilan d'extension (types d'examens effectués et résultats), anatomopathologie (type histologique, taille de la tumeur, multifocalité/multicentricité, présence de carcinome in situ, d'emboles vasculaires et/ou lymphatiques, grades de différentiation OMS, SBR et/ou MSBR, nécrose tumorale, envahissement ganglionnaire.
- *Traitements:* séquences thérapeutiques, nature du traitement chirurgical.
- *Suivi :* date des dernières nouvelles, statut aux dernières nouvelles, existance d'un récidive (date, localisation et type histologique le cas échéant), second cancer.

Certaines variables n'ont pu être exploitées eu égard au nombre important de données manquantes, imputable au mode de recueil des données (rétrospectif sur dossier). C'est notamment le cas de certaines données concernant les antécédents (alcoolisme chronique, gestité, modes de contraception), la présentation clinique au diagnostic, l'anatomopathologie (Ki67).

L'analyse a consisté principalement en une analyse descriptive. Les comparaisons de % ont été réalisées par le test du Chi^2 ou le test exact de Fisher (selon conditions de validité), les comparaisons de moyenne par le test de Student ou le test non paramétrique de Wilcoxon.

Pour le calcul des taux d'incidence annuels, les populations à risque ont été estimées à partir des données de recensement de la population réunionnaise réalisées par l'INSEE. Les taux d'incidence standardisés l'ont été sur la population mondiale tronquée pour les classes d'âges 20-49 ans[105]. Les taux d'évolution annuels ont été estimés par modélisation âge-période par régression de Poisson.

L'analyse de la survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. La date d'origine est la date de diagnostic du cancer du sein, la date de point ayant été fixée au 31 décembre 2012. Les comparaisons de survie ont été établies par le test de logrank. Afin d'étudier le caractère pronostic de l'âge au diagnostic (< 40ans/ 40-49 ans), une modélisation de Cox a été réalisée avec un ajustement de l'analyse sur les principaux facteurs de risque que constituent le stade au

diagnostic, le grade de différenciation cellulaire et le statut vis-à-vis des récepteurs hormonaux et Her2.

Le seuil de significativité des tests retenu est le classique seuil de 5 %, les intervalles de confiance des moyennes ou % sont à 95% (IC95%). Les statistiques ont été réalisées par le logiciel STATA 8.0.

5 Résultats

599 patientes ont été retenues dans l'étude:

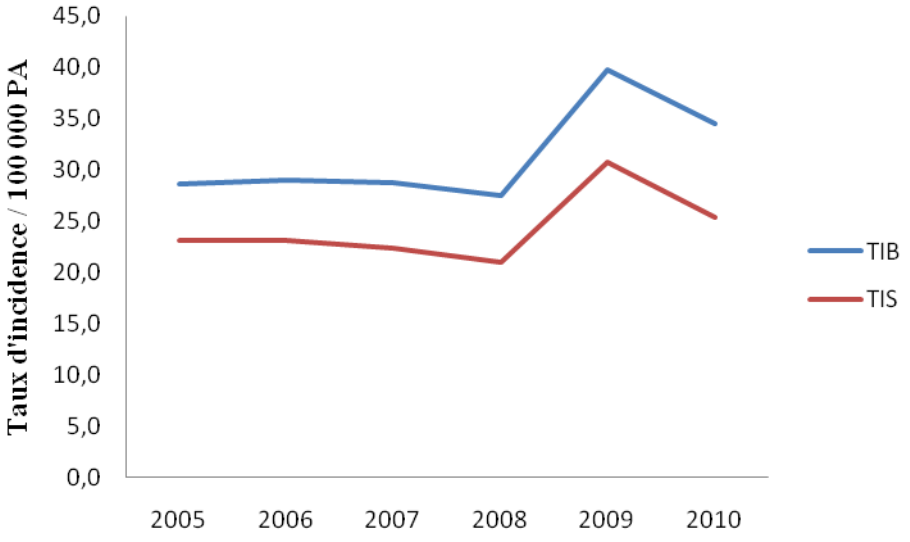
Tableau 1 : Effectifs annuels

An	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Effectifs	89	91	91	88	128	112	599

Le taux d'incidence brut (TIB) sur toute la période d'étude chez les 20-49 ans est de 31,4 pour 100 000 PA (TIS : 24,4).

L'évolution annuelle ajustée sur l'âge pour la période d'étude est de + 3,9% ([-0,1 ; +8,8], p=0.1), stable chez les moins de 40 ans (+0,0% par an [-0,9 ; +9,2], p=0,9) et augmente de manière significative chez les 40-49 ans (+ 5,8% par an [+0,1 ; +11,8], p=0,04) :

Graphique 5 : Taux d'incidence annuel chez les 20-49 ans



5.1 Antécédents et Facteurs de risque

L'âge

L'âge minimum au diagnostic est de 23 ans et l'âge maximum est de 49 ans. 10,8% de la population de l'étude a moins de 35 ans, 16,7% a entre 35 et 39 ans, et 72,4% a entre 40 et 49 ans :

Tableau 2 : Effectifs par tranche d'âge

Age	Nombre de patientes (%)	
<30	12 (2,0)	12 (2,0)
30-34	53 (8,8)	65 (10,8)
35-39	100 (16,7)	165 (27,5)
40-44	209 (34,9)	374 (62,4)
45-49	225 (37,6)	599 (100,0)
Total	599 (100,0)	

Sur la période d'étude, nous observons une augmentation de la proportion annuelle des patientes de plus de 40 ans :

Tableau 3 : Répartition de l'âge au diagnostic en fonction de l'année du diagnostic

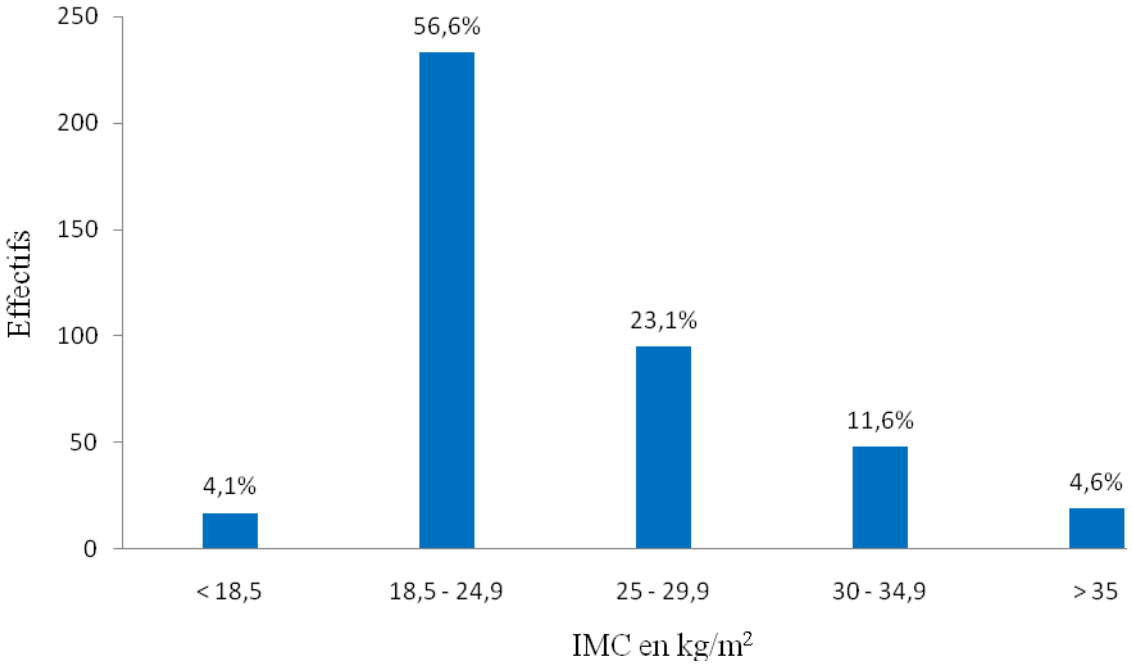
	Nombre de patientes (%)		
An	< 40 ans	>40 ans	Total
2005	32 (36,0)	57 (64,0)	89 (100,0)
2006	29 (31,9)	62 (68,1)	91 (100,0)
2007	20 (22,0)	71 (78,0)	91 (100,0)
2008	25 (28,4)	63 (71,6)	88 (100,0)
2009	35 (27,3)	93 (72,7)	128 (100,0)
2010	25 (22,3)	87 (77,7)	112 (100,0)
Total	166 (27,7)	433 (72,3)	599 (100,0)

Graphique 6 : Répartition de l'âge au diagnostic en fonction de l'année du diagnostic

La taille, le poids et l'IMC

Le poids et la taille sont retrouvés dans le dossier de 412 patientes. L'IMC est en moyenne de 24,9 kg/m² (IC95% [24,4 ; 25,4]), à la limite du surpoids selon les critères de l'OMS. La médiane est de 23,8 kg/m², 25% des patientes ayant un IMC inférieur à 21,6 kg/m² et 25% des patientes ayant un IMC supérieur à 27,3 kg/m²:

Graphique 7 : Répartition de l'IMC au diagnostic



Tabagisme

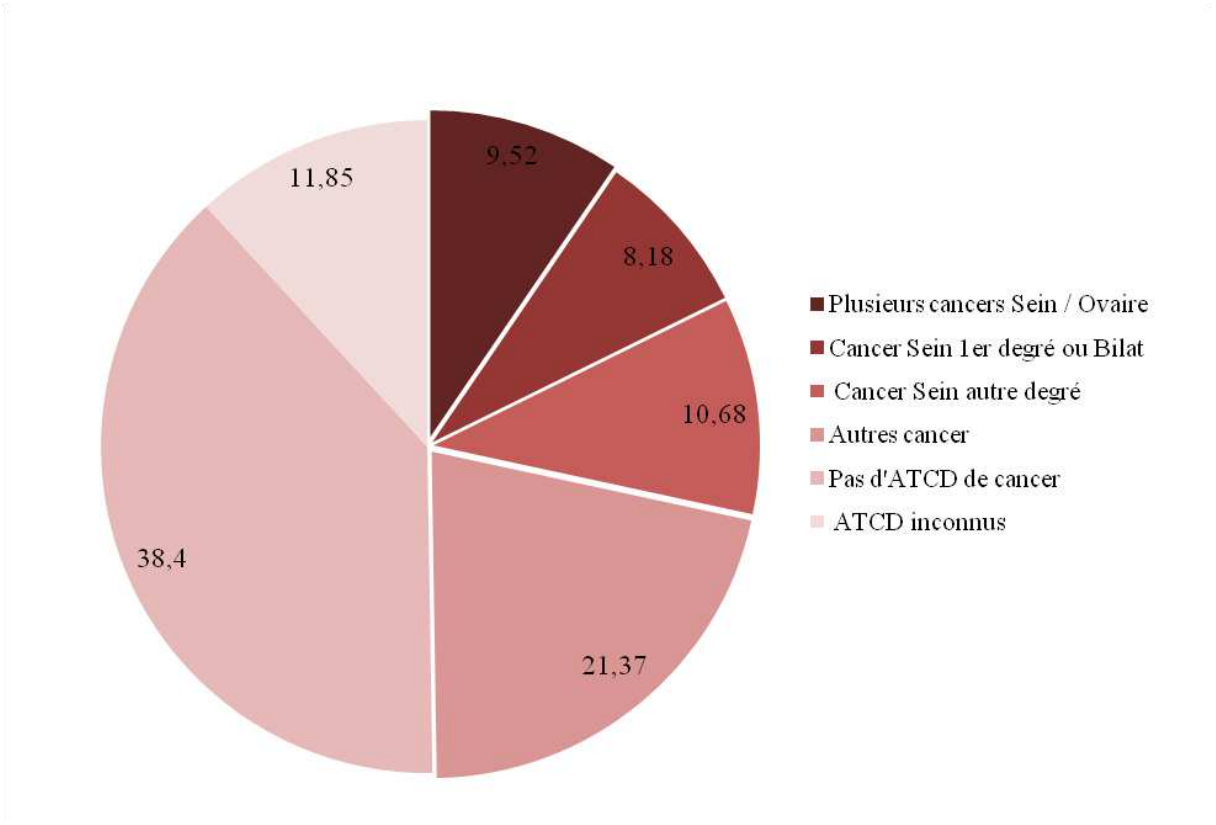
Une exposition au tabac est retrouvée pour 436 patientes. Sur les 134 observations pour lesquelles l'information de la quantité est retrouvée, 73 patientes ont fumé moins de 10 paquet année au moment du diagnostic, 26 entre 10 et 20 paquet année et 35 plus de 20 paquet année.

Les antécédents médicaux

Dans la famille

298 (49.8%) sur les 528 patientes pour lesquelles l'information est enregistrée avaient au moins un antécédent familial de cancer :

Graphique 8 : Répartition des antécédents familiaux de cancer (%)



Dans la vie de la patiente

16 patientes ont un antécédent de cancer au moment du diagnostic. Dans 5 cas, il s'agit d'un cancer de la thyroïde, dans 3 cas d'un cancer du rein ou des voies urinaires, dans 2 cas d'un cancer de la peau, dans 2 cas d'une pathologie hématologique et dans 4 cas d'autres cancers. Il n'y a aucun cas de cancer de l'ovaire.

L'âge des premières règles

L'âge des premières règles est une donnée peu retrouvée dans les dossiers. Il est disponible pour 176 patientes seulement soit dans 29,4% des cas. L'âge moyen au premières règles est de 12,7 ans (IC95% [12,5 ; 13,0]). L'âge médian au premières règles est de 13 ans avec 25% des patientes ayant eu leurs règles avant 12 ans et 25% après 14 ans :

Tableau 4 : Répartition de l'âge des règles

APR	Nombre de patientes (%)
< 10	11 (6,3)
11-12	74 (42,0)
13	38 (21,6)
14-15	46 (26,1)
>16	7 (4,0)
Total	176 (100,0)

La parité et l'âge au premier enfant

Les données de parité sont retrouvées pour 555 patientes. 3 patientes sont en post partum et une patiente est enceinte au diagnostic :

Tableau 5 : Répartition de la parité

Parité	Nombre de patientes (%)
0	65 (10,9)
1 et 2	299 (49,9)
3 et 4	165 (27,6)
5 et plus	26 (4,3)
Inconnu	44 (7,3)
Total	599 (100,0)

L'âge au premier enfant est retrouvé pour 260 des 490 patientes qui ont eu des enfants, soit dans 53,1% des cas. La moyenne d'âge au premier enfant est de 24,4 ans (IC95% [23,8 ; 25,1]). La médiane est de 24 ans, 25% des patientes ayant eu leur premier enfant à 20 ans et moins et 25% à 28 ans et plus.

L'allaitement

L'information d'un allaitement est retrouvée pour 125 patientes sur les 490 ayant eu des enfants, soit dans 23,4%. Pour ces 125 patientes, la durée de l'allaitement est présente dans 62 cas : la moyenne est de 12,0 mois (IC95% [8,78 ; 15,28]), la médiane de 8 mois, 25% des patientes ayant allaité moins de 3 mois et 25% plus de 17 mois.

Le statut ménopausique

Le statut ménopausique est inconnu pour 39 patientes. 37 patientes (6,2%) sont ménopausées au moment du diagnostic du cancer du sein :

Tableau 6 : Statut ménopausique

	Nombre de patientes (%)
Ménopausée	37 (6,2)
Péri-ménopausée	28 (4,7)
Non Ménopausée	495 (82,6)
Inconnue	39 (6,5)
Total	599 (100,0)

Pour les 37 patientes ménopausées, l'information d'une prise de traitement hormonal de remplacement est présente dans 16 cas (43,2%).

5.2 Circonstances diagnostiques

La mammographie

La trace d'une mammographie initiale n'est pas retrouvée pour 13 patientes. Parmi les 586 autres patientes, 10 n'ont pas de mammographie dans le bilan pré-thérapeutique (tumeurs de grande

taille, maladie métastatique). Près de 70% des femmes ayant eu une mammographie au diagnostic présentent un ACR 4 ou 5 :

Tableau 7 : Répartition de l'ACR

ACR	Nombre de patientes (%)
1 et 2	10 (1,7)
3	33 (5,5)
4 et 5	414 (69,1)
Inconnu	142 (23,7)
Total	599 (100,0)

Il n'y pas de différence significative dans la distribution des ACR au diagnostic entre les femmes âgées de moins de 40 ans et celles âgées de 40 à 49 ans :

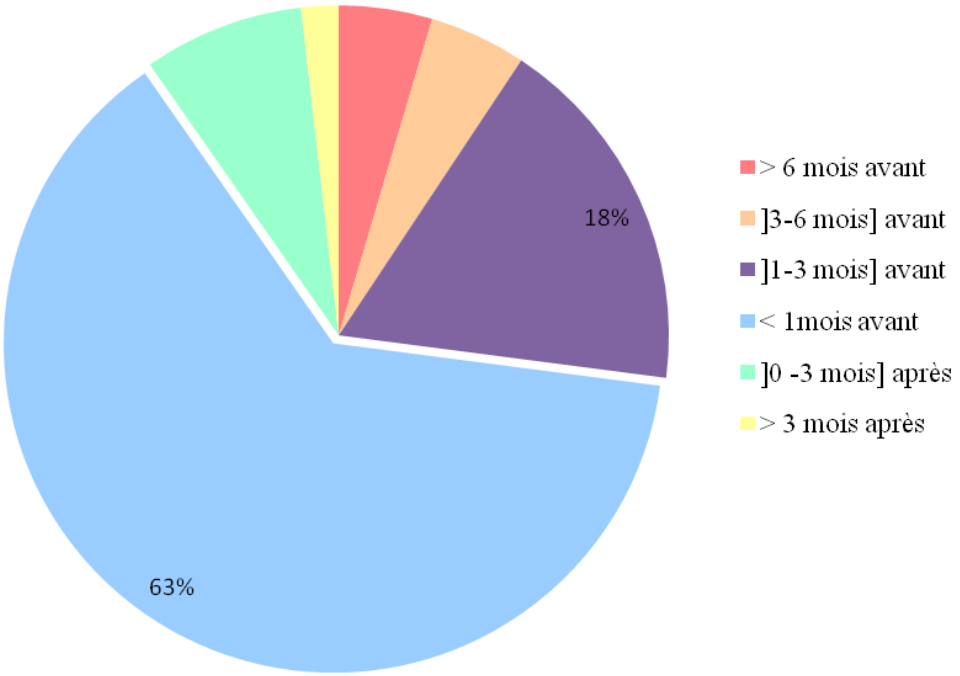
Tableau 8: ACR en fonction de l'âge

	Nombre de patientes (%)		
ACR	< 40 ans	40-49 ans	Total
1et 2	1 (0,8)	9 (2,7)	10 (2,2)
3	13 (10,8)	20 (5,9)	33 (7,2)
4 et 5	106 (88,4)	308 (91,4)	414 (90,6)
Total	120 (100,0)	337 (100,0)	457 (100,0)

Pearson chi2(2) = 4.3973 Pr = 0.111

Le délai entre la première mammographie et la consultation initiale d'un médecin spécialiste du cancer du sein est calculé pour 524 cas. Pour 52 patientes ce délai est inconnu. Dans plus de 80% des cas, les patientes ont consulté dans les 3 mois :

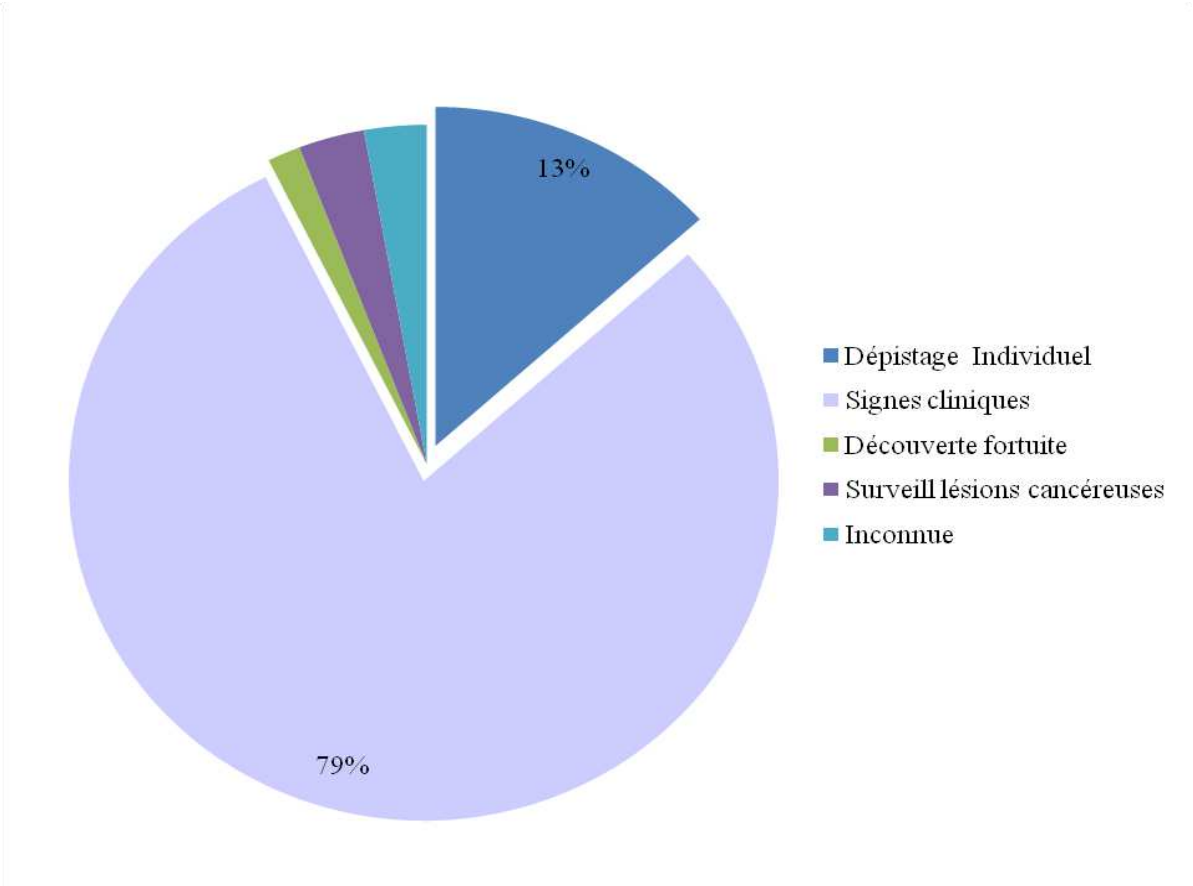
Graphique 9 : Délai entre la première mammographie et la consultation spécialisée initiale



Mode de découverte

Le cancer est diagnostiqué suite à des signes cliniques dans près de 80% des cas (pour 475 patientes), et suite à un dépistage individuel par mammographie pour 80 patientes (13% des cas).

Graphique 10 : Circonstances de diagnostic



Lorsque le diagnostic est posé à partir d'une plainte clinique, l'âge moyen au diagnostic est de 42,0 ans (IC95% [41,5 ; 42,5]) contre 44,4 ans (IC95% [43,6 ; 45,2]) pour les diagnostics suite à un dépistage individuel ($p<10^{-3}$).

La part de diagnostic par dépistage individuel est supérieure chez les plus de 40 ans et reste relativement stable pendant les 6 années étudiées :

Graphique 11 : Part du mode de diagnostic par année en fonction de l'âge de la patiente

< 40 ans

40-49 ans

Le motif de consultation à l'origine du diagnostic est dans plus de 60% des cas la découverte d'une masse mammaire :

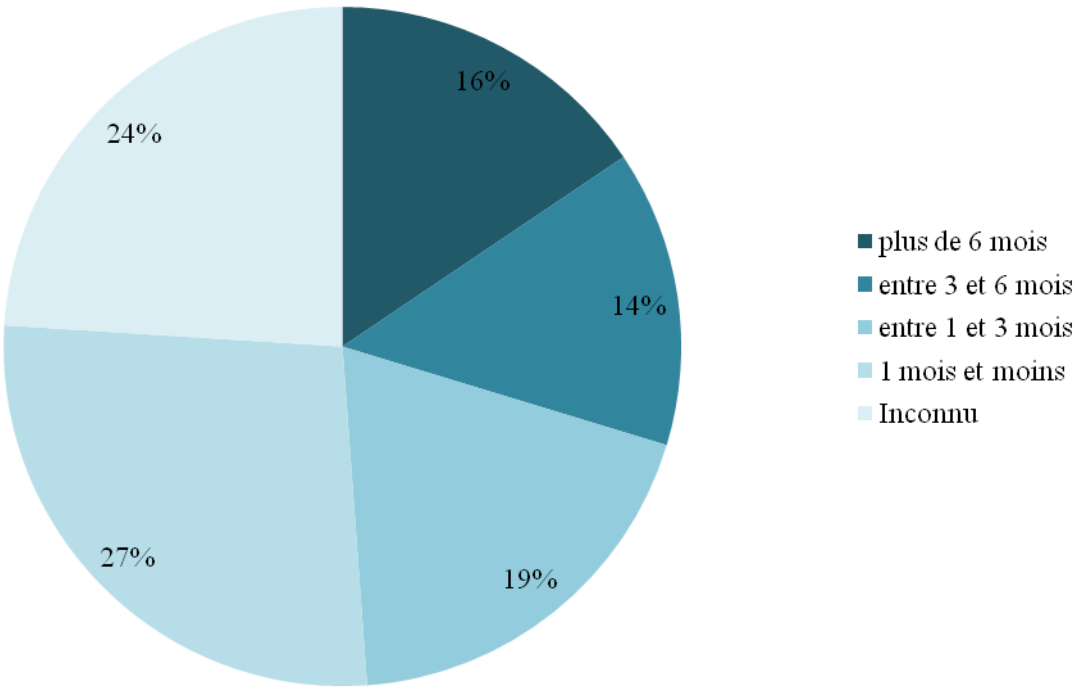
Tableau 9 : Motif de consultation des patientes

		Nombre de patientes (%)
Signes Cliniques	Masse	366 (61,1)
	Douleurs	46 (7,7)
	Atteinte axillaire	13 (2,2)
	Atteinte cutanée	32 (5,3)
	Ecoulements	9 (1,5)
	Augmentation volume	9 (1,5)
Total		475 (79,3)
Dépistage individuel		80 (13,4)
Total		555 (92,7)
Autres		44 (7,3)
Total		599 (100,0)

365 patientes ont pour motif de consultation un nodule mammaire seul lors de la consultation initiale, 12 patientes une association nodule mammaire et douleur ou nodule mammaire et autre symptôme. 46 patientes ont pour motif de consultation une douleur mammaire seule lors de la consultation initiale, 10 patientes une association douleur mammaire et autre symptôme.

Le délai entre les premiers symptômes et la première consultation d'un médecin spécialiste est retrouvé pour 361 des 475 patientes avec un signe clinique d'appel. Ce délai est de moins de 3 mois dans 46,4% des cas :

Graphique 12 : Délai entre les symptômes et la consultation



Dans 10% des cas, ce délai est de plus d'un an, et dans 5% des cas de plus d'un an et demie.

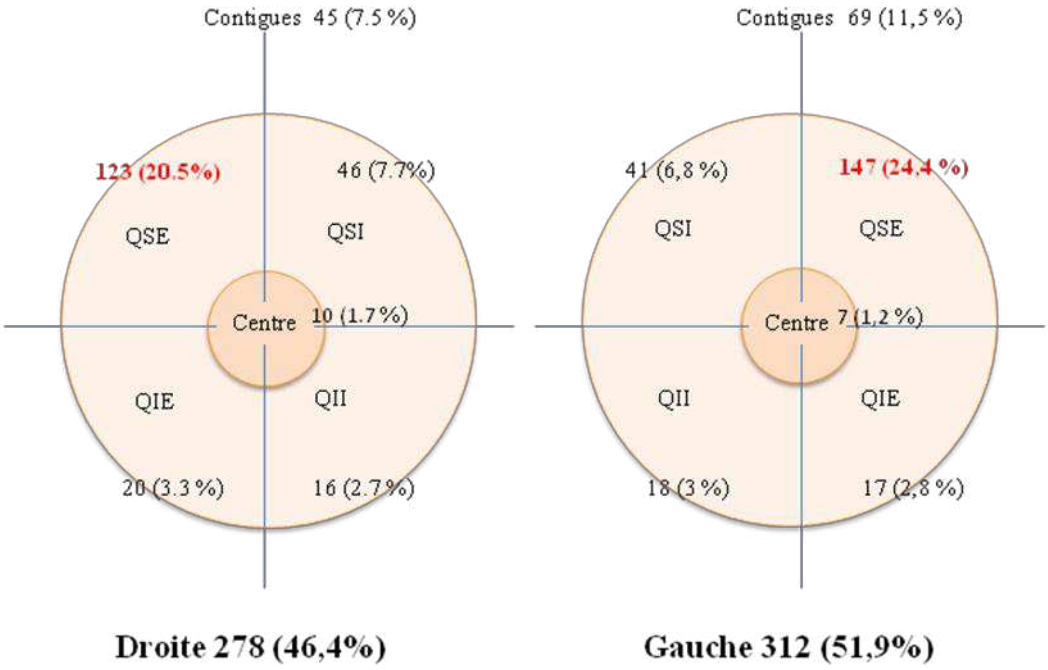
5.3 Présentation Clinique

La topographie et la latéralité

La topographie et la latéralité de la tumeur sont retrouvées dans 558 dossiers (latéralité non précisée pour 2 patientes, topographie non précisée pour 32 patientes). Il est diagnostiqué un

cancer bilatéral chez 7 patientes, 117 patientes ont un cancer localisé à l'union de deux quadrants ou s'étendant sur plus d'un quadrant (cancers décrits comme contigus) :

Graphique 13 : Répartition de la topographie et de la latéralité des cancers du sein



La taille clinique de la tumeur

Une notion de taille de tumeur évaluée cliniquement est retrouvée pour 341 patientes. Celle-ci est en moyenne de 36,2 millimètres (mm) (IC95% [33,6 ; 38,7]), la médiane étant à 30 mm avec 25 % de tumeurs ayant une taille de moins de 20 mm et 25 % une taille de plus de 50 mm.

Les rapports de la tumeur

Pour 22 tumeurs, il est décrit une atteinte profonde, et pour 545 patientes aucune atteinte profonde n'est décelée. Pour 80 patientes, il est décrit une atteinte de l'enveloppe cutanée associée, et pour 491 patientes aucune atteinte cutanée n'est décelée. Pour 50 patientes, il est précisé que la tumeur est associée à une inflammation locale, et pour 519 patientes il n'y a pas d'inflammation. La quantification de l'inflammation au moyen de l'échelle des Poussées éVolutives (PeV) n'est pas retrouvée dans les dossiers dans 63% des cas.

Le bilan d'extension

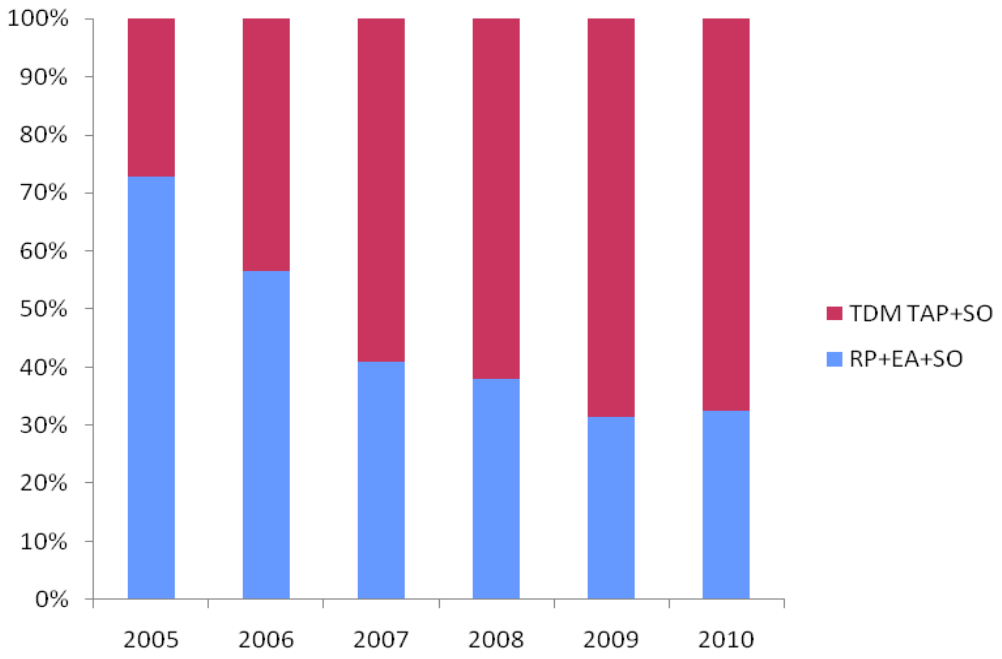
Un bilan d'extension est réalisé chez 572 patientes (95,5% des cas). Il n'est pas réalisé pour 4 patientes et aucune information sur le bilan d'extension n'est retrouvée dans le dossier médical pour 23 patientes. Dans la majorité des cas, le bilan d'extension consiste en l'association - radiographie pulmonaire (RP), échographie abdominale (EA), et scintigraphie osseuse (SO)- (30,4% des cas) ou l'association - tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) et scintigraphie osseuse - (39,4% des cas) :

Tableau 10 : Type de bilan d'extension

Bilan	Nombre de patientes (%)
RP+EA+SO	182 (30,4)
TDM TAP+SO	236 (39,4)
RP+EA+TDM TAP+SO	40 (6,7)
Autre combinaison	110 (18,3)
Inconnu	31 (5,2)
Total	599 (100,0)

En accord avec l'évolution des recommandations de l'HAS, l'association - tomodensitométrie (TDM) thoraco abdomino pelvienne (TAP) et une scintigraphie osseuse – est devenue en 2010 la combinaison la plus utilisée :

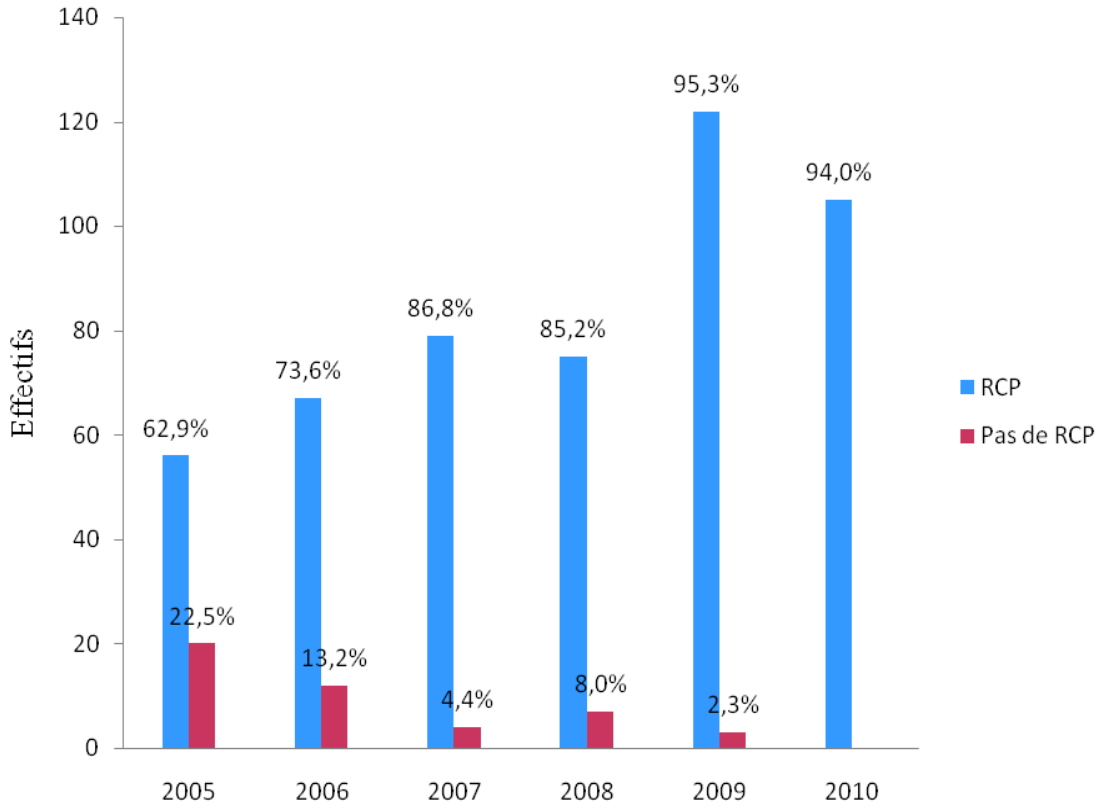
Graphique 14 : Répartition du type de bilan d'extension selon l'année du diagnostic



La réunion de concertation pluridisciplinaire ou RCP

Aucune trace de RCP n'est enregistrée dans le dossier médical pour 46 patientes (majoritairement pour les années 2005 et 2006). La RCP est faite avant tout traitement dans 54,2% des cas. Lorsqu'elle est faite après le début du traitement, elle est faite après traitement chirurgical dans 86,9% des cas:

Graphique 15 : Répartition du nombre de RCP selon l'année du diagnostic



Le stade TNM et le stade selon l'UICC

Le stade TNM retenu est le stade pTNM lorsque les tumeurs ont été opérées et en l'absence de traitement néo-adjuvant. Dans les autres cas, nous avons retenu le stade TNM.

70% des patientes présentent un cancer au stade I ou II selon l'UICC, 6% un stade métastatique :

Tableau 11 : Stade TNM de la tumeur

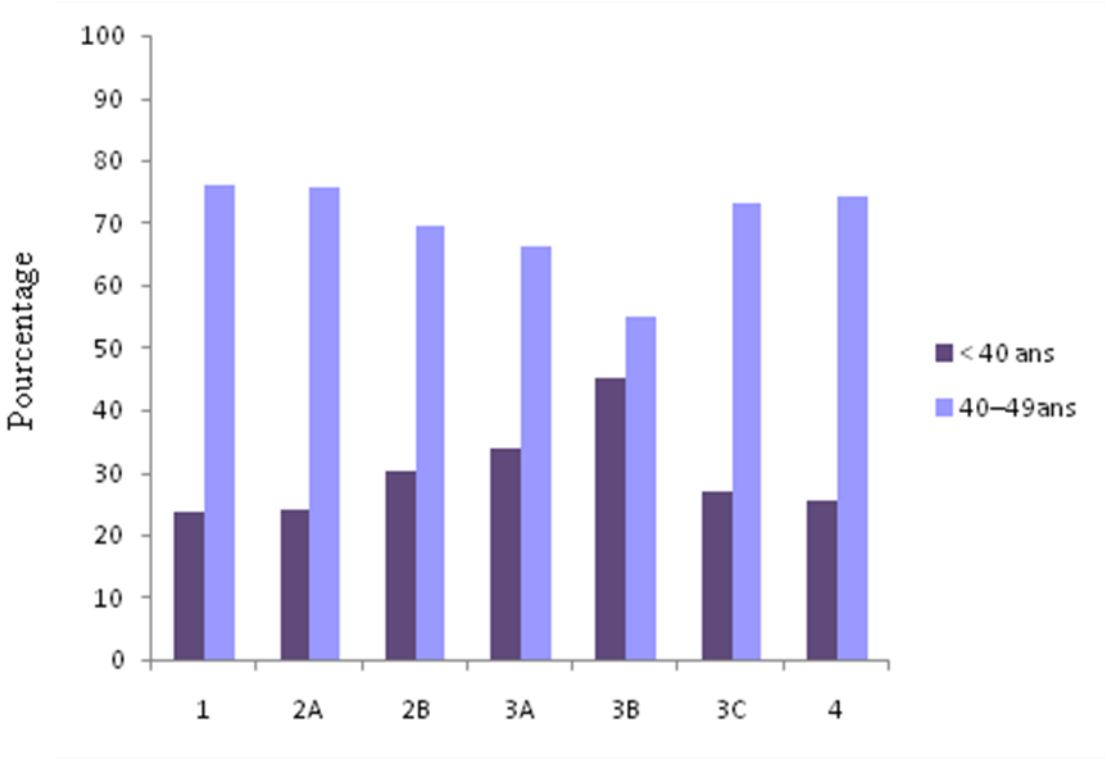
TNM		Nombre de patientes (%)
T	1	271 (45,2)
	2	211 (35,2)
	3	67 (11,2)
	4	45 (7,5)
	X	5 (0,9)
		599 (100,0)
N	0	319 (53,3)
	1	183 (30,5)
	2	61 (10,2)
	3	35 (5,8)
	X	1 (0,2)
		599 (100,0)
M	0	529 (88,3)
	1	39 (6,5)
	X	31 (5,2)
Total		599 (100,0)

41,8% des tumeurs sont de stade 2 et 17,9% de stade 3 :

Tableau 12 : Stadification de la tumeur

	Nombre de patientes (%)
Stade	
1	168 (28,1)
2A	161 (26,9)
2B	89 (14,9)
3A	62 (10,3)
3B	20 (3,3)
3C	26 (4,3)
4	39 (6,5)
9	34 (5,7)
Total	599 (100,0)

Graphique 16 : Répartition des stades en fonction de l'âge



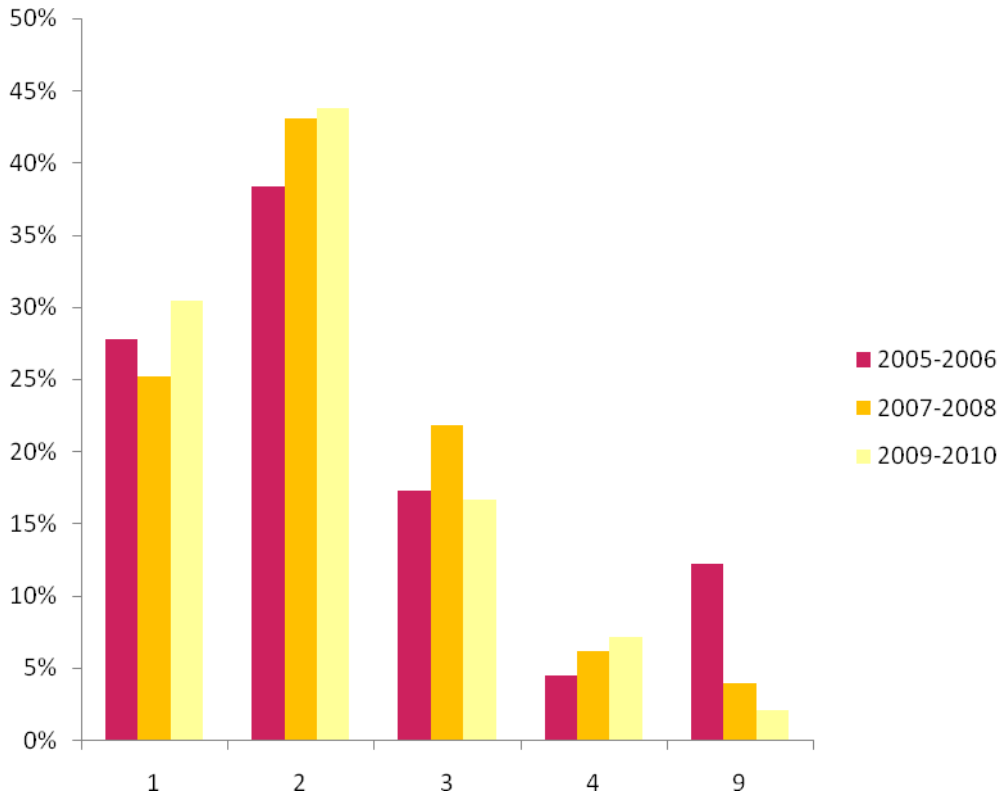
Il n'y a pas d'évolution significative des stades au diagnostic sur la période d'étude :

Tableau 13 : Stade de la tumeur selon l'année du diagnostic

	2005 - 2006	2007 - 2008	2009 - 2010	Total
T1-2 N0 M0	77 (48,7)	75 (43,6)	111 (47,2)	263 (46,5)
T1-2N1 T3-4 M0	73 (46,2)	84 (48,8)	106 (45,1)	263 (46,5)
M1	8 (5,1)	13 (7,6)	18 (7,7)	39 (7,0)
Total	158 (100,0)	172 (100,0)	235 (100,0)	565 (100,0)

Pearson chi2(4) = 1.8852 Pr = 0.757

Graphique 17 : Répartition des stades cliniques selon l'année de diagnostic



Enfin, il existe une plus grande proportion (27,2%) de stades élevés lorsque le diagnostic est posé suite à une plainte clinique que lorsqu'il est posé suite à un dépistage :

Tableau 14 : Stades en fonction du mode de présentation clinique

Stade	Nombre de patientes(%)		
	Signes Cliniques	Dépistage	Total
1	107 (22,6)	40 (49,4)	147 (26,5)
2	210 (44,3)	28 (34,6)	238 (42,9)
3	99 (20,9)	8 (9,8)	107 (19,2)
4	30 (6,3)	2 (2,5)	32 (5,8)
9	28 (5,9)	3 (3,7)	31 (5,6)
Total	474 (100,0)	81 (100,0)	555 (100,0)

$p<10^{-3}$

5.4 Présentation histologique

Le type histologique

Près de 80% des cancers diagnostiqués sont des adénocarcinomes canalaires, sans différence notable en fonction de l'âge :

Tableau 15 : Type histologique de la tumeur en fonction de l'âge

Type histologique	Nombre de patientes (%)		
	< 40 ans	40–49ans	Total
Adénocarcinome canalaire	130 (78,3)	337 (77,8)	467(78,0)
Adénocarcinome lobulaire	13 (7,8)	42 (9,7)	55 (9,2)
Adénocarcinome canalaire et lobulaire	15 (9,1)	34 (7,9)	49 (8,2)
Autre adénocarcinomes	8 (4,8)	20 (4,6)	28 (4,6)
Total	166 (100,0)	433 (100,0)	599 (100,0)

Les autres adénocarcinomes comprennent 6 adénocarcinomes tubuleux, 4 comédoadénocarcinomes, 2 adénocarcinomes colloïdes, 4 adénocarcinomes médullaires, 1 adénocarcinome papillaire, 2 adénocarcinomes métaplasiques 1 à composante fusocellulaire, et 1 à composante apocrine, 2 adénocarcinomes inflammatoires, 1 adénocarciome sur maladie de Paget invasive et 6 adénocarcinomes sans autres précisions.

Le grade histopronostique SBR, le SBR modifié (MSBR), et le grade cellulaire

Le SBR et le MSBR sont absents du dossier de 42 patientes :

Tableau 16 : Répartition des grades MSBR selon les grades SBR

		MSBR				
		1	2	3	9	Total
	1	10	1	0	58	69
	2	23	26	4	142	195
SBR	3	1	61	17	168	247
	9	4	20	22	42	88
	Total	38	108	43	410	599

Le grade de différenciation cellulaire (selon OMS) est absent pour les tumeurs de 307 patientes :

Tableau 17 : Grade SBR, MSBR et grade cellulaire

	Nombre de patientes (%)		
	SBR	MSBR	Grade OMS
I	69 (11,5)	38 (6,3)	40 (6,7)
II	195 **(32,6)**	108 (18,1)	94 (15,7)
III	247 **(41,2)**	43 (7,2)	158* (26,3)
Inconnu	88 (14,7)	410 (68,4)	307 (51,3)
Total	599 (100,0)	599 (100,0)	599 (100,0)

*grade OMS 3 et 4

73,8 % des tumeurs ont au moins un critère de mauvais pronostic (SBR II ou III par exemple). En agrégeant ces modes de classification, nous observons significativement plus de tumeurs de pronostic défavorable (SBR II ou III et/ou MSBR II ou III et/ou grade de différenciation OMS à 3 ou 4) chez les femmes âgées de moins de 40 ans que chez celles âgées de 40 à 49 ans (p=0,04) :

Tableau 18 : Pronostic selon l'âge de la patiente

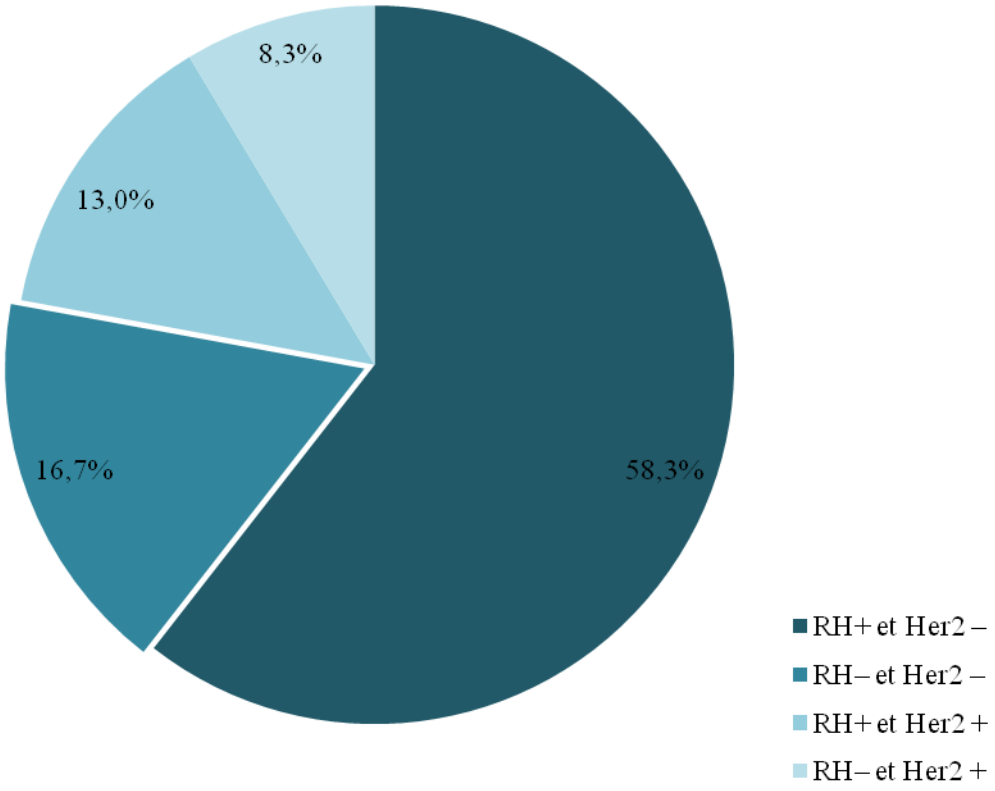
Pronostic	Nombre de patientes (%)		
	< 40 ans	40-49 ans	Total
Défavorable	98 (62,0)	216 (52,4)	314 (55,1)
Favorable	60 (38,0)	196 (47,6)	256 (44,9)
Total	158 (100,0)	412 (100,0)	570 (100,0)

Les récepteurs hormonaux et la protéine Her2

Le statut vis-à-vis des récepteurs hormonaux n'est pas connu pour 7 tumeurs de l'étude, et le statut Her2 pour 30 tumeurs. 31,4 % des tumeurs étaient RO positif (RO +), 33,7% RP positif (RP +) et 21,9% Her2 négatif (Her2 –).

58,3 % des tumeurs étaient RH+ (tumeurs RO + et/ou RP +) et Her2 – et 16,7% des tumeurs étaient « triple négatives » (RO – et RP – et Her2 –) :

Graphique 18 : Répartition du statut des récepteurs par classe



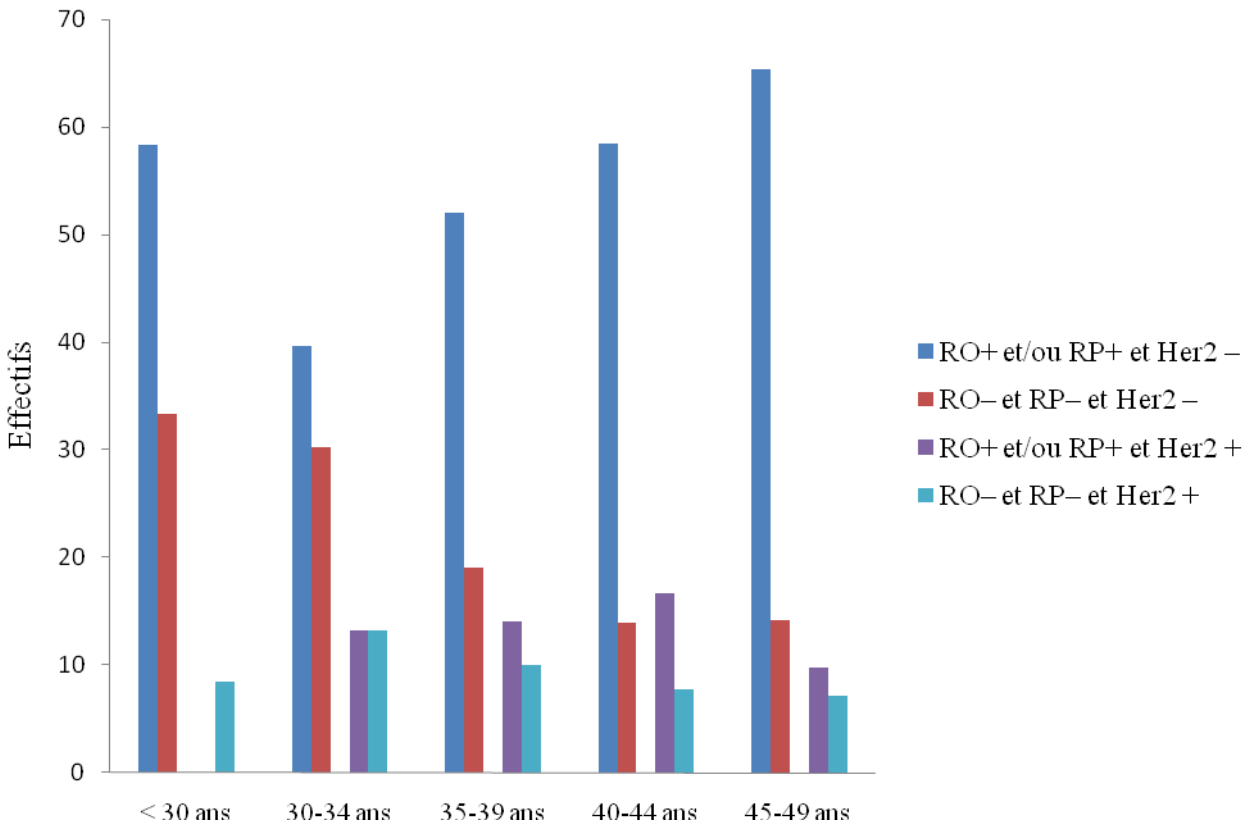
Il y a significativement plus de tumeurs « triple négative » chez les femmes âgées de moins de 40 ans que chez les femmes âgées de 40 à 49 ans (respectivement 24,1 % et 13,9%). Inversement, il y a significativement plus de tumeurs « RH+ Her– » chez les femmes âgées de 40 à 49 ans que chez les femmes âgées de moins de 40 ans (respectivement 62,1 % et 48,2%) :

Tableau 19 : Statut des récepteurs en fonction de l'âge

	Nombre de patientes (%)		
	<40 ans	40-49 ans	Total
RO+ et/ou RP+ et Her2 –	80 (48,2)	269 (62,1)	349 (58,3)
RO+ et/ou RP+ et Her2 +	21 (12,7)	57 (13,2)	78 (13,0)
RO– et RP– et Her2 –	40 (24,1)	60 (13,9)	100 (16,7)
RO– et RP– et Her2 +	18 (10,8)	32 (7,4)	50 (8,3)
Inconnu	7 (4,2)	15 (3,4)	22 (3,7)
Total	166 (100,0)	433 (100,0)	599 (100,0)

p=0,009

Graphique 20 : Répartition du statut des récepteurs en fonction de l'âge de la patiente



La pièce opératoire

La taille histologique de la tumeur rapportée par l'anatomopathologiste sur le CRAP est en moyenne de 21,8 mm (IC95% [20,4; 23,2]), la médiane est de 20,0 mm. 25 % des patientes ont une tumeur de taille histologique inférieure à 12 mm et 25 % des patientes ont une tumeur de taille histologique de plus de 28 mm.

Les caractéristiques de la tumeur :

Tableau 20 : Caractéristiques histologiques de la tumeur

		Nombre de patientes (%)
Multifocalité	Oui	176 (29,4)
	Non	264 (44,1)
	Inconnu	159 (26,5)
Total		599 (100,0)
Carcinome *in situ*	Oui	258 (43,1)
	Non	195 (32,5)
	Inconnu	146 (24,4)
Total		599 (100,0)
Emboles	Oui	180 (30,0)
	Non	134 (22,4)
	Inconnu	285 (47,6)
Total		599 (100,0)
Nécrose	Oui	53 (8,8)
	Non	43 (7,2)
	Inconnu	503 (84,0)
Total		599 (100,0)

Sur les 258 tumeurs ayant une ou plusieurs plages de carcinome *in situ* associé, il s'agit d'adénocarcinome intracanalaire sans autre précision dans 184 des cas, d'adénocarcinome intracanalaire comédogène dans 25 des cas, d'adénocarcinome intracanalaire juvénile dans 3 des cas, d'adénocarcinome intralobulaire dans 20 des cas, d'adénocarcinome intracanalaire et intralobulaire dans 9 des cas.

Une petite partie de ces tumeurs multifocales sont aussi multicentrique mais nous n'avons pas relevé cette information de multicentricité.

566 CRAP relèvent des marges saines, 9 relèvent des marges contenant une atteinte microscopique et 1 relève une marge contenant une atteinte macroscopique. Pour cette dernière patiente, nous ne savons pas si elle a reçu une chirurgie de reprise.

Les ganglions atteints

Lors du curage ganglionnaire, les chirurgiens prélèvent en moyenne 12,3 ganglions (IC95% [11,8; 12,8]), la médiane est de 12ganglions, 25 % des tumeurs sont prélevées avec moins de 9 ganglions et 25% avec plus de 15. Sur ces ganglions prélevés, en moyenne 2,2 ganglions sont envahis (IC95% [1,8; 2,6]), la médiane est de 1, 25% des curages sont négatifs et seulement 25% sont positifs avec plus de 2 ganglions envahis

Les anatomopathologistes ne retrouvent pas d'envahissement ganglionnaire dans 306 cas soit dans 56,1% des cas. Sur les 239 patientes qui ont un envahissement ganglionnaire, il est observé une rupture capsulaire pour 113 d'entres elles (47,3%) et une capsule intacte dans 62 cas (26,4%), donnée non retrouvée dans 64 cas (26,8%)

5.5 Traitement

Le traitement néo-adjuvant

94 patientes ont un traitement néo adjuvant (15,7 % des cas), 50 d'entre elles dans le contexte d'une atteinte inflammatoire et 44 avec l'objectif de réduction de taille tumoral en vue d'une chirurgie conservatrice. Une seule patiente a eu une radio-chimiothérapie concomitante en traitement néo adjuvant, toutes les autres patientes ont eu une chimiothérapie de type 4 EC-4 Taxotère®

Le traitement chirurgical et L'adénectomie

18 patientes n'ont bénéficié d'aucun traitement chirurgical (3,0% des cas), 475 ont eu une chirurgie en première intention (79,4% des cas) et 106 après une autre thérapeutique (17,7% des cas). Pour les 581 patientes pour lesquelles un traitement chirurgical est réalisé, 407 patientes ont une mastectomie partielle (70,1%), 168 une mastectomie totale, et 3 patientes une chirurgie dont le type n'est pas retrouvée dans les dossiers.

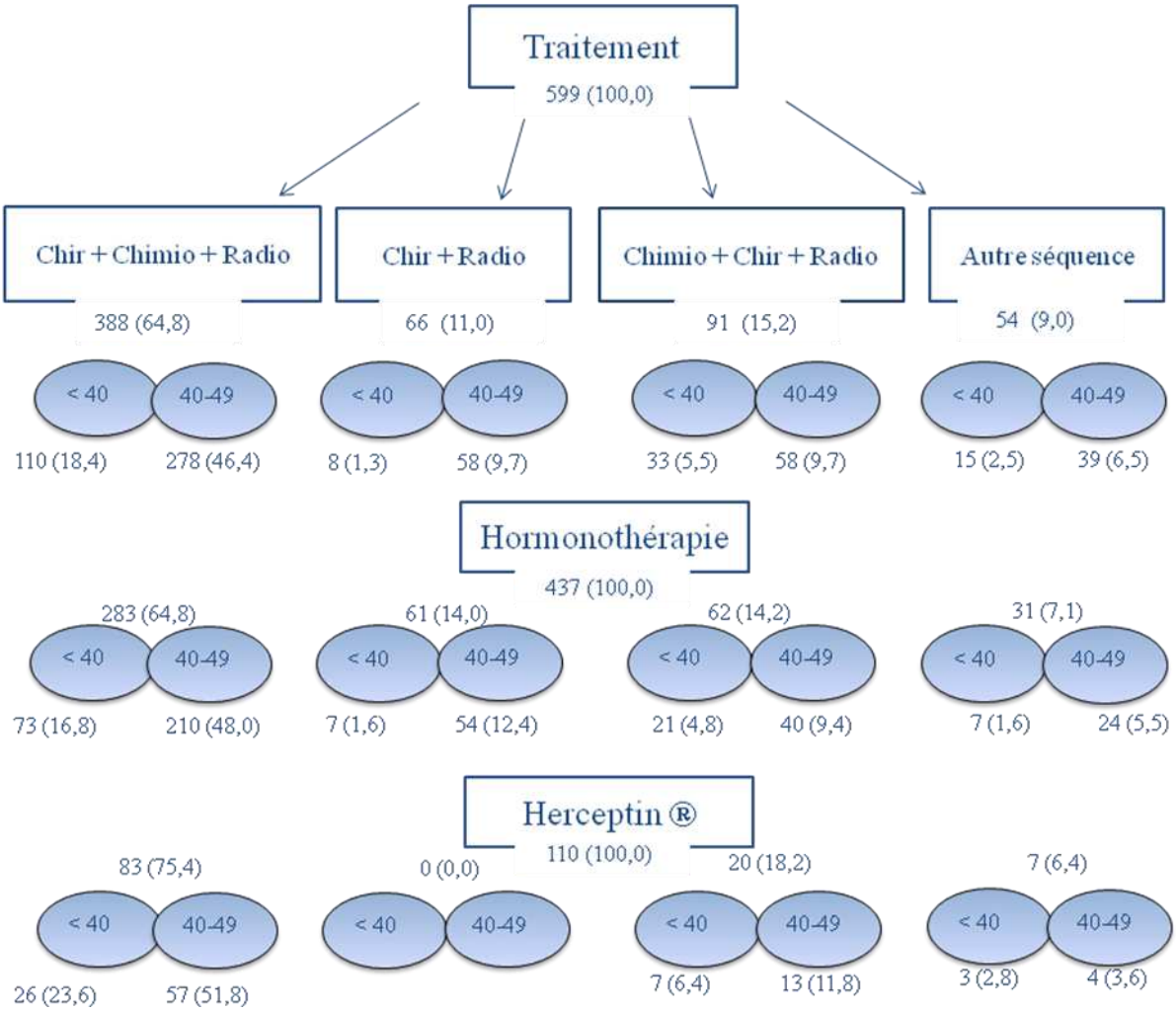
184 patientes ont bénéficié d'une recherche de métastase ganglionnaire selon la technique du ganglion sentinelle, dont le résultat est positif dans 75 cas (40,8%). Sur 109 patientes qui ont un ganglion sentinelle négatif, 34 (31,2%) ont eu un curage ganglionnaire (aucune de ces patientes

n'ont de ganglion envahis). Un curage ganglionnaire est réalisé pour 492 patientes. Ce curage est réalisé d'emblée pour 382 patientes, dans le cadre d'un ganglion sentinelle négatif pour 34 patientes et dans le cadre d'un ganglion sentinelle positif pour 72 patientes.

La chimiothérapie et la radiothérapie

517 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie. Pour 120 (23,2%) d'entre elles, cette chimiothérapie est le premier traitement mis en place, elle concerne 77 patientes qui ont une stratégie thérapeutique néo-adjuvante, et 43 patientes qui ont une tumeur volumineuse. Pour 386 patientes (74,7%) la chimiothérapie est faite après la chirurgie, et 11 patientes ont eu une chimiothérapie palliative. 566 patientes ont une radiothérapie, pour 72 patientes elle est réalisée après la chirurgie, pour 491 patientes après la chimiothérapie. 3 patientes ont une radiothérapie palliative. La séquence thérapeutique est :

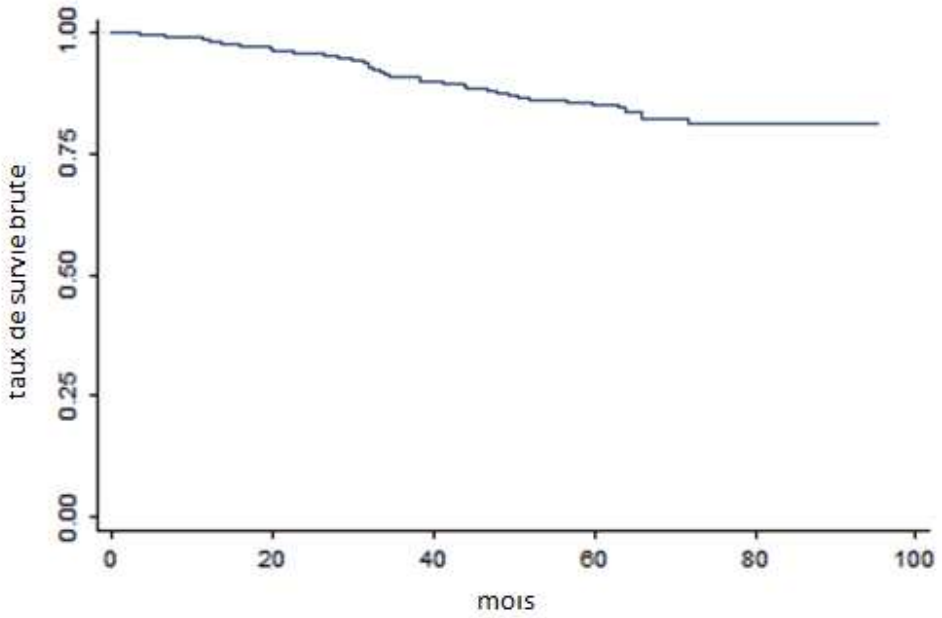
Graphique 21 : Séquence thérapeutique



5.6 Survie

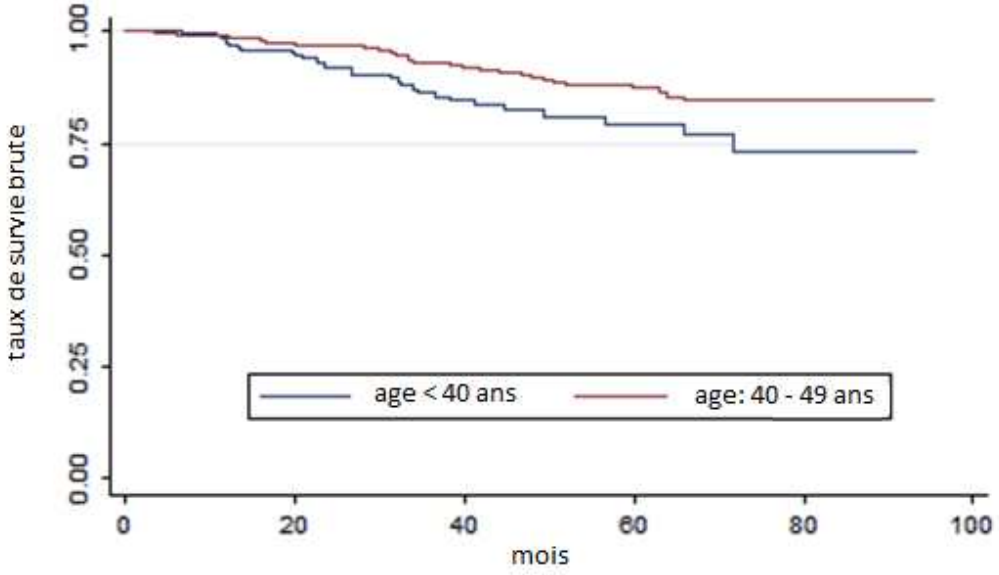
Au 31 Décembre 2012, la médiane de suivi des femmes inclues dans l'étude est de 41,7 mois (IC95% : [39,1:45,1]) et 69 décés ont été enregistrés au 31 Décembre 2012. Les taux de survie brut à 36 et 60 mois sont respectivement de 90,9% (IC95% :[88,0% ; 93,1%]) et de 85,1% (IC95% :[81,0% ; 88,3%]) :

Graphique 22 : Taux de survie brute



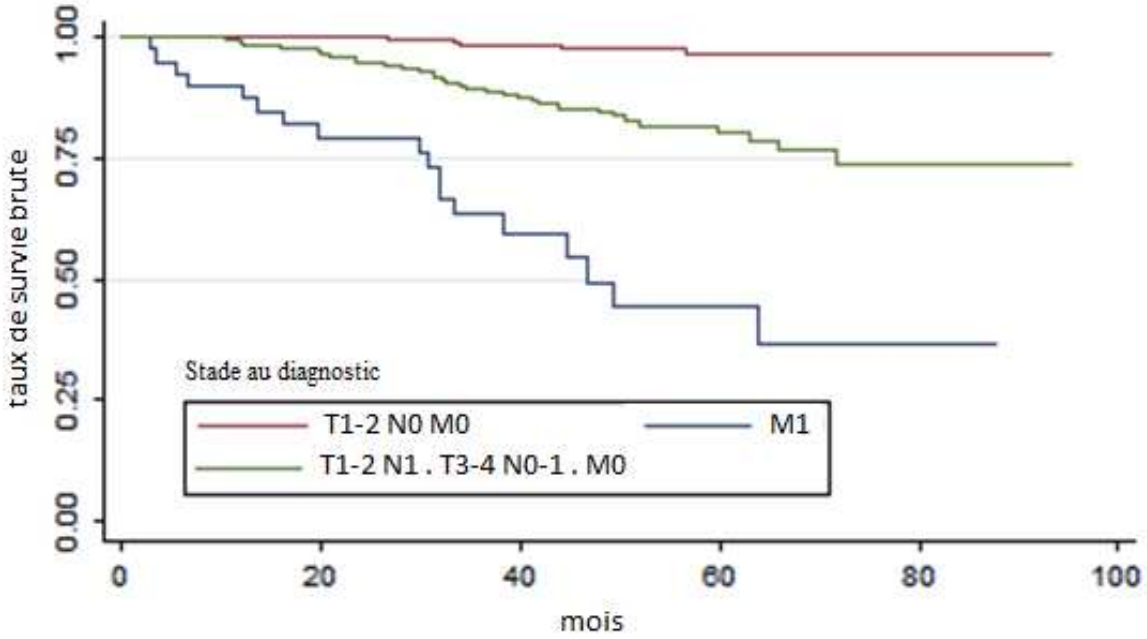
Ces taux de survie brut sont significativement inférieurs chez les femmes âgées de moins de 40 ans au diagnostic que chez les femmes âgées de 40 à 49 ans au diagnostic (p=0,01) :

Graphique 23 : Taux de survie brute en fonction de l'âge de la patiente

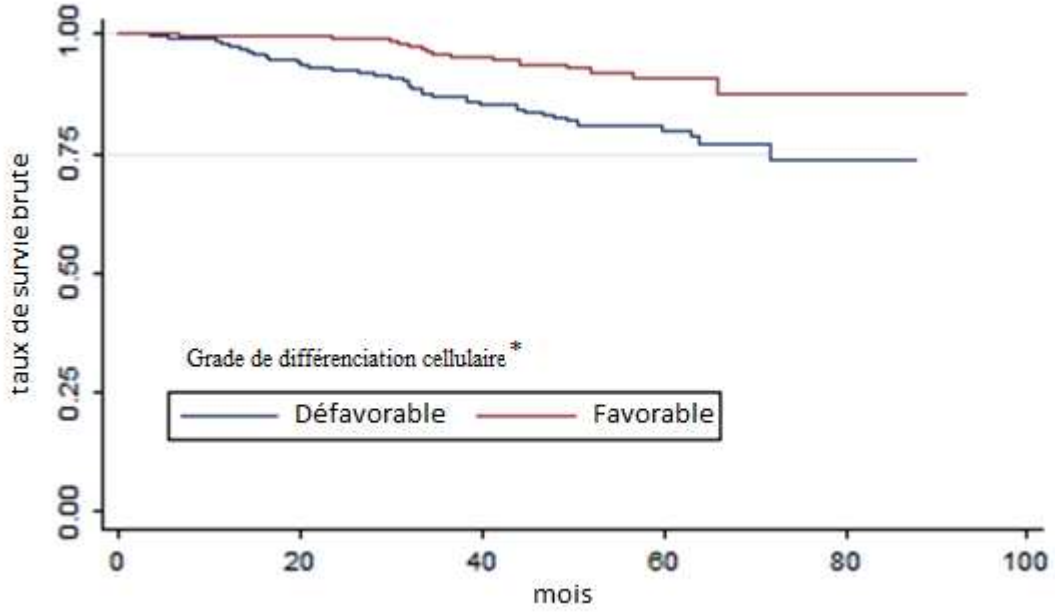


Ils sont évidemment étroitement liés au stade au diagnostic ($p<10^{-3}$), au grade histologique ($p<10^{-3}$) et au statut tumoral concernant les récepteurs hormonaux et Her-2 ($p<10^{-3}$) :

Graphique 24 : Taux de survie brute en fonction du stade au diagnostic de la tumeur

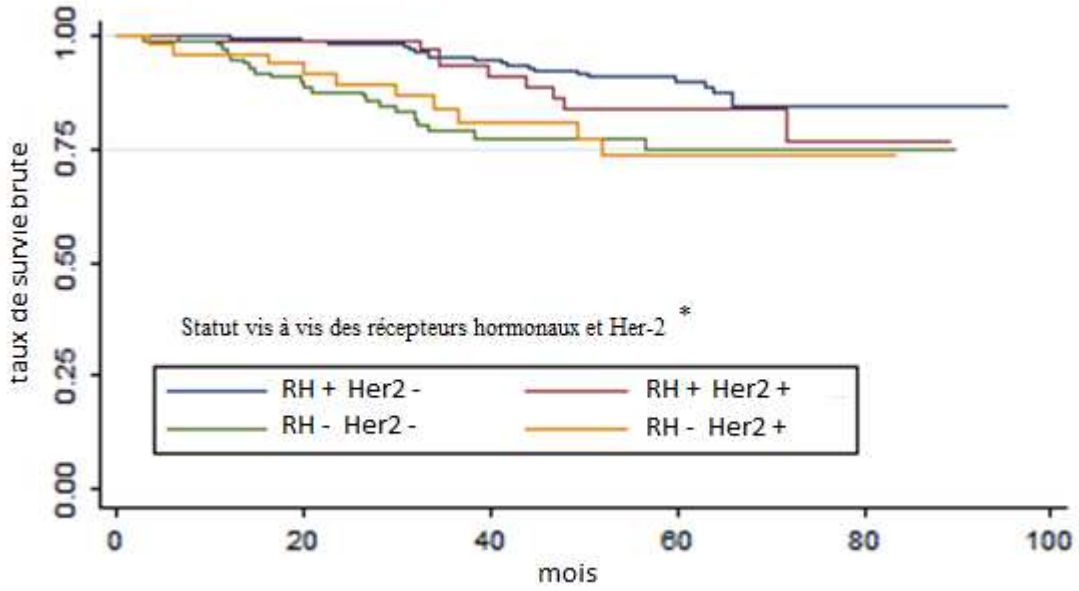


Graphique 25 : Taux de survie en fonction des facteurs pronostiques de la tumeur



* Selon classes définies dans le tableau 18 page 66

Graphique 26 : Taux de survie en fonction des récepteurs de la tumeur



* Selon classes définies dans le tableau 19 page 67

L'analyse multivariée par modélisation de Cox tenant compte de ces différentes variables confirme que le plus mauvais pronostic pour les femmes les plus jeunes est lié aux facteurs histopronostiques et à la présentation clinique au diagnostic, la classe d 'âge au diagnostic (<40 ans ou 40-49 ans) n'étant pas un facteur pronostic indépendant de ces variables.

6 Discussion

Limites de l'étude

Elles sont principalement liées à la conception de l'étude

Le sujet de l'exhaustivité de l'enregistrement des cas correspondant aux critères d'inclusion retenus est celui de l'exhaustivité des registres des cancers puisque la population de l'étude a été constituée à partir de la base de données du Registre des Cancers de la Réunion, et pour les années non encore enregistrées selon les mêmes modalités et avec les mêmes sources de données.

L'autre principale limite est liée au caractère rétrospectif de l'enquête, qui n'a pas permis de recouvrer toutes les données escomptées, notamment pour les dossiers les plus anciens (2005 et 2006). Ainsi les analyses de certaines données comme celles concernant les antécédents de patientes (âge des premières règles, allaitement, données sur la contraception actuelle et antérieure,..) n'ont pu être réalisées ou ne l'ont été que partiellement.

Sur l'incidence

Le taux d'incidence brut à la Réunion chez les femmes de 20 à 49 ans sur la période 2005-2010 est de 31,4 pour 100 000 PA (le TIS est de 24,4). Il est inférieur à celui décrit dans les pays développés. Pour la Suisse, par exemple, le TIS tronqué standardisé sur la population européenne chez les femmes de 20 à 49 ans est de 68,3 contre 56,6 pour la même population à la Réunion en 2009 [106]. En Isère, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale chez les femmes de 20 à 49 ans est de 77,1 pour la période 2004-2009 [Données du Registre du Cancer de l'Isère]. Le taux d'incidence standardisé réunionnais est proche de celui des femmes de Hong Kong (45,9 pour 100 000 en 2008). D'autre part, la proportion des cancers du sein diagnostiqués chez les femmes âgées de moins de 50 ans est plus élevée à la Réunion (40%) que dans les pays occidentaux. Elle est de 24 % en Loire Atlantique sur la période 1991-2007 [107], de 23,8% dans l'Isère pour la période 2004-2009, de 21% chez les caucasiennes-américaines et de 33,1% chez les africaines-américaines aux Etats-Unis pour la période 2000-2003[108, 109]. Cette proportion

réunionnaise se rapproche des observations faites notamment dans les populations asiatiques (34% à Beijing en 2008, 53,3% à Hong Kong sur la période 2008-2010) [39, 110]. Enfin, sur notre période d'étude, il est observé une stabilité des taux d'incidence chez les moins de 40 ans et une augmentation significative chez les femmes de 40 à 49 ans (+5,8% par an). Ces résultats ne vont pas dans le sens de ceux décrits par Leclère B. *et al* [10]. En Europe et pour la période 1990-2008, ils montrent une augmentation supérieure chez les femmes de moins de 35 ans (+2% par an) que chez les femmes de 35 à 39 ans (+1,1% par an). De la même manière en Suisse et sur la période 1996-2009, l'incidence du cancer du sein chez la femme jeune a plus augmenté chez les femmes de 20 à 39 ans (+1,8% par an) que chez les femmes de 40 à 49 ans (+0,4% annuellement, non significatif) [106]. Aux US, l'incidence chez les moins de 40 ans a augmenté de 1,47% par an [111].

La proportion des cancers du sein chez les moins de 50 ans est donc notablement supérieure à la Réunion que dans les autres pays développés, mais avec des taux d'incidence standardisés qui restent bien inférieurs à ceux observés dans ces pays. Ces proportions observées à la Réunion sont proches de celles d'autres pays en voie de développement avec une population jeune. Cette différence avec les pays développés ne paraît pas pouvoir être uniquement expliquée par les différences dans les structures d'âge des populations. En effet, si l'on compare les populations de l'Isère et de la Réunion en 2008, les proportions de femmes âgées de 20 à 49 ans étaient sensiblement identiques (44% des femmes à la Réunion, 41% des femmes dans l'Isère).

Cette forte proportion de cancers du sein chez les femmes jeunes peut aussi être imputable au sous-diagnostic du cancer du sein chez les femmes âgées de plus de 50 ans et donc à des spécificités dans les pratiques de diagnostic et d'accès aux soins à la Réunion. Le dépistage organisé du cancer du sein à la Réunion et dans la tranche d'âge des femmes de 50 à 74 ans a été mis en place à la Réunion en 2004 comme pour le reste du territoire national. Le taux de participation au dépistage en 2010-2011 à la Réunion était de 54, 9%, soit supérieur au taux moyen national (52,7%) [Données de l'association RUN Dépistage]. De même, l'offre de soins à la Réunion est assez proche de celle que l'on peut retrouver en métropole. Il est par contre possible que des différences dans les attitudes vis-à-vis du recours au système de soin soient expliquées par des différences culturelles. L'étude de l'évolution de cette proportion des cas de cancer chez les femmes âgées de moins de 50 ans sur la période 2005-2012 (données non encore disponibles) donnera des arguments, notamment pour ce qui concerne l'impact de la mise en place du dépistage organisé.

Enfin, la littérature [10, 112-114] [107, 110, 115] [4, 116] ainsi que les résultats notre étude laisse à penser que le cancer du sein chez la femme non ménopausée est un cancer singulier par rapport au cancer de la femme ménopausée. Même si certains facteurs de risque tels que la nulliparité, l'âge au premier enfant, l'âge au ménarche, la prise de traitement oestro-progestatifs se retrouvent parallèlement chez les femmes ménopausées et chez les femmes non ménopausées[10], d'autres different. La multiparité peut aussi bien être un facteur protecteur chez la femme ménopausée qu' un facteur de risque du cancer du sein pour les femmes en âge de procréer [10]. Une part non négligeable des cancers du sein apparaissent d'ailleurs pendant ou immédiatement après la grossesse [117]. L'obésité est un facteur de risque bien connu chez les femmes ménopausées alors qu'il aurait un rôle plutôt protecteur chez la femme plus jeune [40, 43, 44]. D'autres facteurs de risque ont une plus grande place dans l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées par rapport aux femmes ménopausées, c'est le cas de l'histoire familiale, de la forte consommation d'alcool, ou de l'exposition aux irradiations et aux rayons X pendant l'enfance. Les facteurs de risque connus du cancer du sein n'expliquant que 50% des cas de cancer[10], les équipes de Marc Colonna et autres [118, 119] évoquent la nécessité de rechercher de nouveaux facteurs de risque, comme des facteurs bien déjà décrits dans d'autres cancers. Certains auteurs vont même plus loin en évoquant une origine infectieuse virale [120].

Ainsi, les particularités ethno-culturelles de l'île pourraient expliquer une partie des differences que l'on constate dans les incidences du cancer du sein chez la femme non ménopausée avec les pays développés. Les forts taux de fécondité, la grande diversité ethnique avec d'importants contingents de population originaires d'Asie, de la péninsule arabique ou d'Afrique peuvent être à l'origine d'une partie des différences mesurées en termes de risque [8, 108, 114].

Sur la présentation clinique

Le cancer du sein chez la femme jeune est un cancer plus agressif et de plus mauvais pronostic que le cancer de la femme ménopausée[121]. Dans notre étude, ces tumeurs sont plus souvent de présentation loco-régionale avancée ou avec dissémination métastatique (53,5%), de type histologique canalaire (<40 ans: 78,3% et 40-49 ans: 77,8%), et de grade histopronostique défavorable (55,1 % des cas). Les cancers dits « triple négatifs » représentent 16,7% de la population (24,1% chez les moins de 40 ans, 13,9% chez les 40 à 49 ans), et les cancers RH-

Her2+ 8,3 % (10,8% chez les moins de 40 ans,et 7,4% chez les 40 à 49 ans). L'étude sur les cancers de Loire Atlantique (période 1991-2007) [107] présente des résultats similaires à ceux de la Réunion pour ce qui concerne la proportion des cancers triple négatifs chez les moins de 50 ans (19%) ainsi que des types histologiques canalaires (83%), le pourcentage de grades histologiques défavorables étant inférieur (70% de SBR II et III contre 73,8% dans notre étude). Une étude sur les cancers du sein chez les femmes âgées de moins de 50 ans au Danemark pour la période 1978-1996 relève des taux inférieurs de tumeurs de grade histologioque défavorable (53,4% de SBR II et III) et de types histologiques canalaires (82,4%) [122]. Il est enfin observé une tendance similaire de présentation clinique dans les population de jeunes femmes de Hong Kong [39, 114], et les femmes chinoises [110] .

Notre étude confirme l'existence des caractéristiques plutôt défavorables des cancers du sein de la femme jeune dans la population réunionnaise. Les conditions de prise en charge diagnostique et thérapeutiques de cette population doivent donc être spécifiques.

La première problématique ici est celle de la mise en place d'un dépistage des femmes pouvant être considérées « à risque moyen» [123, 124] sous la forme d'un dépistage ciblé dont les modalités spécifiques doivent être étudiées (âge de début du dépistage, place de l'examen clinique et/ou de la mammographie, intervalle du dépistage)[125]. D'autre part, il serait aussi intéressant de pour voir proposer une consultation d'oncogénétique à toute patiente réunionnaise de moins de 50 ans ayant d'une part une tumeur invasive du sein ou des lésions atypiques de haut risque, et/ou d'autre part un ou des antécédents familiaux (50% des femmes de notre population)[126]. Il est enfin fondamental de mettre l'accent sur la part modifiable des facteurs de risque du cancer du sein, en particulier de promouvoir la pratique d'une activité physique soutenue, le maintien d'un poids stable tout au long de la vie génitale (recommandations de l'ASCO 2006) et l'encouragement à allaiter le plus longtemps possible.

7 Conclusion

Cette étude est la première analyse exhaustive des cas de cancers du sein chez les femmes réunionnaises ayant présenté un cancer invasif du sein avant 50 ans entre 2005 et 2010. Même si la conception de l'étude ne nous a pas permis d'obtenir de données qui auraient pu être intéressantes telles que certaines informations socio-démographiques (niveau d'éducation, ethnie, niveau de précarité), ou que certaines expositions et attitudes nutritionnelles des patientes,

elle a permis de recueillir un grand nombre de données concernant les facteurs de risques personnels et familiaux, de données de présentation clinique, de présentation histologique ainsi que des données de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Elle donne une image épidémiologique unique sur le cancer du sein des femmes de moins de 50 ans du fait de l'origine multi-ethnique de la population réunionnaise. Elle met en avant la diversité qui existe à la Réunion et elle permet de mettre en valeur la nécessité d'une adaptation de la prise en charge métropolitaine des cancers du sein des femmes de moins de 50 ans au contexte local des femmes réunionnaises.

Enfin, elle a permis la constitution d'une cohorte de 599 patientes sur laquelle la poursuite des travaux est prévue sur 2 axes, d'une part la comparaison avec la population des plus de 50 ans, au moins pour les données présentes dans la base du Registre des Cancers de La Réunion (données histo-pronostiques principalement), et d'autre part une étude sur leur survie et ses facteurs prédictifs d'ici fin 2015 afin d'avoir un recul de 5 ans pour les diagnostics les plus récents.

8 Annexes

Annexe 1 Fiche de recueil des données sur le cancer du sein pour la thèse

N° PATIENT /_____/ N° TUMEUR /_____/

Enquêteur :	Date :

Nom :…… Nom jf. :…… Prénom :…… Médecin traitant : …… Médecin cancérologue : ……	Date Naiss : …../…./…….. Age Diag : …… Code Postal Naiss : …… Code Postal de résidence : ……

Facteurs de risques

Taille : …… Poids : ……

Tabac : ☐-Oui : ……Paquets x Années ☐-Non ☐-NP

Alcool : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Antécédent Familiaux de cancer : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si Oui :

	Localisation	Age	Degré de parenté
1.	……	……	……
2.	……	……	……
3.	……	……	……
4.	……	……	……

Antécédent Personnels de cancer : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si Oui: ☐-Ovaire ☐-Uterus ☐-Autre : …… ☐-NP

Date diagnostic : …../…../…… ☐-NP

Traitement : …… ☐-NP

Age aux premières règles : ……

Contraception : ☐-Oui ☐- Aucune ☐-NP

Si Oui : ☐-Hormonale ☐- Non hormonale ☐-NP

Si Hormonale : Durée : …… ☐-NP

Parité : G…. P…. Age au premier enfant : …… ☐- Grossesse au diagnostic ☐- Postpartum

Allaitement : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si Oui, durée : …… ☐-NP

Statut ménopausique :

☐- Ménopausée, Age de la ménopause : …… ☐-NP

Traitement Hormonal de Remplacement : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si oui : durée THR : …… ☐-NP

☐- Non ménopausée ☐-NP

☐- Péri ménopausée

☐- NP

Mammographie de diagnostic: ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si Oui, Date de mammographie …./…./…….. ACR = …… ☐-NP

Densité mammaire présente :

☐-1 (peu) ☐-2 (moyennement) ☐-3 (dense) ☐-4 (très dense) ☐-NP

Date de 1ère consultation spécialisée : …. /…./……..

Circonstances de diagnostic :

☐-**Signes Cliniques/ Symptômes :** ☐-Douleur ☐-Masse ☐-**Autres :**……

Durée des 1ers symptômes: …….. ☐-NP

☐-Dép. Individuel. ☐-**Dép. Organisé**

☐- Découverte fortuite ☐-**Surveillance lésions pré-cancéreuses (maladie fibrokystique)**

☐- **Autres :** ……

☐-NP

Topographie précise (avec latéralité): ……

Taille clinique: …….. mm ☐-NP

Atteinte plan profond : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Atteinte cutanée : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Inflammation cutanée : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP **Poussée Evolutive (PEV) :** ☐-1 ☐-2 ☐-3 ☐-NP

Adénopathie/ganglions ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Conseil génétique :

☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si Oui, Mutations retrouvées : ☐-BRCA1 ☐-BRCA2 ☐-p53 ☐-PTEN ☐-**Autres :** ……

Bilan d'extension :

☐-Oui, ☐-**Radio Pulmonaire** ☐-**Echo abdominale** ☐- **Scanner TAP** ☐- **Scinti. osseuse**

☐-Non, **pourquoi :**……

☐-NP

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire :

☐-Oui, **avant tout traitement :** ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si non, quel traitement a eu lieu avant RCP :

……

☐-Non

☐-NP

Base de Diagnostic : ☐-Histo. Primitive. ☐-Histo. Métastase ☐-Cytologie. ☐-**Autopsie**

☐-Certif de DC ☐-Clinique ☐-Paraclinique ☐- **Autres :**……

Date du diagnostic : ……/…./……

Histologie : ……

……

Grade OMS: ……

Stade : T….N….. M….. pT…. pN….

SBR …… **MSBR :** ……

Pièce Opératoire :

Taille : ……mm

Multifocal : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Carcinome In Situ présent à anapath : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP **Type :** ……

Recoupe : ☐-Négative ☐-Reliquat microscopique ☐-**Reliquat macroscopique** ☐-NP

Ganglions : nb envahis/nb prélevés: ……/…… **Rupture capsulaire :** ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Emboles vasculaires péri tumoraux : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Nécrose tumorale : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Récepteurs

RE: ☐-**Positif** …..% ☐-**Négatif** ☐-NP **Cerb2 :** ☐-**Positif** ….. croix ☐-Négatif ☐-NP

RP : ☐-**Positif** …..% ☐-Négatif ☐-NP **MIB/Ki67 :** …… %

Traitement initial

Chirurgie : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si oui, Date : …. /…. /……..

Type : ☐- mastectomie partielle ☐- mastectomie totale ☐-NP

Traitement néoadjuvant : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Ganglion sentinelle ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si oui, résultat : ☐-Positif ☐-Négatif ☐-NP

Curage ganglionnaire : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Chimiothérapie : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si oui, Trastuzumab (Herceptine®): ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Radiothérapie : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Hormonothérapie : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Autres traitement :……

Si aucun traitement à visée étiologique - ☐, cause : ……..

Surveillance

Surveillance post thérapeutique en milieu spécialisé : ☐-Oui ☐-Non ☐-Non applicable ☐-NP

Date des dernières nouvelles : …. /…. /……..

Statut aux dernières nouvelles : ☐- Vivante ☐- Decédée

Récidive: ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si oui, Date diagnostic de la récidive : …. /…. /……..

Localisation : ☐-même sein ☐-sein opposé ☐-méta ganglion ☐- méta à distance ☐-NP

Type histo de la récidive : ……..

…… ☐-NP

Réévolution : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Second cancer : ☐-Oui ☐-Non ☐-NP

Si oui : localisation : ……

- Sources :

1. ……
2. ……
3. ……
4. ……

- Notes

……

……

……

……

Annexe 2 Données manquantes

	Données Non précisées (%)
Taille	188 (31,1)
Poids	89 (14,7)
Tabac	165 (27,3)
Alcool	193 (32,0)
ATCD Fam de cancer	71 (11,8)
ATCD Pers de cancer	7 (1,2)
Age PR	426 (70,5)
Contraception	186 (30,8)
Gestité	51 (8,4)
Parité	51 (8,4)
Age parité	232 (47,2)
Allaitement	377 (76,6)
Durée Allaitement	25 (29,1)
Ménopause	44 (7,3)
Age Ménopause	21 (56,8)
Mammographie	20 (3,3)
ACR	116 (20,2)
Circonst Diagnostic	16 (2,6)
Typ Diagnostic	131 (27,5)
Diag Sympt Durée	3 (0,6)
Taille Clinique	261 (43,2)
Atteinte Prof	37 (6,1)
Atteinte Cut	35 (5,8)
Atteinte Infl	37 (6,1)
PeV	30 (63,8)
Latéralité	2 (0,3)
SBR ou MSBR	68 (11,3)
RO	8 (1,3)
RP	8 (1,3)
HER-2	22 (3,6)
Ki67	377 (62,4)

Données manquantes

	Données Non précisées (%)
T ou pT	10 (1,7)
N ou pN	3 (0,5)
M	34 (5,6)
Stade global	36 (6,0)
Bilan extension	26 (4,3)
Taille Tumorale	78 (13,4)
Multifocalité	150 (25,7)
Emboles	270 (46,2)
Recoupe	38 (6,5)
Cis	128 (21,9)
Nécrose	491 (84,1)
Date Chirurgie	77 (13,2)
Gg sentinel	12 (2,1)

Annexe 3 Tableau du grade de SBR / MSBR

Score ou Grade de SBR (Scarff-Bloom-Richardson)

La différentiation tubulo-glandulaire concerne la proportion de tubes ou de glandes dans la tumeur. Elle est exprimée en % de la surface tumorale. Le pléiomorphisme nucléaire décrit le degré d'atypie, il est apprécié sur la population tumorale prédominante. Le nombre de mitose se compte sur 10 champs au grossissement x 400. Les valeurs sont définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre.

1. Différenciation tubulo-glandulaire :	**Score**
Prédominante	1
Modérée	2
Faible ou nulle	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie	
Discret	1
Modéré	2
Marqué	3
Nombre de mitoses	
≤ 1 :1 mitoses	1
2 : 2 mitoses	2
≥ 3 : 3 mitoses	3

Score ou Grade de SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis

1. Différenciation tubulo-glandulaire :	**Score**
>75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Pronostic favorable : Grade I	3, 4, 5
Pronostic intermédiaire : Grade II	6, 7
Pronostic défavorable : Grade III	8, 9

Annexe 4 **La Classification clinique TNM**

Tumeur primitive (T)

(T pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo-pathologique)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ*
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalaire *in situ*
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire *in situ*
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome *in situ* (DCIS et/ou LCIS dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur >0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur >0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur >2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés)
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire

Adénopathies régionales (N) (détectées à l'examen clinique ou radiologique)

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires homolatéraux fixé(s) ou confluents, ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaire interne homolatéraux détectables en présence de métastase axillaire évidente ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

Métastases à distance (M)

MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Annexe 5 **La Classification histopathologique pTNM**

Tumeur primitive (pT)

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique. Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Adénopathies régionales (pN)

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases. La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques.

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN1mi	Micrométastases
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle
pN1c	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm. (au moins un envahissement >2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Annexe 6 **La Classification par stade**

0	Tis	N0	M0
IA	T0,T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1,T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	M1

T1 inclut T1 microinvasif

Annexe 7 **La classification de l' OMS**

La classification de la l'OMS permet de ranger les tumeurs selon leur degré de différentiation ou leur ressemblance au tissu initial.

Grade 1 : Bien différentié ou de bas grade
Grade 2 : Moyennement différentié ou de grande intermédiaire
Grade 3 : Peu différencié ou de haut grade
Grade 4 : Indifférencié
Grade 5 : Cellules T
Grade 6 : Cellules B
Grade 7 : Cellules non B non T
Grade 8 : Cellules NK
Grade 9 : Non précisé

Annexe 8 **La classification histologique des tumeurs du sein (OMS)**

Tumeurs épithéliales

- *Bénignes*
  - Papillome intracanalaire
  - Adénome du mamelon
  - Adénome tubuleux
  - Adénome lactant
- *Malignes*
  - Non invasives
    - Carcinome intracanalaire in situ, carcinomes lobulaire in situ
  - Invasives
    - Carcinome canalaire infiltrant, avec ou sans composante canalaire
    - Carcinome lobulaire infiltrant, avec ou sans composante lobulaire
    - Carcinome mucineux
    - Carcinome médullaire
    - Carcinome papillaire
    - Carcinome tubuleux
    - Carcinome adénoide kystique
    - Carcinome juvénile
    - Carcinome apocrine
    - Carcinome métaplasique de type malpighien, fusiforme, cartilagineux,…
    - Maladie de Paget du mamelon

Tumeurs fibroépithéliales

- *Fibroadénome*
- *Tumeur phyllode*
- *Carcinosarcome*

Tumeurs diverses

- *Tumeurs des tissus mous*
- *Tumeurs cutanées*
- *Tumeurs du tissu hématopoïétiques et lymphoïde*

Tumeurs non classées

Maladie fibrokystique et dysplasie mammaire

Pseudo tumeurs

- *Ectasies canalaires*
- *Pseudo tumeur inflammatoire*
- *Hamartome*
- *Gynécomastie*
- *Autres*

Annexe 9 **Algorithme d'identification du risque génétique**

Recommendations Haute Autorité de Santé 2010,
Score de l'Institut National de Sciences et de la Recherche Médicale

Il faut additionner les poids respectifs dans un seul compartiment d'affiliation (branche paternelle ou maternelle). Il convient de comptabiliser uniquement des personnes ayant des gènes en commun.
Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants est comptabilisée en ajoutant les « scores » de chaque cancer. Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé

- 5 et plus : excellente indication
- 3 et 4 : indication possible
- 2 et moins : utilité médicale faible

Il est possible de nuancer ce score en fonction de la fiabilité des diagnostics, des degrés de parenté, du nombre de personnes indemnes de cancer.

Situation	Poids
Mutation constitutionnelle délétère de BRCA identifiée	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez un homme	
Cancer du sein chez une femme de 30 -40 ans	3
Cancer de l'ovaire	
Cancer du sein chez une femme de 40 -50 ans	2
Cancer du sein chez une femme de 50-70 ans	1

Annexe 10 : **Le Serment d'Hippocrate traduit par Emile Littré**

« Je jure par Apollon, médecin, par Asclépios, par Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, les prenant à témoin que je remplirai, suivant mes forces et ma capacité, le serment et l'engagement suivants :

Je mettrai mon maître de médecine au même rang que les auteurs de mes jours, je partagerai avec lui mon savoir et, le cas échéant, je pourvoirai à ses besoins ; je tiendrai ses enfants pour des frères, et, s'ils désirent apprendre la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je ferai part de mes préceptes, des leçons orales et du reste de l'enseignement à mes fils, à ceux de mon maître et aux disciples liés par engagement et un serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.

Je dirigerai le régime des malades à leur avantage, suivant mes forces et mon jugement, et je m'abstiendrai de tout mal et de toute injustice. Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion ; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté.

Je ne pratiquerai pas l'opération de la taille.

Dans quelque maison que je rentre, j'y entrerai pour l'utilité des malades, me préservant de tout méfait volontaire et corrupteur, et surtout de la séduction des femmes et des garçons, libres ou esclaves.

Quoi que je voie ou entende dans la société pendant, ou même hors de l'exercice de ma profession, je tairai ce qui n'a jamais besoin d'être divulgué, regardant la discrétion comme un devoir en pareil cas.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais des hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire et mourir dans la tristesse. »

9 Bibliographie

1. Clemmesen J, *Carcinoma of the breast: results from statistical research.* Br J Radiol. 1948;21:583-90.
2. Bossard N, Velten M, Remontet L, et al. *Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM).* Eur J Cancer, 2007;43(1):149-60.
3. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, et al*. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Etude a partir des registres des cancers du reseau Francim, Fevrier 2013.*
4. Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Houvenaeghel G, et al. *Cancer du sein des femmes jeunes:Existe-il un profil biopathologique different?*, in *32 emes journees de la SFSPM,* 2010,Strasbourg.
5. Renard F, Vankrunkelsven P, Van Eycken L, et al., *Decline in breast cancer incidence in the Flemish region of Belgium after a decline in hormonal replacement therapy.* Ann Oncol. 2010;21(12):2356-2360.
6. Krieger N,Bassett MT, Gomez SL. *Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010.* Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1391-2*.*
7. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review (1975-2004).* National Cancer Institute, MD Bethesda, 2006.
8. Dumitrescu RG, Cotarla I. *Understanding breast cancer risk- where do we stand in 2005?* J Cell Mol Med. 2005 Jan-Mar ;9(1):208-21.
9. Bray F, Sankila R, Ferlay J, et al. *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995.* Eur J Cancer. 2002 Jan;38(1): 99-166.
10. Leclere B,Molinie F, Tretarre B, et al. *Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: A GRELL cooperative study.* Cancer Epidemiol. 2013;37(5):544-9.
11. *La Situation du cancer France 2011, www.e-cancer.fr.*
12. *Attributable Causes of Cancer in France in the year 2000, www.IARC.fr.*
13. Nkondjock A, Ghadirian P. *Facteurs de Risque du cancer du sein. Medecine/ Science 2005;21:175-180.*
14. Hill C, Doyon F. *Frequence des cancers en France. Bull Cancer.2003Mars ;90(3):207-213.*
15. Durieux A, *Cancer du sein opéré d'emblée chez la femme jeune de moins de 40 ans : Facteurs pronostiques de la rechute métastatique, 77 pages.* Thèse de doctorat en médecine, Université Bordeaux2 numéro 2005BOR2M3065 2005.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease.* Lancet. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99.
17. Offit K, Brown K, *Quantitating familial cancer risk: a resource for clinical oncologists*. J Clin Oncol. 1994 Aug;12(8): 1724-36.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Menarche, menopause, and breast cancer risk : individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.* Lancet. 2012 Nov;13(11): 1141-51.
19. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. *Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the canadian national breast screening study.* J Natl Cancer Inst 199;87:670-5.
20. Jacobs TW, Conolly JL, Schnitt SJ, *Non malignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise?* Am J Surg Pathol. 2002 Sep; 26(9):1095-110.
21. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. *Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer.* Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004 Oct 18;(4):CD002748.
22. Buist DS, Abraham LA, Barlow WE, et al. *Diagnosis of second breast cancer events after initial diagnosis of early stage breast cancer.* Breast Cancer Res Treat. 2010;124(3):863-73.
23. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. *Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers.* Br J Cancer.2005;93:287-92.

24. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. *Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers.* J Natl Cancer Inst .1999;91:1475-9.
25. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. *Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA 1 and BRCA2 mutations.* N Engl J Med. 2002;336:1465-71.
26. Hilakivi-Clarke L. *Eastrogens, BRCA1, and breast cancer.* Cancer Res 2000;60:4993-5001.
27. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. *Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer.* JAMA. 2000;284(14):1791-98.
28. Clavel-Chapelon F; E3N-EPIC. *Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women.* Br J Cancer. 2002; Mar 4;86(5):723-7.
29. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, et al. *Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Oct 17;(10):2723-8.
30. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. *Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy.* JAMA. 2006;295:1647-57.
31. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
32. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. *Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer.* Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):1027-32.
33. Beral V, Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.* Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
34. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al., *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort.* Int J Cancer. 2005;114(3):448-54.
35. *La position de la SFSPM sur le traitement hormonal substitutif : Evaluation du risque et du bénéfice à travers une étude bibliographique. Conseil scientifique de la SFSPM. Compte Rendu du cours supérieur francophone de cancérologie, Saint paul de Vence 18-20 Janvier 2007*. Springer-Verlag France, ed 2007,Paris.
36. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, et al. *The effect of diet on risk of cancer.* Lancet. 2002 Sept 14; 360(9336):861-8.
37. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. *Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer : the Women Health Initative Randomized Controlled Dietary Modification Trial*. JAMA. 2006 Feb8;295(6):629-42.
38. Van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, et al. *Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer.* JAMA. 2005 Jan 12;293(2):183-93.
39. Deapen D, Liu L, Perkins C, et al. *Rapidly rising breast cancer incidence rates among asian american women.* Int J Cancer. 2002 Jun 10; 99(5):747-50.
40. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. *Overweight, obesity, and cancer risk.* Lancet Oncology. 2002 Sep; 3(9): 565-74.
41. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. *Body size and breast cancer risk: Findings from the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).* Int J Cancer. 2004. Sep 20(111):762-71.
42. Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, et al. *Long-term weight change and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Br J Cancer. 2005 Sep 5;(93):582-9.
43. Magnusson CM, Roddam AW, Pike MC, et al., *Body fatness and physical activity at young ages and the risk of breast cancer in premenopausal women.* Br J Cancer. 2005 Oct3;93(7):817-24.
44. *Lamar CA, Dorgan JF, Longcope C, et al. Serum sex hormons and breast cancer risk factors in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Apr;12(4):380-3*

45. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, et al., *Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jan 15(1):57-64.
46. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. *Alcohol, tobacco and breast cancer cancer collaborative reanalysis of individuel data from 53 epidemiological studies including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease.* Br J Cancer. 2002 Nov 18;87(11):1234-45.
47. Johnson KC, Hu J, Mao Y, and *The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97.* Cancer Causes Control. 2000 11:211-21.
48. Gonzalez CA. *Nutrition and Cancer : the current epidemiological evidence.* Br J Nutr. 2006 Aug; 96 Suppl 1:S42-5.
49. *Guinebretière JM, Menet E, Fourme E,et al. Le risque histologique, Compte Rendu du cours supérieur francophone de cancérologie, Saint paul de Vence 18-20 Janvier 2007.* Springer-Verlag France, ed 2007, Paris.
50. Sadikovic B, Al-Romaih K, Squire JA, et al. *Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer.* Curr Genomics. 2008 September; 9(6):394-408.
51. Martin PM. *Chapitre 3 «Cancérogénèse et tumorogénèse », Cancer du sein.* Masson, ed 2007, Paris.
52. Martin PM, *Phyto-estrogenes: action biologique/applications en clinique humaine.* References en gynecologie obstetrique. 2001; 5:345-353.
53. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, et al. *Medical Hypothesis : xenoestrogens as preventable causes of breast cancer.* Environ Health Perpesct. 1993;101:372-77.
54. Laden F, Hunter DJ. *Environmental risk factors and female breast cancer.* Ann Rev Public Health. 1998;19:101-123.
55. Allred DC, Medina D.*The relevance of mouse models to understanding the development and progression of human breast cancer.* J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2008;13:279-288.
56. Leconte I, Feger C, Galant C, et al. *Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers : the importance of rdiologic breast density.* AJR Am J Roentgenol, 2003;180:1675-9.
57. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27,825 patient evaluations.* Radiology. 2002;225:165-75.
58. Carpentier E, Maruani A, Michenet P, et al. *Can US-guided vacuum-assisted biopsies be an alternative to diagnostic surgery in cases of non diagnostic core needle bioposy.* J Radiol. 2005 May;86(5 pt 1):475-80.
59. Balu-Maestro C, Chapellier C, Carrier P, et al. *Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et metastatique du cancer du sein.* J Radiol. 2005;86:1649-57.
60. Knight WL 3rd, Osborne CK, Yochmowitz MG, et al. *Steroid hormone receptors in breast cancer treatment strategy.* Recent progress in hormon research, RO Greep (ed), Academic Press, New York, 1980. 30:135-158.
61. Brettes JP, Mathelin C, Gairard B, et al. *Cancer du sein.* Edition Elsevier Masson, 2007,Paris.
62. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, et al. *Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression.* Nucl Recept Signal, 2009 Dec 31;7.
63. Elizabeth M, Hammond H, Hayes DF, et al. ASCO/College of American Pathologists guideline, *Recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer.* J Clin Oncol. 2010;28:2784-2795.
64. Tai W, Mahato R, and Cheng K. *The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery.* J Control Release, 2010. 146(3):264-75.
65. Penault-Llorca F, *Cancer du sein et Her 2.* John Libbey Eurotext, edition 2003, Montrouge 2003.
66. Brackman A, *Etude epidemiologique du cancer du sein dans le sud de l'ile de la Reunion,72 pages.* These de doctorat en medecine, Universite Bordeaux 2, 2012. numero 2012BOR2M20.

67. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. *Her 2 and Responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy.* N Engl J Med. 2006 May18;354(20):2103-11.
68. Rubin I, Yarden Y. *The basic biology of HER2.* Ann Oncol. 2001;12(Suppl 1): S3-8.
69. Sarkar S, Mandal M. *Growth factor receptors and apoptosis regulators : signaling pathways, prognosis, chemosensitivity and treatment outcomes of breast cancer.* Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2009 Aug 17;3:47-60.
70. Taneja P, Maglic D, Kai F, et al. *Classical and Novel Prognostic Markers for Breast Cancer and their Clinical significance*. Clinical medical insights Oncology. 2010;04:15-34.
71. Powell WC, Hicks DG, Prescott N, et al. *A new rabbit monoclonal antibody (4B5) for the immunohistochemical (IHC) determination of the HER2 status in breast cancer: comparison with CB11, fluorescence in situ hybridization (FISH), and interlaboratory reproducibility.* Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007. Mar 15(1):94-102.
72. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. *Adjuvant trastuzumab in Her-2 positive breast cancer.* N Engl J Med. 2011;365(14):1273-83.
73. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her-2 positive breast cancer.* N Engl J Med. 2005;353(1):1673-84.
74. Yerushalmi R,Woods R, Ravdin PM, et al. *Ki67in breast cancer :prognostic and predictive potential.* Lancet. 2010 Feb; 11(2): 174-83.
75. Chang S, Parker SL, Pham T, et al. *Inflammatory breast carcinoma incidence and survival : The SEER program of the National Cancer Institute 1975-1992.* Cancer. 1998 Jun 15;82(12):2366-72.
76. Anderson WF, Kenneth C, Chang S. *Inflammatory breast carcinoma and non inflammatory locally advanced breast carcinoma : distinct clinicopathologic entities?* J Clin Oncol.2003;21: 2254-9.
77. Lucas FV, Perez-Mesa C. *Inflammatory carcinoma of the breast.* Cancer. 197; 41:1595-605.
78. Baillet F, Rozec C, Ucla L, et al. *Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5-and 10-year results of 135 tumors larger than 5 centimeters treated by ecternal beam therapy brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy.* Ann NY Acad Sci. 1993;698:264-70.
79. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, et al. *Management of locally advanced carcinoma of the breast: II Inflammatory carcinoma.* Cancer. 1994; 74:466-76.
80. Fields JN, Perez CA, Kuske RR, et al. *Inflammatory carcinoma of the breast : Treatment results on 107 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phy. 1989;17:249-55.
81. Attia-Sobol J, Ferriere JP, Cure H, et al. *Treatment results, survival, and prognosticfactors in 109 inflammatory breast cancers : Univariate and multivariate analysis.* Eur J Cancer. 1993;29A: 1081-8.
82. Rouesse J, Friedman S, Sarrazin D, et al. *Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma:A study of 230 cases from the Institut Gustave Roussy.* J Clin Oncol. 1986;4: 1765-71.
83. Pawlicki M, Skolyszewski J, Brandys A. *Results of combined treatment of patients with locally advanced breast cancer.* Tumori. 1983;69: p. 249-53.
84. Bonnier P, Coscas Y, Eisinger F, et al. *Prise en charge par le chirurgien d'une élévation du risque du cancer du sein. Compte Rendu du cours supérieur francophone de cancérologie, Saint paul de Vence 18-20 Janvier 2007* Springer-Verlag France, ed 2007, Paris.
85. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. *Combined tamoxifen and luteinizing hormon releasing hormon (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer : a metanalysis of 4 randomized trials.* J Clin Oncol. 2001;19:343-53.
86. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. *Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: a metanalysis.* JNCI Cancer Spectrum. 2006;98:1285-91.
87. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. *A meta-analysis on the interaction between HER2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer.* Clin Cancer Res. 2005;1113:4741-8.

88. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P et al, *Paclitaxel versus Doxorubicine as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization For Research and Treatment of Cancer Randomized study with cross-over.* J Clin Oncol. 2000;18:724-33.
89. Nabbholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. *Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline containing chemotherapy. 304 Study group.* J Clin Oncol. 1999;17:1413-24.
90. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. *Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthraycline failure : a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group.* Eur J Cancer. 1999;35:1194–1201.
91. Berrington de Gonzalez A, Berq CD, Visvanathan K, et al. *Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers.* J Natl Cancer Inst 2009;101(3):205-9.
92. Berrington de Gonzalez A, Reeves G. *Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits.* Br J Cancer. 2005;93(5):590-6.
93. Baldi I, Bard D, Barouki R, et al. *Expertise collective Cancer et Environnement.* Inserm éd, Paris, 2008.
94. Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A, et al. *Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer.* Breast Cancer Res. 2007; 9(3): 106.
95. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. *Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies.* Ann Surg Oncol. 1999;6:546-52.
96. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer.* N Engl J Med. 1999;340:77-84.
97. *Breast cancer screening.* IARC Handbooks of Cancer Prevention, 2002. 7:29-31.
98. *Guidelines for Breast Cancer Screening: Update (2003) CA.* American Cancer Society. Cancer J Clin. 2003;53:141-69.
99. Michaelson J, Satija S, Moore R, et al. *The pattern of breast cancer screening utilization and its consequences.* Cancer. 2002; 94:37-43.
100. Eilstein D,Uhry Z, Ancelle-Park R, et al. *Estimation de l'impact du depistage organise sur la mortalite par cancer du sein. Contexte, Methodologie et faisabilite.* Institut de Veille Sanitaire, 2007, www.invs.sante.fr
101. *Bulletin de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire, n°4.* 2000.
102. Feingold J, Eisinger F, Alby N, et al. *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Expertise collective INSERM*. INSERM ed, 1998
103. Nogues C. *Les prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire. Conséquences pratiques : peut-on donner des directives ? Cancer du sein, controverses et convergences.* 21emes journees de la societe francaise de senologie et de pathologie mammaire. Paris, Octobre 1999. Arnette ed, Paris.
104. Favier F, Jaussent I , Moullec NL, et al. *Prevalence of Type 2 Diabetes and central adiposity in La Reunion island - Etude REDIA.* Diabetes Res Clin Prac. 2005;67(3):234-242.
105. *Cancer Incidence in five continents, 2007, Volume IX, Numero 160.* IARC scientific publications, Lyon.
106. Bodmer A, Feller A, Bordoni A, et al. The NICER working group, *Breast cacner incidence in younger swiss women.* 2013. www.nicer.org
107. Fontenoy AM, Leux C, Delacour-Billion S, et al. *Recent trends in breast cancer incidence rates in the Loire-Atlantique, France: a decline since 2003.* Cancer Epidemiol. 2010;34(3):238-43.
108. Swede H, Gregorio DI, Tannenbaum SH, et al. *Prevalence and prognostic role of triple-negative breast cancer by race: a surveillance study.* Clin Breast Cancer. 2011;11(5):332-41.
109. Vicini F, Jones P, Rivers A, et al. *Differences in disease presentation, management techniques, treatment outcome, and toxicities in African-American women with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy.* Cancer. 2010; 116(14):3485-92.

110. Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwal V, et al. *Spectrum of breast cancer in Asian women.* World J Surg. 2007;31(5):1031-40.
111. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, et al. *Recent trends in breast cancer among younge women in the united states.* J Natl Cancer Inst. 2008;100:1643-8.
112. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. *Breast cancer before age 40 years.* Semin Oncol. 2009; 36(3): 237-49.
113. Colonna M, Delafosse P,Uhry Z, et al. *Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002.*Breast.2008;17(3):289-92.
114. Cheung P, Hung WK, Cheung C, et al. *Early data from the first population-wide breast cancer-specific registry in Hong Kong.* World J Surg. 2012;36(4):723-9.
115. Agnese DM, Yusuf F, Wilson JL, et al. *Trends in breast cancer presentation and care according to age in a single institution.* Am J Surg. 2004;188(4):437-9.
116. Bray F, McCarron P, Parkin DM. *The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality.* Breast Cancer Res. 2004;6(6):229-39.
117. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, et al. *Risk factors for breast cancer in women under 40 years.* Eur J Cancer. 1999;35:136-7.
118. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, et al. *Proportion of breast cancer cases in the united states explained by well-established risk factors.* J Natl Cancer Inst. 1995;87:1681-5.
119. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, et al. *Attributable risk factors for breast cancer in italy : education, family history and reproductive and hormonal factors*. Int J Cancer. 1997;70(2): 159-63.
120. Formenti SC, Arslan AA, Love SM. *Global breast cancer: the lessons to bring home.* Int J Breast Cancer. 2012;2012:249501.
121. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, et al. *Breast cancers among very young premonauposal young women (Unites States).* Cancer Causes Control. 2003;14(2):151-60.
122. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. *Factors influencing the effect of age on prognosis is breast cancer : a population based study.* BMJ. 2000;320:474-9.
123. Andrieu N, Barranger E, Bernigaud-Maurice E, et al. *Depistage du cancerdu sein en France: identification des femmes a haut risque et modalites de depistage. Rapport de la Haute Autorite de Sante, Avril 2011. www.has-sante.fr*
124. Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, et al. *Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level.* J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1035-43.
125. Sarff M, Schmidt K, VettoJT. *Targeted breast cancer screening in women younger than 40: results from a statewide program.* The American Journal of Surgery. 2008;195(5):626-630.
126. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, et al. *Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging.* Am J Surg. 2009;198(4):538-43.

10 Résumé et Abstracts

Résumé

La Réunion est un département français d'outre-mer de plus de 800 000 habitants composé d'une population très cosmopolite et relativement jeune. Des spécificités épidémiologiques de l'île résultent des différences significatives par rapport à la situation en France métropolitaine pour ce qui concerne l'incidence des cancers. Un peu moins de 25 000 cas de cancers ont été enregistrés dans la population réunionnaise entre 1988 et 2006; les taux d'incidence standardisés (TIS) sur la population mondiale sont de 285 cas pour 100 000 hommes et de 175 cas pour 100 000 femmes pour 2004-2006, significativement moins élevés que ceux décrits en métropole (respectivement 376 et 252 /100 0000 chez les hommes et les femmes en 2005). Environ 2 400 cancers du sein ont été enregistrés sur l'île entre 1990 et 2006 chez la femme; le TIS en 2005 est de 54.7/100 000 (données nationales 2005:101.5/100 000). L'âge moyen lors du diagnostic est de 54.7 ans alors qu'il est de 61ans en France métropolitaine en 2005. La proportion des femmes âgées de moins de 50 ans au diagnostic d'un cancer du sein est de 41% environ à la Réunion contre 20 % environ au niveau national. Au total, nous observons une sous incidence des cancers du sein à la Réunion par rapport à la métropole mais avec une proportion de cas chez la femme jeune significativement supérieure. L'objectif de cette étude est de décrire la population de ces femmes de moins de 50 ans diagnostiquées d'un cancer du sein invasif entre 2005 et 2010.

Mots Clés

Epidémiologie descriptive

Cancer du sein

Femme jeune (moins de 50 ans)

Réunion

Thèse préparée avec le Registre des Cancers de la Réunion, Site Nord Bellepierre,

CHU de la Réunion

97405 Saint Denis Cedex

Title

Breast cancer in women younger than 50 in Reunion Island : a descriptive epidemiological study

Summary

Reunion island is a french overseas territory with a relatively young and ethnically diverse population. Due to its unique history and geographic location, Reunion has epidemiological characteristics which are significantly different from those of France. Between 1988 and 2006, about 25,000 cancer cases were reported in Reunion. The cancer incidence standardized on the world population was 285 cases/100,000 for men and 175 cases /100,000 for women in 2006 versus 376 and 252/100,000 respectively in France. About 2,400 cases of breast cancers were recorded in women between 1990 and 2006, which corresponds to a standardized incidence rate of 54.7/100,000 for 2005, almost half of the incidence rate of 101.5/100,000 in France the same year. In addition, the average age to develop breast cancer in Reunion was 54.7 years when it was 61 years in France. 41% of Reunion women diagnosed with breast cancer were younger than 50 years of age versus only 20% of women under age 50 when diagnosed with breast cancer in France. The aim of our study is to characterize the Reunion population of women diagnosed with breast cancer prior to age 50 between the years 2005 and 2010.

Keywords

Epidemiology

Breast Cancer

Younger than 50

Reunion Island