



HAL
open science

Quels sont les différents effets secondaires non cutanés liés à la radiothérapie, auxquels les médecins généralistes peuvent être confrontés en cabinet chez les patientes suivies pour un cancer du sein ?

Boran Pum

► To cite this version:

Boran Pum. Quels sont les différents effets secondaires non cutanés liés à la radiothérapie, auxquels les médecins généralistes peuvent être confrontés en cabinet chez les patientes suivies pour un cancer du sein ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03213425

HAL Id: dumas-03213425

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213425>

Submitted on 30 Apr 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Boran PUM

Le 4 décembre 2018

Quels sont les différents effets secondaires non cutanés liés à la radiothérapie, auxquels les médecins généralistes peuvent être confrontés en cabinet chez les patientes suivies pour un cancer du sein ?

Directeur de thèse : Monsieur le Dr FRANCES Pierre

JURY

Président : Monsieur le Professeur ROUANET Philippe

Assesseurs (y compris directeur de thèse) :

Monsieur le Professeur PUJOL Jean-Louis

Madame la Docteure BOURGIER Céline

Monsieur le Docteur FRANCES Pierre

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Boran PUM

Le 4 décembre 2018

Quels sont les différents effets secondaires non cutanés liés à la radiothérapie, auxquels les médecins généralistes peuvent être confrontés en cabinet chez les patientes suivies pour un cancer du sein ?

Directeur de thèse : Monsieur le Dr FRANCES Pierre

JURY

Président : Monsieur le Professeur ROUANET Philippe

Assesseurs (y compris directeur de thèse) :

Monsieur le Professeur PUJOL Jean-Louis

Madame la Docteure BOURGIER Céline

Monsieur le Docteur FRANCES Pierre

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 – 2018

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain
DU CAILAR Jacques
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri MION
Charles
MION Henri MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre

ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MARES Pierre
MONNIER Louis
PRAT Dominique

PRATLONG Francine
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
ROSSI Michel
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe - Neurochirurgie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges-Néphrologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire

MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétiq ue
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Héléne-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DE VOS John-Cytologie et histologie
DORANDEU Anne-Médecine légale
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie G
ENEVIEVE David-Génétiq ue
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement;addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice-Physiologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
MOREL Jacques -Rhumatologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel-Anatomie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénérologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence ROUBERTIE

Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénérologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LE QUINTREC Moglie-Néphrologie

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie MENJOT

de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé CHAZAL
Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques LAINE
Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
FAILLIE Jean-Luc- Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie
HERRERO Astrid-Chirurgie générale
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur ROUANET Philippe, je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse. J'espère que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance et de l'admiration que nous vous portons.

A Monsieur le Professeur PUJOL Jean Louis, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger cette thèse et vous exprime toute ma gratitude pour le temps accordé à la lecture et au jugement de ce travail. Je tiens à exprimer, à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

A Madame la Docteure BOURGIER Céline, je suis sensible à votre présence parmi les membres de ce jury. Merci pour l'attention que vous portez à cette thèse, je vous en suis profondément reconnaissant.

A Monsieur le Docteur FRANCES Pierre, un grand merci pour m'avoir guidé avec bienveillance et de vous être investi pleinement dans ce travail, pour m'avoir aidé et soutenu dans mes recherches et pour avoir toujours fait preuve d'une forte motivation.

A ma famille et à mes proches,

A mes parents qui ont toujours été présents pour me soutenir et qui ont su m'apporter amour, assurance et courage. A mon père, dont le parcours m'a toujours profondément inspiré. A ma mère dont l'amour et la générosité ne font qu'un.

A ma Sœur Apsara et mon frère Sorya qui m'ont aidé à me construire et qui ont toujours été là malgré la distance.

A mes grands-parents, leur sourire, leur simplicité et leurs aurevoirs près de la fenêtre de chez Linet.

A ma tante Marie-Juliette, pour sa générosité et ses pensées positives. A mon tonton Bruno, pour son sacré sens de l'humour.

A mes cousins et cousines, Thevy, Dany, Nana, Titi, Seilenn, Koli, Bora, Neary, Manu, Emilie, Chloé, Nika, Nina, Amareth, Sothevy, Leakhena, les jumelles, ...

A Téa, qui m'apporte cette quantité illimitée de bonheur et d'amour au quotidien. Merci pour ta patience et ton écoute, pour ta générosité et tes conseils, pour ton charme italien et ton humour belge, pour ta douceur et ta sagesse.

Je me dois également de remercier le chat (on oublie trop souvent les animaux).

Si je remonte un peu à la « vieille époque », je cours remercier mes Smarvois : Armand, 6kou et Digwele pour ces incroyables années de jeunesse déjantée, du bac à sable jusqu'au lycée. Merci pour tous nos souvenirs comblés de rires et d'expériences inclassables dans un CV. Bravo et profond respect pour les personnes que vous êtes... J'embrasse du fond du cœur tous mes très cher(e)s ami(e)s pictavo-parisiens, premièrement, merci de représenter cette belle ville du Poitou, ensuite et un peu plus sérieusement, merci d'être aussi fidèle à notre amitié, merci pour la joie, le plaisir et l'immense bonheur que j'ai de pouvoir partager tous ces beaux moments avec vous : Léo pour nos colles d'anath et cette colloc' mémorable, Aurèle pour nos cours d'histoire au fond de la classe et tes 36000 idées à la seconde, Polo pour avoir été le pilier de ce groupe tout en discrétion, Thev pour ton humour de néobeaufparisien j'adore ton spectacle, Vio pour ton ouverture d'esprit, ta capacité d'analyse et ta culture culinaire, Billou pour ton éternelle bonne humeur, Lala pour tes talents de DJ et m'avoir présenté à Montpellier, Flo Hu pour notre dernière balade en forêt, Clémou pour nos freeride dans la poudre arrosée de Vipérine, Thibault pour ce voyage khmer, Laurie pour ta pêche et ton chant « sous le vent », Alex pour tes discordes avec Thev, Claire pour ta petite taille de pied et ton grand cœur, Elsa pour tes dîners plus que parfait, Romain pour nos exploits d'externat, Perez, Popo M, Charlito, JB, Lydie, Flo H, Ben, Agathe, Anto H...Un grand merci à vous tous.

Par dessus tout, je tiens à remercier tous mes chers confrères et consœurs d'internat, toutes ces belles années pleines d'enrichissement, d'expériences et d'humanité passées à vos côtés. Merci à Quentin pour ce franc déhanché guyanais, Babar pour tes séances épilation et nos séances cinéma qui n'en finissent pas, Stanou pour nos tronches sur la photo de la Couverture, Nathou pour nos temps passés H24 dans ta Polo et en pneumo, bong Guigui pour avoir sauvé des petits cambodgiens, Milou et Simon pour être si différents et si semblables à la fois, Anaïs pour nos virées au musée, Sarah pour les randos et nos 10 kilos sur le dos, Anto pour la prochaine 6C bien encordés, Susu pour l'art de festoyer, Marion pour m'avoir appris à être un peu moins « pusillanime », Julie pour ses origines rochelaises et peut-être tahitienne un jour, Camillebouq pour nos « tea-time », Taki pour sa classe à l'italienne, Popo et Hamza pour leur chaleureux accueil nimois, Adel, Valoche, Coralie, Camille et Irina pour les moments passés sur la place Saint Côme, merci également à Sylvain et Popo, Floriane, Marine, Juliette et Aurélie.

Merci aux nombreux médecins et professionnels de santé qui, par leur enseignement et leur expérience, ont contribué à ma formation. A toute l'équipe du MIT dont Marie-Laure, Hélène, Pierrick, Florian, Alexis, à toute l'équipe de pneumologie de Nîmes Patrice, Vincent, Dr Proust, Nath... MERCI à tous pour ces tendres années et les années à venir.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : American College of Radiology
AJCC : American Joint Committee on Cancer
ARS : Agence Régional de Santé
BI-RADS : Breast Imaging Reporting and Data System
BOOP : Bronchiolite Oblitérante avec Organisation Pneumonique
BRCA : BReast Cancer
BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CCIS : Carcinome Canalaire In Situ
CLD : Central Lung Distance
CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ
CO : Monoxyde de carbone
CRP : C-Reactive Protein
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Stratégies
EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESTRO : European SocieTy for Radiotherapy and Oncology
Gy : Gray
HAS : Haute Autorité de Santé
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
InCA : Institut National du Cancer
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IVA : Artère Interventriculaire Antérieure
LDH : Lactate DésHydrogénase
MLD : Mean Lung Dose
NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NTCP : Normal Tissue Complication Probability
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RRC : Réseaux Régionaux de Cancérologie

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....	19
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	19
II. LES ACTEURS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA PATIENTE AYANT UN CANCER DU SEIN ..	20
III. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN.....	21
IV. HISTOIRE DU CANCER DU SEIN	22
A. AUX ORIGINES DU CANCER DU SEIN	22
B. EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE DANS L’HISTOIRE DU CANCER DU SEIN	23
V. LE CANCER DU SEIN EN 2018 : GENERALITES	26
A. EPIDEMIOLOGIE : INCIDENCE ET MORTALITE	26
1) Dans le monde :	26
2) En France :.....	26
B. FACTEURS DE RISQUE	28
1) Facteurs de risque intrinsèques	28
2) Facteurs de risque extrinsèques	29
C. RAPPELS ANATOMIQUES.....	30
D. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES CANCERS DU SEIN	32
1) Les tumeurs épithéliales	32
2) Les tumeurs non épithéliales	34
E. DIAGNOSTIC ET BILAN D’EXTENSION	35
1) Dépistage organisé.....	35
2) Dépistage individuel.....	35
3) Examen clinique	38
4) Diagnostic radiologique	39
(a) La mammographie	40
(b) L’échographie	41
(c) L’Imagerie par résonance magnétique	42
5) Bilan d’extension à distance	43
6) Diagnostic histologique : Biopsie et examen anatomopathologique d’une lésion suspecte	43
(a) Microbiopsie percutanée	44
(b) Macrobiopsie stéréotaxique.....	45

(c) Biopsie chirurgicale	45
(d) Le prélèvement ganglionnaire	45
(e) Examen anatomopathologique.....	46
7) Modalités thérapeutiques du cancer du sein	47
(a) Le traitement chirurgical.....	47
(b) Traitements médicaux adjuvants.....	50
8) Suivi du cancer du sein en médecine générale	58
(a) Objectifs du suivi.....	58
(b) Modalités du suivi (20) (48)	58
ETUDE RETROSPECTIVE	60
I. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	60
II. MATERIEL ET METHODES.....	60
A. COLLECTE DES DONNEES	60
B. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	61
C. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	61
D. MODALITES DE RECUEIL DES PATHOLOGIES POST-RADIOTHERAPIE.....	62
III. RESULTATS.....	63
A. DIFFERENTES TRANCHES D'AGE.....	64
B. PATHOLOGIES PULMONAIRES	65
C. PATHOLOGIES OSSEUSES	66
D. PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES.....	67
E. PATHOLOGIES OESOPHAGIENNES.....	68
IV. DISCUSSION.....	69
A. Principaux résultats.....	69
1) Données épidémiologiques.....	69
2) A propos des complications pulmonaires.....	69
(a) Les effets délétères de la radiothérapie au niveau pulmonaire	69
(b) Comparaison entre les données de notre étude et celles de la littérature	74
3) A propos des complications osseuses.....	77
(a) Les effets de la radiothérapie au niveau osseux.....	77
(b) Comparaison entre les données de notre étude et celle de la littérature.....	78
4) A propos des effets cardiovasculaires.....	79
(a) Les effets cardiovasculaires de la radiothérapie.....	79

(b) Comparaison de nos données avec les résultats de la littérature	81
5) A propos des effets œsophagiens.....	84
(a) Les effets œsophagiens de la radiothérapie	84
(b) Comparaison de nos données avec celles de la littérature	86
B. CRITIQUES CONCERNANT CETTE ETUDE	87
1) Les points négatifs	87
2) Les points positifs.....	88
CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE	90
ANNEXES.....	95
RESUME	100

INTRODUCTION

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France. Avec 54 000 nouveaux cas estimés et environ 12 000 décès par an en France, il se situe au 2^{ème} rang des cancers et au 3^{ème} rang de la mortalité par cancer. C'est la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique.

Dans le monde, 1,7 million de nouveaux cas sont estimés en 2012. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays les plus développés.

78 % des cancers sont diagnostiqués chez des femmes de 50 ans et plus et 24 % chez celles de 75 ans et plus.

L'incidence du cancer du sein a beaucoup augmenté ces dernières décennies, mais une modification de cette tendance a été observée entre 2005 et 2012 (-1,5% par an). Ce taux représente 94,7 pour 100000 femmes en 2015 (1).

Cette augmentation s'explique par de nombreux facteurs :

- le vieillissement de la population, la fréquence du cancer augmentant avec l'âge
- la généralisation du dépistage permettant de diagnostiquer les cancers à un stade précoce
- les modifications du mode de vie avec majoration des facteurs de risque (tabac, consommation d'alcool, l'obésité en croissance chez les femmes depuis quelques décennies)
- l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

En parallèle, le taux de mortalité secondaire au cancer du sein baisse depuis 1995 et la survie s'améliore au cours du temps notamment grâce au dépistage organisé chez les femmes entre 50 et 74 ans (51,8 % des femmes sont dépistées dans le cadre du programme de dépistage organisé) et les nouvelles stratégies de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Ainsi, la survie à 5 ans est passée de 80% pour les femmes diagnostiquées de 1989-1993 à 87% pour celles diagnostiquées en 2005-2010.

En tenant compte de ces éléments, on remarque :

- d'une part, l'amélioration des courbes de survie et la croissance du nombre de femmes dépistées et traitées de manière précoce, sans compter l'augmentation permanente de l'espérance de vie de la population,
- d'autre part un risque non négligeable de récurrence à plus ou moins long terme. De ce fait, il est logique d'organiser un suivi post thérapeutique régulier et prolongé.

II. LES ACTEURS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA PATIENTE AYANT UN CANCER DU SEIN

Sur le plan organisationnel, plusieurs acteurs interviennent dans la prise en charge de ce cancer : le chirurgien, l'oncologue, le radiothérapeute, le gynécologue et le médecin généraliste. La surveillance post thérapeutique se voit de plus en plus souvent confiée au gynécologue de ville et **au médecin généraliste**.

Ce dernier se retrouve de plus en plus sollicité notamment par le ministère de la santé à travers le plan cancer 2014-2019 dont l'un des objectifs principaux est d'insister sur la place du généraliste dans la prise en charge après le traitement initial du cancer et sur l'importance de la coordination ville-hôpital.

Ce rôle de pivot qui lui est attribué est indispensable au parcours de soin et à l'accompagnement de ces patients.

Selon un rapport de la DRESS (Direction de la Recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) datant d'octobre 2017, la plupart des médecins généralistes considèrent avoir un rôle primordial dans l'accompagnement de la fin de vie et le soutien psychologique de ces patients.

Les deux tiers de ces praticiens éprouvent toutefois des difficultés pour accompagner la fin de vie, gérer les effets indésirables liés aux traitements ou prendre en charge les séquelles du cancer (2).

Alors que le suivi médical du cancer après une phase initiale de traitement est jugé primordial par les médecins généralistes, ces derniers semblent aujourd'hui peu informés sur les modalités du suivi.

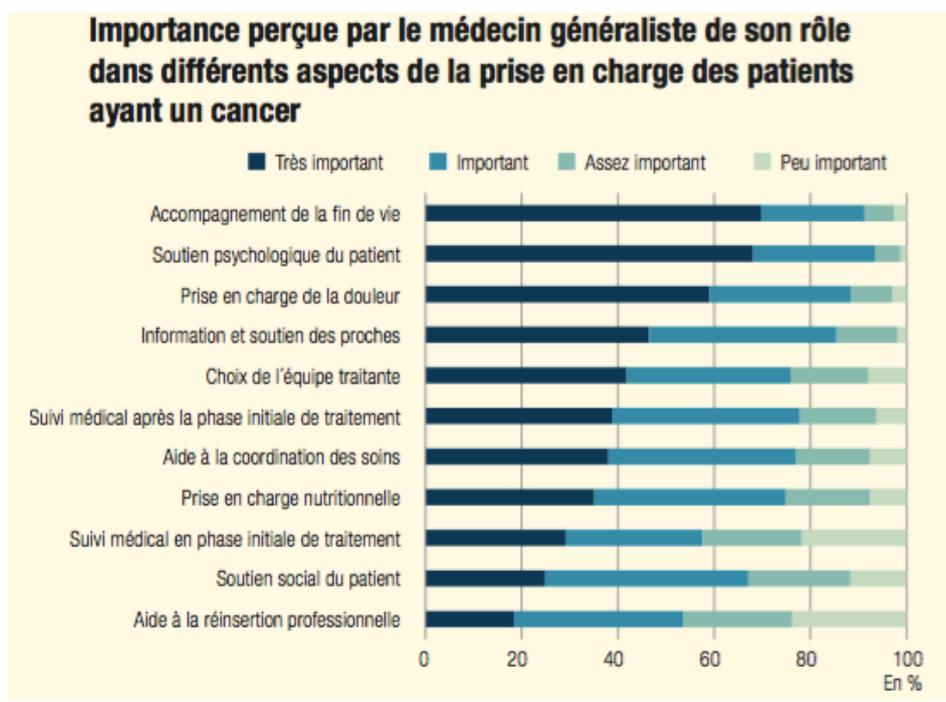


Figure 1

Le suivi de ces patientes peut effectivement s'avérer complexe en raison des multiples complications physiques liées aux différentes sortes de traitements (complications chirurgicales, complications liées à la chimiothérapie ou à la radiothérapie). Il convient de ne pas sous-estimer les répercussions psychiques imputables à l'annonce d'un diagnostic de maladie grave. Les médecins généralistes sont finalement peu formés à l'oncologie : seuls 11 % des médecins déclarent avoir suivi une formation diplômante en lien avec la cancérologie ou avoir un diplôme complémentaire et 16% sont membres d'un réseau de cancérologie ou de soins palliatifs. Certains (62%) ont en revanche eu l'occasion de participer à une formation médicale continue portant sur l'oncologie au cours des 5 dernières années d'après l'étude (2). La proportion des médecins sans formation oncologique ni lien avec un réseau représente tout de même près du tiers des médecins interrogés. Ceci souligne l'importance d'informer les médecins quant à la recrudescence des maladies cancéreuses.

III. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN

Concernant l'arsenal thérapeutique utilisé dans le cancer du sein, la radiothérapie reste la pierre angulaire de la prise en charge.

En effet, après chirurgie conservatrice ou mastectomie, elle améliore la probabilité de survie globale en diminuant le risque de récurrence (3).

Ainsi, il est admis qu'une dose comprise entre 40 et 50 Gy est nécessaire dans ce contexte pour assurer un traitement optimal (4).

Cependant, la radiothérapie expose la patiente à des effets secondaires multiples en relation avec les différents organes cibles « traversés » par ce traitement.

Parmi ces effets, il existe de nombreux effets cutanés (radiodermites surtout) (5), mais aussi des effets sur d'autres organes du voisinage. Ainsi la radiothérapie a un impact sur les poumons, l'œsophage, le cœur, et les os (6).

IV. HISTOIRE DU CANCER DU SEIN

A. AUX ORIGINES DU CANCER DU SEIN

Le cancer du sein semble être connu depuis 3000 av. JC et décrit dans l'ancien empire égyptien vers 1600 av. JC dans le papyrus d'Edwin Smith.

Au cours des siècles, des femmes célèbres en ont été atteintes, comme Theodora (500-548), impératrice de Byzance, mais aussi Anne d'Autriche (1601-1666), reine de France et mère de Louis XIV. D'après des recherches archéologiques dans les cimetières Egyptiens, bien qu'il ne soit pas possible de mettre la main sur des traces de cancer des tissus mous, certains squelettes retrouvés portent des marques de lésions osseuses évoquant des métastases de cancer du sein (7).

Au début, les traitements sont radicaux et consistent essentiellement en l'ablation ou en une cautérisation (Hérodote 484-425 av JC) ou à l'association des deux d'après Léonidès. Galien (129-201), médecin de l'empereur Marc Aurèle, dans son ouvrage *les tumeurs contre nature* (de tumoribus praeter naturam), nous fait part de sa théorie sur le cancer. Il expose le processus tumoral comme étant la conséquence d'un excès de bile noire se solidifiant. Il s'agit de la théorie des humeurs qui perdurera jusqu'au XV^e siècle. Il fait également la différence entre les tumeurs bénignes et malignes, indolores et dures, dont il fait le détail de deux types : le chancre et l'ulcère. Selon lui, il est possible d'effectuer l'ablation chirurgicale de la tumeur.

Au VI^e siècle, Aetius, chirurgien d'Alexandrie, découvre les atteintes ganglionnaires liées au cancer. Cependant sa découverte n'a que peu d'impact durant toute la période du Moyen-Âge qui connaît très peu de modifications en matière de traitement. Ce n'est donc qu'à la fin du Moyen-Âge que la médecine subit un nouvel essor grâce à la création des universités au XIII^e siècle en France.

Il faudra patienter jusqu'au XVII^e siècle, notamment après le décès de la reine Anne d'Autriche de son cancer, pour comprendre qu'un diagnostic précoce est nécessaire au bon pronostic de la maladie et que les chirurgiens contribuent à une meilleure compréhension de l'atteinte cancéreuse.

Marc Aurelio Severino (1580-1656), médecin et chirurgien italien innove avec la mise en place de l'exérèse des tumeurs bénignes pour éviter leur dégénérescence ; Jean Louis Petit (1674-1750) pose en France les fondements de la mammectomie moderne en proposant une technique d'exérèse en bloc de la glande mammaire et des ganglions lymphatiques de l'aisselle ; Petrus Dionis en 1740 décrit des techniques de tumorectomie et de mammectomie aux cours d'opération de chirurgie du jardin royal ; et c'est grâce à l'anesthésie qu'en 1891, William Stewart Halsted (1852-1922), chirurgien à Baltimore apporte sa théorie « mécaniste » basée sur une description de la dissémination de la tumeur qui s'étend de proche en proche, atteignant d'abord les structures adjacentes au sein puis les ganglions lymphatiques avant de métastaser, justifiant la mastectomie radicale telle qu'il la pratiquait. Sa technique se résume à l'ablation monobloc de la glande mammaire des muscles pectoraux et des chaînes ganglionnaires axillaires. Cette méthode, bien que très mutilante, fait progresser le taux de survie à cinq ans de 5 à 45%.

En 1948, Patey et Dison démontrent que la mastectomie simple associée au curage axillaire des trois étages de Berg en monobloc est aussi efficace. Madden, en 1972, propose la mastectomie telle qu'elle est pratiquée de nos jours, c'est à dire en conservant les deux muscles pectoraux et en réalisant un curage axillaire des deux premiers étages de Berg.

La survenue de récidives locorégionales malgré ces techniques a permis de donner naissance à l'élaboration de traitements complémentaires et diverses options thérapeutiques en vue d'optimiser le traitement conservateur : extension et réduction de la chirurgie, débuts de la radiothérapie et de l'hormono-chimiothérapie, traitements adjuvants puis néo-adjuvants (8).

B. EVOLUTION DE LA RADIOTHERAPIE DANS L'HISTOIRE DU CANCER DU SEIN

En Novembre 1895, Wilhelm Conrad **Röntgen** (1845-1923), physicien allemand, inspiré par les rayons cathodiques découverts par Hittorf en 1869, reproduit l'expérience de Crookes avec des paramètres expérimentaux et parvient à mettre en luminescence un écran de

platinocyanure de baryum dans l'obscurité. En interposant différents objets de différentes densités entre le tube de Crookes et l'écran, il s'aperçoit que le rayonnement émis traverse la matière d'autant plus facilement que celle-ci est peu dense et peu épaisse. Il expérimente par exemple avec la main de son épouse placée sur le parcours des rayons. Au développement, il s'aperçoit que l'image est l'ombre des os de la main de son épouse, son alliance y étant visible. Les os sont entourés d'une pénombre qui représente la chair de la main, la chair est donc plus perméable aux rayons. Plus troublant encore, lorsqu'il positionne des objets métalliques, il peut visualiser directement l'ombre de ces objets sur le négatif. Röntgen en déduit que ces rayons sont émis perpendiculairement à la direction d'émission des électrons du tube. Parce que leur nature est encore inconnue, il les baptise « rayons X ». Cette découverte lui vaudra le premier prix Nobel de physique en 1901.

En 1896, Henri Becquerel (1852-1908) met en évidence le rayonnement spontané des sels d'uranium qu'il baptise hyper phosphorescence. En s'appuyant sur ces recherches, Marie Curie, à l'aide de son époux, fait la découverte de deux nouveaux éléments, le polonium et le radium, à l'origine de la propriété ionisante du rayonnement d'uranium. Ils lui donnent le nom de radioactivité. En 1903, ils reçoivent le prix Nobel pour cette découverte qui révolutionnera le traitement du cancer du sein.

A partir de 1900, les rayonnements de radium sont testés pour traiter certaines pathologies notamment dans le domaine dermatologique.

Dès la fin de la seconde guerre mondiale, le radium est peu à peu mis de côté au profit de radioéléments artificiels moins chers comme le Cobalt ou le Césium. Les sources de Cobalt 60 produisent des radiations de haute énergie avec une distribution plus précise et plus pénétrante.

A la fin des années 60, l'ère des accélérateurs linéaires de particules (électrons, protons...) est une réelle révolution ; les électrons sont transformés en rayons X dont l'énergie peut être concentrée en profondeur en épargnant les tissus superficiels avec une grande précision.

Au début du XXème siècle, Marie Curie devient convaincue de l'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des cancers et crée l'institut Curie, berceau de la radiothérapie. Georg Perthes (1869, 1927) effectue des travaux sur la radiothérapie profonde dans différents cancers, notamment localisés au niveau thoracique. Janeway dès 1917 propose une irradiation interstitielle des cancers du sein opérables.



Figure 2 : l'un des premiers essais du traitement du cancer par les rayons X.

1907, huile sur toile, Dr Georges Chicotot (1868-1921).

Tableau conservé au musée de l'assistance publique-hôpitaux de Paris

En 1937, Keynes G. publie déjà les premiers résultats obtenus en 1929 de l'association d'une tumorectomie et de radiothérapie externe et interstitielle par Radium (9).

Baclesse, membre de l'institut Curie, va encore plus loin en proposant un traitement par radiothérapie exclusive.

Mustakallio, oncologue finlandais, reporte 127 cas de patients traités par chirurgie locale suivie de radiothérapie post-opératoire, pour lesquels les résultats sont comparables à ceux traités par des méthodes chirurgicales radicales.

En 1964, Porrit confirme de nouveaux des résultats similaires à l'hôpital Saint Bartholomew à Londres.

Peters, s'intéressant aux archives de l'Hôpital de la Princesse Margaret, successeur de l'ancien institut de radiothérapie de Toronto, publie une étude rétrospective sur 7000 cas de patients entre 1935 et 1960. Elle donne un discours au National Cancer Conference à Denver, évoquant les bénéfices d'une prise en charge des stades I et II du cancer du sein par excision locale et radiothérapie (10). Très critiquée par la communauté scientifique durant des années, c'est finalement en 1976 qu'ont lieu les premières études prospectives ; l'essai NSABP B.06 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) recense 2000 individus atteints de cancer du sein stage I et II de petit diamètre (inférieur ou égal à 4 cm) et compare la survie globale entre ceux traités par tumorectomie seule ou suivie de radiothérapie à ceux traités par

mastectomie non suivie de radiation (11). Ainsi, après de multiples essais thérapeutiques prospectifs et randomisés, la tumorectomie associée à la radiothérapie, devient le traitement standard des stades précoces de cancer du sein, permettant de limiter les risques de récidives homolatérales (11, 12). Plusieurs méta-analyses (13, 14, 15, 16) en particulier celle de l'*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), démontrent l'intérêt d'un traitement par radiothérapie adjuvante de l'ensemble du sein à la dose de 50 Gy après un traitement conservateur par tumorectomie dans la réduction du risque de récidives locales et du risque de mortalité (15). Ces méta-analyses font également apparaître certaines causes de mortalité non liées au cancer et imputables aux traitements complémentaires. Bien que le but de la radiothérapie soit de détruire les cellules cancéreuses, on se rend compte en effet que les cellules saines sont aussi touchées. Afin de limiter ces effets, l'un des enjeux est de définir au mieux la zone tumorale, cibler précisément la zone d'irradiation et choisir la dose la plus adaptée. Par conséquent, l'évolution de la radiothérapie s'appuie sur les progrès constants de l'imagerie médicale et de l'informatique.

V. LE CANCER DU SEIN EN 2018 : GENERALITES

A. EPIDEMIOLOGIE : INCIDENCE ET MORTALITE

1) Dans le monde :

En 2012, on estime à 1,7 million le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués dans le monde. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays industrialisés les plus développés. En 2012, les taux d'incidence étaient 4 fois plus élevés en Europe (96 cas pour 100000 femmes par an) ou en Amérique du Nord qu'en Afrique Centrale ou en Asie (27 cas pour 100000 femmes par an). Dans ces dernières régions, le cancer du sein est en forte croissance, de sorte que l'écart s'atténue rapidement.

2) En France :

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein se rapproche de la barre des 60000 en 2017 (17). Il se situe au deuxième rang de l'ensemble des cancers derrière le cancer de la prostate et au premier rang des cancers féminins.

L'incidence a augmenté de 56,3 à 94,7 cas pour 100000 femmes de 1980 à 2015. La France se situe au 8^{ème} rang parmi les pays de l'Union européenne ayant le plus haut niveau d'incidence.

Le cancer du sein représente la cinquième cause de décès par cancer dans le monde (522000 décès en 2012). La France se situe au 11^{ème} rang en termes de mortalité par cancer du sein dans l'Union européenne. C'est la troisième cause de mortalité par cancer en France et la première cause de mortalité par cancer chez la femme, avec environ 12000 décès par an. La mortalité par cancer du sein diminue progressivement depuis 1980 de 0,6% par an en moyenne. Près de 80% des décès par cancer du sein se produisent chez les femmes de 60 ans et plus.

Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine

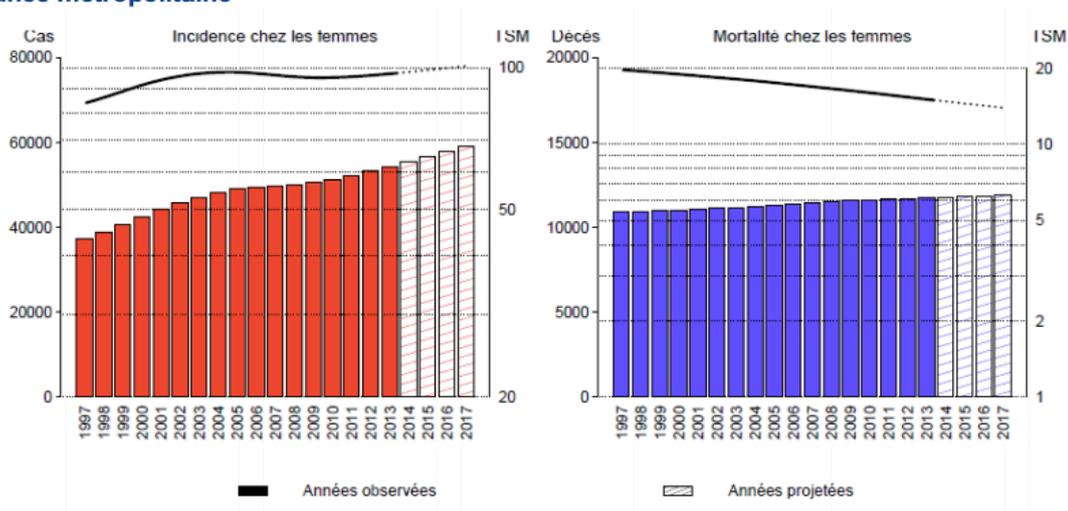


Figure 3 (17)

Le cancer du sein est cependant de bon pronostic : près de 9 femmes sur 10 (87%) diagnostiquées (entre 2005 et 2010) survivent à leur cancer après 5 ans et près de 8 femmes sur 10 (78%) après 10 ans (femmes diagnostiquées entre 1999 et 2004). La survie s'est améliorée au cours du temps, passant de 80 % pour les femmes diagnostiquées en 1989-1993 à 87 % pour celles diagnostiquées en 2005-2010. Cette amélioration est liée au dépistage précoce, à l'amélioration des pratiques et techniques diagnostiques, ainsi qu'aux multiples progrès thérapeutiques.

Le cancer du sein chez l'homme représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers du sein et reste responsable d'une centaine de décès annuels.

B. FACTEURS DE RISQUE

L'origine d'un cancer du sein est multifactorielle, à la fois génétique et environnementale. Malheureusement, en dépit de nombreuses études, les causes ne sont toujours pas entièrement connues. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer. On peut classer ces facteurs de risque en deux catégories : facteurs intrinsèques et extrinsèques.

1) Facteurs de risque intrinsèques

Le Sexe est le principal facteur de risque de cancer du sein, car il concerne 99% des femmes contre 1% d'hommes.

L'Âge, qui est commun à tous les cancers. L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, doublant environ tous les 10 ans jusqu'à la ménopause, période au cours de laquelle la courbe d'incidence tend à s'aplatir, en rapport avec l'arrêt de la production d'hormones stéroïdiennes par l'ovaire.

Les pathologies mammaires bénignes représentées par : l'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, les lésions sclérosantes type adénose sclérosante ou nodule d'Aschoff, le papillome, la métaplasie cylindrique avec atypie.

La prédisposition génétique :

Seule une petite partie des cancers du sein, 5 à 10% sont héréditaires (18), c'est à dire attribuable à une mutation génétique.

La mutation la plus fréquemment retrouvée se trouve sur les gènes BRCA 1 et 2, respectivement sur les chromosomes 17 et 13. Ces deux gènes participent à la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. Chez une femme porteuse d'une de ces mutations, le risque de cancer du sein varie de 40 à 80% au cours de la vie. D'autres mutations sont impliquées dans la majoration de ce risque : syndrome de Li Fraumeni et gène TP53, CHEK 2, ATM, syndrome de Cowden et mutation PTEN, syndrome de Peutz-Jeghers et gène STK11.

La densité mammaire :

C'est une entité radiologique appréciant la quantité des structures mammaires radio-opaques ou denses (tissu fibroglandulaire) par rapport au tissu radio-transparent (tissu graisseux). La classification BI-RADS de l'*American College of Radiology* (ACR) consiste à apprécier visuellement le pourcentage de tissu radio-opaque sur une mammographie. Une forte densité mammaire multiplierait le risque relatif de cancer du sein par quatre à six (19).

La vie génitale, qui correspond à l'ensemble des facteurs de risque liés à l'exposition hormonale : puberté précoce, ménopause tardive, nulliparité, première grossesse tardive après 35 ans, absence d'allaitement, obésité post ménopausique.

2) Facteurs de risque extrinsèques

L'exposition aux radiations ionisantes reçues à un âge jeune, en particulier avant l'âge de 40 ans, majore le risque de cancer du sein. Il est augmenté chez les patientes atteintes de maladie de Hodgkin ayant reçu un traitement par radiothérapie thoracique. Les cancers du sein représentent en effet 6 à 9 % des néoplasies secondaires à la maladie de Hodgkin.

Le travail de nuit entrainerait des perturbations des sécrétions de mélatonine favorisant l'augmentation de la synthèse d'œstrogènes, considéré comme potentiellement cancérigène.

Le tabagisme actif, avec un risque moindre concernant le tabagisme passif.

La consommation d'alcool augmente les taux d'œstrogène qui joue lui-même un rôle important dans le développement des cellules du cancer du sein. L'augmentation du risque du cancer du sein devient significative dès la consommation moyenne d'un verre par jour.

Le surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9) et l'obésité (IMC de 30 ou plus) augmentent le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée.

Les facteurs hormonaux et reproductifs : nulliparité ou première grossesse tardive, stérilité, menstruations précoces, court cycle ovarien et ménopause tardive augmentent le temps d'exposition aux estrogènes et donc le risque de cancer du sein. Les grossesses menées à terme et l'allaitement diminuent ce risque.

Le traitement hormonal substitutif (THS) augmente globalement le risque de cancer du sein. L'étude française E3N a trouvé une augmentation du risque de cancer du sein de 70% associée à l'utilisation d'estrogènes combinés à des progestatifs de synthèse. En revanche, on ne retrouve pas de risque significatif pour la progestérone micronisée ou la dydrogestérone. C'est pourquoi, selon les recommandations de la HAS 2004, la durée du THS doit être limitée à 2 ou 3 ans et prescrite à dose minimale efficace.

Une activité physique régulière à raison de 30 minutes d'activité modérée à vive à une fréquence d'au moins cinq fois par semaine apparaît comme un facteur protecteur.

C. RAPPELS ANATOMIQUES

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique, située sur la partie antérolatérale du thorax, en regard de l'espace compris entre la 3^e et la 7^e côte, entre le bord latéral du sternum et la ligne axillaire antérieure. On le divise en quatre quadrants centrés sur la plaque aérolo-mamelonnaire : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne.

Il se compose de glande, de tissus conjonctif et de tissus adipeux. La glande mammaire se situe en avant du muscle grand pectoral, séparée par la bourse séreuse de Chassaignac. La glande mammaire représente l'essentiel du volume du sein, formée par la plaque aérolo-mamelonnaire et le parenchyme mammaire. Dans chaque sein, la glande mammaire s'organise en une vingtaine de lobes, dont chacun est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule est constitué d'une grappe de 10 à 100 alvéoles dont les cellules épithéliales synthétisent le lait. Chaque alvéole ou acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire. Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire. Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore. Ainsi, le lait excrété dans la lumière des alvéoles s'écoulent jusqu'au mamelon par l'ensemble de ces canaux collecteurs.

Le système canalaire est tapissé par une double couche cellulaire comportant une couche interne de cellules épithéliales et une couche externe de cellules myoépithéliales, qui reposent

sur une membrane basale. La graisse et le tissu conjonctif entourent l'ensemble de la glande mammaire.

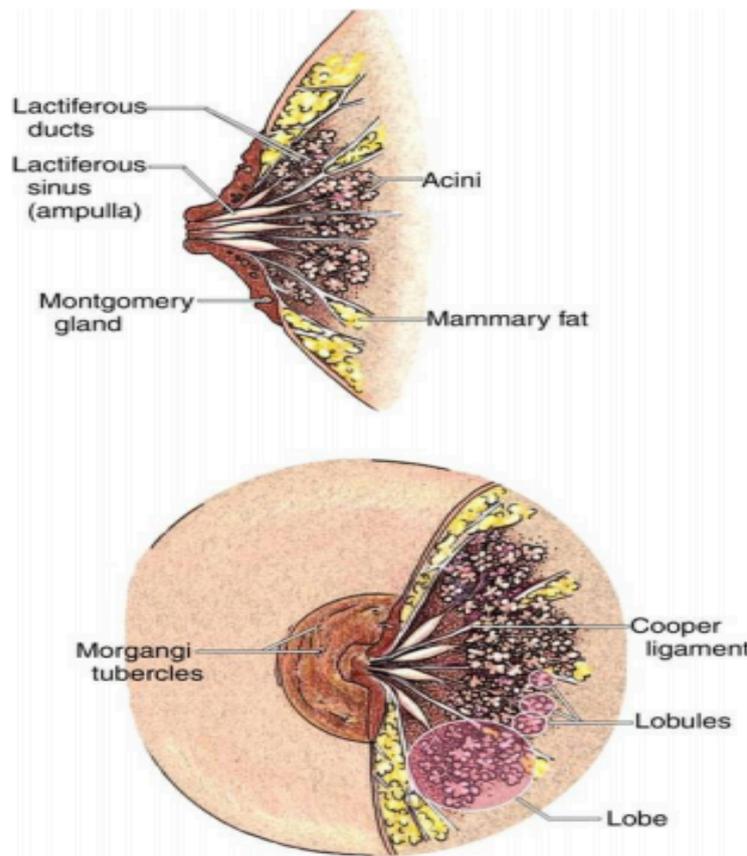


Figure 4 : coupe anatomique du sein

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques s'étalent autour du cercle péri-aréolaire et assurent le drainage lymphatique vers les régions axillaire, mammaire interne et sus-claviculaire. Trois niveaux ganglionnaires axillaires (étages de Berg) sont définis selon la position des nœuds lymphatiques par rapport au muscle petit pectoral. L'étage I se trouve en-dessous du muscle, l'étage II au niveau et l'étage III au-dessus du muscle petit pectoral (cf. figure 5).

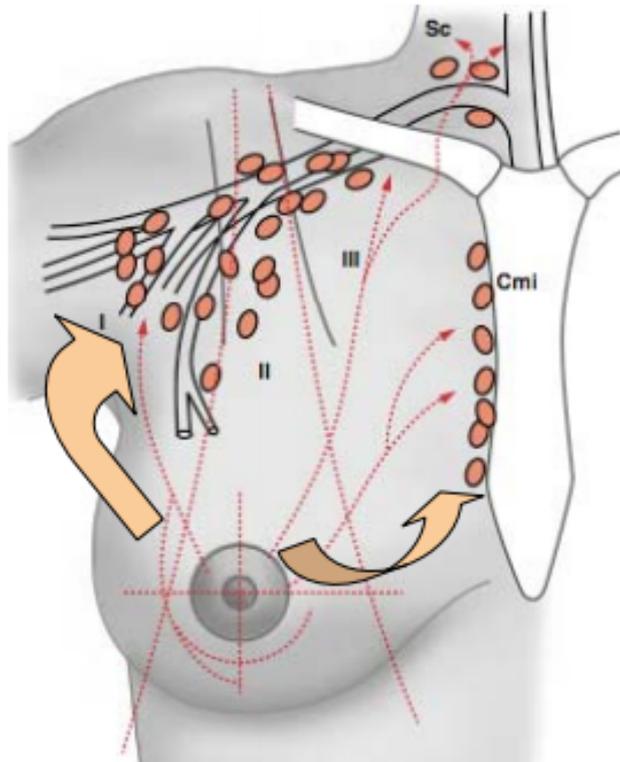


Figure 5 : schéma représentant les trois étages de Berg.

D. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES CANCERS DU SEIN

On retrouve deux types histologiques principaux de tumeurs du sein, les tumeurs épithéliales, les plus fréquentes, et les tumeurs non épithéliales, plus rares.

1) Les tumeurs épithéliales

Les carcinome intra épithéliaux ou carcinomes in situ : il s'agit d'une prolifération de cellules glandulaires malignes à l'intérieur de l'arbre canalaire, sans franchissement de la membrane basale.

Le carcinome canalaire in situ (CCIS) représente 15 à 20% des cancers du sein. Il est rarement invasif.

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) est le plus souvent de découverte fortuite et plus rare.

Les carcinomes infiltrants : les cellules tumorales franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif.

- carcinome canalaire infiltrant : il représentent 80% des carcinomes infiltrants. Il suit l'architecture des acini mammaires. Il peut donc se disposer en lobules, en travées ou encore former des tubes ;
- Carcinome lobulaire infiltrant : plus rare, il représente 4% des cancers infiltrants. Il se constitue de petites cellules de forme ronde, régulières et peu mitotiques, disposées souvent en « file indienne » ;
- Carcinome médullaire : sa définition histologique répond à 5 critères (plus de 75% de circonscription de la tumeur, architecture syncytiale dans plus de 75% de la tumeur, atypies nucléaires modérées à marquées, stroma lymphoplasmocytaire modéré à marqué, absence de différenciation glandulaire. Il touche souvent les femmes jeunes de moins de 50 ans, et les femmes porteuses de la mutation du gène BRCA 1 ;
- Carcinome mucineux ou colloïde muqueux : présent plutôt chez la femme âgée, comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein desquelles baignent des îlots de cellules malignes ;
- Carcinome tubuleux : de bon pronostic, composé essentiellement de petits tubes à une seule couche de cellules tumorales régulières ;
- Carcinome adénoïde kystique ou cylindre formé d'une prolifération bi phasique de petites cellules basaloïdes et d'un contingent de cellules épithéliales
- Carcinome cribiforme
- Carcinome papillaire infiltrant, très rare dans sa forme pure ;
- Carcinome intrakystique, qui survient en général après 65 ans ;
- Carcinome apocrine, rare dans sa forme pure ;
- Carcinome sécrétant (juvénile) : tumeur rare, de pronostic favorable, habituellement rapportée chez l'enfant, mais pouvant être rencontrée chez l'adulte.

La maladie de Paget du mamelon : Il s'agit d'un adénocarcinome intra-épidermique du mamelon, invariablement associé à un carcinome intracanalair et moins souvent à un carcinome infiltrant. Les cellules de Paget contiennent de la mucine et rarement des grains de mélanine. Les cellules sont isolées ou en nids et n'envahissent pas le derme. Cette maladie se présente sous la forme d'une lésion unilatérale, érythémateuse, d'aspect croûteux ou hyperkératosique, suintante, d'extension lente et centrifuge du mamelon vers l'aréole.

Les carcinomes inflammatoires ne constituent pas une forme histologique, mais plutôt une entité clinique. Il est caractérisé par un érythème cutané, une sensibilité et une augmentation rapide du volume mammaire. Ces signes sont associés à une infiltration massive des lymphatiques du derme par la tumeur.

2) Les tumeurs non épithéliales

Ces tumeurs prennent naissance à partir des autres structures du sein (tissu conjonctif, tissu graisseux, système sanguin et lymphatique)

Le fibroadénome est une tumeur bénigne bien individualisée avec une prolifération à la fois épithéliale et conjonctive.

La tumeur phyllode (cystosarcome phyllode), est une tumeur à structure foliaire constituée de tissu conjonctif et d'éléments épithéliaux analogues à ceux d'un fibroadénome, mais caractérisée par une plus grande cellularité du tissu conjonctif. Il s'agit en général d'une tumeur de gros volume.

Le carcinosarcome du sein est une tumeur extrêmement rare.

Les tumeurs des parties molles comme les angiosarcomes, les hémangiomes, le sarcome stromal, la tumeur à cellules granuleuses (myoblastome).

Les lymphomes malins et sarcome myéloïdes ne surviennent que rarement au niveau de la région mammaire en l'absence apparente d'envahissements d'autres organes.

Les métastases mammaires d'un autre cancer primitif : mélanome, tumeurs pulmonaires, du tractus digestif, de l'appareil uro-génital.

La dysplasie mammaire ou maladie fibrokystique est un état caractérisée par des modifications prolifératives et régressives des tissus mammaires avec des interactions anormales des éléments tissulaires épithéliaux et conjonctifs. Ces remaniements peuvent former un nodule palpable.

L'ectasie canalaire est une dilatation progressive du système canalaire galactophorique située en général dans la région sous-aréolaire.

L'hamartome est une masse bien limitée de tissu fibreux et adipeux formant des canaux et des lobules mammaires. Il diffère de la dysplasie mammaire par son caractère bien limité.

E. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION

1) Dépistage organisé

Depuis avril 2004, le programme national de dépistage organisé est généralisé à tout le territoire. En 2010, il a été détecté 16 116 cancers par le dépistage organisé soit un taux de 6,8 cancers pour 1000 femmes dépistées (20). Il concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans, asymptomatiques et sans facteur de risque. Il consiste en la réalisation d'un interrogatoire, d'un examen clinique et d'une mammographie bilatérale, analogique ou numérique, comportant deux incidences par sein en technique standard (face et oblique externe), tous les deux ans. La radiographie est interprétée par un radiologue agréé. Un bilan diagnostique immédiat (clichés complémentaires, échographie, prélèvements percutanés, IRM) est réalisé si besoin par le premier radiologue pour minimiser le délai de prise charge. Si aucune anomalie n'est décelée, le bilan est systématiquement relu par un deuxième radiologue expert.

Les comptes rendus de mammographie sont établis selon la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'*American College of Radiology* (ACR). Elle contient un lexique universel illustré indiquant les termes à utiliser en fonction des images rencontrées. Elle est organisée en plusieurs sections (les masses, les microcalcifications, la désorganisation architecturale, les signes associés) et en sept catégories (ACR0 à ACR6). Elle donne la conduite à tenir en fonction de la lésion afin de déterminer la stratégie thérapeutique.

Les mammographies jugées normales, ACR 1 et 2 font l'objet d'une double lecture radiologique suivie d'un compte rendu définitif. Les mammographies classées ACR 3, 4 et 5 doivent faire l'objet d'un suivi personnalisé.

Des essais randomisés prospectifs et multicentriques réalisés dans les années 1980 et publiés en 1995 ont montré que ce dépistage permettait une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein de l'ordre de 30 % (21).

De nouvelles techniques d'imagerie mammaire sont en cours d'évaluation et, notamment, la tomosynthèse qui apparaît prometteuse pour le dépistage de masse. Les études portant sur l'angiomammographie montrent qu'elle pourrait être une alternative à l'IRM (22).

2) Dépistage individuel

A la demande de l'Institut National du Cancer (INCa) et dans le cadre du Plan Cancer 2009-2013, la HAS a souhaité élaborer des recommandations sur le dépistage du cancer du sein

chez les femmes à haut risque (23). Des stratégies de dépistage sont donc mises en place pour les quatre situations suivantes :

- En cas d'antécédent personnel de cancer du sein et de carcinome canalaire in situ, la HAS recommande la réalisation d'un examen clinique tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an. Une mammographie annuelle, unilatérale ou bilatérale selon le type de chirurgie réalisé, doit être effectuée, en association avec une éventuelle échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie.

- En cas d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (antécédent de maladie de Hodgkin), la HAS recommande la réalisation d'un examen clinique annuel à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 20 ans. Une IRM mammaire annuelle doit être effectuée à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 30 ans. En complément de l'IRM réalisée en premier examen, la HAS recommande la réalisation d'une mammographie annuelle (une incidence oblique) en association avec une éventuelle échographie mammaire.

- En cas d'antécédent personnel d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique et de carcinome lobulaire in situ, la HAS recommande la réalisation d'une mammographie annuelle pendant 10 ans, en association éventuelle avec une échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie. Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a 50 ans ou plus, elle doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé. Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a moins de 50 ans, une mammographie en association éventuelle avec une échographie mammaire lui sera proposée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans. La femme sera ensuite incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'indication à la consultation d'oncogénétique (score d'Eisinger) ≥ 3 ET en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2 dans la famille (ou recherche non réalisée), une évaluation du risque personnel de cancer du sein doit permettre de distinguer deux niveaux de risque : très élevé et élevé.

- En cas de risque très élevé, la HAS recommande que soit proposée, chez les femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire) et chez leurs apparentées au premier degré et leurs nièces par un frère, une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA1 ou 2 ; c'est à dire : une surveillance clinique tous les 6

mois à partir de l'âge de 20 ans ; un suivi par imagerie mammaire annuel à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'un examen par IRM et d'une mammographie ± échographie en cas de seins denses, et, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois.

- En cas de risque élevé, débiter la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein le plus jeune, chez les apparentées au premier degré et les nièces par un frère des personnes ayant développé un cancer du sein. Les modalités de surveillance doivent être modulées en fonction de l'âge de la patiente. Il est recommandé la réalisation d'un examen clinique annuel à partir de l'âge de 20 ans ; une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, sera réalisée annuellement avant l'âge de 50 ans ; à partir de 50 ans, une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, sera proposée tous les 2 ans en correspondance avec le dépistage organisé.

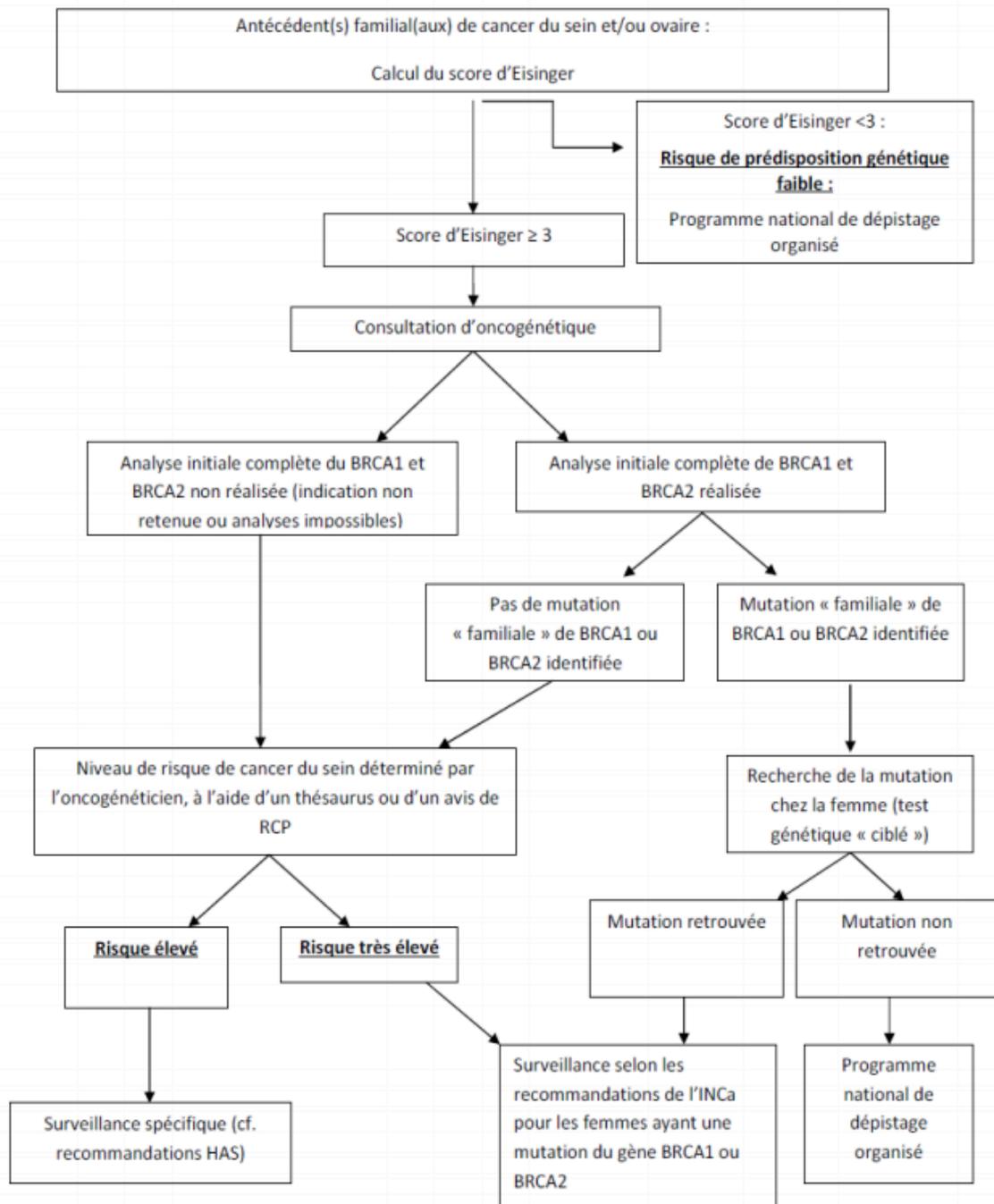


Figure 6 : recommandations sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque selon la HAS (23)

3) Examen clinique

Après recherche approfondie des facteurs de risque, l'examen clinique consiste principalement à effectuer l'inspection et la palpation des seins en position debout puis en décubitus dorsal.

Inspection : augmentation du volume mammaire, asymétrie, recherche de signes cutanés de type rougeur localisée ou étendue à l'ensemble du sein, œdème cutané, aspect eczématiforme, ulcération, bombement, rétraction de la peau ou de la plaque aréolo-mamelonnaire, aspect de maladie de Paget au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire

Palpation : mains à plat en exerçant une douce par mouvements rotatifs faisant rouler la glande sur le grill costal, quadrant par quadrant, en insistant sur le quadrant supéro-externe (environ 60 % des cancers se localisent dans ce quadrant ou à la jonction des quadrants adjacents) :

- localisation (par quadrant)
- taille (en millimètres)
- consistance et sensibilité
- netteté des contours
- mobilité par rapport à la peau (par un pincement de la peau en regard du nodule, à la recherche d'une adhérence voire d'un envahissement) et aux plans profonds par la manœuvre de Tillaux (adduction contrariée du bras, permettant la contraction du muscle grand pectoral), uniquement pour les tumeurs situées en regard du muscle grand pectoral,
- pression mammelonnaire à la recherche d'un écoulement qui peut être non suspect s'il est ancien et intermittent, provoqué, bilatéral, pluricanalaire, de couleur blanche (aspect lactescent, crémeux), marron ou verdâtre ; suspect s'il est récent, spontané, unilatéral, uni canalaire, de couleur claire (translucide), jaune (séreux), rouge (sanglant) ou noir.
- Associer une palpation ganglionnaire des aires axillaires et sus-claviculaires de manière bilatérale et comparative avec appréciation du volume, de la consistance et de la mobilité des adénopathies.

Effectuer un examen général ciblant les principaux sites métastatiques : poumons, abdominal (hépatomégalie, ascite), pelvis (ovaire) et squelette.

4) Diagnostic radiologique

Que ce soit dans le cadre du dépistage ou dans le cadre d'un bilan diagnostique concluant à un examen clinique anormal, la mammographie reste l'examen complémentaire de

référence en imagerie. D'autres examens radiologiques peuvent ensuite être proposés en fonction des résultats de la mammographie.

(a) La mammographie

C'est l'examen d'imagerie de référence dans l'exploration des tumeurs du sein. Elle possède une sensibilité de plus de 80% et une spécificité de plus de 90%. Elle comporte deux incidences (face cranio-caudale et oblique externe), et peut être complétée par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) en cas d'anomalie décelée.

Les images mammographiques sont classées en fonction de critères morphologiques selon la classification ACR.

Les lésions classées ACR1 et 2 sont des formes bénignes. Les lésions classées ACR3 sont considérées comme probablement bénignes mais pour lesquelles il est conseillé d'instaurer une surveillance à court terme. Au-delà, il s'agit de formes suspectes requérant un bilan diagnostique (20).

ACR 0	Des investigations complémentaires sont nécessaires	Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.	C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permette une classification définitive
ACR 1	Mammographie normale	-	La mammographie est adressée en seconde lecture, et si ce classement est confirmé par le second lecteur, la femme sera invitée deux ans plus tard pour une nouvelle mammographie de dépistage Elle est informée qu'une consultation médicale dans les meilleurs délais est nécessaire en cas de découverte d'un symptôme clinique dans l'intervalle entre 2 mammographies
ACR 2	Mammographie montrant des images sûrement bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire	<ul style="list-style-type: none"> → Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) → Ganglion intramammaire → Opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie → Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) → Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture → Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) → Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques → Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses 	Ce classement n'entraîne aucune surveillance particulière, aucun examen complémentaire. La mammographie est adressée en seconde lecture et si ce classement est confirmé par le second lecteur, la femme sera invitée deux ans plus tard pour une nouvelle mammographie de dépistage Elle est informée qu'une consultation médicale dans les meilleurs délais est nécessaire en cas de découverte d'un symptôme clinique dans l'intervalle entre 2 mammographies
ACR 3	Mammographie montrant des images probablement bénignes pour lesquelles une surveillance à court terme est conseillée	<ul style="list-style-type: none"> → Microcalcifications rondes ou punctiformes, régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit(s) amas rond(s) isolé(s) → Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreux, évoquant un début de calcification d'adénofibrome → Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie → Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse 	Les ACR3 ne bénéficient pas de la seconde lecture par un radiologue Les femmes sortent de la procédure de dépistage et entrent dans une procédure de suivi spécifique Une surveillance mammographique à court terme est conseillée (2 contrôles espacés de 6 mois). Lorsqu'une image BIRADS/ACR 3 est stable au terme de la surveillance de 2 ans, elle est reclassée BIRADS/ACR 2 et il n'est pas indiqué de surveiller, ni par des mammographies rapprochées, ni par des échographies

ACR 4	Mammographie montrant des images suspectes qui nécessitent une vérification histologique	<ul style="list-style-type: none"> → Microcalcifications punctiformes régulières, nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales → Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses → Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses → Image(s) spiculée(s) sans centre dense → Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume → Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable → Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexe(s) ou évolutif(s) 	<p>Les ACR4 ne bénéficient pas de la seconde lecture par un radiologue</p> <p>Les femmes sortent de la procédure de dépistage et entrent dans une procédure diagnostique avec prise en charge thérapeutique en fonction des résultats</p>
ACR 5	Mammographie montrant des images évocatrices d'un cancer	<ul style="list-style-type: none"> → Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées → Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique → Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité. → Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes → Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers. → Opacité spiculée à centre dense 	<p>Les ACR5 ne bénéficient pas de la seconde lecture par un radiologue</p> <p>Les femmes sortent de la procédure de dépistage et entrent dans une procédure diagnostique avec prise en charge thérapeutique en fonction des résultats</p>

La classification tient compte du contexte clinique et des facteurs de risque.

La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image. Exemples : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2 ; quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2.

Tableau 1 : Classification ACR selon l'actualisation du référentiel de dépistage de la HAS de février 2016 (20)

(b) L'échographie

Elle vient compléter les images détectées en mammographie de manière indolore et non irradiante, et permet de distinguer les kystes des nodules solides. Elle est également utilisée pour guider un prélèvement percutané.

Dans certaines situations, elle peut être indiquée d'emblée (24) :

- chez les femmes de moins de 30 ans qui présentent une pathologie mammaire symptomatique, c'est l'examen de première intention ;
- chez la femme enceinte ; en cas de suspicion de malignité, une mammographie doit tout de même être réalisée en protégeant la patiente au cours de l'examen par un tablier plombé couvrant l'abdomen et le pelvis ;
- en cas de syndrome inflammatoire, car la mammographie est alors douloureuse et la densité tissulaire trop élevée en raison de l'œdème ; si l'on suspecte un cancer inflammatoire, la mammographie sera réalisée afin de rechercher des microcalcifications ;

- en cas de densité mammaire élevée (surtout chez la femme jeune) ou en cas de masse visible difficilement interprétable à la mammographie (densité 3 ou 4, mastose, dystrophie, cf. figure ci-dessous).

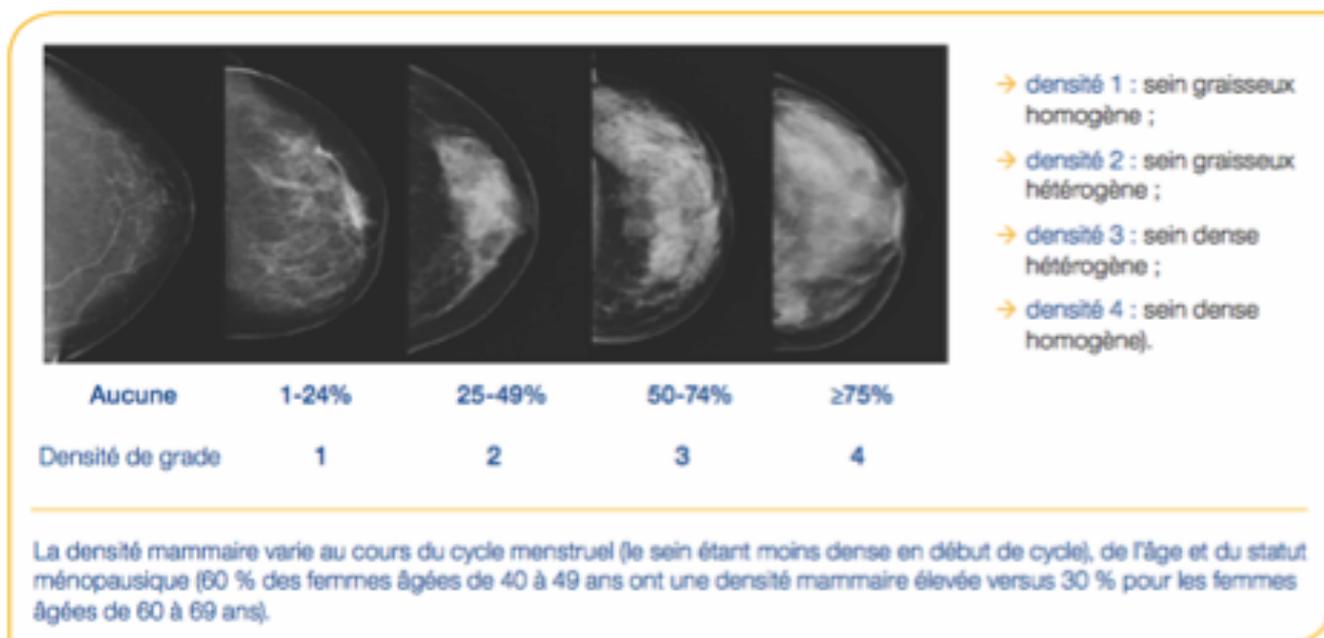


Figure 7 : Catégories de pourcentage de densité mammaire à la mammographie (source : Caroline Dorio, URESP, Québec)

En pratique courante, l'échographie en mode B est privilégiée par les radiologues. L'imagerie en harmonique et l'imagerie *compound* ou composée sont également utilisées pour améliorer la résolution et le contraste des images. De nouvelles techniques comme l'élastographie mammaire, les produits de contraste ultrasonores ou l'échographie 3D ont également des résultats très prometteurs pour l'avenir (25).

(c) L'Imagerie par résonance magnétique

L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) du sein peut être proposée dans le cadre du dépistage chez les femmes à haut risque, pour explorer une anomalie clinique, pour confirmer une lésion détectée en imagerie standard, pour guider un prélèvement ou encore rechercher une récurrence.

Son utilisation est toutefois controversée du fait de la présence de faux positifs. Ainsi, selon les recommandations de la HAS de mars 2010, le recours à l'IRM dans le bilan

d'extension locorégional du cancer du sein est réservé à des situations cliniques bien définies (26) :

Sur le sein homolatéral :

- en cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique
- en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant)
- chez les femmes de moins de 40 ans
- chez les femmes à haut risque familial de cancer du sein

Sur le sein controlatéral, aucune donnée ne permet d'affirmer ni d'infirmer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral.

5) Bilan d'extension à distance

Il n'existe pas de consensus en France concernant les modalités du bilan d'extension métastatique. Selon les dernières recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology), actualisées en 2011, un bilan d'extension avant traitement doit être réalisé. Il comprend une radiographie thoracique et une échographie abdominale ou un scanner thoraco-abdominopelvien, associés à une évaluation osseuse par scintigraphie au Technétium 99 (27).

A l'issue de ce bilan, le stade du cancer est déterminé selon la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) (Annexe 1) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Annexe 2). Il est exprimé en chiffre romain allant de 0 à IV et prend en compte l'infiltration et la taille de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et la présence ou non de métastases.

6) Diagnostic histologique : Biopsie et examen anatomopathologique d'une lésion suspecte

Le diagnostic du cancer du sein est confirmé par le prélèvement des tissus anormaux par ponction cytologique ou biopsie (20).

La question du prélèvement se pose donc à partir de toute lésion suspecte classée ACR3 (cf. tableau 1). Pour ce type de lésion, il faut effectuer, dans l'ordre :

- une surveillance à 6 mois pour les calcifications et à 4 mois pour les masses ;

- En cas de stabilité lors de ce premier suivi, un nouveau contrôle radio-clinique rapproché sera réalisé à 1 an, puis à 2 ans du premier examen.

Ainsi, une stabilité lésionnelle après 2 ans permet de reclasser la lésion initiale au stade ACR2 (bénin).

En revanche, une évolutivité de la lésion en taille ou en critères morphologiques péjoratifs au cours des 2 ans, fait classer la lésion au minimum en ACR4.

Des prélèvements directs se discutent à partir du stade ACR 3 si :

- La patiente est sous THS ou une grossesse est envisagée ;
- une chirurgie à visée esthétique est envisagée ;
- la patiente est classée à haut risque du cancer du sein (mutations, antécédents familiaux) ;
- il y a des difficultés à mettre en place un suivi rapproché (mauvaise compliance, voyages, pathologies psychiatriques, etc.) ;
- présence d'une lésion homo ou controlatérale classée au minimum ACR 4 ;
- présence d'un cancer avéré homolatéral (ACR6) avec prévision d'un traitement conservateur du sein ;
- association à des problèmes particuliers : association à une pathologie générale (traitements immunosuppresseurs, greffe, etc.) ;
- souhait majeur de la patiente.

Pour toute lésion classée ACR4 ou 5, les femmes entrent directement dans une procédure diagnostique, sans passer par une seconde lecture radiologique. Plusieurs techniques de prélèvements peuvent être proposées : la microbiopsie percutanée, la macrobiopsie sous guidage stéréotaxique et la biopsie chirurgicale.

(a) *Microbiopsie percutanée*

Elle est effectuée par le chirurgien ou le radiologue sous contrôle échographique et anesthésie locale. Elle consiste à introduire au sein du nodule une aiguille de gros diamètre, puis prélever un fragment de tissu à l'aide d'un pistolet automatique. Cette méthode, quasi-indolore, permet d'analyser une zone limitée à 1 mm de diamètre et de donner des détails précis sur la malignité ou la bénignité de la lésion. En cas de négativité du prélèvement et si des

critères cliniques et radiologiques sont suspects, il faudra poursuivre les investigations et pratiquer une biopsie chirurgicale.

(b) *Macrobiopsie stéréotaxique*

Elle est pratiquée par le radiologue et consiste à biopsier une image mammographique suspecte non palpable, comme par exemple des microcalcifications.

La patiente est installée à plat ventre sur une table de radiographie sous laquelle se situe un appareil de mammographie couplé à un ordinateur qui effectue le guidage du prélèvement à travers un orifice. La patiente bénéficie d'une anesthésie locale, suivie d'une incision au niveau du sein. Cette préparation permet d'introduire une aiguille de gros diamètre et d'obtenir plusieurs fragments de tissu (« carottes »), grâce à un mécanisme d'aspiration.

(c) *Biopsie chirurgicale*

Cette technique est effectuée par le chirurgien, le plus souvent sous anesthésie générale en ambulatoire. Il s'agit d'inciser le sein en traversant les tissus adipeux et mammaires jusqu'à atteindre le site de la tumeur. A ce moment, deux types de biopsies s'offrent au praticien : une biopsie diagnostique avec prélèvement d'un seul fragment de la tumeur ou une biopsie-exérèse (diagnostique et thérapeutique) si le nodule est retiré dans sa totalité avec une zone de glande saine appelée marge de sécurité.

(d) *Le prélèvement ganglionnaire*

Le cancer du sein évolue d'abord localement, puis se dissémine dans les ganglions axillaires. C'est pourquoi une exploration axillaire est faite dans le même temps que l'échographie mammaire ou lors de la biopsie tumorale. Un prélèvement ganglionnaire axillaire est donc réalisé en même temps que la biopsie tumorale, en cas d'adénopathie(s) suspecte(s). En effet, la positivité d'un ganglion envahi en histologie indique de réaliser une chimiothérapie complémentaire.

(e) Examen anatomopathologique

L'analyse histologique de la pièce opératoire a pour but de nous renseigner essentiellement sur des facteurs prédictifs de réponse au traitement et pronostiques (28) :

Le caractère infiltrant ou non de la tumeur est défini par le franchissement de la membrane basale ou non. Un carcinome in situ peut évoluer vers un carcinome infiltrant.

La taille histologique de la tumeur : si la taille macroscopique est différente à l'examen microscopique, c'est la taille microscopique qui est retenue.

Le type histologique : il convient de préciser si la tumeur est de type canalaire, lobulaire ou autre. Le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant ou carcinome canalaire de type non spécifique (environ 80% des cas).

Le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson modifié par Ellis et Elston permet de classer les carcinomes infiltrants en trois groupes selon la différenciation, le pléomorphisme nucléaire et l'activité mitotique de la tumeur.

La qualité des limites d'exérèse chirurgicale correspond à la distance en millimètres entre le cancer et la limite chirurgicale la plus proche.

L'envahissement ganglionnaire est considéré comme un facteur majeur de récurrence locorégionale. Il dépend principalement de la taille de la tumeur : plus le volume de la tumeur est important, plus le risque d'atteinte ganglionnaire est important.

Les embolies vasculaires péri-tumorales : leur présence est associée à un risque de rechute locale et de survenue de métastases. Les ganglions axillaires sont les premiers touchés

Le statut des récepteurs hormonaux (ER ou récepteurs aux œstrogènes, PR ou récepteurs à la progestérone) indique la présence et le pourcentage de récepteurs dans les cellules tumorales. Le statut est considéré comme négatif lorsque moins de 10% des cellules tumorales sont marquées. C'est le marqueur prédictif le plus important de réponse à l'hormonothérapie.

La surexpression de la protéine HER 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) : Les tumeurs porteuses de la surexpression de cette protéine ont une sensibilité augmentée pour certaines thérapies ciblées. On peut évaluer soit l'expression de la protéine au niveau de

la membrane cellulaire par immunohistochimie, soit l'amplification du gène par hybridation in situ.

L'index Ki67 (étude réalisée, à l'origine dans la ville de Kiel (Ki) sur un clone de cellules 67) : il s'agit d'un antigène présent au niveau des cellules prolifératives et absent au niveau des cellules quiescentes. Il est détecté en immunofluorescence et immunohistochimie par des anticorps anti Ki67. Le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki67 définit l'index Ki67, véritable marqueur pronostic (29).

7) Modalités thérapeutiques du cancer du sein

Au terme du bilan initial, le grade histopronostique d'Elston-Ellis caractérisant le degré d'agressivité du cancer et le stade TNM caractérisant l'étendue du cancer permettent de définir le mode de prise en charge. En effet, le traitement du cancer du sein repose sur la chirurgie, la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées), la radiothérapie et l'hormonothérapie. Après discussion au cours d'une réunion de concertation disciplinaire (RCP), la stratégie thérapeutique est décidée.

(a) *Le traitement chirurgical*

Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, le choix de l'intervention chirurgicale varie entre une stratégie radicale et une stratégie conservatrice permettant de respecter, dans la mesure du possible, un résultat esthétique. Que ce soit la mastectomie ou la tumorectomie, chacune des techniques est systématiquement associée au curage axillaire homolatéral.

◆ *La chirurgie conservatrice ou mastectomie partielle*

Grâce aux progrès du dépistage précoce et l'émergence des traitements néo-adjuvants, la chirurgie conservatrice possède une place prépondérante dans la prise en charge des cancers du sein.

Elle est indiquée dans le traitement des tumeurs de petite taille, en général inférieures à 3 cm, et consiste en l'exérèse de la lésion avec respect des marges latérales de sécurité, tout en conservant la plus grande partie du sein possible (30). Elle est contre-indiquée dans les tumeurs multicentriques, l'impossibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante, les cancers qui n'ont

pas répondu à une chimiothérapie néo-adjuvante et les cancers du sein inflammatoires.

Il existe deux types de chirurgie conservatrice : la tumorectomie (également appelée zonectomie) et la quadrantectomie (aussi nommée mastectomie segmentaire). On parle de tumorectomie lorsque la lésion est palpable tandis que la zonectomie correspond à une lésion non palpable mais repérée en imagerie. La quadrantectomie intéresse une zone plus large de glande mammaire correspondant environ à un quadrant du sein, elle est donc réservée à des lésions plus étendues.

Dans les cas de tumeurs volumineuses par rapport au volume du sein, des techniques d'oncoplastie, associant des techniques de chirurgie plastique au traitement conservateur du sein peuvent être proposées.

L'obstacle principal du traitement conservateur reste le risque de récurrence locale. Dans la plupart des essais randomisés, le taux de récurrence locale après traitement conservateur est compris entre 4 et 8% à 5 ans (30). C'est pourquoi toute femme devrait être prévenue de l'éventualité de ré-intervention en cas de berges de résection atteintes ou de marges insuffisantes.

◆ ***La chirurgie non conservatrice ou mastectomie totale***

Les indications principales de la réalisation de ce geste sont la taille importante de la tumeur par rapport au volume mammaire, lorsqu'il existe plusieurs foyers tumoraux à distance, dans les tumeurs inflammatoires, ou encore dans les formes génétiques à risque dans quel cas la mastectomie prophylactique bilatérale peut être indiquée. Il s'agit en fait des contre-indications au traitement conservateur ou simplement du souhait de la patiente. Dans cette dernière situation, la patiente doit clairement être informée que le traitement radical ne diminue pas le risque de récurrence locale, ni ne modifie la survie par rapport au traitement conservateur.

L'opération consiste à pratiquer l'exérèse monobloc de la glande mammaire en emportant l'aréole et le mamelon, et en conservant les muscles pectoraux, sauf s'ils sont envahis. La mastectomie est souvent associée à une reconstruction mammaire, soit immédiate, soit différée. Une consultation avec un chirurgien plastique doit lui être proposée.

◆ **Technique du ganglion sentinelle et chirurgie de l'aisselle**

• Ganglion sentinelle

Cette technique consiste à repérer le(s) premier(s) ganglions(s) recevant le drainage lymphatique du sein et à en faire l'exérèse. Le repérage est fait par l'intermédiaire d'un traceur (colorant et radio isotope) injecté dans le sein par voie péri-aréolaire, péri-tumorale ou intra-tumorale. Si le ganglion est sain, le reste de la chaîne ganglionnaire est épargnée. S'il contient des cellules cancéreuses, un curage ganglionnaire complet a lieu avec adaptation du traitement (chimiothérapie adjuvante). Ses indications sont les suivantes (31):

- pour les cancers in situ :
 - lésion étendue nécessitant une mastectomie ou une oncoplastie
 - discordance clinico-radio-histologique : formes micronodulaires ou micro-invasion certaine ou suspectée
- pour les cancers infiltrants :
 - lésion unifocale inférieure ou égale à 50 mm pour les lésions invasives
 - cN0 ou cN1 avec échographie et cytologie ou biopsie ganglionnaire négative
 - option : lésion bifocale de proximité, sans limite de taille
 - option : antécédent de chirurgie mammaire
 - option : après chimiothérapie néo-adjuvante, à condition d'être N0 avant la chimiothérapie

Les bénéfices de cette technique sont : une réduction du temps opératoire, une diminution de la durée d'hospitalisation, une diminution du risque de lymphoedème vis-à-vis du curage axillaire conventionnel, une meilleure réadaptation fonctionnelle post-opératoire, une étude optimale du ganglion en anatomopathologie.

• Curage axillaire

Il correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg. Il requiert le prélèvement d'au moins 10 ganglions. Si les deux premiers étages sont envahis, il convient de retirer les ganglions du troisième étage de Berg.

Les indications du curage ganglionnaire sont les non indications de biopsie du ganglion sentinelle dans le cadre des cancers invasifs, ou bien la présence d'un ganglion sentinelle macro-métastatique. Il est évidemment réalisé de façon systématique en cas d'adénopathie

palpable cliniquement.

(b) Traitements médicaux adjuvants

◆ La radiothérapie

La radiothérapie occupe une place essentielle dans la prise en charge du cancer du sein, autant après traitement conservateur qu'après mastectomie totale. La radiothérapie exclusive (sans traitement chirurgicale) n'est que rarement indiquée : malades inopérables (patients aux multiples comorbidités), maladie métastatique contrôlée.

Selon les dernières méta-analyses, elle permet d'améliorer les taux de survie (15) en limitant le risque de récurrence au niveau local. La radiothérapie locale contribue à baisser de 60% le risque de rechute locale à 10-15 ans de suivi (32).

- Indications de la radiothérapie

Les indications de la radiothérapie sont multiples (33). Après un traitement conservateur, une radiothérapie adjuvante est systématiquement réalisée, que ce soit pour un cancer in situ ou un carcinome infiltrant. Le protocole d'irradiation de référence consiste à délivrer une dose de 50 Grays (Gy) délivrée en 25 fractions de 2 Gy à raison de cinq jours par semaine pendant cinq semaines. Elle est souvent complétée par une irradiation du lit tumoral de 10 à 16 Gy délivrée en une à deux semaines, notamment en cas de présence de facteurs de risque de récurrences (âge inférieur à 50 ans, grade histopronostique élevé, atteinte des berges, présence d'embolies vasculaires péri-tumorales). Ce complément d'irradiation (boost) peut se faire soit par irradiation externe, soit par technique de curi-thérapie. Il n'a, en revanche, pas démontré de limitation des récurrences dans le carcinome in situ traité par tumorectomie.

Des stratégies spécifiques d'hypofractionnement sont proposées chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs classées T1, T2, pN0 exprimant les récepteurs hormonaux, non de haut grade histopronostique, en l'absence d'embolies péri-tumorales et après résection en berges saines :

- 42,5 Gy / 16 fractions en 22 jours, par fraction de 2,66 Gy ;

- 41,6 Gy / 13 fractions en 5 semaines par fraction de 3,2 Gy ;
- 40 Gy / 15 fractions en 3 semaines, par fraction de 2,66 Gy.

En raison de l'augmentation des doses d'irradiation par fractionnement, les données ne permettent pas de conclure sur le bénéfice du boost et ses modalités de réalisation (dose et fractionnement).

Après une mastectomie totale, l'irradiation de la paroi thoracique n'est pas indiquée en cas de carcinome in situ. Concernant les cancers infiltrants, elle est indiquée systématiquement :

- en cas de tumeur cT3-T4 ;
- en cas d'atteinte histologique ganglionnaire après curage ganglionnaire
- en cas d'exérèse chirurgicale incomplète
- en cas de tumeur pT1-T2 pN0 R0, elle doit être discutée par la présence des facteurs de mauvais pronostics (grade 3 de Scarff Bloom Richardson, femme de moins de 40 ans, présence d'embolies vasculaires, multifocalité, expression de HER2, carcinome triple négatif)

On effectue, parfois, avant mastectomie, une recherche du ganglion sentinelle. En cas d'atteinte du ganglion sentinelle sans curage avec macrométastase, l'irradiation thoracique est indiquée. En cas de micrométastase ou de cellules isolées, il n'y a pas pour l'instant d'indication à la radiothérapie pariétale.

Après une chimiothérapie néo-adjuvante, si la tumeur atteint les ganglions axillaires (ypN+), il faut compléter par l'irradiation pariétale. Si la tumeur est ypN0, on propose l'irradiation pariétale dans les cas où il existait des indications pour l'irradiation avant la chimiothérapie néo-adjuvante (tumeurs cT3-T4 ou atteinte ganglionnaire).

L'irradiation des aires ganglionnaires possède des indications limitées, à cause du risque de lymphoedème. Elle n'a pas lieu d'être réalisée en cas de carcinome *in situ*. Pour les carcinomes infiltrant, elle est discutée au cas par cas, en fonction de la présence d'un envahissement ganglionnaire ou non, et en tenant compte des facteurs pronostiques. Par exemple, une irradiation ganglionnaire pourra être proposée systématiquement en cas de ganglion atteint après curage axillaire ou de ganglion sentinelle atteint avec macrométastase sans curage. Elle consistera en une irradiation du sommet de l'aisselle non concernée par le

curage chirurgical, soit les étages II et III de Berg, soit l'aire sus-claviculaire (cf. tableau 2).

Indication de l'irradiation des aires axillaires et sus- et sous-claviculaires.

Données anatomocliniques	Aires axillaires	Aire sus- et sous-claviculaires
≥ 10 ganglions atteints et/ou curage de moins de 10 ganglions mais la moitié ou plus atteints	Oui ^a	Oui
Ganglions atteints autres	Non	Oui
Ganglion sentinelle : macrométastase (≥ 2 mm) sans curage	Oui	Oui
Ganglion sentinelle : micrométastase ($\geq 0,2$ et < 2 mm) sans curage	Non	? ^a
Ganglion sentinelle : cellules isolées (< 2 mm) sans curage	Non	Non

Aire axillaire : soit l'aire axillaire du curage, soit en l'absence de curage les niveaux I et II de Berg ; ? : pas d'attitude consensuelle.

^a À discuter au cas par cas, en fonction des autres facteurs pronostiques.

Tableau 2 : indication de l'irradiation des aires axillaires et sous-claviculaires (34)

- Préparation à la radiothérapie :

Afin de choisir la méthode d'irradiation la plus adaptée, l'oncologue-radiothérapeute doit disposer du résultat des examens d'imagerie, du compte-rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire, du compte-rendu opératoire et histologique de la pièce opératoire, ainsi que du protocole de chimiothérapie adjuvante réalisée. S'il s'agit d'un traitement conservateur, des clips chirurgicaux doivent avoir été fixés pendant l'opération pour délimiter l'emplacement du prélèvement tumoral.

Une étape de repérage ou délinéation est indispensable avant la délivrance du traitement. La délinéation de la glande mammaire est faite habituellement à partir d'une scanographie dosimétrique en position de traitement (en décubitus dorsal, sur plan incliné, avec un ou deux bras relevés) sans injection de produit de contraste. Il est d'abord nécessaire de délimiter les volumes cibles de manière anatomo-clinique en cerclant, à l'aide d'un marqueur radio-opaque, les différents repères du sein (sillon sous-mammaire, racines interne et externe du sein, limite supérieure du sein, cicatrice de tumorectomie et mamelon) avec respect d'une marge de 5 à 10 millimètres. Des coupes scanographiques sont obtenues sur la hauteur du sein, en incluant la totalité du volume pulmonaire.

La mise en place des clips chirurgicaux aide également à définir la cavité de tumorectomie avant délivrance du complément d'irradiation sur le lit tumoral (boost). En

l'absence de clips, un repérage échographique peut être utile. L'étude de Valdagni et al. a montré qu'il existe de nombreuses différences entre une délimitation du volume cible par les repères anatomocliniques et la palpation mammaire par rapport à l'utilisation de l'échographie (35). De même, la plupart des auteurs s'accordent pour dire que la palpation clinique seule utilisée pour le repérage du lit tumoral est peu précise et limitée. En effet, en utilisant le repérage clinique du lit tumoral (l'induration postopératoire), Bedwinek et al. ont mis en évidence un « sous-dosage » chez 23 % des patientes par rapport au repérage par les clips chirurgicaux (36). L'équipe de l'Institut Curie a démontré que la réalisation d'une tomodensitométrie préopératoire de repérage de la tumeur couplée à une tomodensitométrie post-opératoire de repérage des clips chirurgicaux permet d'obtenir une sécurité et une certaine précision dans la localisation du lit tumoral.

Cette délimitation du lit tumoral doit également prendre en considération la présence d'organes exposés et à risque de complication que sont le cœur, les poumons, l'œsophage et les os. Les sociétés savantes européennes (*European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO*) et américaine (*Radiation Therapy Oncology Group – RTOG*) ont publié des recommandations de délinéation des volumes cibles permettant d'affiner l'irradiation et de limiter la toxicité radique sur les organes concernés (37).

Concernant le cœur, la toxicité radique dépend du volume cardiaque irradié, de la dose totale et de la dose par fraction. Le volume cardiaque recevant 35 Gy doit être inférieur à 30% et la dose par fraction et par jour ne doit pas dépasser 2 Gy (38). La délinéation par imagerie scanner apparaît donc indispensable. Elle s'appuie sur un atlas détaillé, publié par l'équipe de l'Université de Michigan (39). De plus, l'utilisation des techniques de modulation d'intensité assure une limitation des doses dans le cœur, alors que la technique de *gating* avec traitement en inspiration forcée permet de protéger le cœur en l'éloignant du médiastin. Certaines études ont montré une baisse de la surmortalité cardiaque grâce aux techniques modernes, en particulier celles utilisant l'irradiation par des électrons de la chaîne mammaire interne, partie située à proximité de l'aire cardiaque.

Concernant les poumons, il n'y a pas de variable dosimétrique suffisamment puissante pour prédire le risque de pneumopathie radique. La dose moyenne pulmonaire, le V20 et le V30 (volumes recevant respectivement 20 et 30 Gy) sont les paramètres les plus étudiés, mais sont sujets à controverses. Il est donc recommandé d'apprécier la dose de tolérance en se

basant sur plusieurs variables dosimétriques et d'évaluer le risque pulmonaire en fonction des caractéristiques cliniques du patient et de la tumeur. En pratique, la meilleure variable dosimétrique pour la dose de tolérance du poumon est probablement la *Mean lung dose* (MLD) ou dose pulmonaire moyenne. Le risque de pneumopathie radique est faible en cas de MLD inférieure à 13 Gy. Le risque est élevé (supérieur à 25 %) si la MLD est supérieure à 25 Gy pour les tumeurs supérieures et 13 Gy pour les tumeurs inférieures. Pour limiter les risques, l'épaisseur maximale de poumon incluse dans les faisceaux tangentiels doit être inférieure à 2 centimètres (40).

L'œsophage peut rentrer en contact avec des faisceaux directs notamment en cas d'irradiation de la chaîne mammaire interne. Il est donc nécessaire de le délimiter en totalité. Comme pour le poumon, il n'existe pas de facteur dosimétrique consensuel. En pratique, les contraintes de dose à l'œsophage sain sont : V60 inférieur ou égal à 30% en cas de radiothérapie externe exclusive, V45 inférieur ou égal à 40% ou V20 inférieur ou égal à 45%. De plus, une irradiation sur une longueur œsophagienne de plus de 10 centimètres et/ou circonférentielle est plus à risque de complication (41).

D'autres organes à risque peuvent nécessiter une délimitation en fonction de la localisation de l'irradiation, tels que la thyroïde, la moelle épinière ou encore le plexus brachial.

Lors des étapes de repérage ainsi qu'au moment du traitement, le choix de la position est primordial. Le positionnement en décubitus dorsal est le plus fréquemment utilisé. Les patientes ayant des seins volumineux ou un thorax en entonnoir posent souvent des problèmes dosimétriques sur les poumons ou le cœur (en cas de tumeur du sein gauche). Une modification de position (décubitus ventral ou latéral) permet d'éloigner le sein de la paroi thoracique et de limiter l'atteinte de ces organes.

- Techniques d'irradiation

Différentes techniques d'irradiation sont actuellement utilisées : les techniques invasives telles que la curiethérapie ou l'irradiation peropératoire, et les techniques non invasives comme l'irradiation externe 3D-conformationnelle, la protonthérapie et la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (42).

La technique d'irradiation standard dans le cancer du sein est l'irradiation 3D-conformationnelle. Elle est utilisée classiquement après chirurgie conservatrice pour

l'ensemble du sein, mais peut également cibler le lit de tumorectomie. Cependant, cette technique présente quelques défauts de répartition de dose en raison du risque de recoupe entre les faisceaux. Par conséquent, cette hétérogénéité de répartition de dose peut mener à majorer le risque de récurrence locale ou à amplifier les effets secondaires à long terme sur les organes à risque (cœur, poumon,...).

Dans le cadre des techniques d'irradiation partielle du sein, l'irradiation peropératoire garantit une couverture du volume cible optimale et une distribution de dose relativement homogène. L'exposition des tissus sains avoisinants est extrêmement réduite. Compte tenu des données actuellement disponibles, l'irradiation partielle du sein peropératoire n'est envisageable que dans le cadre d'essais contrôlés (43).

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une technique innovante qui combine l'amélioration de la couverture des volumes cibles, la diminution de l'exposition des organes à risque et l'homogénéité de répartition de dose (44). La première étape consiste à scanner la région atteinte afin de délimiter la tumeur des tissus sains qui l'entourent. A partir de ces données, le faisceau de radiation est modulé selon différentes intensités par l'intermédiaire d'un collimateur multilame piloté par ordinateur. Par mobilité des lames, le faisceau de radiation peut parfaitement s'adapter à la forme de la tumeur, avec la meilleure dose possible. Aucune recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) n'a encore été émise sur cette technique. Les indications de la RCMI des cancers du sein sont ainsi réservées aux cas suivants : anatomie thoracique complexe (de type *pectus excavatum*), sein très volumineux induisant des hétérogénéités au sein de la glande mammaire, irradiation bilatérale, couverture inadaptée du volume cible prévisionnel avec une technique tridimensionnelle ou contraintes de dose pour les organes à risque non respectées, paroi fine après mastectomie.

La technique de l'asservissement respiratoire correspond à la délivrance de l'irradiation lors d'une phase précise du cycle respiratoire. Elle permet de réduire le déplacement des volumes cibles pendant la séance ainsi que les marges autour du volume cible anatomoclinique. Il existe trois techniques différentes : la synchronisation en respiration libre (ou *gating*), le blocage respiratoire et le *tracking*. Dans la technique du *gating*, la patiente respire librement et l'irradiation se déclenche automatiquement lors d'une phase respiratoire donnée. Comme son nom l'indique, le blocage respiratoire implique un blocage généralement en inspiration

profonde lors de laquelle a lieu l'irradiation. Le *tracking* consiste à repérer précisément la tumeur pendant la respiration au cours de l'irradiation grâce à un repère fiduciel inséré dans la tumeur.

Il n'existe actuellement aucun consensus sur la technique à utiliser ni sur la phase respiratoire la plus optimale. L'irradiation en inspiration bloquée a l'avantage de réduire significativement les doses reçues par le cœur et les poumons (45).

La technique d'irradiation classique concomitante du sein et des aires ganglionnaires se caractérise par l'utilisation de faisceaux dissociés et indépendants les uns des autres, ayant un iso-centre différent et propre à chaque faisceau. Ceci entraîne des problèmes de recoupes entre les différents faisceaux d'irradiation ne garantissant pas une reproductibilité de la position de chaque iso-centre. Une technique recourant à un iso-centre unique pour l'ensemble des faisceaux, appelée technique mono-isocentrique, assure la reproductibilité des jonctions entre les faisceaux. Elle permet de conserver une bonne couverture des volumes cibles et d'éviter le risque de surdosage au niveau du cœur et de la moelle (46).

◆ **Chimiothérapie**

La chimiothérapie est utilisée soit avant la chirurgie en traitement néo-adjuvant afin de contrôler rapidement l'évolution de la maladie et pour faciliter une chirurgie non réalisable initialement, soit en traitement adjuvant dans le but de supprimer les cellules tumorales résiduelles non détectables. Son efficacité est prouvée par la diminution du risque de rechute de 5% à plus de 50% selon les cas (47). En l'absence de contre-indications les molécules utilisées appartiennent à la famille des taxanes et des anthracyclines. Le protocole thérapeutique comprend habituellement 4 à 6 cures de chimiothérapie intraveineuse (sur chambre implantable) courtes espacées de 21 jours.

◆ **Hormonothérapie**

L'hormonothérapie agit comme un inhibiteur de la croissance de cellules tumorales spécifiques porteuses de récepteurs aux hormones. Elle est donc indiquée pour les tumeurs dites hormonosensibles, c'est à dire exprimant au moins un des deux récepteurs hormonaux (estrogènes ou progestérone). Elle est indiquée en complément de la chimiothérapie en traitement adjuvant pour réduire le risque de récurrence et peut être utilisée avant la chirurgie pour bloquer voire réduire la prolifération tumorale. Elle peut également ralentir la progression

de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients atteints de tumeurs métastatiques. Il existe plusieurs traitements possibles :

- le Tamoxifène : il s'agit d'un anti-œstrogène de synthèse qui bloque le fonctionnement du récepteur aux estrogènes ;
- les inhibiteurs de l'aromatase : comme leurs noms l'indiquent, leur action passe par l'inhibition spécifique de l'aromatase, enzyme responsable de la fabrication des hormones œstrogènes après la ménopause lorsque les ovaires ne fonctionnent plus. Leur indication est réservée aux femmes ménopausées. Deux classes de médicaments sont utilisées : les inhibiteurs irréversibles, de structure stéroïdienne (exémestane), et les inhibiteurs réversibles, non stéroïdiens létrozole, anastrozole).
- Le blocage ovarien : On peut y avoir recours chez les femmes non ménopausées, en complément du tamoxifène ou si celui-ci est contre-indiqué. On provoque une suppression de la synthèse des estrogènes ovariens en injectant des analogues de la LH-RH. Les principales molécules utilisées sont la goséreline (Zoladex®) et la leuproréline (Enantone®).

◆ **Thérapies ciblées**

Elles désignent l'ensemble des médicaments capables de cibler et bloquer les mécanismes spécifiques impliqués dans l'oncogenèse des cellules tumorales. Certains cancers du sein expriment une protéine HER 2 en quantité importante, conférant aux cellules un aspect peu différencié, un taux de prolifération plus élevé et l'absence d'expression des récepteurs hormonaux. On dit que ces tumeurs sont HER2 positives. Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur transmembranaire HER2, empêchant le processus de division des cellules malignes. Le bévacizumab (Avastin®) bloque les récepteurs VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*) qui favorisent le développement des néovaisseaux.

Les thérapies ciblées sont utilisées seules ou en association avec une chimiothérapie pour une durée d'un an et administrées par voie intraveineuse. Leur utilisation, relativement récente, connaît un véritable essor depuis ces 10 dernières années. Elle apporte une amélioration de la survie sans progression notamment chez les patientes en phase métastatique.

8) Suivi du cancer du sein en médecine générale

La surveillance post thérapeutique du sein implique différents acteurs, travaillant en ville et à l'hôpital. C'est une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir les oncologues, les radiologues, les gynécologues, les radiothérapeutes et le médecin généraliste. Le dernier plan cancer (III) daté de 2014 insiste sur l'importance de la coordination des soins entre la ville et l'hôpital et le rôle « pivot » du médecin généraliste dans la prise en charge. Afin de répondre au devoir de coordination entre les différents acteurs, l'Agence Régionale de Santé (ARS) met à disposition les réseaux régionaux de cancérologie (R.R.C.), dont les missions sont codifiées et encadrées par l'Institut National du Cancer (INCa). Il est chargé de garantir la promotion et la diffusion auprès des professionnels de santé des recommandations de bonne pratique clinique en cancérologie (aide à la formation continue). Il est également chargé de l'optimisation des échanges entre professionnels (dossier communicant de cancérologie, outils de visioconférence, etc.).

En pratique, le médecin établissant le suivi à l'hôpital propose à la patiente la signature d'un consentement pour la poursuite du suivi en ville par le médecin traitant, dans le cadre du réseau.

(a) Objectifs du suivi

La surveillance a différents objectifs : dépister les signes de récurrence locale ou à distance, rechercher et prendre en charge les complications post thérapeutiques précoces ou tardives liées aux traitements, informer la patiente des modalités de consultation en dehors des rendez-vous planifiés, effectuer un soutien psychologique ou organiser des soins de support.

(b) Modalités du suivi (20) (48)

Le suivi débute en règle générale entre 6 mois et 1 an après la fin de la radiothérapie, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an et se poursuit à vie. Il est effectué par l'équipe soignante ayant pris en charge le cancer et le médecin généraliste et/ou le gynécologue.

L'examen clinique comprend l'inspection et la palpation du sein traité et du sein controlatéral, de la cicatrice de mastectomie en cas de traitement chirurgical radical, des aires ganglionnaires axillaire sus et sous-claviculaires. Il recherche des signes de récurrences tumorales (masse palpable, adénopathies, altération de l'état général, métastases) et des signes de complications des différents traitements.

La surveillance paraclinique consiste à réaliser tous les ans une mammographie bilatérale (en cas de chirurgie partielle) ou unilatérale (en cas de mastectomie totale) plus ou moins associée à une échographie et sans limitation dans le temps. Après une chirurgie partielle, la mammographie doit être réalisée 6 mois après la fin de la radiothérapie puis tous les ans. Après chirurgie totale, la mammographie concerne uniquement le sein non opéré et est effectuée un an après puis tous les ans.

Un bilan d'extension radiologique est demandé dans des cas bien particuliers : chez les femmes porteuses d'une tumeur classée cT3-T4 ou cN+ (qu'elles aient bénéficié ou non d'un traitement systémique néo-adjuvant), et après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique. On peut proposer à ce moment trois manières de procéder :

- une radiographie thoracique, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse ;
- une tomodensitométrie thoraco-abdominale et une scintigraphie osseuse ;
- une TEP-TDM au FDG (tomographie par émission de positons-tomodensitométrie au fluorodéoxyglucose).

D'autre part, en fonction du contexte, d'autres examens de suivi peuvent être indiqués :

- en cas de mutation BRCA, un examen annuel IRM est ajouté à l'imagerie standard ;
- une échographie pelvienne et un examen gynécologique régulier chez les femmes traitées par Tamoxifène (exposant au risque de cancer de l'endomètre) ;
- un suivi cardiologique avec échocardiographie tous les 3 mois chez les patientes sous thérapies ciblées ;
- un bilan lipidique annuel et une ostéodensitométrie tous les 1 à 3 ans chez les femmes traitées par antiaromatases ;
- un bilan thyroïdien régulier pour les femmes ayant eu une radiothérapie des aires ganglionnaires sus et sous-claviculaires en raison du risque de dysthyroïdie.

I. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

Chez les patientes atteintes de cancer du sein, la radiothérapie représente l'une des principales options thérapeutiques. Elle expose cependant les patientes à de nombreux effets secondaires auxquels le médecin généraliste doit penser ; effets auxquels le généraliste est souvent confronté. A quels types d'effets secondaires extra cutanés peut-il s'attendre ?

Nous avons donc réalisé une étude observationnelle rétrospective qui a pour objectif principal d'appréhender la fréquence des complications que peuvent rencontrer les généralistes en cabinet. Pour cela, nous avons mesuré la prévalence des pathologies survenues après radiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein et suivies dans un cabinet de médecine générale à Banyuls sur Mer à partir des données de trois médecins généralistes entre janvier 2016 et janvier 2017.

Les données obtenues permettent de réaliser une comparaison avec les résultats trouvés dans la littérature (le plus souvent en milieu hospitalier) afin d'évaluer la pertinence de nos résultats.

II. MATERIEL ET METHODES

A. COLLECTE DES DONNEES

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective effectuée au sein d'un groupe médical rural de Banyuls sur Mer (cité de 5000 habitants). Elle a été effectuée par trois médecins généralistes sur une période d'une année (année 2016).

La collecte des données a été réalisée au décours des consultations journalières de ces trois praticiens de janvier 2016 à janvier 2017 et à partir du fichier patient Médicawin (logiciel du cabinet). Les données obtenues à partir des dossiers médicaux des patientes ont été répertoriées dans un fichier Excel.

B. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal est le taux de prévalence des pathologies pulmonaires, cardiaques, osseuses et œsophagiennes survenues à la suite d'un traitement par radiothérapie mammaire dans le cadre d'un cancer du sein ; pathologies les plus fréquemment mises en exergue dans la littérature au décours de la radiothérapie. Les taux de prévalence de chaque type de pathologie sont exprimés en pourcentage.

C. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Concernant les critères d'inclusion, nous avons recueilli rétrospectivement, à partir des données du logiciel Medicawin, toutes les patientes ayant eu un cancer du sein. Les patientes identifiées comme porteuses d'un cancer du sein ont bénéficié d'une confirmation diagnostique par un oncologue et par un examen anatomopathologique au moment de la découverte de la tumeur.

Nous avons décidé d'exclure de cette étude les patientes n'ayant pas bénéficié de radiothérapie, et celles qui ont bénéficié de ce traitement trop précocement (moins de 2 ans).

Parmi les patientes incluses, nous avons noté des caractéristiques pouvant avoir une influence sur l'apparition d'effets secondaires liés à la radiothérapie ou pouvant interférer avec l'apparition de ces effets secondaires d'après les données proposées dans la littérature. Toutes les patientes répertoriées ont donné leur accord pour faire partie de l'étude. Les caractéristiques suivantes ont donc été notées dans le fichier Excel :

- âge de la patiente
- côté du sein irradié
- type histologique de néoplasie mammaire
- date de début de la radiothérapie
- dose de radiothérapie reçue en Grey (Gy)
- irradiation de la chaîne mammaire interne
- traitements concomitants (chirurgie, chimiothérapie et hormonothérapie)

- nature des effets secondaires extra-cutanés précoces (considérés comme précoce, car datant de moins de 6 mois après radiothérapie)
- nature des effets secondaires extra-cutanés tardifs (considérés comme tardifs, car apparaissant plus de 6 mois après radiothérapie)

D. MODALITES DE RECUEIL DES PATHOLOGIES POST-RADIOTHERAPIE

D'après les données issues des dossiers médicaux des patientes, différentes pathologies (pulmonaires, cardiovasculaires, osseuses et œsophagiennes) avaient été diagnostiquées et confirmées par des examens complémentaires (imagerie thoracique, radiographies, échocardiographie) et l'aide d'avis spécialisés (pneumologue, cardiologue). Ces données ont été complétées par les données de l'interrogatoire et d'un examen clinique.

Dans cette étude, nous n'avons pas pris en compte des œdèmes qui ont été comptabilisés dans le chapitre des manifestations cutanées, les dysfonctions thyroïdiennes car elles restent exceptionnelles et peuvent être sujettes à caution du fait d'une relation avec l'involution physiologique de la glande thyroïde, et enfin les manifestations neurologiques du fait d'un caractère très fugace et souvent difficile à retenir à la suite d'un interrogatoire.

III. RESULTATS

Nous avons sélectionné cent treize patientes durant l'année 2016. Sur ces 113 patientes, nous avons exclu 10 patientes :

- Six ont bénéficié d'une radiothérapie entre 2014 et 2016.
- Quatre ont reçu des traitements dans le cadre de leur néoplasie mammaire ; traitement qui ne comportait pas de radiothérapie.

Nous avons ainsi inclus dans notre étude 103 patientes. Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau suivant :

Caractéristiques de la population, n=103	Nombre
Âge (années), médiane (valeurs extrêmes)	64,07 (32 - 87 ans)
Côté du sein irradié	
Droite	50
Gauche	53
Irradiation des aires axillaires sus et sous-claviculaire	7
Irradiation de la chaîne mammaire interne	103
Type histologique	
Carcinome canalaire in situ	75
Carcinome lobulaire in situ	5
Carcinome canalaire infiltrant	21
Carcinome lobulaire infiltrant	1
Carcinome colloïde muqueux	1
Dose reçue	
50 Gy	98
30 Gy	3
20 Gy	2
Traitements adjuvants associés	
Chirurgie	103
Chimiothérapie	23
Hormonothérapie	48
Thérapie ciblée	10

Tableau 3 : caractéristiques de la population de l'étude

La majorité des patientes (98 d'entre elles) a reçu une radiothérapie de 50 Gy. Cependant, trois ont reçu 30 Gy, et deux 20 Gy. Cette différence de dose est due à l'interruption de ce traitement à la demande des patientes.

Au total, 53 patientes ont été irradiées du côté gauche et 50 ont reçu les rayons du côté droit ; toutes les patientes ayant bénéficié d'une irradiation de la chaîne mammaire interne.

A. DIFFERENTES TRANCHES D'AGE

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'âge des patientes au moment où elles ont reçu la radiothérapie (figure 8).

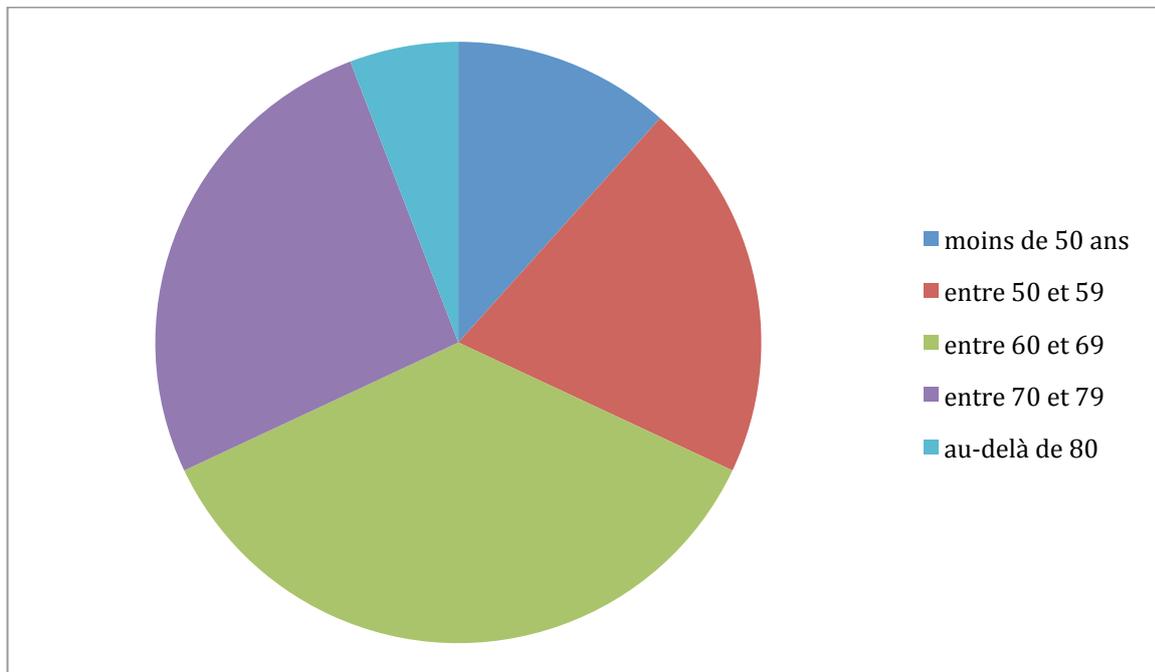


Figure 8 : Age des patientes ayant un cancer du sein (en pourcentage).

Pour la tranche d'âge des moins de 50 ans, nous avons 12 patientes (11,6%).

Pour la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans, nous avons 21 patientes (20,4%).

Pour la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans, nous avons 37 patientes (36%).

Pour la tranche d'âge comprise entre 70 et 79 ans nous avons 27 patientes (26,2%).

Pour la tranche d'âge des plus de 80 ans, nous avons 6 patientes (5,8%).

L'âge moyen des femmes au début du traitement est de 64,07 ans (de 32 ans à 87 ans).

B. PATHOLOGIES PULMONAIRES

Nous nous sommes par la suite intéressés aux évènements pulmonaires qui ont suivi la radiothérapie (figure 9).

Deux types de complications sont classiquement décrits dans les suites d'une radiothérapie ; celles qui sont précoces, et celles qui sont tardives.

Ainsi, nous avons en ce qui concerne les évènements pulmonaires précoces (10 cas) :

- Pour la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans, 1 cas (1%)
- Pour la tranche d'âge comprise entre 70 et 79 ans, 4 cas (3,9%)
- Pour la tranche d'âge au-delà de 80 ans, 5 cas (4,8%)

En ce qui concerne les évènements pulmonaires tardifs (12 cas) il existe :

- Pour la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans, 1 cas (1%)
- Pour la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans, 3 cas (3%)
- Pour la tranche d'âge comprise entre 70 et 79 ans, 3 cas (2,9%)
- Pour la tranche d'âge au-delà de 80 ans, 5 cas (4,8%)

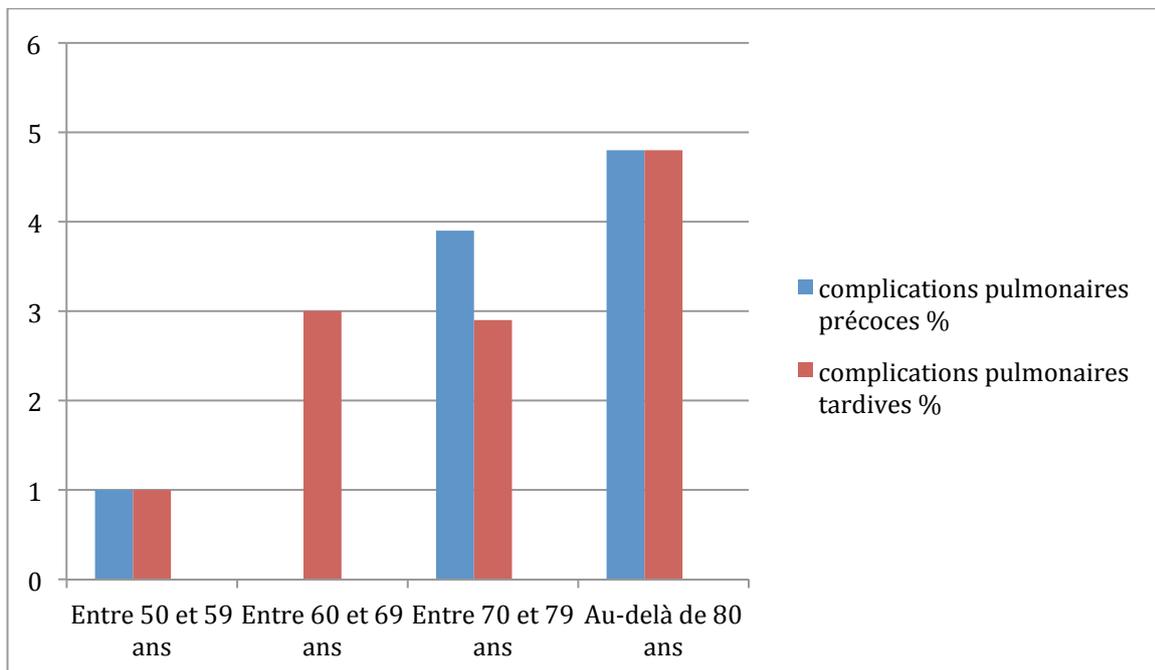


Figure 9 : Pathologies pulmonaires observées après radiothérapie en fonction de l'âge des patientes

C. PATHOLOGIES OSSEUSES

Nous nous sommes également intéressés au retentissement osseux possiblement induit par la radiothérapie. A ce titre, nous avons comptabilisé les fractures vertébrales (dorsales surtout), et les fractures costales (figure 10).

En ce qui concerne les fractures vertébrales, nous avons 4 cas, dont : pour les patientes entre 60 et 69 ans un cas (1%), pour la classe d'âge comprise au-delà de 80 ans, 3 cas (2,9%). Pour les fractures costales, nous avons 3 cas : pour la tranche d'âge comprise entre 70 et 79 ans (2 cas, soit 2%), et 1 cas pour les plus de 80 ans (soit 1%).

Parmi les patientes ayant été victime de fractures, trois ont également été traitées par hormonothérapie.

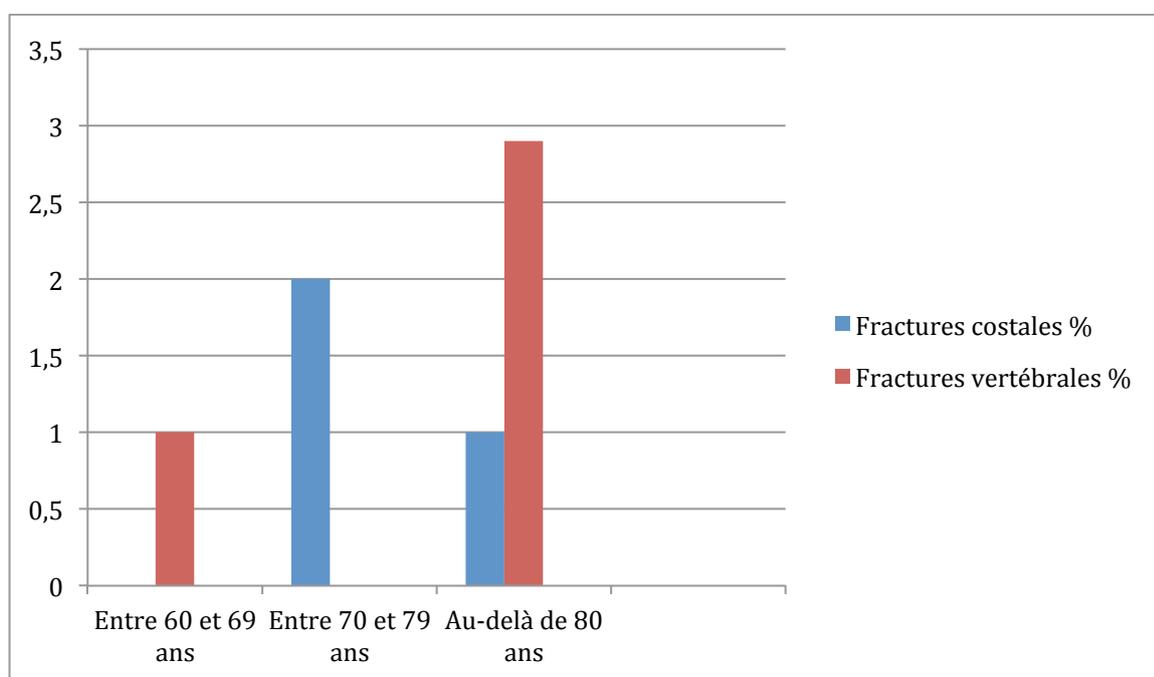


Figure 10 : *Fractures osseuses observées après radiothérapie en fonction de l'âge des patientes*

D. PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

Nous nous sommes par la suite intéressés aux atteintes cardiovasculaires (figure 11). Trois types ont été répertoriés : les myocardites et péricardites, les coronaropathies, et les troubles du rythme (BAV). Pour la tranche d'âge comprise entre 70 et 79 ans, nous avons 2 cas (soit 2%) de coronaropathies, 2 cas de myocardites et péricardites (2%). Pour la tranche d'âge comprise au-delà de 80 ans, nous avons 2 cas de coronaropathie (soit 2%), et 1 cas (1%) de troubles du rythme (BAV).

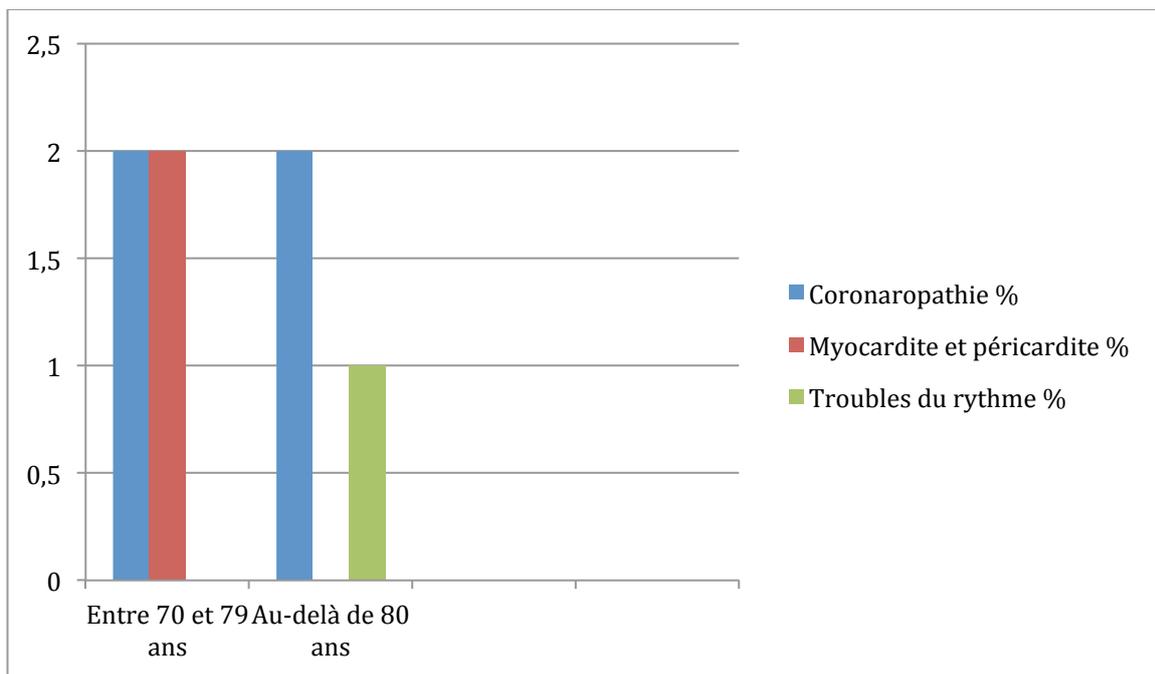


Figure 11 : Pathologies cardiaques après radiothérapie en fonction de l'âge des patientes

E. PATHOLOGIES OESOPHAGIENNES

Enfin, nous avons également étudié les problèmes des œsophagites pouvant être induites par la radiothérapie (figure 12). Tous les cas (6 au total) objectivés dans notre étude ont été répertoriés tardivement.

En ce qui concerne ces manifestations, elles surviennent sur des classes d'âge supérieures à 60 ans :

- Tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans, 2 cas (2%) ; grade 1
- Tranche d'âge comprise entre 70 et 79 ans, 1 cas (1%) ; grade 1
- Tranche d'âge au-delà de 80 ans, 3 cas (2,9%) avec deux cas d'œsophagite de type 1, et un cas d'œsophagite de type 2.

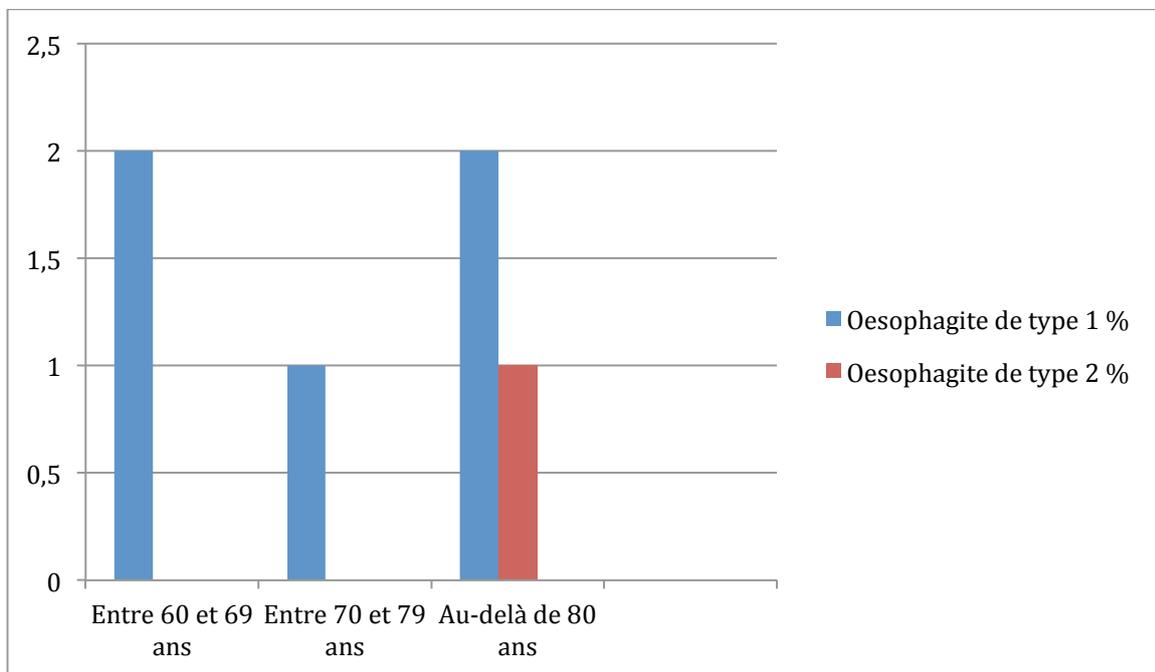


Figure 12 : œsophagites observées après radiothérapie en fonction de l'âge des patientes

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats

1) Données épidémiologiques

Nous voyons dans la figure 8 que la classe d'âge la plus représentée est celle comprise entre 60 et 69 ans. Par ailleurs la moitié (52,4%) des cancers étudiés dans notre étude est observée chez des patientes de plus de 70 ans. D'autre part si nous étudions la classe d'âge des 50 - 69 ans, nous retrouvons 56,4% des femmes diagnostiquées. En fait il existe une corrélation entre le risque d'une telle néoplasie, et l'âge. A ce titre, il faut savoir que le risque de diagnostiquer une néoplasie mammaire chez les moins de 35 ans reste exceptionnelle (moins de 10% des cas) (5). Le plus souvent cette pathologie survient chez les patientes ayant la soixantaine. Plus de la moitié de celles diagnostiquées en France ont un âge compris entre 50 et 69 ans (5).

Ces chiffres se superposent à ceux obtenus dans notre étude ; où nous retrouvons un pourcentage de 56,4% pour les patientes ayant cette classe d'âge.

Ces résultats permettent de comprendre également les raisons qui ont poussé nos décideurs à effectuer le dépistage chez les femmes ayant entre 50 et 74 ans.

Le choix de cette tranche d'âge est tout à fait judicieux, car il correspond à celle où la plupart des cancers du sein sont dépistés.

2) A propos des complications pulmonaires

(a) Les effets délétères de la radiothérapie au niveau pulmonaire

Les complications de la radiothérapie au niveau pulmonaire ont été décrites pour la première fois en 1980 (49).

Plusieurs éléments concourent à la survenue de lésions pulmonaires : le champ irradié, la trajectoire des rayons (faisceaux tangentiels), les volumes ganglionnaires irradiés (4) (50). Le plus souvent la répercussion pulmonaire de la radiothérapie est centrée au niveau de l'apex pulmonaire avec un léger infiltrat fibreux, et reste le plus souvent asymptomatique (4).

On distingue classiquement deux phases lésionnelles pulmonaires chez les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein (6) :

- Une phase précoce qui survient entre le 1^{er} et 6^{ème} mois de la radiothérapie. Sur le plan pulmonaire, dans un délai de trois semaines après l'irradiation, on peut souvent voir apparaître un petit aspect fibreux radiologique au niveau de l'apex pulmonaire après irradiation sus et sous-claviculaire. Cependant, la véritable pneumopathie radique reste rare. La forme inflammatoire aiguë la plus typique est la bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP) (51). Elle apparaît dans les trois mois suivants la fin du traitement, parfois même dans les trois à six semaines. Elle est définie sur le plan histologique comme une prolifération de tissu de granulation fibrocellulaire au sein de la lumière des bronchioles et des alvéoles, responsable d'une inflammation chronique. Elle se traduit cliniquement par une asthénie, une toux sèche et une dyspnée. L'imagerie par radiographie standard et surtout par tomодensitométrie révèle la présence de condensations multiples uni- ou bilatérales, de caractère fugaces et migratrices, de topographie sous-pleurale, péri-bronchovasculaires et à prédominance basale. Ces condensations peuvent avoir un aspect pseudo-nodulaire à contours spiculés et mimer une néoplasie. Le signe de l'Atoll ou halo inversé est un signe typique au diagnostic : il s'agit d'un verre dépoli délimité par une condensation périphérique. Le diagnostic est confirmé par un lavage bronchoalvéolaire ou une biopsie mettant en évidence de gros macrophages alvéolaires et des infiltrations interstitielles de lymphocytes et cellules plasmiques. L'épreuve fonctionnelle respiratoire peut également montrer une diminution de la capacité vitale. La localisation des lésions se situe paradoxalement en dehors du champ d'irradiation et il ne semble pas y avoir de causalité entre la dose pulmonaire et la survenue de la bronchiolite. Elle serait plutôt liée à des phénomènes de voisinage (abscopique ou *bystander*) responsables de relargage d'ions calcium avec un effet toxique sur le poumon. Le traitement consiste en une corticothérapie prolongée à la posologie initiale de 0,5 mg à 1 mg/kg. Toute tentative d'antibiothérapie est en revanche infructueuse. En cas d'absence de réponse à la corticothérapie, il faut orienter le diagnostic vers une possible fibrose pulmonaire. La véritable pneumopathie radique ne doit pas être confondue avec la BOOP. Contrairement à la BOOP, elle est dose-dépendante, dépend du volume pulmonaire irradié et évolue dans la zone irradiée 4 à 12 semaines après traitement. Dans la plupart

des cas, elle est asymptomatique, mais peut se manifester par une toux sèche, une dyspnée, un fébricule, voire une hémoptysie. Cliniquement, il est possible de retrouver à l'auscultation des râles crépitants, une matité à la percussion ou un frottement pleural en faveur d'un épanchement pleural. Au niveau biologique, on peut retrouver un syndrome inflammatoire marqué par une augmentation de la protéine C réactive (CRP), ainsi qu'une majoration des lactico-déhydrogénases (LDH). Sa traduction est principalement radiologique et se caractérise au scanner thoracique par des lésions en verre dépoli. Moins précise, la radiographie thoracique met parfois en évidence un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral et/ou un émoussement des culs de sacs pleuraux. Un hypermétabolisme modéré et diffus, situé dans le champ des faisceaux de radiothérapie et persistant pendant plusieurs mois peut être observé en tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose marqué au fluor¹⁸ (51). Comme pour la BOOP, les traitements antibiotiques se révèlent inefficaces alors que la corticothérapie apporte une guérison rapide. La pneumopathie radique reste un diagnostic d'élimination et la démarche diagnostique doit en premier lieu écarter une pneumopathie bactérienne, une embolie pulmonaire, un œdème pulmonaire, etc. (52).

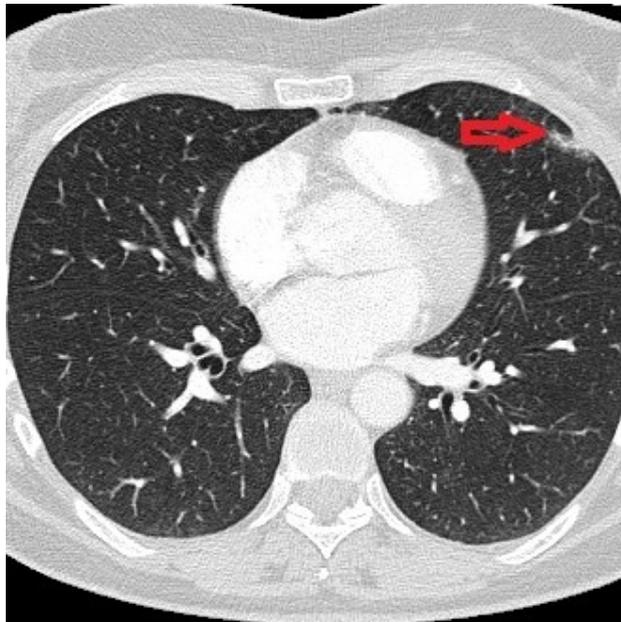
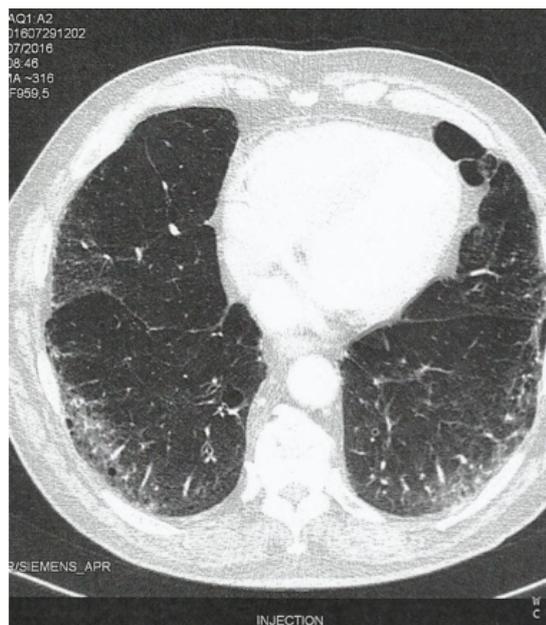


Figure 13 : image scanographique d'une patiente atteinte de pneumopathie radique

- Une phase tardive survenant au-delà de 6 mois après la radiothérapie. Cette phase est secondaire à une fibrose collagène localisée dans la zone d'irradiation, qui conduit à une rétraction des alvéoles pulmonaires et des bronchioles ; Ces dépôts de collagène entraînent une obstruction puis un collapsus des alvéoles. Elle provoque aussi des déformations de la vascularisation et des thromboses (53). Elle est plus ou moins symptomatique, avec un tableau de dyspnée pouvant signer une insuffisance respiratoire restrictive. Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent montrer un trouble restrictif pur, plus ou moins obstructif en cas de tabagisme, avec une baisse de la capacité de diffusion libre du monoxyde de carbone (CO) et une baisse de la compliance pulmonaire. Sur le scanner thoracique, on observera des images hyperdenses linéaires de type réticulations avec une architecture en rayon de miel et des bronchectasies de traction. Ces zones fragilisées sont souvent le lieu d'infection à répétition. Ce risque infectieux doit être anticipé par une couverture vaccinale dirigée contre la grippe et le pneumocoque. La prise en charge des exacerbations implique de réaliser des prélèvements bactériologiques afin de minimiser les risques de résistance aux antibiotiques face aux infections à répétition. Des séances de kinésithérapie respiratoire sont indiquées en prévention de l'encombrement bronchique. Un suivi régulier par un pneumologue est fortement conseillé, dans le but d'évaluer la fonction respiratoire et adapter les traitements d'un éventuel trouble ventilatoire. Comme pour la bronchite chronique, la prescription de bronchodilatateur de courte et longue durée d'action peut permettre de réduire la dyspnée et la fréquence des exacerbations. Il n'y a en revanche pas de traitement étiologique de la fibrose pour le moment. Certains préconisent une antibiothérapie au long cours par Macrolides (azithromycine 250 mg/j ou 500 mg tous les deux jours) en prévention des exacerbations.

Figure 14 : image scanographique d'une patiente atteinte de fibrose pulmonaire post-radique



La gradation de la toxicité pulmonaire s'effectue actuellement selon la classification CTCAE V.4 recommandée par les sociétés savantes et l'institut national du Cancer. Les items correspondants aux complications pulmonaires aiguës et chroniques sont réunis dans le tableau ci-dessous.

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<p>Défaillance respiratoire</p> <p>Trouble caractérisé par un déficit des échanges gazeux par le système respiratoire, ayant pour conséquence une hypoxémie et une diminution de l'oxygénation des tissus pouvant être associées à une augmentation du taux de dioxyde de carbone artériel.</p>	-	-	-	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence, une intubation, ou une assistance ventilatoire	Décès
<p>Dyspnée</p> <p>Trouble caractérisé par une sensation désagréable de difficultés respiratoires</p>	Essoufflement lors d'un effort minime	Essoufflement lors d'un effort modéré ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<p>Hypoxie</p> <p>Trouble caractérisé par une diminution du taux d'oxygène dans l'organisme</p>	-	Saturation en oxygène diminuée avec l'exercice (ex : oxymètre <88 %) ; nécessite une oxygénothérapie par intermittence	Saturation en oxygène diminuée au repos (ex : oxymètre <88 % ou PaO ₂ ≤ 55 mm Hg)	-	Décès

Toux Trouble caractérisé par des contractions brutales, souvent répétées, spasmodiques de la cavité thoracique, conduisant à une libération violente d'air des poumons et généralement accompagnés d'un son particulier	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) : Trouble caractérisé par une détresse respiratoire évolutive et mettant en jeu le pronostic vital sans pathologie pulmonaire sous-jacente. Habituellement, il fait suite à un traumatisme majeur ou à une chirurgie.	-	-	Présent avec signes radiologiques ; ne nécessitant pas d'intubation	Détresse respiratoire ou hémodynamique mettant en jeu le pronostic vital ; intubation requise ou nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Fibrose pulmonaire : Trouble caractérisé par le remplacement du tissu pulmonaire par du tissu conjonctif, conduisant à une dyspnée progressive, une insuffisance respiratoire ou une insuffisance cardiaque droite.	Hypoxémie légère ; fibrose pulmonaire à la radiographie <25 % du volume pulmonaire	Hypoxémie modérée ; signes d'hypertension pulmonaire ; fibrose pulmonaire à la radiographie 25–50 %	Hypoxémie sévère ; signes d'insuffisance cardiaque droite ; fibrose pulmonaire à la radiographie >50–75 %	Mise en jeu du pronostic vital (ex : complications hémodynamiques, pulmonaires) ; nécessitant une intubation avec assistance ventilatoire ; fibrose pulmonaire à la radiographie >75 % avec aspect en rayon de miel majeur	Décès

Tableau 4 : classification CTCAE des grades de toxicité pulmonaire

(b) Comparaison entre les données de notre étude et celles de la littérature

En reprenant les chiffres de notre figure 9 concernant les événements pulmonaires apparus après traitement, nous voyons un nombre de patientes non négligeable atteintes de pathologies pulmonaires. On distingue :

- Les pathologies pulmonaires précoces (délai inférieur à 6 mois) qui représentent 9,7% des cas ;
- Les pathologies pulmonaires tardives (délai supérieur à 6 mois) qui sont mises en évidence dans 11,6% des cas.

Soit un total de 21,3% de femmes victimes de pathologies pulmonaires (qu'elles soient précoces ou tardives) à la suite d'une radiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein. Dès

1985, il avait été établi que l'incidence de la toxicité pulmonaire était comprise entre 0 et 29% (49)(54).

De tels chiffres semblent très surévalués, mais en fait, ils se superposent à une étude réalisée en 2009 (55). Cette étude effectuée sur un échantillon plus important que le notre (413 patientes suivies en milieu hospitalier) avait permis de mettre en exergue 21% de complications pulmonaires à la suite de cette radiothérapie.

Le mérite de cette étude a été de mettre en évidence un parallèle entre les complications pulmonaires et l'incidence du rayonnement utilisé pour réaliser cette radiothérapie. De plus, cette étude a permis d'observer parmi ces complications pulmonaires deux cas de BOOP avec comme facteur prédictif de survenue la *central lung distance* (CLD) qui peut se définir par la quantité de tissu pulmonaire irradiée depuis le centre du champ d'irradiation (>1,8 cm). Ce travail japonais a permis d'optimiser la radiothérapie dans le cancer du sein.

Ainsi, des repérages scanographiques sont effectués avant toute radiothérapie, et un calcul des doses volumes et histogrammes est effectué de manière systématique. De cette manière il est possible d'obtenir une meilleure qualité de ce traitement en ayant un effet délétère plus réduit sur le poumon.

Une autre étude publiée en 2015 relate des chiffres de toxicité pulmonaire variant de 20 à 24% après irradiation mammaire sur 513 patientes évaluées (56).

Une méta-analyse publiée en 2013 étudiant le cas de l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle retrouvait une incidence de toxicité pulmonaire clinique de 14% et de toxicité pulmonaire radiologique s'élevant à 42% (57).

En ce qui concerne les complications aiguës, la bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique apparaît dans la littérature avec une prévalence de 0,8 % à 2,9% (51). Son incidence exacte est toutefois difficile à évaluer en raison du possible sous-diagnostic. Un retard diagnostique peut arriver fréquemment et le passage à la chronicité est décrit pour 15% des patients avec une évolution mortelle dans 5% des observations dans certaines séries (51).

L'incidence de la pneumopathie radique est estimée à seulement 1%. L'étude de P.D.J. Hardman et al. (58) montre que l'addition d'une irradiation ganglionnaire (irradiation sus-claviculaire ou chaîne mammaire interne) majore le risque de pneumopathie radique. Dans cette étude, une irradiation locorégionale était associée à une diminution de 3 % de la capacité vitale et de 5 % de la diffusion pulmonaire à cinq mois, alors qu'aucune détérioration des

fonctions pulmonaires n'était observée avec une irradiation locale sur le sein. Ces modifications étaient sans impact clinique significatif et réversibles à un an. Dans l'étude plus récente de Lind PA et al. (50), 613 patientes atteintes de cancer du sein ont été analysées. On observait une différence de l'incidence de la pneumopathie radique entre les patientes traitées par irradiation locorégionale (4,1%) et les patientes recevant une irradiation locale seule (0,9%).

Selon une autre étude, le volume pulmonaire homolatéral recevant une dose de plus de 20 Gy (V20) et plus de 30 Gy (V30), ainsi que la dose moyenne reçue par le poumon (DM) apparaissent comme des facteurs prédictifs de toxicité pulmonaire (59). Le V20 Gy doit rester inférieur à 30% afin de minimiser le risque de complication.

Plusieurs remarques peuvent être effectuées quant à la réalité de ces chiffres. Dans un premier temps, les manifestations précoces sont facilement diagnostiquées, car dans la plupart des cas elles sont symptomatiques et surviennent au décours de la radiothérapie. Cependant, elles peuvent être confondues avec des pathologies pulmonaires classiques de type bronchite aiguë ou pneumopathie infectieuse, et donc être sous-évaluées.

En ce qui concerne les complications tardives, l'imputabilité de la radiothérapie est parfois plus difficile à établir. En effet, des pathologies respiratoires classiques comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou la fibrose primitive peuvent être associées à ce tableau, et parasitent ces tableaux cliniques.

Dans un second temps, ces études relatent l'influence de la zone et du volume pulmonaire irradié sur l'apparition de complications pulmonaires. L'irradiation ganglionnaire pourrait en effet avoir un impact sur l'apparition des complications, De même, une majoration des lésions pulmonaires a été confirmée dans le cas où une chimiothérapie était associée à la radiothérapie (60).

Enfin, il est possible également de dire que certaines patientes ont des manifestations respiratoires en rapport avec la radiothérapie ; lesquelles ne se manifestent pas nécessairement pour deux raisons essentielles :

- Car ces manifestations sont parfois peu symptomatiques, et restent ignorées par les patientes (certaines étant très sédentaires). Ces manifestations se caractérisent cliniquement par des toux, un train fébrile, des crachats et/ou une dyspnée ;
- Car elles sont considérées comme étant des manifestations en rapport avec une

bronchite chronique ou un asthme.

3) A propos des complications osseuses

(a) *Les effets de la radiothérapie au niveau osseux*

Concernant ces différentes séquelles tardives, il est judicieux de s'intéresser à l'impact de la radiothérapie sur les structures osseuses des femmes traitées pour un cancer du sein. En effet, ces patientes présentent selon les études, un risque majeur de fractures osseuses suite aux traitements adjuvants en comparaison aux femmes non atteintes (61). Le risque de fracture est principalement lié à la perte de densité minérale osseuse qui provoque une altération de la microarchitecture osseuse. Cette perte de densité minérale osseuse est causée par la disparition du signal œstrogénique dont les traitements hormonaux sont responsables, incluant les inhibiteurs de l'aromatase ou le tamoxifène. L'irradiation des structures osseuses entraîne un épuisement de l'os trabéculaire, ayant des conséquences sur l'os cortical. La diminution des structures trabéculaires provoque une augmentation du nombre d'adipocytes au sein de la moelle osseuse, contribuant à l'incapacité de la moelle osseuse à se régénérer à l'origine d'une altération de l'architecture osseuse (doses aux organes à risque : os et moelle osseuse).

Les patientes exposées aux radiations ionisantes possèdent un risque de fracture sans traumatisme ou avec traumatisme mineur majoré. Etant parfois asymptomatiques, ces fractures sont parfois détectées de manière fortuite sur un examen radiologique.

Les différents stades de complications osseuses fracturaires sont classés selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v4.0) (cf. tableau 5).

Grade	
1	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement
2	Symptomatique mais sans déplacement ; nécessitant une immobilisation
3	Symptômes sévères ; fracture avec déplacement ou ouverte avec exposition de l'os ; invalidant ; nécessitant une chirurgie
4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
5	Décès

Tableau 5 : grades CTCAE 4.0 des complications osseuses fracturaires

(b) Comparaison entre les données de notre étude et celle de la littérature

Notre étude permet de mettre en exergue des fractures vertébrales dans 3,9% des cas, et des fractures costales dans 2,9% des cas après radiothérapie.

Nous pouvons également noter une prépondérance de ces fractures chez les patientes de plus de 70 ans. Bien entendu, au-delà de 70 ans, il existe une majoration des risques fracturaires ; élément en rapport avec une ostéoporose. L'ostéoporose est une ostéopathie qui est en rapport avec une perte physiologique de la densité minérale osseuse (perte de 3% par an chez la femme au-delà de 40 ans) (61). Cependant, chez ces patientes, les fractures ostéoporotiques touchent principalement les côtes, le bassin, la hanche ou l'humérus. Les vertèbres ne sont concernées que dans 10% des cas (62)(63). Or si nous reprenons notre étude, les fractures vertébrales restent prépondérantes au sein de notre panel ; élément mettant en évidence une discordance avec les résultats concernant l'ostéoporose. En revanche, l'identification des fractures vertébrales étant complexe ; on estime que seulement une femme sur trois présentant des fractures vertébrales accède à des soins médicaux ; l'incidence des fractures vertébrales ostéoporotiques est très probablement sous-estimée d'après plusieurs études épidémiologiques (64).

De nombreuses études ont été menées dans ce domaine, et ont permis de retrouver une majoration de la perte osseuse au décours des traitements adjuvants du cancer du sein (49)(61)(62)(63)(65). L'étude de Kanis et al. montrait déjà une incidence des fractures vertébrales multipliée par cinq chez les patientes atteintes de cancer du sein au moment du diagnostic comparé aux femmes saines [Odds Ratio (OR), 4.7; 95% intervalle de confiance (95% CI), 2.3–9.9] (66). L'explication du possible mécanisme de l'association entre cancer du sein et fracture vertébrale demeure cependant inconnue. Concernant l'hormonothérapie, les études ont clairement révélé une augmentation de déminéralisation osseuse et donc du risque de fracture osseuse en raison du blocage de la production d'estrogènes (67).

Les études, en revanche font peu le lien avec la radiothérapie, alors que les vertèbres et les côtes sont pourtant exposées aux radiations. Il est nécessaire dans ce contexte de tenir compte du rôle délétère des traitements concomitants administrés avec la radiothérapie (corticoïdes ou hormonothérapie) qui majorent la fragilité osseuse. De plus il est important de tenir compte d'autres facteurs qui peuvent également favoriser cette perte osseuse : âge,

ménopause, Tamoxifène chez la femme non ménopausée, chimiothérapie inductrice d'ostéoporose, consommation d'alcool et de tabac.

Parmi ces études, une étude Taiwanaise menée de 2001 à 2007 (68), incluant un nombre considérables de patientes (5146) âgées de 20 à 39 ans, a observé une majoration du risque de fracture de hanche chez les patientes traitées par anti-aromatase et une majoration du risque de fracture vertébrale chez les patientes ayant reçue de la radiothérapie. L'incidence cumulative des fractures apparues chez les patientes traitées par radiothérapie au cours de cette étude était de 4,0 %, alors qu'elle était de 0,6 % en l'absence de radiothérapie ; résultat qui se rapproche des 3,9% de fractures vertébrales de notre étude. Chez cette population de patiente, dont l'âge moyen était de 35,3 ans, c'est à dire peu exposée à l'ostéoporose, on peut suspecter une participation de la radiothérapie dans la survenue des complications osseuses et plus précisément des fractures vertébrales.

Les études, toutefois peu nombreuses à démontrer clairement l'implication des radiations ionisantes dans la survenue des complications osseuses, permettent tout de même de signaler une majoration du risque de fracture et de fragilité osseuse chez les patientes traitées pour un cancer du sein. La radiothérapie, dont l'imputabilité est parfois difficile à établir en raison de la présence de facteurs de confusion (femmes qui sont souvent ménopausées avec un risque d'ostéoporose, traitements adjuvants associés) semble tout de même participer à l'apparition d'une fragilité osseuse d'après les études citées. Il est donc primordial pour le médecin généraliste d'informer les patientes ayant bénéficié d'une thérapie adjuvante afin d'éviter ces potentielles complications osseuses.

4) A propos des effets cardiovasculaires

(a) Les effets cardiovasculaires de la radiothérapie

La toxicité cardiaque dépend du volume traité (notamment de l'irradiation ou non de la chaîne mammaire interne), du côté irradié (la radiothérapie mammaire gauche expose plus le cœur par rapport au côté droit), de la dose totale délivrée, du fractionnement utilisé, de l'association à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, antécédents familiaux, obésité) et de l'association ou non à une chimiothérapie cardiotoxique (anthracyclines) (69).

Elle entraîne des modifications au niveau de la microvascularisation, aboutissant à l'athérosclérose des artères coronaires. Il en découle une ischémie du tissu irradié ayant pour conséquence une hyperplasie fibromusculaire endoluminale par atteinte des cellules endothéliales. Le myocarde peut souffrir de troubles de la compliance et de la conduction intracardiaque. Le péricarde peut subir un épaissement avec formation d'un épanchement. On constate parfois des modifications architecturales des valves. L'ensemble des complications cardiaques et de leurs gravités sont regroupées dans la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v4.0) (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Classification CTCAE 4.0 des grades de toxicité cardiovasculaire

Toxicité radio-induite : Common Terminology Criteria For Adverse Events V4.03 (CTCAE).

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Syndrome coronarien aigu	-	Symptomatique, angor progressif, enzymes cardiaques normales, hémodynamique stable	Symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu ; enzymes cardiaques anormales, hémodynamique stable	Symptomatique, angor instable et/ou infarctus du myocarde aigu, enzymes cardiaques anormales, hémodynamique instable	Décès
Arrêt cardiaque	-	-	-	Mise en jeu du pronostic vitale, nécessitant une prise en charge urgente	Décès
Dysfonction systolique ou diastolique, insuffisance cardiaque congestive	Asymptomatique, anomalie biologique (BNP...) ou à l'imagerie	Symptomatique à l'effort léger à modéré	Sévère, symptôme au repos ou pour une activité minimale, intervention indiquée	Menace vitale, intervention urgente indiquée (traitement IV ou support hémodynamique mécanique)	Décès
Epanchement péricardique	-	Asymptomatique ; épanchement de volume faible à modéré	Épanchement avec conséquences physiologiques	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Péricardite	Asymptomatique, ECG ou examen clinique compatible avec une péricardite (par exemple : frottement)	Péricardite symptomatique (par exemple : douleur thoracique)	Péricardite avec conséquences physiologiques (par exemple : constriction péricardique)	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
Valvulopathie	Épaississement valvulaire asymptomatique avec ou sans régurgitation valvulaire ou sténose à l'imagerie	Asymptomatique ; régurgitation ou sténose modérée à l'imagerie	Symptomatique ; régurgitation ou sténose sévère à l'imagerie ; symptômes contrôlés par un traitement médical	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (par exemple : remplacement valvulaire, valvuloplastie)	Décès
Arythmie	Asymptomatique, ne nécessitant aucun traitement	Prise en charge médicale non urgente	Symptomatique, incomplètement contrôlé avec traitement médicamenteux ou contrôlé avec un dispositif (pacemaker, etc.)	Mise en jeu du pronostic vital ; troubles hémodynamiques ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

En fait, la radiothérapie induit des répercussions myocardiques lorsque les doses appliquées sont supérieures à 4,9 Gy. Le pourcentage de coronaropathies augmente de 7,4% par Gy dès lors que les doses atteignent 4,9 Gy (70). Il s'agit donc bien d'un phénomène dose-dépendant. Ces risques sont d'autant plus importants que le traitement reçu est basé sur les photons de télécobalt (70). Pour des doses supérieures à 30 Gy, les effets secondaires cardiaques peuvent apparaître dans les 2 ans suivant le traitement. Pour des doses inférieures, le délai de survenue des effets peut être très long ; c'est à dire entre dix et vingt ans après (70).

On peut ainsi voir apparaître dans les mois ou années après, une péricardite tardive. Cette complication procède de la même physiopathologie que la péricardite aiguë mais peut s'en distinguer par la constitution d'un épanchement fibreux entre les feuillets. Elles sont la plupart du temps asymptomatiques et d'évolution spontanément favorable.

La myocardite reste exceptionnelle et se manifeste par une insuffisance cardiaque diastolique, liée à une diminution de la compliance cardiaque. C'est une complication plus spécifique de l'irradiation thoracique utilisée dans la maladie de Hodgkin.

La cardiopathie ischémique post-radique fait intervenir des mécanismes de sténose coronaire en lien avec l'athérosclérose. Elle atteint plus fréquemment l'artère interventriculaire antérieure (IVA). Les symptômes cliniques sont identiques à ceux de la population générale.

Les atteintes valvulaires surviennent pour des doses importantes, au-delà d'une dose totale de 35 Gy. Elle sont d'apparition très tardives et sont rarement dépistées cliniquement.

(b) Comparaison de nos données avec les résultats de la littérature

Si nous reprenons les résultats de notre étude (figure 11), nous remarquons une atteinte coronarienne dans 3,9% des cas, et les myocardites et troubles du rythme sont observés dans 2,9% des cas ; soit un taux de prévalence de pathologies cardiaques de 6,8%. De plus, nous observons 4 cas de pathologies cardiaques (3,9%) survenues chez les patientes irradiées du côté gauche contre 3 cas (2,9%) chez les patientes irradiées du côté droit.

A notre époque, les complications cardiaques liées à la radiothérapie dans les cancers du sein sont quasi-inexistantes. En effet, les complications cardiaques ont été rapportées pour des traitements anciens impliquant l'utilisation de photons de Télécobalt avec des techniques aujourd'hui dépassées. Avec l'innovation des techniques de radiothérapie, notamment l'utilisation d'électrons, la mortalité par toxicité cardiaque a nettement diminué. Une étude a confirmé cette hypothèse en évaluant au cours de différentes périodes le risque de mortalité par infarctus post radiothérapie : Ce risque est passé de 13 % de 1973 à 1979 à 5,8% de 1985 à 1989 (71).

Une étude publiée en 1998 (72) sur des patientes incluses de 1973 à 1992 retrouvait une légère augmentation du risque relatif (RR) d'infarctus mortel chez les patientes irradiées

pour un cancer du sein gauche (RR : 1,17 ; IC95 : 1,01-1,036). Ce risque relatif (par rapport aux femmes traitées pour un cancer du sein droit) était de 1,98 chez les femmes de moins de 60 ans ($p = 0,04$), alors qu'il n'était pas constaté de différence chez les femmes plus âgées. Deux grands essais danois DBCG 82-b et 82-c ont démontré le bénéfice de l'irradiation postopératoire après mastectomie avec analyse de la toxicité cardiaque cumulée : 3082 femmes avaient été randomisées entre 1982 et 1990, dont 1545 ont reçu une irradiation locorégionale complète de 48 à 50 Gy (en 22-25 fractions), incluant un faisceau pariétal et un faisceau mammaire interne, tous deux traités exclusivement par électrons. Le taux de mortalité par infarctus myocardique était similaire à celui des patientes non irradiées (0,8 % versus 0,9%) (73)(74).

Le bénéfice de l'irradiation post opératoire a été confirmé par la méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) de 2005 qui soulignait également une augmentation du taux d'évènements cardiaques en fonction de la dose d'irradiation reçue. Pour des doses reçues situées, respectivement, entre 0 et 5 Gy, 5 et 15 Gy et supérieure à 15 Gy, on observait 2,4%, 5,4% et 11,0% d'évènements cardiovasculaires, contre 2,4%, 3,8% et 6,4% chez les patientes non irradiées (75).

L'étude de Patt et al. publiée en 2005 dans le *Journal of Clinical Oncology*, menée chez des patientes traitées par radiothérapie adjuvante entre 1986 et 1993 (environ 16000 patientes) fait bien la distinction entre les différents types de complications cardiaques possible. Cette étude retrouve respectivement chez les patientes irradiées à gauche et les patientes irradiées à droite, 9,9% contre 9,7% de coronaropathies, 2,9% contre 2,8% de troubles valvulaires et 9,7% contre 9,6% de troubles conductifs. Nous ne retrouvons pas de précision sur les potentielles atteintes myocardiques ou péricardiques (76). La fréquence des complications cardiovasculaires est nettement plus élevée dans cette étude que dans la notre, avec de plus la détection de complications valvulaires. Cette différence est probablement due à notre manque d'effectif, peu représentatif de la population générale, mais aussi à une sous-évaluation de ces complications du fait de l'absence de réalisation systématique d'un bilan cardiovasculaire après traitement.

Une autre étude intéressante et plus récente publiée en 2006 se rapproche de nos résultats, même si elle fait le constat là aussi de la mortalité cardiaque post radique et non des complications cardiaques en elle-même. Vingt années après irradiation mammaire, elle

retrouvait des taux à 6,4% pour les cancers du sein gauche et à 3,6% pour les cancers du sein droit (77). L'influence du côté irradié dans la survenue des effets cardiaques post-radique est également mise en valeur dans cette étude publiée en 2007 (78). Elle révèle chez une large population de patientes atteintes de cancer du sein et traitées par radiothérapie entre 1977 et 1995 un nombre plus élevé de tests cardiaques anormaux chez les patientes irradiées à gauche (27 patientes sur 46 à gauche; 59% et 3 sur 36 à droite ; 8% ; P = .001). L'étude souligne également que parmi les 27 patientes, 70% d'entre elles présentent une atteinte de l'artère interventriculaire antérieure. En comparaison à ces études, la population sélectionnée dans notre étude est relativement équilibrée du point de vue de la répartition des cancers mammaires irradiés du côté droit et ceux irradiés du côté gauche (53 patientes irradiées à gauche contre 50 irradiées à droite), avec une prédominance d'évènements cardiovasculaires chez les patientes traitées à gauche.

En approfondissant la question des facteurs de doses impliqués dans les complications cardiaques, les chercheurs ont pu déterminer des modèles de prédiction de cardiotoxicité aussi appelé NTCP (*normal tissue complication probability*), initialement utilisés dans le cadre de l'irradiation des lymphomes hodgkinien. Grâce à l'utilisation de ces modèles, Hurkmans et al. ont mis en évidence une probabilité de toxicité cardiaque variant de 1,6% à 2,3% en fonction de la technique d'irradiation utilisée (79). A noter que ces techniques comprenaient une irradiation locorégionale de la chaîne mammaire interne et de l'aire supra claviculaire. Cette étude souligne aussi l'importance de la distance maximum au cœur (épaisseur maximale de cœur irradiée) qui doit être inférieure à un centimètre pour une probabilité de toxicité cardiaque inférieure à 1%.

En ce qui concerne les facteurs impliqués dans la cardiotoxicité, il a été démontré que le volume de myocarde recevant 35 Gy devait être inférieur à 30 % afin de limiter les complications (80).

Les taux obtenus dans notre étude concerne une population de personnes âgées de plus de 60 ans avec une prédominance des cas chez les patientes de 80 ans et plus. Cette population particulière est plus confrontée aux comorbidités cardiovasculaires ce qui peut être considéré comme un facteur interférant avec la survenue des complications cardiaques post-radique. Outre l'âge des patientes, la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que l'hypertension artérielle, un diabète, un tabagisme, la présence d'antécédents familiaux

cardiovasculaires ou une obésité) n'a pas été prise en compte dans notre étude. Ces facteurs peuvent influencer la survenue de pathologies cardiovasculaires. L'étude de Darby et al. de 2013 souligne tout de même que pour des doses moyennes croissantes de radiothérapie, le taux d'évènements cardiovasculaires grandit de la même manière chez les femmes présentant ou non des facteurs de risque cardiovasculaires (70).

De plus, un traitement par chimiothérapie concomitante ou thérapie ciblée peuvent majorer le risque de cardiotoxicité (81)(82).. Seules deux patientes présentant des complications cardiovasculaires durant notre étude ont bénéficié de ces traitements.

La fréquence des complications cardiaques a fortement diminué grâce à l'amélioration des techniques de radiothérapie. Cependant, la toxicité à long terme est sûrement sous-évaluée cliniquement, d'autant plus que le suivi cardiologique est parfois interrompu à 10 ans. Les évènements cardiovasculaires ne sont donc pas tous recensés. Un consensus des sociétés oncologiques et cardiologiques recommande la réalisation d'un dépistage échographique ainsi qu'un test d'ischémie 5 à 10 ans après l'irradiation, selon le risque associé (83). Du fait de l'allongement de la survie des patientes et l'émergence de nouveaux traitements potentiellement cardiotoxiques, une collaboration entre le généraliste et le cardiologue est nécessaire pour la surveillance des patientes au long cours.

5) A propos des effets œsophagiens

(a) Les effets œsophagiens de la radiothérapie

La toxicité de radiothérapie est fonction de paramètres dosimétriques (84)(85), du volume irradié et de l'association concomitante à certaines chimiothérapies.

Le plus souvent les effets délétères au niveau de l'œsophage sont observés pour des doses cumulatives de 20 à 30 Gy (86). Cependant, en l'état actuel des connaissances, il persiste une incertitude sur les doses de tolérance de l'œsophage, notamment sur le rapport dose-volume et dose-temps. De plus, ces études sont réalisées pour la plupart dans le cadre de l'irradiation des cancers pulmonaires.

Les manifestations cliniques en rapport avec une œsophagite sont le plus souvent quiescentes, et le patient est dans 70% des cas asymptomatique (87). Ces manifestations peuvent débuter dès la deuxième semaine, mais surviennent le plus souvent dans les 90 jours

après le début de la radiothérapie, et sont retrouvées le plus souvent chez des patientes plus âgées (88).

Le diagnostic initial est cliniquement marqué par une dysphagie transitoire. Elle peut se compliquer d'odynophagie voire de douleurs thoraciques. Sur le plan histologique, elle se caractérise par une nécrose des cellules basales, un œdème sous-muqueux, des dilatations capillaires et une turgescence des cellules endothéliales. Macroscopiquement, on voit apparaître de multiples ulcérations superficielles muqueuses et des épaissements des replis pariétaux qui obstruent la lumière œsophagienne. En cas d'œsophagite sévère, on note la présence d'ulcérations étendues, des sténoses et des fistules à l'origine de saignements (84). Ces phénomènes à long terme peuvent conduire à une nécrose cellulaire ; élément pathognomonique de l'œsophagite radique chronique (89).

Les complications œsophagiennes peuvent survenir plus tardivement avec une présentation de l'épithélium malpighien sous forme d'hyperkératose et d'acanthose. Il s'en suit généralement des lésions de fibrose et des remaniements vasculaires pouvant engendrer une altération du péristaltisme œsophagien voire d'un défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage.

Cinq stades d'œsophagite post-radique sont décrits dans ce cadre selon la classification internationale émise par le National Cancer Institute (NCI) : Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v4), mentionnée dans le tableau 7 ci-dessous :

Grade	
1	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement
2	Symptomatique ; troubles pour manger / déglutir ; nécessitant une supplémentation orale
3	Troubles sévères pour manger / déglutir ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation
4	Mise en jeu du pronostic vital ; intervention chirurgicale requise en urgence
5	Décès

Tableau 7 : Classification CTCAE des grades de toxicité œsophagienne

Prise en charge précocement, elle est facilement améliorée par une alimentation adaptée, l'utilisation de pansements gastriques, voire d'un traitement par inhibiteur de la

pompe à protons. Elle peut parfois nécessiter une hospitalisation avec instauration d'une alimentation entérale par sonde naso-gastrique ou nutrition parentérale en cas de dénutrition sur aphasie totale

(b) Comparaison de nos données avec celles de la littérature

Dans notre étude, les problèmes œsophagiens sont observés dans 5,8% des cas. De plus, 2,9% des patients ont plus de 80 ans.

Le plus souvent il s'agit d'une œsophagite de grade 2 selon la classification CTCAE, se manifestant par une simple dysphagie.

Peu d'études font mention des effets indésirables œsophagiens dans le cadre de la radiothérapie du cancer du sein. La plupart des études traitent de ces effets dans le cadre du cancer pulmonaire (84). Nos chiffres peuvent paraître négligeables comparés à cette première étude publiée en 1998 incluant 194 patientes traitées par radiothérapie locorégionale post mastectomie. Elle mettait en valeur un taux important de signes œsophagiens chez ces patientes s'élevant à 20 % (90). Une autre étude bien plus récente réalisée entre mars 2013 et avril 2014 retrouve des chiffres tout aussi élevés après radiothérapie post opératoire utilisant des protons ; cette étude retrouvait des symptômes d'œsophagite de grade 2 en phase aiguë chez 28% des patientes irradiées (91).

A l'inverse, une étude publiée récemment en 2017, portant sur l'utilisation de la radiothérapie confirmationnelle avec faisceaux d'électrons, retrouvaient seulement 3% d'œsophagite précoce de grade 1 (92). Elle démontre que l'utilisation des thérapies actuelles semble radicalement réduire le nombre de complications œsophagiennes à court et long terme.

Pour l'ensemble de ces études, les manifestations œsophagiennes sont peu bruyantes avec des tableaux d'œsophagite sévère qui restent rares. En effet, dans notre étude, la plupart des patientes ont été diagnostiquées à partir d'un tableau peu marqué (une légère dysphagie) dont le diagnostic d'œsophagite a été par la suite confirmé par une fibroscopie gastro-œsophagienne. Les patientes asymptomatiques, correspondant à un grade 1 de la classification CTCAE sont donc probablement sous-évaluées. C'est pourquoi il est primordial d'informer les patientes de ce type de complication qui peut évoluer à bas bruit.

Enfin, il est important de souligner que l'œsophagite est une maladie plus fréquente chez le sujet âgé (93). Plusieurs facteurs liés à l'âge peuvent contribuer à l'aggravation d'une atteinte œsophagienne (altération du péristaltisme œsophagien, une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage, un ralentissement de la vidange gastrique, une dysfonction de la relaxation de l'estomac proximal, etc.). Dans notre étude, une majorité de femmes âgées sont victimes d'œsophagite. L'âge, semble de nouveau interférer avec la survenue des complications œsophagiennes post radique.

A l'instar des autres organes, l'innovation dans les techniques de radiothérapie conduit à une nette régression de ces effets indésirables.

B. CRITIQUES CONCERNANT CETTE ETUDE

1) Les points négatifs

1 : Une étude effectuée au sein d'un seul cabinet de médecine générale rural avec une patientèle qui n'est pas nécessairement représentative de la population générale.

2 : Une analyse effectuée par des professionnels de santé qui ne sont pas des oncologues.

3 : Un échantillon de 113 patientes, dont 103 ont été incluses dans l'étude. Cet échantillon peut être considéré comme peu important, et aurait mérité d'être confronté avec l'expérience d'autres cabinets médicaux.

4 : Le problème des traitements complémentaires comme la thérapie ciblée qui est récente, et qui a été introduite tardivement chez les patientes. De ce fait notre cohorte concernant ces traitements n'est pas suffisamment fournie actuellement pour avoir des données ayant une valeur plus conséquente.

5 : Le recueil des données est dans certains cas déclaratif, ce qui peut conduire à des erreurs dans leur évaluation.

6 : Le fait que la radiothérapie ne se soit pas effectuée de la même façon chez les patientes traitées il y a plus de 10 ans, et celles traitées plus précocement. La nature du

rayonnement, la dose administrée ne sont pas les mêmes à ces différentes périodes.

2) Les points positifs

1 : Une étude effectuée sur une période d'une année qui a permis de rencontrer la quasi-totalité des patientes suivies au sein du cabinet.

2 : Une étude effectuée avec le concours de 3 praticiens (2 femmes, et un homme). En fait cette mixité professionnelle permet de mieux appréhender la problématique du cancer du sein. En effet, certaines femmes souhaitent se faire suivre par des praticiens de sexe féminin, ce que nous avons réalisé au sein de notre cabinet médical.

3 : Une étude originale car effectuée au sein d'un cabinet de généralistes qui ne sont pas nécessairement formés pour ces pathologies, et qui ne connaissent pas nécessairement les problématiques engendrées par la radiothérapie. De plus, les données recueillies restent une première car aucune étude de la sorte n'a été réalisée au sein d'un cabinet de médecine générale.

4 : Un recueil des données qui a conduit les praticiens à effectuer des contrôles des données à partir des lettres de spécialistes (oncologues surtout) qui ont consulté les patientes au décours de leur prise en charge. De ce fait, certains éléments contradictoires ont pu être confrontés avec les données stockées dans le logiciel commun au 3 praticiens.

CONCLUSION

Cette étude met en lumière les potentiels effets indésirables de la radiothérapie chez les patientes suivies pour un cancer du sein en cabinet de médecine générale. Ces effets, également identifiés en milieu hospitalier dans la littérature, provoquent des atteintes de plusieurs organes et tissus : des os, du cœur, des poumons et de l'œsophage.

Comme nous avons pu le montrer au décours de ce travail, ces effets ne sont pas uniquement dus aux effets de la radiothérapie, mais aussi aux autres traitements administrés concomitamment.

De plus, d'autres facteurs peuvent induire ces atteintes comme l'âge, les facteurs

endocriniens associés, les pathologies sous-jacentes, et le mode de vie des patientes.

De ce fait, on ne peut donc conclure à la seule imputabilité de la radiothérapie dans la survenue des pathologies chez les patientes étudiées. L'étude nous permet simplement de constater la survenue de pathologies communes aux complications connues de la radiothérapie.

Le médecin généraliste reste le pivot dans la recherche de ces manifestations pour plusieurs raisons :

- L'atteinte des différents organes est souvent tardive, et l'oncologue ne sera pas nécessairement avisé des conséquences de la radiothérapie chez les patientes considérées pour un bon nombre d'entre elles en rémission.
- Car il existe souvent des traitements pour remédier à ces effets, traitements que le médecin généraliste peut entreprendre dans son cabinet.

De plus, comme nous l'avons vu dans l'introduction le cancer du sein est une pathologie fréquente. De ce fait, les effets délétères de la radiothérapie doivent être pris en considération du fait de cette importance. Bien entendu, les oncologues conscients des conséquences de ces traitements ont amélioré leur pratique en effectuant des traitements hypofractionnés (94) et en épargnant de plus en plus les organes irradiés grâce aux techniques d'irradiation conformationnelle et d'asservissement respiratoire. Ces nouveaux concepts thérapeutiques vont conduire à réduire les conséquences délétères de la radiothérapie à l'avenir. Néanmoins, le généraliste sera toujours à pied d'œuvre pour suivre les patientes qui ont eu dans un passé plus ou moins lointain une radiothérapie plus agressive ; patientes qui sont parfois perdues de vue par les oncologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.
2. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1034.pdf>.
3. Cancer du sein. <http://invs.santepubliquefrance.fr>.
4. Marsiglia H. Complications de la radiothérapie du sein. *La lettre du Sénologue* 2009 ; 44 : 14-16.
5. Cancer du sein. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>.
6. Cutuli B, De Lafontan B, Lemanski C. Effets secondaires des traitements locorégionaux. 32^{ème} journée de la SFSPM, Strasbourg 2010.
7. Strouhal E., Vyhnanek Lubős. Nouveaux exemples de tumeurs osseuses malignes provenant de cimetières égyptiens de la Basse Epoque. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*, XIV^e Série. 1987;Tome 4 fascicule 3 : 159-169.
8. Interview du Dr Richard Villet. Chirurgie du cancer du sein - *La Lettre du Sénologue* n°42 - octobre-novembre-décembre 2008 | 35
9. Keynes J. Conservative treatment of carcinoma of the breast. *Br Med J*. 1937;2:643–7.
10. D.H. Cowan Vera Peters and the conservative management of early-stage breast cancer. *Curr Oncol*. 2010 Apr; 17(2): 50–54.
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1233–41.
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year followup of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227–32.
13. Cuzick, J, Stewart, H, Peto, R et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep*. 1987; **71**: 15–29
14. Cuzick, J, Stewart, H, Rutqvist, L et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994; **12**: 447–453
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med*. 1995; **333**: 1444–1455
16. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15- year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
17. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.
18. Institut national du cancer. Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous partout en France. accessible à <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
19. Boisserie-Lacroix M, Lebiez-Michel N, Cavagni P, Bentolila J, Laumonier H, Bouzgamou M, Prillaud H. Hormones et densité mammaire. *Journal de radiologie* 2008 ; 89 : 1196-1203.
20. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Dépistage et prévention du cancer du sein Février 2015. p.40 ; p.74-76

21. L. Tabar, C.J. Fagerberg, A. Gad, L. Baldetorp, L.H.Holmberg, O. Grontoft Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomised trial from the breast cancer screening working group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*, 1985 ; 1:829-832
22. Lamore K., Foucaud J., Cambon L., Untas A. Primary and secondary prevention of cancer in women: How can awareness be improved? A literature review. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, 2017 ; vol.65
23. HAS/Service évaluation économique et santé publique/Mars 2014 Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage
24. Guide Pratique de l'échographie Obstétricale et Gynécologique (2^e édition) 2016 ; 36:347-356
25. Nouveautés techniques en échographie mammaire - Imagerie de la Femme 2007, ISSN: 1776-9817, Vol: 17, Issue: 4, Page: 247-254
26. WWW.HAS-SANTE.FR. Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
27. S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber, F. Cardoso, E.G.W. Group Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22 (Suppl. 6). 2011 ; pp.12-24
28. https://formation.gustaveroussy.fr/courses/DUCC/document/2255_xid_Module_8_Cancers_du_Sein/2255_xid_Module_8_Cancers_du_Sein/17874_xid_Texte_Mathieu_Anatomo_pathologie_Cancers_du_Sein.pdf
29. Caractérisation moléculaire des cancers du sein en pratique clinique. Citation data: *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 2016. ISSN: 1769-6682, Vol: 44, Issue: 5, Page: 285-92.
30. Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein. *Cancer radiothérapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 2004. ISSN: 1278-3218, Vol: 8, Issue: 1: 21-8.
31. https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel_cancers_du_sein_-_juin_2016_1.pdf
32. Suivi radiologique après cancer du sein : adaptation au risque résiduel. *Imagerie de la Femme*. 2016. ISSN: 1776-9817, Vol: 26, Issue: 2:138-142
33. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer radiothérapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2016. ISSN: 1769-6658, Vol: 20 Suppl : S139-46
34. C. Hennequin, I. Barillot, D. Azriac, Y. Belkacémi, M. Bollet, B. Chauvet, D. Cowen, B. Cutuli, A. Fourquet, J.M. Hannoun-Lévi, M. Leblanc, M.A. Mahé. Radiothérapie du cancer du sein *Radiotherapy of breast cancer. Radiothérapie 20S*, 2016:139–146
35. Valdagni R, Italia C, Montanaro P, Ciocca M, Morandi G, Salvadori B. Clinical target volume localization using conventional methods (anatomy and palpation) and ultrasonography in early breast cancer post-operative external irradiation. *Radiother Oncol* 1997;42:231–7
36. Bedwinek J. Breast conserving surgery and irradiation: the importance of demarcating the excision cavity with surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:675–9
37. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016;118: 205–8
38. Doyen J, Giraud P, Belkacémi Y. Dose de tolérance des tissus sains : le cœur. *Cancer Radiother* 2010;14:319–26.
39. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:10–8
40. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: le poumon. Citation. *Cancer radiothérapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2010, ISSN: 1769-6658, Vol: 14, Issue: 4-5, Page : 312-8

41. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: l'oesophage. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2010, ISSN: 1769-6658, Vol: 14, Issue: 4-5, Page: 327-35
42. Radiothérapie partielle du sein. *Bulletin du cancer* 2014, ISSN: 1769-6917, Vol: 101, Issue: 1, Page: 52
43. Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2012, ISSN: 1769-6658, Vol: 16, Issue: 5-6, Page: 503-13
44. Techniques d'irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2016, ISSN: 1769-6658, Vol: 20, Issue: 6-7, Page: 572-5
45. Asservissement respiratoire en radiothérapie mammaire. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2012, ISSN: 1769-6658, Vol: 16, Issue: 8, Page: 697-701; quiz 721, 724
46. Techniques classique bidimensionnelle et mono-isocentrique tridimensionnelle dans l'irradiation du sein et des aires ganglionnaires : comparaison dosimétrique. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique* 2012, ISSN: 1769-6658, Vol: 16, Issue: 5-6, Page: 473-8
47. Institut Gustave Roussy. *Cancer du sein. Prise en charge* 2018.
<https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-sein/traitement>
48. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein#toc-r-f-rentiels-pour-les-m-decins-g-n-ralistes>
49. Agrawal S. Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors. *South Asian J Cancer*. 2014;3(2):112-5.
50. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology- Biology- Physics* 2002 ; 52 : 137-143.
51. Ducray J, Vignot S, Lacout A, Pougnet I, Marcy P-Y, Chapellier C, et al. Complications pulmonaires de la radiothérapie après cancer du sein : penser à la BOOP. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2017;21(2):148-54.
52. Blais E, Pichon B, Mampuya A, Antoine M, Lagarde P, Kantor G, et al. Doses aux organes à risque en radiothérapie conformationnelle et en radiothérapie stéréotaxique : les poumons. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2017;21(6-7):584-96.
53. Guilhem A, Celton B, Termet A, Pavio C, Raschilas F, Blain H. [Radiation pneumonitis: a rare and potentially severe pneumonia. Usefulness of corticosteroids]. *Rev Med Interne*. août 2010;31(8):e10-12.
54. Vallard A, Rancoule C, Le Floch H, Guy J-B, Espenel S, Le Péchoux C, et al. Prévention médicale et traitement des complications pulmonaires secondaires à la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. août 2017;21(5):411-23.
55. Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani H. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Invest JMI*. août 2009;56(3-4):99-110.
56. Trofimova OP, Tkachev SI, Kostina NP, Maklakova AA, Timoshkina TV, Vekova NV, Glebovskaya VV, Zajchenko OS, Utkina VL, Alekseeva TR. Radiation pneumonitis in the treatment of early-stage breast cancer. *Vopr Onkol*. 2015;61(1):116-20
57. Gokula K¹, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol*. 2013 Nov 14;8:268

58. Hardman PDJ, Tweeddale PM, Kerr GR, Anderson EDC, Rodger A. The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol*. janv 1994;30(1):33-42
59. Blom-Goldman U, Svane G, Wennberg B, Lideståhl A, Lind PARM. Quantitative assessment of lung density changes after 3-D radiotherapy for breast cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2007;46(2):187-93.
60. Omarini C, Thanopoulou E, Johnston SRD. Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with breast cancer treatments. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2014;146(2):245-58.
61. Body J-J. Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk. *BMC Cancer*. 29 août 2011;11:384.
62. Roux C. Les fractures vertébrales. *Le Revue du Praticien* 2012 ; 62 : 181-185.
63. Rousière M. Ostéoporose. *La Revue du Praticien* 2010 ; 60 : 691-701.
64. Épidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France : revue de la littérature. *Revue du Rhumatisme* 2010, ISSN: 1169-8330, Vol: 77, Issue: 6, Page: 579-585
65. Cuddihy M T, Gabriel S E, Crowson C S, O'Fallon V M, Melton L J I I I. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1999;9:469-475.
66. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;79(7-8):1179-81
67. Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:317-38
68. Chang C-H, Chen S-J, Liu C-Y. Fracture Risk and Adjuvant Therapies in Young Breast Cancer Patients: A Population-Based Study. Coleman WB, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0130725.
69. Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S77-85.
70. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 14 mars 2013;368(11):987-98.
71. Giordano SH, Kuo Y-F, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 16 mars 2005;97(6):419-24.
72. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. août 1998;16(8):2625-31
73. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet Lond Engl*. 23 oct 1999;354(9188):1425-30.
74. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 2007;82(3):247-53.
75. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-2106.
76. D.A. Patt, J.S. Goodwin, Y.F. Kuo, *et al.* Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 7475-7482

77. Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, Solin LJ. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4100-6. Epub 2006 Aug 14.
78. C. Correa, H. Litt, W. Hwang, V. Ferrari, L.Solin, E. Harris. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:3031-3037
79. Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, van der Horst A, Pieters BR, Lebesque JV, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mai 2000;55(2):145-51.
80. Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y. Dose de tolérance des tissus sains : le cœur. *Cancer/Radiothérapie*. 1 juill 2010;14(4-5):319-26.
81. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1998;16(11):3493-501.
82. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2008;26(8):1231-8.
83. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 15 (2014), pp. 1063-1093
84. Bellaïche G. Œsophagite radique. *Actualités Médicales Internationales- Gastro-entérologie* 2002 ; 16 (4) : 63-65.
85. Bera G, Pointreau Y, Denis F, Orain I, Dupuis O, Créhange G. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'œsophage. *Cancer / Radiothérapie*. 2010 Jui ; 14(4-5):327-335
86. Mascarenhas F, Silvestre ME, Sa da Costa M et al. Acute secondary effects in the esophagus in patients undergoing radiotherapy for carcinoma of the lung. *American Journal of Clinical Oncology* 1989 ; 12 : 4-40
87. Chowhan NM. Injurious effects of radiation on the esophagus. *Am J Gastroenterol*. févr 1990;85(2):115-20.
88. Challand T, Thureau S, Dubray B, Giraud P. Toxicité œsophagienne de la radiothérapie : clinique, facteurs de risque et prise en charge. *Cancer Radiother*. 2012 Sep ; 16(5-6):364-71.
89. Pavy J, Brosset JF. Effets tardifs des radiations sur l'œsophage. *Cancer-Radiothérapie* 1997 ; 1 : 732-734.
90. Kuhnt T, Richter C, Enke H, Dunst J. Acute radiation reaction and local control in breast cancer patients treated with postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. mai 1998;174(5):257-61.
91. Cuaron JJ, Chon B, Tsai H, Goenka A, DeBlois D, Ho A, et al. Early toxicity in patients treated with postoperative proton therapy for locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2015;92(2):284-91.
92. Grellier Adedjouma N, Chevrier M, Fourquet A, Costa E, Xu H, Berger F, et al. Long-Term Results of a Highly Performing Conformal Electron Therapy Technique for Chest Wall Irradiation After Mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2017;98(1):206-14.
93. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 660-4.
94. Belkacemi Y, Khodari W, Grelier N, Calitchi E. Radiothérapie des cancers du sein : ce qui a changé. *La Revue du Praticien* 2013 ; 63 : 1402-1403.

ANNEXES

ANNEXE 1

Classification TNM ou *Tumor, Nodes, Metastasis* (7^e édition 2010) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

Tumeur primaire (T)

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente (la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur)
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 mic	Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	1 mm < microinvasion ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	5 mm < microinvasion ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	1 cm < microinvasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Cedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflammatoire

Ganglions régionaux (N)

Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 (i-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
N0 (i+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
N0 (mol-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR)
N0 (mol+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

RT-PCR : *Reverse transcriptase polymerase chain reaction* ; CMI : chaîne mammaire interne

Métastases (M)

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

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
1. *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

 4. *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

 4. *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

 4. *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Objectif : Chez les patientes atteintes de cancer du sein, la radiothérapie représente l'une des principales options thérapeutiques. Elle expose cependant les patientes à de nombreux effets secondaires non cutanés auxquels le médecin généraliste est souvent confronté : effets secondaires osseux, cardiaques, œsophagiens et pulmonaires. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer la prévalence des pathologies pulmonaires, cardiaques, osseuses et œsophagiennes survenues après radiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein et suivies dans un cabinet de médecine générale et de comparer nos résultats avec ceux retrouvés dans la littérature.

Matériel et méthode : Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée dans un cabinet de médecine générale à Banyuls sur Mer au cours de l'année 2016. Les patientes suivies pour un cancer du sein ont toutes été incluses. Les patientes exclues sont celles n'ayant pas bénéficié de radiothérapie ou une radiothérapie entre 2014 et 2016. Les différentes pathologies ont été recueillies à partir des données du dossier médical des patientes. Les données ont été complétées par l'interrogatoire et l'examen clinique des patientes.

Résultats : Sur 103 patientes incluses, dont l'âge moyen calculé est de 64,07 ans, nous avons observé 10 cas (9,7%) de pathologies pulmonaires précoces et 12 cas (11,6 %) de pathologies pulmonaires tardives, soit un taux de 21,3% de pathologies pulmonaires. On note 4 cas (3,9%) de fractures vertébrales et 3 cas (2,9%) de fractures costales avec une prépondérance de fractures chez les patientes de plus de 70 ans, soit un taux de 6,8% de pathologies fracturaires osseuses. Les pathologies cardiaques retrouvées sont de 6,8%, se composant des atteintes coronariennes apparues chez 4 patientes (3,9%) et de myocardites et troubles du rythme chez 3 patientes (2,9%). Enfin, on relève un taux de 5,8% (6 cas) de pathologies œsophagiennes.

Conclusion : Cette étude nous éclaire sur l'existence d'effets délétères de la radiothérapie sur les poumons, le cœur, l'œsophage et les os, auxquels le médecin généraliste doit réagir lorsqu'il y est confronté. L'innovation des techniques évolue toutefois dans le sens d'une réduction de la radiotoxicité. Il est cependant primordial de ne pas négliger ces effets confirmés dans l'analyse des différentes études, car chaque patiente, selon son âge, a pu bénéficier d'un protocole d'irradiation différent.

Mots-clefs : Cancer du sein – radiothérapie du sein – complications et effets secondaires radiothérapie