



HAL
open science

Épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans pris en charge au CHU Amiens Picardie : éléments de réponse quant à l'intérêt d'un dépistage du cancer du sein plus précoce

Imane Dehmani

► To cite this version:

Imane Dehmani. Épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans pris en charge au CHU Amiens Picardie : éléments de réponse quant à l'intérêt d'un dépistage du cancer du sein plus précoce. Gynécologie et obstétrique. 2022. dumas-04053743

HAL Id: dumas-04053743

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04053743>

Submitted on 31 Mar 2023

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 4.0 International License



UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNES
FACULTÉ DE MÉDECINE



Année 2022

THÈSE n° 2022-158

**Épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans pris en charge au
CHU Amiens Picardie : Éléments de réponse quant à l'intérêt d'un
dépistage du cancer du sein plus précoce.**

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Présentée et soutenue publiquement à Amiens, le 18 Octobre 2022

Par Imane DEHMANI

Président du Jury : Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

Juge : Monsieur le Docteur Arthur FOULON

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Pierrick THERET

À mon maître et président du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Gynécologie – Obstétrique)
Responsable de l'organisation du DES de Gynécologie-Obstétrique
Coordonnateur régional pour les Hauts de France du DES de Gynécologie-Obstétrique

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez transmises durant mon internat.

Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

À mon maître et membre du jury,

Monsieur le Docteur Arthur FOULON

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
Gynécologie

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, vous me faites l'immense honneur de juger mon travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect.

À mon directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Pierrick THERET

Médecin Spécialiste Chirurgie
Gynécologie - Obstétrique - Orthogénie

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse, de l'investissement et de l'ensemble de l'aide que tu m'as apporté.

Je te remercie également pour l'ensemble du savoir que tu m'as transmis au cours de mon internat.

Trouve ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

REMERCIEMENTS

À mes parents, merci pour tout. Merci d'avoir été présents, de m'avoir soutenu et d'avoir cru en moi. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apportée quand j'en ai eu besoin et merci pour votre patience durant ces 10 années d'études qui n'ont pas toujours été faciles. Cette thèse vous est dédiée.

À mes sœurs et frères : Ilham, Asma, Youssef et Bilal. Merci pour votre soutien, vous êtes des personnes formidables et exemplaires. Je suis fière de vous.

À Thomas, merci d'être présent, de me soutenir, de m'épauler, merci pour ta patience quand tu trouves que je « fais ma chir ». Tu es un homme formidable et te rencontrer a été l'une des plus belles choses qui me soit arrivée. Merci pour ton aide dans la rédaction de cette thèse. Bon courage pour la tienne.

À Minou, qui n'est jamais très loin, merci pour ta disponibilité.

À toute ma famille d'ici et d'ailleurs.

Au Dr Mialhe et au Dr Lefebvre qui m'ont donné envie d'exercer cette spécialité.

À ces vieilles connaissances du collège, lycée, fac de Créteil avec qui j'ai passé de bons moments (Stecy, Marine, Nassima, Taslima, Nour, Victoria, Sonia, Rania ...).

À Zeineb, mon binôme de cet internat. Merci d'avoir été là et de m'avoir supporté. J'espère continuer avec toi encore longtemps.

À Anaïs (chef), Victorine (sympathie) et Joy (sourire), depuis ce premier semestre à Saint Quentin (le meilleur) vous êtes présentes. Merci.

À Sarah, Laudine, Océane devenues des amies.

À mes co internes Éloïse, Lucie, Alexandre, Camille x2, Geoffrey, Antoine x2, Clémence, Idrisse, Lise ... merci pour ces bons moments passés en stage à vos côtés.

Merci à tous les PH rencontrés au cours de mes études et qui m'ont formé.

Aux jeunes chefs, Pierre, Sophie, Amaury, Hélène et Guillaume merci pour vos conseils, votre soutien et votre bienveillance (sans oublier DJ Flavio).

Aux sages-femmes de Saint Quentin, du CHU et de Beauvais, merci pour votre sympathie, vos conseils, merci pour votre présence car sans vous l'obstétrique ne serait pas ce qu'elle est.

Aux IDE (Sandrine, Sophie...) merci pour vos conseils, votre soutien et votre gentillesse.

À Zohra merci pour tes conseils, ton écoute et aux autres AS merci pour votre joie de vivre.

Cette liste n'est pas exhaustive et je remercie tous ceux et celles que j'ai pu croiser au cours de mon parcours.

Table des matières

INTRODUCTION	13
I. Rappels	14
Épidémiologie	14
Physiopathologie.....	15
Classification TNM	16
Marqueurs histo pronostic	16
Mode de découverte	20
Principaux facteurs de risques	22
II. Dépistage	24
Dépistage organisé.....	24
France.....	24
International	25
Dépistage individuel	26
Limites	29
III. Justification	29
MATÉRIEL ET MÉTHODE	30
Objectifs de l'étude	30
Population étudiée	30
Schéma de l'étude.....	31
Autorisation et protection des données personnelles	32
Recueil des données.....	33
Traitement des données et analyse statistique	33
RÉSULTATS	34
Épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans	34
Comparaison des groupes “Manifestations cliniques” et “Dépistage systématique”	41
DISCUSSION	47
Comparaison de l'épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans avec la littérature	47
Comparaison des groupes “Manifestations cliniques” et “Dépistage systématique”	54
CONCLUSION	59
ANNEXES	60
BIBLIOGRAPHIE	62

ABRÉVIATIONS

AM : Allaitement Maternel

CA : Curage axillaire

CCI : Carcinome Canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CINS : Cancer Infiltrant de type Non Spécifique

CT : Chimiothérapie

CTNA : Chimiothérapie Néoadjuvante

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

GS : Ganglion Sentinelle

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor

HT : Hormonothérapie

IHC : Immunohistochimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Réunion de Concertation Multidisciplinaire

RH : Récepteurs Hormonaux

RO : Récepteurs aux Œstrogènes

RP : Récepteurs à la Progestérone

RT : Radiothérapie

THS : Traitement Hormonal Substitutif

INTRODUCTION

Le cancer du sein est actuellement le type de cancer le plus fréquent et le plus mortel chez la femme (1).

Un dépistage organisé de ce cancer existe en France. Il consiste à réaliser une mammographie tous les deux ans pour les femmes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen avec double lecture par des radiologues agréés.

L'âge médian au moment du diagnostic est de 63 ans. Cependant, on retrouve un certain nombre de cancers du sein chez des femmes plus jeunes qui ne bénéficient donc pas du dépistage organisé, bien que la HAS recommande la réalisation d'un examen clinique annuel par un professionnel de santé à partir de 25 ans pour toutes les femmes (2). Dans certains pays, le dépistage organisé du cancer du sein débute à partir de 40 ans. C'est le cas de l'Islande qui recommande la réalisation d'une mammographie de dépistage tous les deux ans de 40 à 69 ans (3).

Ainsi, se pose régulièrement la question d'élargir le programme de dépistage à des patientes plus jeunes, à partir de 40 ans.

Cependant si le dépistage organisé du cancer du sein fait maintenant consensus entre 50 et 74 ans, son extension avant 50 ans reste encore discutée. D'une part, cela est dû au fait que les études incluent en général moins de femmes âgées de 40 à 49 ans. Et d'autre part au fait que l'on retrouve généralement une densité mammaire plus élevée chez les patientes plus jeunes. Or, un sein avec une densité mammaire élevée est plus sensible aux rayonnements rendant plus difficile la lecture et l'interprétation des clichés de mammographie. Cela peut conduire à un nombre plus important de surdiagnostics, à des actes invasifs inutiles et générateurs d'anxiété pour les femmes concernées (4).

Afin d'apporter un élément de réponse en faveur ou non d'un élargissement du dépistage organisé du cancer du sein, nous avons réalisé une étude évaluant dans un premier temps l'aspect épidémiologique des cancers du sein survenus chez des patientes âgées de 40 à 49 prises en charge au CHU Amiens Picardie entre 2011 et 2021.

Nous avons ensuite comparé en termes de morbi-mortalité parmi cette population ceux dont le diagnostic avait été réalisé à la suite de points d'appels cliniques et ceux découverts chez des patientes asymptomatiques qui ont bénéficié d'un dépistage à titre systématique.

I. Rappels

Épidémiologie

Selon les derniers chiffres de l’OMS, dans le monde et en France, le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent tous sexes confondus. Il se classe en première position avant les cancers colo-rectaux et pulmonaires chez la femme. Il représente également le cancer le plus meurtrier chez la femme avant le cancer du poumon et les cancers colo-rectaux (1).

Dans le monde, sa prévalence en 2020 est de 2,2 millions de cas et son incidence de 58,5 cas pour 100 000 habitants. On estime que près d’une femme sur 12 développera un cancer du sein dans sa vie. En 2020, 685 000 femmes sont décédées d’un cancer du sein. On note toutefois des disparités entre les pays. En effet, le taux de survie à cinq ans s’élève à plus de 90% dans les pays à revenu élevé mais n’atteint que 66% en Inde et 40% en Afrique du Sud (1,5,6,7).

En France métropolitaine, sa prévalence en 2018 était de 58 500 nouveaux cas. Près d’une femme française sur 8 développera un cancer au cours de sa vie avec un âge médian au diagnostic de 63 ans. Vingt pourcents des cancers du sein surviennent avant 50 ans (8).

En 2018, 12 146 décès par cancer du sein ont été recensés avec un âge médian au moment du décès de 74 ans. Toujours en France, entre 1990 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé, passant de 29 970 à 58 400 cas annuel soit +1,1 % par an en moyenne. Concernant le taux d’incidence selon l’âge, il existe une progression marquée à partir de 30 ans. On constate un premier pic d’incidence entre 45 et 50 ans. Ce taux atteint une valeur maximale chez les femmes entre 70 et 74 ans (Figure 1).

La survie suit quant à elle une évolution inverse avec une augmentation de 1,3 % par an sur la même période. Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic avec une survie nette à 5 ans de 88 % pour les cancers diagnostiqués entre 2005 et 2010. A 10 ans, la survie est estimée à 76%.

Ces évolutions sont expliquées par les progrès apportés par le dépistage du cancer du sein d’une part et l’amélioration des traitements d’autre part (9,10,11).

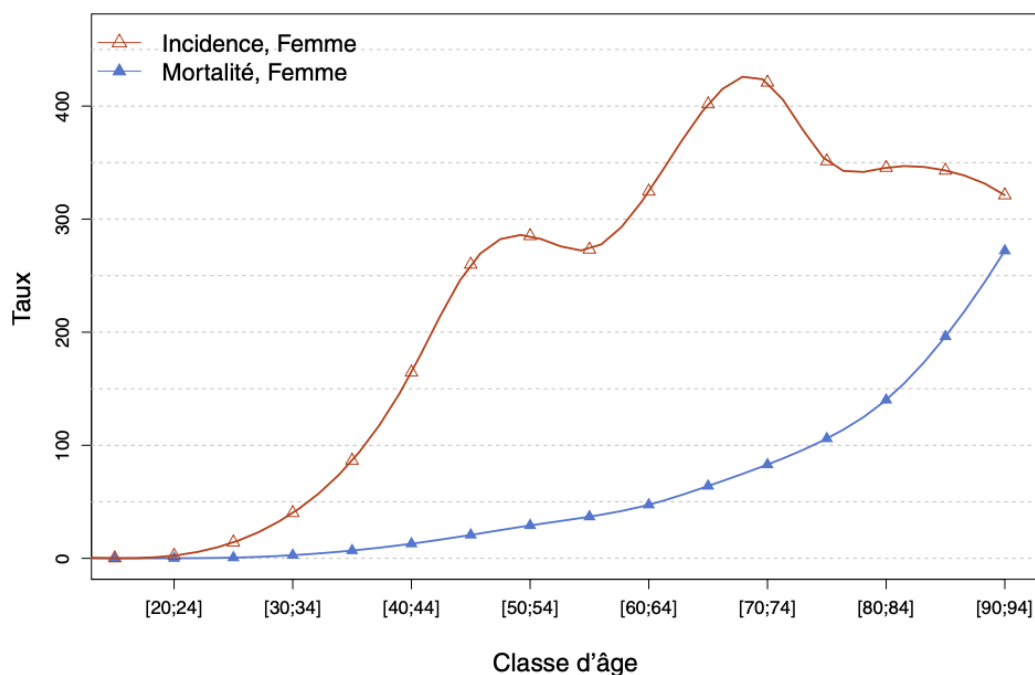


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) (10)

Physiopathologie

Il existe différents types de cancer du sein en fonction du type de cellules à partir desquelles ils se développent. Les adénocarcinomes représentent les cancers du sein les plus fréquents et se développent à partir des cellules épithéliales des glandes mammaires.

Les plus fréquents sont les carcinomes canaux infiltrants (CINS selon la classification OMS de 2012), ils se développent à partir des canaux galactophores et représentent environ 75% des cancers du sein (12,13,14).

L'autre type histologique d'adénocarcinome correspond au carcinome lobulaire infiltrant (CLI) et représente 5 à 10% des cancers du sein (13,14). C'est le deuxième type histologique le plus fréquent parmi les formes infiltrantes (14,15). Il fait partie du groupe des carcinomes de type spécifique. Les CLI présentent plus souvent une atteinte multifocale et multicentrique.

Les autres formes de carcinomes sont beaucoup plus rares et regroupent plusieurs entités comme les carcinomes médullaires, papillaires ou tubuleux souvent de bon pronostic et représentent environ 5% des cancers mammaires. Ils font également partie du groupe de tumeurs de type spécifique (13,14).

Les carcinomes canaux in situ (CCIS) représentent 15% des cancers du sein (16,17). Ils sont souvent découverts sur des microcalcifications à la mammographie.

Ils n'évoluent pas tous vers une forme infiltrante mais des caractéristiques de progression ont été établies comme le grade nucléaire, la présence de nécrose et la largeur des marges de résection.

Une étude suggère qu'entre 14 et 53% des CCIS évoluent vers un carcinome infiltrant sur une période de 10 ans et plus (18).

Classification TNM

La classification TNM proposée par Pierre Denoix est une classification internationale qui permet de stadifier un cancer. La dernière édition en date de 2018 est la 8^{ème} édition, révisée par l'AJCC (American Joint Commission of Cancer) (19). Elle est basée sur le principe de l'extension anatomique de la tumeur déterminée par la clinique et l'histopathologie. La lettre T (tumor) correspond à la taille de la tumeur, la lettre N (nodes) correspond à l'atteinte ganglionnaire et la lettre M (métastasis) correspond à l'atteinte métastatique à distance. L'idée de cette classification est donc de coder l'extension locale, régionale et générale (Annexe 1). La classification clinique est notée cTNM, celle histopathologique post-opératoire est notée pTNM (Annexe 1). Cela permet ensuite d'établir le stade tumoral TNM allant du stade 0 au stade IV (Annexe 2).

Marqueurs histo pronostic

Grade :

Les cancers du sein sont caractérisés par l'existence d'un grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) (20). Il s'agit d'un facteur pronostique important et indépendant. Le grade est corrélé à l'agressivité de la tumeur (21).

Il s'agit d'un score basé sur l'addition de trois critères histopathologiques des tumeurs : le degré de différenciation architecturale (différenciation tubulo-glandulaire), le pléiomorphisme nucléaire (degré d'atypie), et le nombre de mitose par champ. Chacun de ces critères est coté de 1 à 3 et c'est l'addition de ces trois chiffres qui permet de définir le grade final : I, II ou III. Un score total de 3, 4 ou 5 définit le grade I. Si le score total est de 6 ou 7 cela correspond au grade II et un score total de 8 ou plus définit le grade III.

Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) sont des récepteurs hormonaux (RH) nucléaires qui favorisent la réplication de l'ADN et la division cellulaire lorsque les hormones appropriées se lient à eux.

L'analyse de l'expression de ces récepteurs est effectuée en immunohistochimie (IHC) sur des prélèvements de tissus cancéreux. Cette analyse permet de déterminer le statut hormonodépendant ou non de la tumeur. Le résultat indique le pourcentage de cellules tumorales marquées ainsi que l'intensité du marquage (faible/modérée/forte).

Le seuil de positivité à usage clinique a été fixé à 10 % de cellules marquées (quel que soit l'intensité du signal). Aux États-Unis, le seuil de positivité est de 1% (22).

Les cancers invasifs expriment les récepteurs hormonaux dans 75 à 85% des cas (22). Plus le taux d'expression des récepteurs hormonaux est élevé plus la tumeur est hormonosensible.

L'absence d'expression des récepteurs hormonaux signifie que les hormones n'affectent pas la croissance tumorale. Ce type de tumeur est de moins bon pronostic. L'hormonothérapie n'est donc pas efficace sur ces tumeurs et les traitements proposés comportent fréquemment de la chimiothérapie. Ces tumeurs sont souvent associées à un grade élevé avec un risque de récurrence maximal les trois premières années (22).

HER2 :

Un autre récepteur cellulaire est la protéine HER2 (ou ErbB2), sa présence est corrélée à un moins bon pronostic quel que soit le stade du cancer (23).

Il s'agit d'un oncogène de la famille des gènes ErbB situé sur le chromosome 17q12 qui code pour un récepteur transmembranaire de type tyrosine kinase impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire.

Son évaluation sur pièce tumorale se fait par IHC en première intention.

L'expression de HER2 est quantifiée et le résultat est présenté sous forme de croix (Tableau 1) (23,24).

Tableau 1 : Interprétation des résultats du statut HER2

Score :	Interprétation :
0, 1 croix	Non surexprimé (Absence de marquage membranaire ou < 10% des cellules invasives ou un marquage faible et incomplet dans > 10% des cellules)
2 croix	Équivoque (Marquage faible ou modéré et complet dans > 10% des cellules) Une analyse FISH est réalisée : - Négative : HER2 non surexprimé - Positive : HER2 surexprimé
3 croix	Surexprimé (Marquage complet et fort dans > 30% des cellules invasives)

Le statut HER2 est surexprimé dans 15 à 20% des cancers invasifs (24). Ce statut représente un marqueur pronostique.

En effet, une surexpression de HER2 est associée à un pronostic plus péjoratif, une croissance tumorale plus rapide, une diminution de la survie et à une augmentation du risque de récurrence après chirurgie. Ce type de tumeur est sensible aux anthracyclines et aux taxanes.

Des thérapies ciblées anti-HER2 pour les tumeurs HER2 surexprimées sont commercialisées. Nous comptons parmi elles les anticorps monoclonaux comme le trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab (Perjeta®). Il s'agit d'anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre une portion extracellulaire du récepteur (25). Ils sont administrés par voie intraveineuse et sous cutanée.

Il existe d'autres anticorps administrés par voie orale comme le lapatinib (Tyverb®). Ce sont des molécules de petites tailles qui pénètrent au sein de la cellule cancéreuse et bloquent les signaux HER2.

Il existe également des anticorps monoclonaux conjugués à des chimiothérapies. Ces anticorps monoclonaux conjugués rentrent au sein de la cellule cancéreuse, après fixation sur HER2, ce qui permet la libération de la chimiothérapie au sein de la cellule, pour une meilleure efficacité et moins de toxicité. Sont commercialisés, le trastuzumab emtansine

(Kadcyla ®) : association entre le trastuzumab et l'agent chimiothérapeutique appelé emtansine (DM1), le trastuzumab deruxtecan (Enhertu ®) (25).

Ki67 :

Le Ki67 est un reflet de la prolifération tumorale et donc de la cinétique tumorale. La protéine Ki67 est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire. Elle permet de repérer les cellules non quiescentes. Son évaluation se fait par IHC. Le seuil de 20% est retenu pour définir un index de prolifération élevé (26). Il apporte des arguments supplémentaires en faveur de la chimiothérapie adjuvante.

Sous-types moléculaires :

Toutes ces caractéristiques tumorales permettent de classer les tumeurs en sous-types moléculaires (27). Cela permet une meilleure classification des tumeurs et une adaptation thérapeutique selon le sous-type moléculaire (Tableau 2).

Le groupe Luminal A a le pronostic le plus favorable. En effet, les récepteurs hormonaux sont très positifs et la protéine HER2 est non surexprimée dans ce sous-groupe. Les tumeurs Luminal A sont souvent de bas grade histologique. Ils représentent 40 à 50% des cancers invasifs (13).

Le groupe Luminal B a un pronostic moins bon que le groupe Luminal A (28). Il présente des récepteurs hormonaux positifs ainsi qu'une possibilité de surexpression de HER2. D'ailleurs, les tumeurs Luminal B HER2+ sont souvent associées à un haut grade histologique.

Le groupe HER2 like, caractérisé par la surexpression et/ou l'amplification du gène HER2, est associé à une absence d'expression des récepteurs hormonaux. Il est souvent associé à un grade II ou III et est de moins bon pronostic (29). Il représente environ 15% des cancers invasifs (12).

Le groupe basal like (les cellules issues des cellules basales/myoépithéliales n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni l'oncoprotéine HER2) sont souvent désignés par le terme "triple négatif". Il exprime, en revanche, un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium. Ils ont le pronostic le plus défavorable et représentent 10-15% des cancers du sein (30,31).

Tableau 2 : Récapitulatif des différents sous-types moléculaires (13)

Sous-types moléculaires	Caractéristiques histopathologiques	
Luminal A	RH positifs +++ HER2 non surexprimé Ki67 faible Grade I ou II	
Luminal B	HER2 surexprimé RE positif RP positif ou négatif Ki67 élevé Grade II ou III	HER2 non surexprimé RE positif RP positif ou négatif Ki67 élevé
HER2 like	RH négatifs HER2 surexprimé Ki67 souvent élevé	
Triple négatif (« basal like »)	RH négatifs HER2 non surexprimé Ki67 souvent élevé Grade II ou III	

Mode de découverte

Le mode de découverte du cancer du sein est variable :

Clinique :

Le repérage par des signes cliniques représente 10% des modes de découverte des cancers du sein (32).

Il peut s'agir de la palpation d'une masse par la patiente ou par un professionnel de santé, du repérage d'une modification de la forme ou de l'aspect du sein, de la présence d'un écoulement mamelonnaire ou la palpation d'une adénopathie.

Cela conduit à réaliser un bilan d'imagerie par mammographie et/ou échographie secondairement.

L'autopalpation mammaire permet d'identifier en général des petites tumeurs entraînant une diminution de la morbidité bien que l'impact sur la mortalité ne soit pas démontré. En effet, le nombre de femmes qui déclarent pratiquer l'autopalpation mammaire est faible (33).

En outre, des études ont montré que l'examen clinique des seins associé au dépistage par mammographie augmentait le taux de détection de cancer du sein de 5 à 10 % par rapport à la mammographie seule (34).

Mammographie :

C'est le principal mode de découverte des cancers mammaires. Elle permet de diagnostiquer 90 % des cancers (35). Elle est réalisée à la suite d'un repérage clinique d'une lésion suspecte ou systématiquement dans le cadre de dépistage organisé ou individuel.

C'est l'examen de référence pour le dépistage du cancer du sein. En effet, c'est non seulement un examen rapide, peu coûteux mais aussi sensible et spécifique qui permet de découvrir des cancers de petite taille et à des stades très précoces (36).

Cependant, la mammographie n'est pas un outil parfait pour détecter tous les cancers du sein. Sa sensibilité diminue avec la densité mammaire (37). Or, les patientes jeunes ont plus souvent une densité mammaire élevée ce qui rend l'interprétation des mammographies dans cette population plus difficile. En effet, la proportion de sein dense passe de 60 % à 40-49 ans, à 30 % à 60-69 ans (38).

La tomosynthèse qui est une mammographie 3D n'est actuellement pas recommandée comme examen de référence pour le dépistage organisé (39).

Échographie :

Ce n'est pas l'examen d'imagerie de première intention dans le dépistage du cancer du sein. Elle est utilisée pour aider à l'interprétation des clichés de mammographie compliqués ou douteux, ou directement utilisée chez les femmes notamment jeunes qui ont des seins très denses.

L'échographie permet parfois de détecter les lésions que la mammographie ne peut pas toujours mettre en évidence. Elle permet également le repérage des adénopathies.

IRM mammaire :

L'IRM mammaire est indiquée dans la surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein (40).

Il s'agit d'un examen très sensible mais moins spécifique que la mammographie. Cela peut donc entraîner un certain nombre de faux positifs conduisant à multiplier les examens complémentaires parfois inutilement. C'est également un examen coûteux. L'IRM mammaire n'est, de ce fait, pas l'examen de choix pour le dépistage du cancer du sein en population générale.

Principaux facteurs de risques

Le principal facteur de risque du cancer du sein en dehors du sexe, 99% des cancers du seins concernant les femmes, est l'âge. En effet, 80% des cancers mammaires se développent après 50 ans (8).

Les antécédents personnels de cancer hormonodépendant (cancer du sein, de l'ovaire et/ou de l'endomètre) augmentent le risque de cancer du sein. Après un cancer du sein, une femme présente 4 à 5 fois plus de risque de développer une tumeur au niveau de l'autre sein par rapport aux femmes sans antécédent. En moyenne, cela concerne 15 % des femmes traitées pour un cancer du sein (2).

Les antécédents familiaux de cancers (sein, ovaire, ...) augmentent également ce risque ainsi que les prédispositions génétiques au cancer du sein (mutation BRCA1, BRCA2, etc). Ces mutations ne sont retrouvées que dans environ 5 % de l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein (41).

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein, ce qui est également le cas de la consommation de boissons alcoolisées. L'alcool est, en effet, susceptible d'augmenter la production d'œstrogènes. Or, une hyperœstrogénie joue un rôle important dans le développement des cellules tumorales mammaires (42).

L'augmentation du risque de cancers du sein est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour. Des études attribuent 17% des cancers du sein à la consommation d'alcool régulière, même modérée (42).

Le surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9kg/m²) et l'obésité (IMC >30kg/m²) augmente le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée. En effet, une grande partie des cancers

du sein sont sensibles aux œstrogènes. Or, les tissus graisseux produisent de petites quantités d'œstrogènes. En cas de réserve graisseuse importante, le risque de développer un cancer du sein peut donc augmenter. À l'inverse, l'activité physique est associée à une diminution de risque de cancer du sein après la ménopause (43).

Chez les patientes atteintes de diabète de type 2, le risque de développer un cancer du sein est augmenté de 27% (16% après ajustement de l'IMC) (44).

Les contraceptifs oraux qui contiennent des œstrogènes et de la progestérone font légèrement augmenter le risque de cancer du sein, notamment chez les femmes qui l'utilisent sur une longue durée de plus de 10 ans. Ce risque disparaît dix ans après en avoir cessé l'usage (45).

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) associant progestatif de synthèse et œstrogène (forme combinée), augmente légèrement ce risque en cas d'utilisation prolongée. Le risque semble diminuer quelques années après l'arrêt du traitement (46,47,48).

Les cellules mammaires sont sensibles aux estrogènes dans le sang tout au long de la vie. Tout ce qui augmente la durée totale d'exposition aux estrogènes sanguins augmente le risque de cancer du sein, comme notamment :

- Ménarches précoces (avant l'âge de douze ans) ;
- Ménopause tardive après 55 ans ;
- Nulliparité ;
- Primiparité tardive > 30 ans.

La grossesse et l'allaitement maternel font cesser temporairement l'exposition des cellules mammaires aux œstrogènes et réduisent le nombre de cycles menstruels de la femme. Si une grossesse est menée avant 20 ans, elle réduit légèrement le risque de développer un cancer du sein (48).

Plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque de cancer du sein diminue, avec une diminution estimée à 8% par enfant. Cette diminution concerne essentiellement le cancer du sein apparaissant après la ménopause (48).

Il est observé une augmentation du risque de cancer liée aux radiations reçues à un âge jeune, en particulier avant l'âge de 40 ans. Une augmentation du risque est notée chez les femmes

qui ont dû subir des examens diagnostiques thoraciques répétés ou thérapeutiques durant l'enfance et l'adolescence même pour de faibles doses. Ce risque est absent ou faible chez les femmes de plus de 40 ans (44).

II. Dépistage

Dépistage organisé

France

En France, le dépistage organisé du cancer du sein a été mis en place en 1994 et généralisé à l'ensemble de la population en 2004 dans le cadre du plan Cancer 2003-2007 instauré par l'ancien président Jacques Chirac (49). L'objectif est de diagnostiquer et ainsi de prendre en charge plus précocement ces cancers afin d'en réduire la mortalité et les complications liées.

Le dépistage organisé s'adresse à toutes les femmes asymptomatiques âgées de 50 à 74 ans qui ne présentent aucun facteur de risque particulier autre que leur âge. Il exclut donc les patientes à risque élevé ou très élevé qui relèvent donc d'un dépistage individuel (50).

Elles sont invitées tous les deux ans à réaliser une mammographie (deux clichés par sein, face et oblique) et un examen clinique des seins auprès d'un radiologue agréé dont les coordonnées figurent dans la liste jointe au courrier d'invitation personnalisé :

- Si aucune anomalie n'est décelée, la mammographie est ensuite systématiquement relue par un second radiologue expert.
- Lorsqu'une anomalie est décelée, le radiologue premier lecteur effectue immédiatement un bilan diagnostique pour raccourcir le délai d'une éventuelle prise en charge.

Après une progression importante de la participation dans les premières années, un palier est observé depuis 2008 et les nouvelles données montrent une légère baisse de 2012 à 2020 (51).

En 2021, le taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein était de 50,6% (versus 42,6% en 2020). Cette augmentation de participation observée en 2021 est dû en partie au rattrapage du déficit de l'année 2020 dû à la pandémie de COVID-19 et aux confinements (51).

On observe également des disparités régionales. En effet, en 2021, la région qui comptait un taux de participation maximal était la région Centre-Val de Loire avec un taux de 58,7% et celle avec le taux le plus faible était la Guyane avec un taux de 29,2%. À noter que le taux de participation durant l'année 2021 dans les Hauts de France était de 50,1% (50).

À ce taux de participation global s'ajoute un taux estimé entre 10 et 15 % de femmes de 50 à 74 ans se faisant dépister dans le cadre d'une démarche de dépistage individuel.

L'objectif européen de participation de la population cible au dépistage est de 70 %.

Sur la période 2015-2016, 38 905 cancers (invasifs et *in situ*) ont été enregistrés, soit un taux de 7,5 cancers pour 1 000 femmes dépistées dans le cadre du dépistage organisé. Sur l'ensemble des cancers détectés par le programme sur cette période, 14,2 % sont des cancers *in situ* (11,7 % chez les femmes dont c'était la première participation) (52).

D'ailleurs, en 2013, la Direction générale de la santé a saisi la HAS quant à l'intérêt d'une extension de la tranche d'âge invitée au programme de dépistage organisé : d'une part aux femmes de 40 à 49 ans et d'autre part, au-delà de 74 ans (4).

International

Concernant d'autres pays, les modalités de dépistage organisé du cancer du sein varient.

En ce qui concerne le Royaume-Uni, un dépistage organisé du cancer du sein est mis en place par la National Health Service et consiste à réaliser une mammographie tous les 3 ans pour les femmes de 50 à 70 ans considérées comme non à risque (53,54,55,56). Au-delà de 70 ans, le dépistage est possible mais la patiente ne recevra pas de courrier.

Aux États-Unis, le dépistage organisé fait débat. L'USPSTF (United States Preventive Services Task Force) recommande que les femmes de 50 à 74 ans à risque moyen bénéficient d'une mammographie tous les deux ans. Pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, certaines peuvent choisir de se faire dépister en fonction de leur facteurs de risque individuels (56).

L'American Cancer Society Guideline recommande un dépistage annuel des femmes à partir de 44 ans jusqu'à 54 ans ; passé cet âge, certaines femmes peuvent bénéficier d'un dépistage tous les 2 ans. Le dépistage doit se poursuivre tant que l'espérance de vie est supérieure ou

égale à 10 ans. Pour les femmes de moins de 45 ans, certaines peuvent choisir d'être dépistées en fonction de facteurs de risque individuels (56,57).

En ce qui concerne l'Australie et le Canada, le programme de dépistage est similaire à celui réalisé en France et comprend la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans pour les femmes âgées de 50 à 74 ans (58). Aux Pays-Bas, les femmes de 50 à 75 ans sont invitées tous les deux ans à réaliser une mammographie de dépistage (59). La Belgique, le Danemark et l'Italie proposent un programme de dépistage aux femmes âgées de 50 à 69 ans avec réalisation d'une mammographie tous les deux ans (60,61). Cependant, l'Italie commence sa campagne de dépistage à partir de 45 ans pour certaines régions (61). Quant à l'Allemagne, le dépistage concerne des patientes de 50 ans à 69 ans et consiste à réaliser une mammographie tous les 3 ans (62). Pour la Suède, le dépistage débute à partir de 40 ans et ce jusqu'à 74 ans par une mammographie tous les 18/24 mois.

En ce qui concerne l'Islande, le dépistage consiste à réaliser des mammographies tous les deux ans de 40 à 69 ans (3).

Dépistage individuel

Le dépistage individuel s'adresse à des patientes présentant des facteurs de risques spécifiques. Des stratégies de dépistage spécifiques sont alors recommandées.

Elle concerne les patientes qui ont par exemple (2) :

- Un antécédent personnel de cancer du sein (CCIS compris) ;
- Un antécédent d'irradiation thoracique (pour maladie de Hodgkin par exemple) ;
- Un antécédent familial de cancer du sein avec un score d'Eisinger ≥ 3 (Annexe 3) (justifiant la réalisation d'une consultation d'oncogénétique)

et dont la recherche initiale de mutation des gènes BRCA était non informative dans la famille (c'est-à-dire en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2)

ou recherche initiale non réalisée ;

- Un antécédent personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ.

Une surveillance spécifique de ces patientes est recommandée (Tableau 3).

Tableau 3 : Modalité de surveillance des patientes à risque élevé (57)

Indication :	Modalités de surveillance :	
	Clinique	Imagerie
Antécédent personnel de cancer du sein	Tous les 6 mois pendant 2 ans Puis 1 fois par an à vie	Mammographie +- échographie annuelle uni ou bilatérale à vie
Antécédent familial de cancer du sein Score Eisinger ≥ 3 et absence de mutation génétique identifiée ou non recherchée	Décision par l'oncogénéticien du niveau de risque en fonction de l'arbre généalogique et de son âge	
Antécédent familial de cancer du sein avec identification au sein de la famille d'une mutation génétique mais non retrouvée chez la patiente	Pas de surveillance spécifique < 50 ans Dépistage organisé à partir de 50 ans	Pas de surveillance spécifique Dépistage organisé à partir de 50 ans
Antécédent d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ	Annuel	Mammographie +- échographie annuelle pendant 10 ans Au-delà de 10 ans : - Si < 50 ans : Mammo +- echo tous les 2 ans - Si > 50 ans : Dépistage organisé
Antécédent de radiothérapie thoracique	Annuel A débiter 8 ans après la fin de l'irradiation au plus tôt à 20 ans à vie	IRM annuelle A débiter 8 ans après la fin de l'irradiation au plus tôt à 30 ans Complément : Mammographie annuelle +- échographie à vie

Lorsqu'une patiente a des antécédents familiaux de cancer du sein et/ou ovaire avec un score d'Eisinger ≥ 3 , une consultation d'oncogénétique est recommandée. Si aucune analyse des gènes BRCA n'est réalisée dans la famille (non indiquée ou analyse impossible) ou que la recherche est négative, le niveau de risque de cancer du sein est déterminé par l'oncogénéticien. C'est donc à lui d'évaluer si la patiente intègre le groupe à risque élevé, très élevé ou à risque faible.

Si la patiente est classée parmi le groupe « risque très élevé », les modalités de surveillance sont identiques à celles des patientes présentant une mutation BRCA (Figure 2) (39).

Si la patiente est classée parmi le groupe « risque élevé », une surveillance spécifique est recommandée (Figure 3).

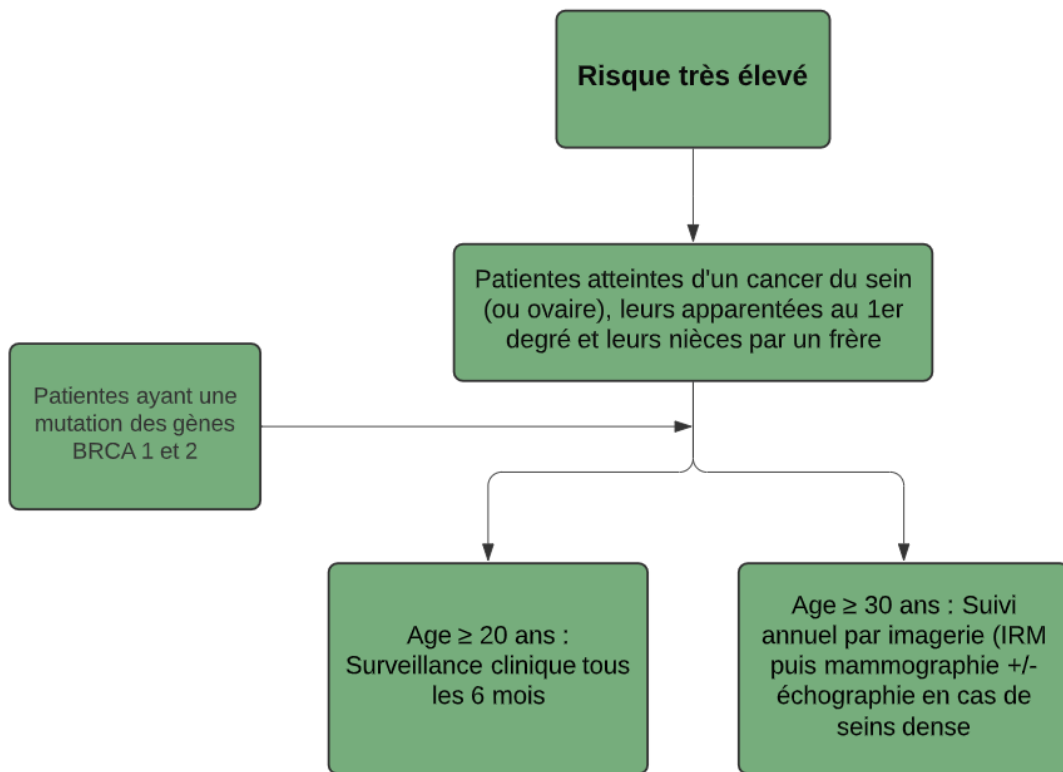


Figure 2 : Modalités de surveillance des patientes à très haut risque

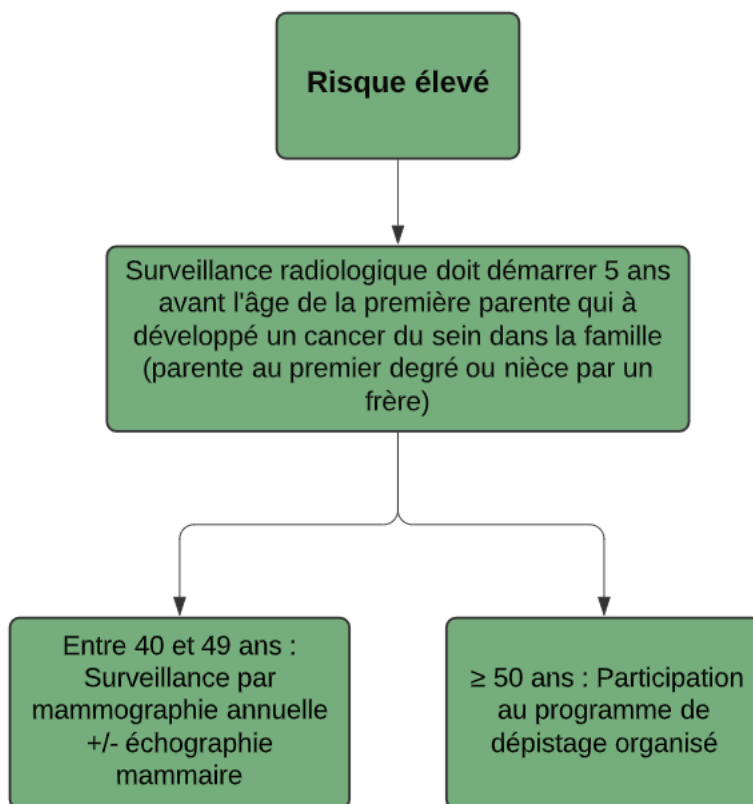


Figure 3 : Modalités de surveillance des patientes à haut risque

Limites

Il existe cependant des limites au dépistage.

En effet, il existe des cancers d'intervalle c'est-à-dire que l'on découvre avant la mammographie suivante. Il peut s'agir soit de cancers présents mais non détectés lors de la précédente mammographie, soit de cancers ayant évolué très rapidement.

Réduire la périodicité du dépistage à moins de 2 ans n'est pas recommandée. Elle exposerait les femmes à des doses cumulatives de rayons plus élevées et donc à plus de risques de cancers radio-induits. Les cancers radio-induits sont la conséquence de l'irradiation reçue au cours d'examens ou de traitements utilisant des rayons X, dont la mammographie fait partie (63).

La proportion de cancer radio-induit par la mammographie est difficile à évaluer.

Une autre limite du dépistage est le surdiagnostic (64). Il existe un risque de résultats faussement positifs. Les études estimeraient ce risque, dans le cadre d'un dépistage organisé, à environ 20% pour une femme qui a eu 10 dépistages entre 50 et 70 ans (65). Il est également estimé que moins de 5 % de tous les faux-positifs dépistés ont entraîné une procédure invasive (66).

Des études montrent également qu'avoir une mammographie faussement positive a des conséquences psychologiques négatives à court terme pour certaines femmes (67).

III. Justification

Il est établi que le programme de dépistage organisé réduit la mortalité dans la population de patientes de 50 à 74 ans de l'ordre de 15 à 21% (34). Cependant, l'efficacité du programme de dépistage pour les femmes de 40 à 49 ans reste discordante selon les études.

C'est pourquoi les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intervalle de dépistage le plus approprié (68).

Ainsi, nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive regroupant des patientes âgées de 40 à 49 ans ayant présenté un cancer du sein entre le premier janvier 2011 et le 31 décembre 2021 prises en charge au CHU Amiens Picardie afin d'apporter un élément de réponse quant à l'intérêt d'un début du dépistage organisé du cancer du sein à partir de 40 ans.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les circonstances de découverte du cancer du sein dans notre population de femmes âgées de 40 à 49 ans. Il s'agissait essentiellement d'évaluer la proportion de patientes ayant présenté un cancer du sein découvert à la suite de manifestations cliniques et la proportion de celles qui ont bénéficié d'un dépistage à titre systématique.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Évaluer les caractéristiques tumorales (taille, grade, expression des récepteurs hormonaux et le statut HER2) ;
- Évaluer l'atteinte ganglionnaire et métastatique à distance ;
- Évaluer le taux de mastectomie totale et de CA ;
- Évaluer le taux de patiente ayant bénéficié d'une CTNA et des traitements adjuvants.

Population étudiée

Notre cohorte était constituée de patientes ayant présenté un cancer du sein diagnostiqué entre 40 et 49 ans et prises en charge au CHU Amiens Picardie entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2021.

Dans un premier temps, nous avons effectué un premier recueil de patientes en utilisant la base de donnée informatique du logiciel DxCare utilisé au CHU Amiens Picardie via les différents codages CCAM d'actes chirurgicaux en rapport avec le cancer du sein durant la période d'intérêt.

Dans un second temps, nous avons complété notre liste de patientes en faisant appel au service de la Direction de l'Information Médicale du CHU Amiens Picardie afin de recueillir une liste exhaustive des patientes prises en charge de 2011 à 2021 quel que soit le motif de

prise en charge et qui présentait un cancer du sein. Cela nous a permis de collecter la liste des patientes qui étaient métastatiques d'emblée.

Ces méthodes nous ont permis d'identifier directement les patientes qui présentaient les caractéristiques recherchées, aboutissant ainsi à un groupe de 393 patientes au total.

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective observationnelle descriptive monocentrique concernant des patientes présentant un cancer du sein entre 40 et 49 ans prises en charge au CHU Amiens Picardie durant la période du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2021.

Dans un premier temps nous avons évalué l'épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans.

Critères d'inclusion :

- Femmes ;
- Présentant un cancer du sein histologiquement prouvé diagnostiqué entre 40 et 49 ans révolus ;
- Prise en charge au CHU Amiens Picardie de janvier 2011 à décembre 2021 (soit initialement, soit secondairement) ;
- Dont le dossier a été discuté en RCP cancérologie ;
- Dossier médical complet.

Critères de non-inclusion :

- Hommes ;
- Patientes âgées de moins de 40 ans et de 50 ans ou plus ;
- Antécédent personnel de cancer du sein (récidive d'un cancer du sein) ;
- Dossier médical incomplet ;
- Tumeurs phyllodes.

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude comparative entre les patientes présentant une manifestation clinique et celles ayant bénéficié d'une mammographie de dépistage systématique.

Pour cette seconde analyse nous avons exclu les cancers découverts fortuitement et les patientes à haut risque (présentant une mutation BRCA connue ou un antécédent d'irradiation thoracique pour une maladie de Hodgkin). Il n'y avait aucune patiente dont le risque a été évalué comme élevé par un onco généticien, notamment parce que certaines des patientes n'ont pas bénéficié d'une consultation d'oncogénétique alors que celle-ci était indiquée.

L'intérêt est d'évaluer si parmi le groupe « manifestations cliniques » il existe ou non plus de critères péjoratifs.

Nous avons également réalisé une analyse de survie à 5 ans dans cette même population en excluant les patientes prises en charge entre 2017 et 2021 puis nous avons comparé cette survie en fonction des circonstances de découverte du cancer.

Autorisation et protection des données personnelles

S'agissant d'une recherche non interventionnelle rétrospective sur des données récupérées dans le cadre des soins, celle-ci n'entre donc pas dans le cadre de la loi Jardé et il n'a pas été nécessaire d'obtenir d'autorisation spécifique de la part d'un comité d'éthique ou d'une autorité compétente.

Une déclaration auprès du Délégué de la Protection des Données du CHU Amiens Picardie ainsi qu'une inscription au registre des activités de traitement du CHU Amiens Picardie ont été réalisées, afin d'être en accord avec la CNIL. De même, une demande d'enregistrement du dossier auprès de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation a été réalisée.

Afin de respecter au mieux la protection des données personnelles, les échanges entre les différents interlocuteurs a été réalisé par le biais de la messagerie sécurisée du CHU Amiens Picardie. De la même manière, un logiciel libre de chiffrement des données (Veracrypt) a été utilisé afin de protéger les données stockées sur ordinateur.

Recueil des données

Les données ont été recueillies via le dossier médical informatisé des patientes à partir de Dxcare, logiciel informatique utilisé au CHU Amiens Picardie.

Nous avons recueilli les données via les dossiers de RCP Cancérologie (Sénologie, Métastases osseuses, Neurochirurgie), les courriers de consultations et les comptes rendus d'hospitalisation.

Nous avons également recueilli nos données via des documents externes disponibles dans DxCare lorsque les biopsies et les imageries n'étaient pas réalisées au CHU par exemple.

Traitement des données et analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel pour le recueil des données.

Les variables quantitatives ont été évaluées par des moyennes, des déviations standards, des écarts types, des médianes, des valeurs minimales et maximales, des quartiles.

Les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages.

Un test du Chi-2 a été utilisé pour la comparaison de variables qualitatives. Lorsque cela n'était pas possible (effectifs trop faibles), un test de Fisher a été réalisé.

Pour la comparaison des variables quantitatives un test de Mann-Whitney a été réalisé.

L'analyse de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test non paramétrique Logrank a été utilisé pour comparer les différences de survie entre les groupes "manifestations cliniques" et "dépistage systématique".

Pour l'analyse, le risque de première espèce α était de 5% et le risque de seconde espèce β de 20%.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des sites internet EasyMedStat.com et pvalue.io.

RÉSULTATS

Épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans

Caractéristiques de la population :

Tableau 4 : Caractéristiques physiologiques de la population

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
Âge au diagnostic	45.2 (2.69)	45.0 [43.0; 48.0]	40.0	49.0	393
IMC	25.7 (6.09)	25.0 [21.0; 29.0]	16.0	51.0	385
Parité	2.04 (1.29)	2 [1; 3]	0	7	

Trois cents quatre-vingt-treize patientes ont été prises en charge au CHU Amiens Picardie pour un cancer du sein entre 40 et 49 ans du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2021.

L'âge moyen au diagnostic était de 45,2 ans.

L'IMC moyen était de 25,7 kg/m² (Tableau 4).

Dans notre cohorte, 36% des patientes présentaient un tabagisme actif ou sevré.

Dix-sept pourcents des patientes ont allaité. À noter que pour 24,9% des patientes, les données sur l'allaitement n'étaient pas disponibles.

Pour 27,7% des patientes, une contraception hormonale progestative était utilisée. Dans 10,2% des cas, les patientes avaient pour contraception une pilule oestro-progestative (Tableau 5).

Tableau 5 : Facteurs environnementaux

		n=393 (%)
Tabac		143 (36%)
Allaitement maternel		68 (17%)
Contraception	Hormonal (OP)	40 (10,2%)
	Hormonal (P)	109 (27,7%)
	Non hormonal	63 (16%)
	Aucune	47 (11,9%)
	Ménopause	11 (2,8%)
	THM	1 (0,3%)
	NC	97 (24,7%)

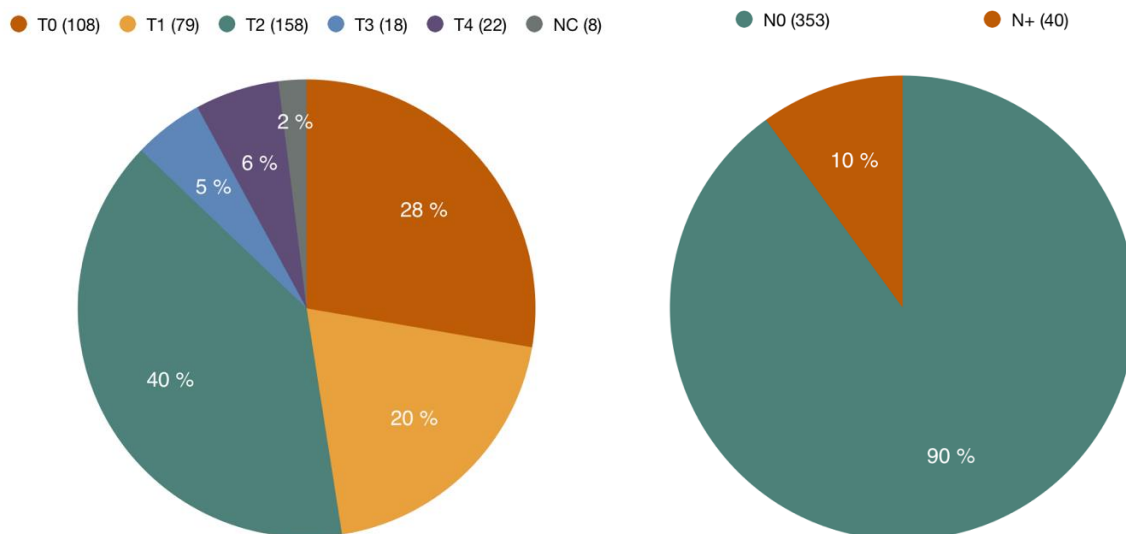
Pour 50,4% des patientes il existait au moins un antécédent familial de cancer du sein. Parmi ces patientes, 13,2% étaient éligibles à une consultation d'oncogénétique. Dans 37,2% des cas, aucun antécédent familial de cancer du sein n'a été retrouvé.

Une mutation des gènes BRCA a été identifiée chez 3,5% des patientes et dans 14,5% des cas aucune mutation n'a été retrouvée sur l'analyse génétique (Tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs de risque génétique

		n=393 (%)
Antécédents familiaux	Oui	198 (50.4%)
	(avec score <i>Eisinger</i> ≥ 3)	52 (13.2%)
	Non	146 (37.2%)
	NC	49 (12.5%)
Oncogénétique	Négative	57 (14.5%)
	BCRA1	10 (2.5%)
	BRCA2	4 (1%)
	PTEN	1 (0.3%)

Concernant la taille des tumeurs à l'examen clinique, pour 28% des patientes aucune masse n'était palpée et pour 40% des patientes, la taille de la tumeur était comprise entre 20mm et 50mm (Figure 4). Pour 10% d'entre elles, une adénopathie axillaire était palpée (Figure 5).



Figures 4 et 5 : Caractéristiques tumorales cliniques

Circonstances de découverte :

Dans 65,1% des cas, le cancer a été découvert à la suite d'apparition de signes cliniques loco-régionaux (Tableau 6). Le principal mode de découverte du cancer du sein chez les patientes prises en charge au CHU Amiens Picardie de 2011 à 2021 était l'autopalpation d'une masse mammaire (Figure 6). En effet, on constate que 52,7% des patientes ont consulté à la suite de la palpation d'une masse mammaire.

Dans 28,8% des cas, le diagnostic a été établi à la suite d'une mammographie de dépistage prescrite à titre systématique (Tableau 7).

Dans 1,3% des cas, le cancer a été découvert de manière fortuite (à la suite d'un scanner thoracique prescrit pour le bilan d'une infection COVID-19 par exemple...) (Figure 6).

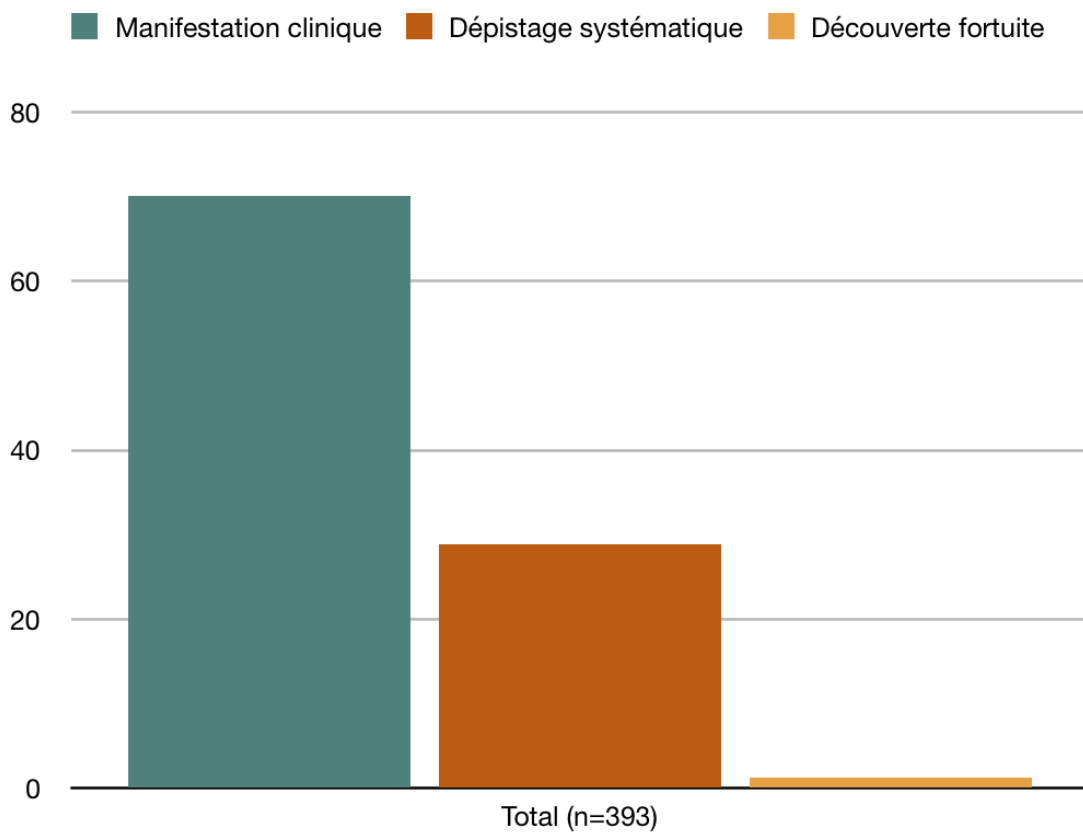


Figure 6 : Principales circonstances de découverte du cancer du sein

Dans moins de 5% des cas, le cancer du sein a été découvert à la suite d'une complication secondaire du cancer (douleurs sur métastase, bilan d'une hypercalcémie...) (Tableau 7).

Tableau 7 : Circonstance de découverte du cancer du sein dans notre population

Mode de découverte	n=393 (%)
Signes cliniques loco-régionaux :	256 (65.1%)
Autopalpation	209 (53.2%)
Palpation par un professionnel de santé	9 (2.3%)
Mastodynie	14 (3.6%)
Écoulement mamelonnaire	4 (1%)
Déformation cutanée	7 (1.8%)
Association de plusieurs signes cliniques	15 (3.8%)
Adénopathie axillaire	2 (0.5%)
Dépistage Systématique :	113 (28.8%)
Indiqué	3 (0.8%)
Non indiqué	110 (28%)
Fortuite	5 (1.3%)
Bilan d'une complication	7 (1.8%)
Douleurs secondaires	6 (1.5%)
Adénopathies cervicales	1 (0.3%)
Bilan d'EP	1 (0.3%)
Syndrome paranéoplasique	3 (0.8%)
Fracture pathologique	1 (0.3%)

Caractéristiques histopathologiques :

Nous avons évalué la proportion des différentes tailles tumorales à l'histologie. Il a été retrouvé 42,2% de tumeurs T1, 38,9% de tumeurs T2. Pour 21 patientes, la taille histologique n'a pas pu être établie puisqu'une intervention chirurgicale mammaire n'a pas été réalisée (atteinte métastatique d'emblée) (Figure 7).

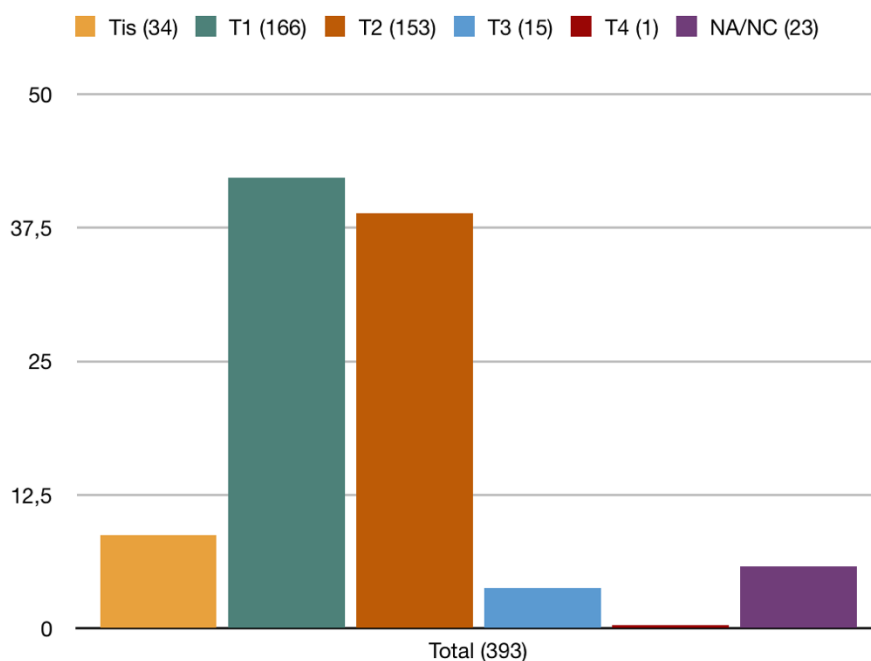


Figure 7 : Répartition des tailles tumorales histologiques parmi la population

Concernant les caractéristiques histopathologiques, les tumeurs étaient plus souvent des CCI (=CINS) pour 78% des patientes. Dans 8,6% des cas il s'agissait d'un CCIS et dans 8,4% des cas d'un CLI.

Concernant les autres types histologiques, il s'agissait de carcinome médullaires (n=2), papillaire (n=1), mucineux (n=5), tubuleux (n=4), neuroendocrines (n=2), apocrine (n=1), chondroïde (n=1) (Figure 8).

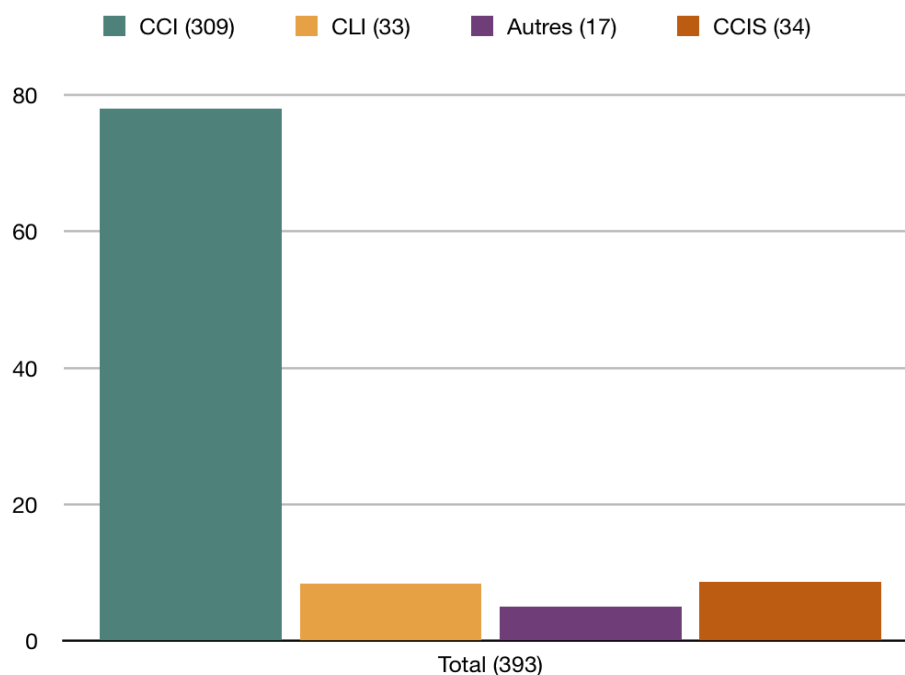


Figure 8 : Répartition des types histologiques parmi la population

Le grade le plus fréquemment retrouvé était le grade II (50% des patientes) suivi du grade III (24%) (Figure 9). Dans 9% des cas, une évaluation du grade n'était pas applicable (CCIS) ou non renseignée.

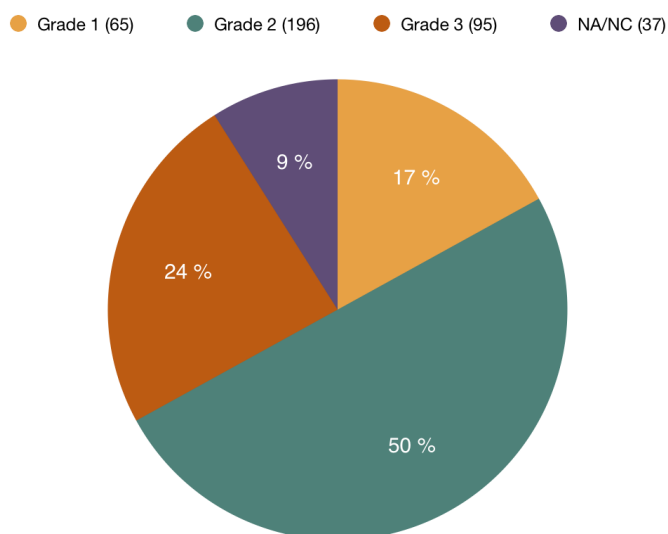


Figure 9 : Répartition des grades tumoraux parmi la population

Les récepteurs hormonaux étaient positifs dans 73% des cas.

Dans 55% des cas, le Ki67 était élevé supérieur à 20%.

HER2 était non surexprimé pour 79% des tumeurs.

Les tumeurs Luminal A représentaient 34,6% des tumeurs, les Luminal B HER2- 24,4% et Luminal B HER2+ 13,2% des cas. Le sous-type moléculaire le moins fréquent était le type HER2 like avec 5,6% des cas. Les tumeurs triples négatives représentaient 13,5% de notre cohorte (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des caractéristiques histopathologiques des tumeurs

		n=393 (%)
Type histologique	CCIS	34 (8.7%)
	CCI	309 (78.6%)
	CLI	33 (8.4%)
	Autres	17 (4.3%)
Taille histologique	Tis	34 (8.7%)
	T1	166 (42.2%)
	T2	153 (38.9%)
	T3	15 (3.8%)
	T4	1 (0.3%)
	NA	21 (5.3%)
	NC	2 (0.5%)
Grade	3	95 (24%)
	2	196 (50%)
	1	65 (17%)
	Autres	33 (8.4%)
RH	NC	3 (0.8%)
	Positifs	285 (73%)
RO	Négatifs	74 (19%)
	NA	34 (8.7%)
RP	Positif	281 (71%)
	Négatif	77 (19.6%)
Sous-types moléculaires	Positif	246 (62.6%)
	Négatif	112 (28.5%)
	Luminal A	136 (34.6%)
	Luminal B HER2-	96 (24.4%)
	Luminal B HER2+	52 (13.2%)
	HER2 like	22 (5.6%)
HER2	Triple négatif	53 (13.5%)
	NA	34 (8.7%)
	Non surexprimé	285 (79%)
Ki67	Surexprimé	74 (21%)
	≥ 20 %	177 (55%)
	< 20%	146 (45%)
	NA/NC	72 (18.3%)

Pour ce qui est de l'atteinte ganglionnaire, seules 28% des patientes présentaient une atteinte ganglionnaire histologique ou découverte au bilan d'extension chez des patientes non opérées. Une atteinte métastatique d'emblée a été retrouvée chez 6% de notre population.

Tableau 8 : Envahissement ganglionnaire et métastatique

		n=393 (%)
N	N0	281 (72%)
	N+	112 (28%)
M	M0	370 (94%)
	M1	23 (6%)

Quatorze pourcents de notre cohorte a bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Dans 27% des cas, les patientes ont eu une mastectomie totale alors que 68% ont bénéficié d'un traitement conservateur. Dans 5,6% des cas, aucun geste chirurgical n'a pu être réalisé compte tenu d'une atteinte métastatique.

Dans 55% des cas, les patientes ont bénéficié de l'exérèse du ganglion sentinelle et dans 33% des cas d'un curage axillaire.

Pour 51.9% des patientes, une chimiothérapie adjuvante a été réalisée. Pour 86% d'entre elles, une radiothérapie du sein et/ou ganglionnaire a été délivrée. Quatre-vingt-six pourcents des patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie adjuvante.

Tableau 9 : Autres caractéristiques

		n=393 (%)
CTNA	Oui	55 (14%)
	Non	316 (80.4%)
	NA	22 (5.6%)
Chirurgie mammaire	Conservatrice	266 (68%)
	Mastectomie	104 (27%)
Geste axillaire	NA	23 (5.9%)
	GS	217 (55%)
	CA	131 (33%)
	NA	23 (5.9%)
Traitements adjuvants	NR	21 (5.4%)
	CT	204 (51.9%)
	RT	338 (86%)
Traitement de 1ere ligne métastatique	HT	263 (66.9%)
		23 (6%)
Multifocalité/Multicentricité	Oui	46 (12%)
	Non	339 (88%)
Bilatéralité	Oui	9 (2.3%)
	Non	384 (97.7%)

Dans 5,9% des cas, un traitement de première ligne a été instauré devant une atteinte métastatique.

Il existait une atteinte multifocale prouvée histologiquement pour 12% de notre cohorte. Pour 2,3% de notre cohorte, il existait une atteinte mammaire bilatérale.

Comparaison des groupes “Manifestations cliniques” et “Dépistage systématique”

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude comparative entre les patientes dont le mode de découverte était une manifestation clinique (locorégionale ou à distance) et les patientes ayant bénéficié d’un dépistage à titre systématique, théoriquement non indiqué.

Notre cohorte comprenait au total 385 patientes. Pour 275 patientes, le diagnostic a été établi à la suite d’une manifestation clinique et pour 110 patientes asymptomatiques le diagnostic faisait suite à une mammographie de dépistage systématique non indiquée (Figure 10).

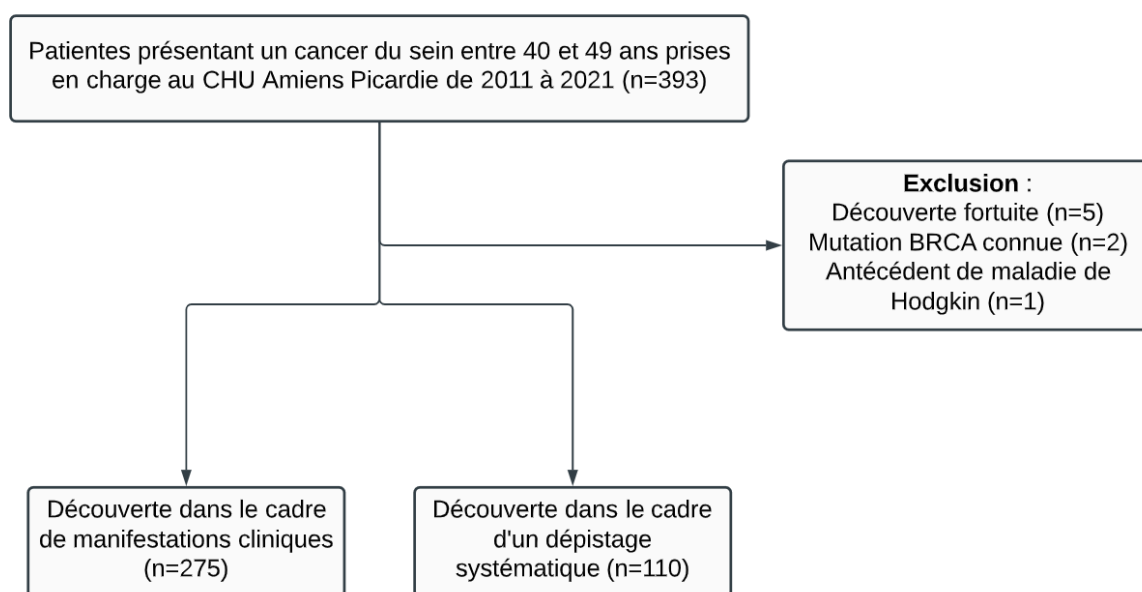


Figure 10 : Distribution des groupes “Manifestations cliniques” et “Dépistage systématique”

Dans un premier temps, nous avons comparé les caractéristiques histopathologiques des tumeurs puis nous avons comparé la thérapeutique réalisée.

Nous avons également comparé la survie à 5 ans entre ces deux groupes en excluant les patientes prises en charge entre 2017 et 2021.

Analyse comparative des deux groupes :

Épidémiologie

L'âge au diagnostic n'était significativement pas différent selon le mode de découverte du cancer. En moyenne, les patientes des deux groupes étaient en surpoids sans différence statistique significative. Il est constaté la même chose pour l'allaitement maternel et le tabagisme (Tableau 10).

Tableau 10 : Caractéristiques épidémiologiques des deux groupes

	Manifestations cliniques (n = 275)	Dépistage systématique (n = 110)	n	p
Âge au diagnostic, médiane [Q25-75]	45.0 [43.0; 48.0]	46.0 [44.0; 48.0]	385	0.099
Parité, médiane	2.00 [1.00; 3.00]	2.00 [1.00; 3.00]	374	0.16
IMC, moyenne (écart-type)	25.3 (6.04)	26.5 (6.07)	377	0.11
Allaitement maternel, n (%)	48 (17%)	19 (17%)	63	0.81
Tabac, n (%)	99 (36%)	40 (36%)	139	0.95

Caractéristiques histopathologiques

Il existait une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le type histologique. En effet, il y avait plus de CCIS dans le groupe "dépistage systématique" (26,4%) alors qu'ils ne représentaient que 1,8% dans le groupe "manifestations cliniques" (Tableau 11).

Il y avait également une différence statistique en ce qui concerne les sous-types moléculaires. Quand le mode de découverte du cancer était "dépistage systématique", on constate qu'il y avait plus de tumeurs Luminal A alors que pour l'autre groupe il y avait plus de tumeurs Luminal B HER2- suivi de près par les tumeurs Luminal A.

Les tumeurs triples négatives étaient significativement plus fréquentes quand les patientes avaient des signes cliniques.

Les tumeurs Luminal B HER2+ et les tumeurs HER2 like étaient plus fréquentes dans le groupe "manifestations cliniques".

Tableau 11: Répartition des types histologiques et des sous-types moléculaires parmi les deux groupes

		Manifestations cliniques (n = 275)	Dépistage systématique (n = 110)	n	p
Types histologiques	CCIS	5 (1.8%)	29 (26.4%)	34	<0.001
	CCI	234 (85.1%)	67 (60.9%)	301	<0.001
	CLI	22 (8%)	11 (10%)	33	<0.01
	Autres	14 (5.1%)	3 (2.7%)	17	-
Sous-types moléculaires	Luminal A	78 (28%)	53 (48%)	131	<0.001
	Luminal B HER2-	84 (31%)	10 (9.1%)	94	<0.001
	Luminal B HER2+	41 (15%)	11 (10%)	52	<0.001
	Triple négatif	47 (17%)	5 (4.5%)	52	<0.001
	HER2 like	20 (7,3%)	2 (1.8%)	22	<0.001
	NA	5 (1.8%)	29 (26%)	34	-

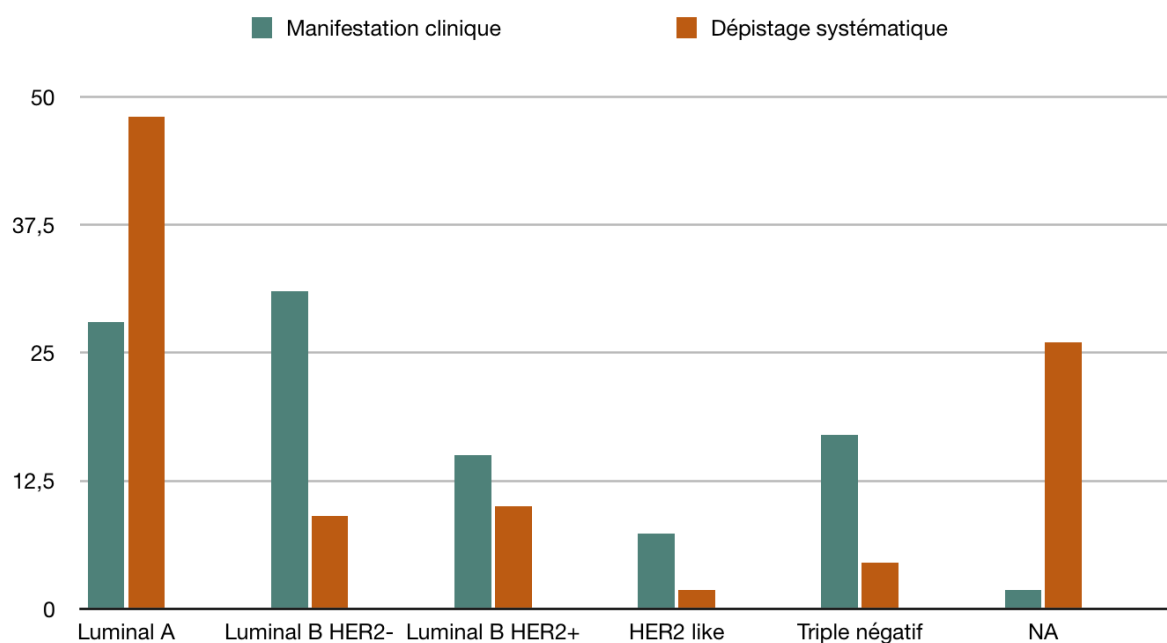


Figure 11 : Répartition des sous-types moléculaires en fonction du mode de découverte

Il y avait statistiquement plus de patientes présentant un envahissement ganglionnaire et métastatique dans le groupe “manifestations cliniques” que dans le groupe “dépistage systématique”.

Il y avait également plus de tumeurs de grandes tailles chez les patientes présentant des signes cliniques que pour les patientes dépistées.

Tableau 12 : Répartition T, N et M au sein des deux groupes

		Manifestations cliniques (n = 275)	Dépistage systématique (n = 110)	n	p
Tx	Tis	5 (1.8%)	29 (26.4%)	34	<0.001
	T1	102 (37.4%)	58 (52.7%)	160	<0.001
	T2	129 (47.3%)	22 (20%)	151	<0.001
	T3	14 (5.1%)	1 (0.9%)	15	<0.001
	T4	23 (8.4%)	0 (0%)	23	<0.001
	NC	2 (0.7%)	0 (0%)	2	-
Nx	N0	180 (65%)	94 (85%)	274	<0.01
	N+	95 (35%)	16 (15%)	111	-
Mx	M0	252 (92%)	110 (100%)	362	<0.001
	M+	23 (8.4%)	0 (0%)	23	-

Le grade était significativement différent suivant le mode de découverte. En effet, il y avait plus de tumeurs de grade II et III dans le groupe “manifestations cliniques” et plus de tumeurs de grade I dans le groupe “dépistage systématique”. De même, les tumeurs avaient plus souvent un index de prolifération cellulaire élevé dans le groupe “manifestations cliniques” (tableau 13).

Néanmoins, il n’y avait pas de différence significative concernant le statut HER2 entre les deux groupes (Tableau 13).

Tableau 13 : Critères histopathologiques en fonction du mode de découverte

		Manifestations cliniques	Dépistage systématique	n	p
Grade	3	86 (32%)	7 (6.4%)	93	<0.001
	2	142 (52%)	51 (47%)	193	<0.001
	1	39 (14%)	23 (21%)	62	<0.001
	Autres	5 (1.8%)	28 (26%)	33	-
RH	Positif	204 (76%)	74 (91%)	278	<0.01
	Négatif	66 (24%)	7 (8.6%)	73	-
RO	Positif	201 (74%)	74 (91%)	275	<0.01
	Négatif	69 (26%)	7 (8.6%)	76	-
RP	Positif	171 (63%)	69 (85%)	240	<0.001
	Négatif	99 (37%)	12 (15%)	111	-
Statut HER2	Non surexprimé	209 (77%)	68 (84%)	277	0.21
	Surexprimé	61 (23%)	13 (16%)	74	-
Ki67 ≥ 20	Oui	146 (61%)	27 (36.5%)	173	<0.001
	Non	93 (38.9%)	47 (63.5%)	140	-

Concernant le type de chirurgie, on observait là aussi une différence statistiquement significative entre les deux groupes. Il y avait plus de chirurgie radicale (mastectomie totale, curage axillaire) dans le groupe présentant des signes cliniques (Tableau 14).

Tableau 14 : Répartition des techniques chirurgicales en fonction du mode de découverte

		Manifestations cliniques (n = 275)	Dépistage systématique (n = 110)	n	p
Geste axillaire	GS	139 (51%)	72 (65%)	211	<0.001
	CA	110 (40%)	20 (18%)	130	-
	NA	26 (9.5)	18 (16%)	44	-
Type de chirurgie	Conservatrice	170 (62%)	89 (81%)	259	<0.001
	Mastectomie totale	82 (30%)	21 (19%)	103	-
	NA	22 (8%)	0 (0%)	22	-

Il y avait aussi une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la CT et l'HT adjuvante. Il y avait plus de CT adjuvante et d'HT adjuvante dans le groupe "manifestations cliniques". Concernant la RT adjuvante, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (Tableau 15).

Tableau 15 : Répartition des traitements adjuvants en fonction du mode de découverte

		Manifestations cliniques (n = 252)	Dépistage systématique (n = 110)	n	p
CT	Oui	165 (65%)	37 (34%)	202	<0.001
	Non	87 (35%)	73 (66%)	160	-
HT	Oui	188 (74%)	70 (64%)	258	0.039
	Non	65 (26%)	40 (36%)	105	-
RT	Oui	238 (94%)	99 (90%)	337	0.13
	Non	14 (5.6%)	11 (10%)	25	-

Analyse de survie

Nous avons également réalisé une analyse de survie à 5 ans en associant les deux groupes. Les patientes prises en charge entre 2017 et 2021 ont été exclues de l'étude afin de pouvoir bénéficier du recul nécessaire pour réaliser cette analyse (n=348). Nous avons ensuite comparé la survie entre les deux groupes "manifestations cliniques" (n=250) et "dépistage systématique" (n=98) en suivant les mêmes conditions.

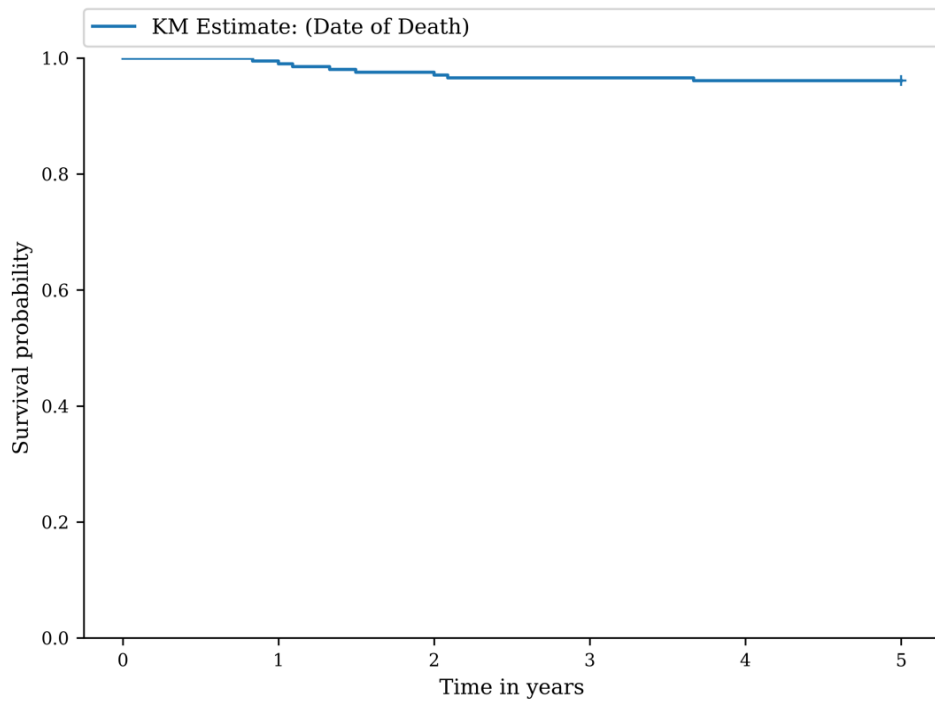


Figure 12 : Courbe de survie de l'ensemble des deux groupes

Pour l'ensemble des deux groupes, la survie était estimée à 95,6% à 5 ans (95% IC: 91.8-97.7) (Figure 12).

Concernant la comparaison de nos deux groupes, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant la survie à 5 ans ($p=0,112$). En effet, la survie était de 100% (95% IC: 100.0-100.0) pour le groupe dépisté et de 93,5% (95% IC: 87.8-96.6) pour le groupe « manifestations cliniques » (Figure 13).

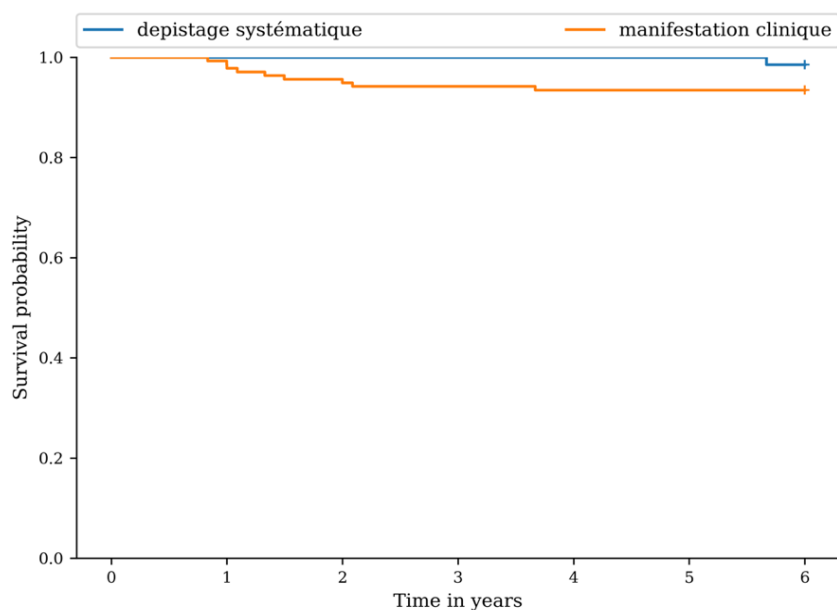


Figure 13 : Comparaison des courbes de survie en fonction du mode de découverte

DISCUSSION

Comparaison de l'épidémiologie des cancers du sein entre 40 et 49 ans avec la littérature

Caractéristiques globales

La principale circonstance de découverte du cancer du sein chez les patientes âgées de 40 à 49 ans prises en charge au CHU Amiens Picardie pour un cancer du sein entre 2011 et 2021 était la palpation d'une masse mammaire (52,7%).

Une étude publiée en 2017 estimait que 51,4% des patientes âgées de 50 à 74 ans dont le cancer avait été diagnostiqué au décours d'un dépistage organisé présentaient une tumeur palpable au diagnostic (69).

En population générale, la palpation d'une masse mammaire par la patiente n'est pas le mode de découverte du cancer du sein le plus fréquent. Selon l'INCa, les programmes de dépistage organisé et individuel du cancer du sein permettent de découvrir 60% des cancers du sein totaux (31).

Néanmoins, dans plusieurs études, la palpation d'une masse mammaire reste le principal mode de découverte chez les patientes âgées de moins de 50 ans (70,71).

Par ailleurs, une enquête québécoise réalisée en 2012 évaluant la pratique des médecins généralistes concernant le dépistage chez les femmes âgées de 35 à 49 ans, estimait que seulement 60% d'entre eux enseignaient l'autopalpation mammaire (72).

De ce fait, il est plus que pertinent d'éduquer les femmes et les professionnels de santé de premier recours à la pratique de l'autopalpation mammaire régulièrement. Il existe des campagnes de sensibilisation comme "Octobre rose" qui servent à promouvoir le dépistage du cancer du sein, et notamment l'éducation à l'autopalpation mammaire.

Cependant, 3 essais randomisés comparatifs menés, en Russie, en Chine et au Royaume-Uni réunissant presque 400 000 femmes au total évaluant l'efficacité de l'autopalpation n'ont démontré ni de diminution de la mortalité par cancer du sein, ni de diminution des taux de mastectomies. En revanche le taux de faux positifs était significativement augmenté donnant lieu à des examens complémentaires inutiles, invasifs et coûteux et générateurs d'anxiété chez les patients (73,74,75,76).

Ainsi, bien que l'autopalpation mammaire constitue une aide au dépistage du cancer du sein, elle comporte des limites.

Le deuxième mode de découverte le plus fréquent du cancer du sein dans notre étude correspondait au dépistage individuel systématique non indiqué (28,8%).

Selon les données de l'INCa, 60 % des médecins commençaient à orienter leurs patientes vers le dépistage du cancer du sein avant qu'elles aient 50 ans et 15 % débutaient avant 40 ans (77).

Une étude publiée en 2012 qui évaluait les comportements des médecins généralistes relatifs à la mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans à Toronto a établi que 46% d'entre eux prescrivaient systématiquement une mammographie de dépistage. Selon cette même étude, 40% des médecins généralistes estimaient que le dépistage du cancer du sein n'était pas nécessaire pour cette tranche d'âge. Cela étant, plus de la moitié des médecins généralistes (62%) étaient enclins à réaliser un dépistage systématique à la demande de leurs patientes, et ce d'autant plus si celles-ci présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein (78).

Il est à noter que les patientes qui ont réalisé une mammographie en dehors du dépistage organisé ne bénéficient pas de la double lecture par des radiologues agréés, engendrant une diminution de la sensibilité de l'examen. La mammographie reste un examen moins performant chez les patientes de cette catégorie d'âge, du fait d'une densité mammaire plus importante, rendant l'interprétation des clichés plus difficile. À noter également qu'il existe un risque lié aux radiations ionisantes cumulées en cas de début plus précoce des mammographies, bien que ce risque soit faible avant 50 ans (4).

Par ailleurs, il existe un risque de surmédicalisation avec pour conséquence la réalisation d'examens complémentaires inutiles, coûteux, potentiellement invasifs et responsables d'angoisse pour les patientes.

Toutefois, des études ont démontré une réduction de la mortalité si le dépistage débutait avant 50 ans mais de manière faible (4).

Parmi notre population de patientes âgées de 40 à 49 ans, une mutation des gènes BRCA1 et 2 a été retrouvée dans 4% des cas. Dans la littérature, il est établi qu'environ 5% des cancers du sein sont liés à une mutation des gènes BRCA (39,41). Ainsi, cela ne semble pas étonnant car l'âge moyen au diagnostic en cas de mutation BRCA1 est de 40 ans alors qu'il est de 43 ans en cas de mutation BRCA2 (39).

Dans le cadre de notre étude, seules 3 patientes ont bénéficié d'une consultation oncogénétique, compte tenu de leurs antécédents familiaux (score Eisinger \geq 3), avant l'apparition du cancer. Une telle consultation aurait été justifiée pour davantage de patientes

(13,2%) mais n'a pas été réalisée. Dans la littérature, seulement 54% des médecins généralistes adressaient leurs patientes en conseil génétique lorsque cela était justifié par leurs antécédents familiaux (78).

Une thèse réalisée en 2019 interrogeant un échantillon de médecins généralistes des Hauts de France au sujet des programmes de dépistage du cancer du sein concluait que 79,13% d'entre eux ne connaissaient pas l'existence des recommandations HAS concernant le dépistage individuel du cancer du sein et que 55,65% ne connaissaient pas non plus l'existence du score Eisinger. Parmi les médecins ayant connaissance de ce score, 40,87% ne l'utilisaient pas en pratique le jugeant trop spécialisé, trop long à utiliser, trop complexe ou sans intérêt (79).

Ainsi, les médecins généralistes sont souvent les médecins de première ligne en particulier en matière de prévention. Une amélioration de leur formation sur cette problématique pourrait permettre une meilleure prise en charge des patientes.

Caractéristiques histopathologiques

Dans notre population, nous avons retrouvé plus souvent des tumeurs de petites tailles histologiques. La taille tumorale à l'histologie correspondait le plus souvent à des tumeurs T1 (42%) suivi des tumeurs T2 (38%). Nous pouvons observer des pourcentages quasiment similaires dans une étude concernant des patientes réunionnaises de tranche d'âge identique (71). Parallèlement, une étude publiée en 2012 concernant les tailles tumorales des patientes âgées de 40 à 90 ans, en France, faisait état de tumeurs majoritairement T1 puis T2 (80). Cela suggère que le plus souvent, les tumeurs sont découvertes à un stade précoce. Cette donnée est retrouvée dans la littérature puisqu'il est établi que 60% des cancers du sein sont découverts à un stade précoce (81).

Au sein de notre cohorte, 78% des tumeurs étaient un CCI ce qui est comparable aux données de la littérature puisqu'il s'agit du type histologique le plus fréquent qu'on retrouve dans environ 75% des cancers du sein totaux dans les différentes études (11,12,13,82).

Dans 8,4% des cas il s'agissait d'un CLI ce qui est concordant avec les données actuelles dans lesquelles nous observons une proportion de CLI d'environ 10% (13,14).

Nous avons retrouvé dans notre population une plus faible proportion de CCIS. En effet, 8,6% des tumeurs correspondent à des CCIS alors que les données de la littérature estiment à environ 15% la proportion des CCIS au total. À noter que cela concernait les cancers du sein

totaux incluant les patientes âgées de plus de 50 ans. Or, il est établi que l'incidence des CCIS augmente avec l'âge et en particulier après 50 ans. Aussi, les CCIS sont plus rares avant 40 ans, une étude menée en France estimait que 4% seulement des CCIS survenaient avant 40 ans (83). Il semble donc cohérent d'observer une proportion plus faible de CCIS avant 50 ans. Ceci peut s'expliquer par le fait que le dépistage par mammographie permet le diagnostic des tumeurs évoluant à bas bruit comme c'est le cas des CCIS qui sont souvent découverts lors d'une mammographie sans qu'ils n'entraînent de signe clinique.

Si le dépistage débutait à partir de 40 ans, nous observerions une plus grande proportion de CCIS. Cependant, le bénéfice de diagnostiquer plus tôt ce type de cancers reste controversé. En effet, ce type de tumeurs évoluant souvent sur des dizaines d'années, une prise en charge précoce ne réduirait pas la mortalité et pourrait entraîner un risque de surtraitement.

La proportion des autres types histologiques de cancers infiltrants était celle retrouvée en population générale, c'est-à-dire d'environ 5% (84).

Concernant le grade histopronostique, le plus fréquent correspondait au grade II (50%) suivi par le grade III (24%) et le grade I (17%). Nous avons retrouvé des résultats similaires dans l'étude publiée par C. J. Fisher et al concernant les patientes âgées de 40 à 49 ans (77). Dans la population générale, nous observons également que les grades les plus fréquents sont des grades élevés (grade II et grade III) (85).

Les RH étaient positifs dans 73% des cas ce qui est également équivalent aux données de la littérature puisqu'il est estimé une proportion de RH positifs de l'ordre de 75 à 85%. Ainsi, les tumeurs sont le plus souvent sensibles à l'hormonothérapie comme pour la population générale (85).

Dans la littérature, nous retrouvons souvent une proportion plus élevée de tumeurs RP négatifs que de tumeurs RO négatifs ce qui est comparable à notre étude puisque 28,5% des tumeurs n'exprimaient pas les récepteurs à la progestérone et que 19,6% des tumeurs n'exprimaient pas les récepteurs aux œstrogènes (80,81). C'est d'ailleurs cette caractéristique qui donne un argument supplémentaire pour différencier les tumeurs Luminal A des tumeurs Luminal B HER2-, qui sont de moins bon pronostic (30,31).

Dans 79% des cas, HER2 était non surexprimé dans les tumeurs. Là aussi les données sont similaires à la population générale. En effet, environ 80% des tumeurs invasives ne surexpriment pas HER2 (23).

En ce qui concerne les sous-types moléculaires, le plus fréquent dans notre étude et dans la littérature était le Luminal A. Il représentait 34,6% des tumeurs invasives dans notre population. Vingt-quatre pourcents des tumeurs étaient Luminal B HER2- alors que les tumeurs Luminal B HER2+ représentaient 13,2% des cancers. Quant aux tumeurs HER2 like qui concernait 5,6% des patientes, elles représentaient les tumeurs les moins fréquentes. Nous avons observé des proportions similaires dans l'étude menée sur 363 patientes japonaises âgées de 30 à 87 ans présentant des tumeurs invasives : 30,6% de luminal A, 26,2% de luminal B HER2-, 19,0% de luminal B HER2+, 11,3% de tumeurs HER2 like, et 12,9% de triple négatif (80). Cependant dans notre étude nous avons retrouvé une proportion plus faible de tumeurs HER2 like (5,6%) en comparaison aux données issues d'études étrangères (environ 15%) qui comptaient l'ensemble des patientes présentant un cancer du sein quel que soit leurs âges (87,88,89). De grandes études épidémiologiques françaises sont en cours pour préciser l'épidémiologie de ces sous-types moléculaires (85). Aucune donnée de la littérature n'a pu apporter de réponse quant à la proportion des tumeurs HER2 like dans la population de patientes âgées de 40 à 49 ans. À noter que la proportion des tumeurs HER2 like est plus élevée avant 40 ans (91,92).

La proportion de tumeurs triples négatives était de 13,5% dans notre étude ce qui est similaire aux données issues de la littérature chez les patientes de plus de 50 ans. Il y a une évolution inversement proportionnelle entre le taux de tumeurs triples négatives et l'âge. Ainsi, nous constatons un taux plus élevé de tumeurs triples négatives chez les patientes jeunes en particulier avant 40 ans (91,92).

Dans 28% des cas une atteinte ganglionnaire a été mise en évidence. Dans la littérature l'atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 15 à 25% des cancers infiltrants dans la population générale (93). Ainsi, nous retrouvons une proportion un peu plus élevée dans notre étude.

Sur la période 2017/2018, 22% des cancers diagnostiqués dans le cadre du dépistage organisé présentaient un envahissement ganglionnaire associé. Cela suggère que chez les moins de 50 ans, il existe une atteinte ganglionnaire légèrement plus importante.

L'atteinte métastatique concernait 5,9% de notre population. Dans la littérature, 3 à 6% des cancers invasifs sont d'emblée métastatique au moment du diagnostic. Parmi les patientes âgées de 40 à 49 ans, sur la période 2009-2012, 5,2% présentaient une forme métastatique

d'emblée d'après le réseau FRANCIM (réseau français des registres des cancers) (94). Ainsi, notre proportion de patientes métastatiques est comparable à la population générale ce qui représente un nombre faible mais non négligeable de patientes.

Au sein de la cohorte, 14% des patientes ont bénéficié d'une CTNA. Initialement, la CTNA était réalisée pour les tumeurs localement avancées inopérables d'emblée et les cancers inflammatoires et permettait d'augmenter les possibilités de traitement chirurgical conservateur améliorant le résultat esthétique (95). L'indication de la CTNA s'est élargie aux tumeurs agressives même à des stades précoces afin d'améliorer le pronostic de ses patientes. Dans la littérature, nous observons une proportion plus élevée de CTNA chez les patientes de moins de 50 ans avec une efficacité plus élevée dans cette population (96) bien qu'il soit difficile de retrouver des pourcentages illustrant cette observation. Cela peut s'expliquer essentiellement par le fait que les patientes sont jeunes nécessitant de privilégier un traitement conservateur mais aussi par le fait que les patientes présentent des tumeurs plus agressives. L'élargissement de la CTNA aux tumeurs agressives étant un phénomène nouveau, cela ne devrait que très peu impacter nos résultats.

Au total, 68% des patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur. Dans la littérature, environ 70% des patientes prises en charge pour un cancer du sein ont bénéficié d'un tel traitement (97,98).

Vingt-sept pourcents des patientes ont bénéficié d'une mastectomie totale avec ou sans reconstruction mammaire. Parmi ces patientes sont incluses celles ayant bénéficié d'une reprise chirurgicale radicale pour des marges non saines. Ce taux est similaire à celui retrouvé dans la littérature puisque le taux de mastectomie totale en France, stable depuis quelques années, est de l'ordre de 30% (99).

Trente-trois pourcents des patientes ont bénéficié d'un CA, soit d'emblée, soit secondairement et 55% de l'exérèse du GS ce qui n'est pas négligeable. Depuis une dizaine d'années, l'exérèse du GS s'est élargie et nous observons une diminution des taux de CA. En effet, la réalisation d'un CA n'est désormais pas systématique en cas d'envahissement du GS sous réserve de respecter certains critères. C'est l'essai ACOSOG-Z0011 qui a conduit à cette désescalade chirurgicale et qui a permis de réduire la morbidité engendrée par la réalisation d'un CA. Cette même étude a démontré que le CA n'a pas d'impact thérapeutique en termes de survie globale et locorégionale à 10 ans (100).

Ainsi, nous observons un taux de CA important dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par le fait que notre étude inclut des patientes prises en charge depuis 2011 soit avant la publication de l'essai et sa mise en pratique. D'autre part, ces pourcentages peuvent s'expliquer par l'atteinte ganglionnaire. En effet, comme expliqué précédemment, dans le cadre de notre étude nous avons observé que l'atteinte ganglionnaire était légèrement plus élevée comparativement à la population générale.

Quatre-vingt-six pourcents des patientes ont bénéficié d'une RT adjuvante ce qui correspond aux données de la littérature qui estime qu'environ 80% des patientes bénéficient d'une RT adjuvante (101).

Des méta analyses, ont établi que les patientes de moins de 50 ans bénéficient davantage de CT adjuvante compte tenu, d'une part, de leur âge mais également des caractéristiques tumorales rendant l'efficacité de la CT supérieure avant 50 ans (102). Ainsi, dans notre population, 51,9% des patientes ont bénéficié d'une CT adjuvante. D'ailleurs, dans une étude publiée en 2011, concernant des patientes prises en charge pour un cancer du sein en 2004 en Aquitaine, quel que soit leur âge, 72,4% des patientes âgées de 50 ans et moins ont bénéficié d'une CT adjuvante contre 31,9 % des patientes de plus de 50 ans (101). Nous retrouvons une part plus faible dans notre étude car tous les types de cancers ont été pris en compte notamment les CCIS tandis que dans l'étude précédemment citée seuls les cancers infiltrants ont été pris en compte. De plus, cela s'explique également par le fait que l'étude inclut des patientes de moins de 40 ans, population qui bénéficie le plus d'une CT adjuvante (102).

Dans notre cohorte, 66,9% des patientes ont bénéficié d'une HT adjuvante. Dans l'étude française précédemment citée, 75,8 % des patientes prises en charge pour un cancer infiltrant ont bénéficié d'une HT adjuvante : 73,3 % des patientes de 50 ans et moins et 76,5 % des patientes de plus de 50 ans. Même si notre étude inclue l'effectif total des cancers, notre donnée concernant l'HT adjuvante est proche de celle observée chez les patientes de moins de 50 ans de l'étude.

D'ailleurs, pour les patientes de moins de 50 ans non ménopausées le traitement de choix était classiquement le tamoxifène. Pour les patientes ménopausées, l'hormonothérapie de référence était un anti-aromatase (103).

Une récente étude américaine a montré qu'il existait une supériorité de l'association entre un agoniste de la LHRH et un anti-aromatase par rapport au tamoxifène chez les femmes non ménopausées concernant le risque de récurrence ce qui devrait conduire à un changement progressif des pratiques (104).

L'atteinte multifocale/multicentrique a été retrouvée dans 12% de notre population. L'incidence des tumeurs multifocales/multicentriques varie entre 6 et 60% dans la littérature (105,106,107).

Une étude française réalisée à l'hôpital Tenon incluant 1458 patientes ayant un cancer du sein invasif entre 2001 et 2008 constatait 16% de tumeurs multifocales (108).

Une étude brésilienne publiée en 2020 retrouvait une atteinte multifocale/multicentrique chez 64% des patientes de plus de 50 ans et seulement 29% chez les moins de 50 ans (105).

Ces données suggèrent qu'avant 50 ans, les atteintes multifocales/multicentriques sont moins fréquentes. Les caractéristiques clinico-histopathologiques et pronostiques de ces cancers ne sont pas encore bien établies dans la littérature.

Dans le cadre de notre étude, nous observons que 2.3% des cancers du sein sont bilatéraux. Nous retrouvons un taux similaire dans l'étude réalisée à l'hôpital Tenon (1,5-3,5%) qui demeure aussi faible (109).

Comparaison des groupes “Manifestations cliniques” et “Dépistage systématique”

Caractéristiques épidémiologiques

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe “manifestations cliniques” et le groupe “dépistage systématique” concernant l'âge au diagnostic. En effet, les tumeurs diagnostiquées à la suite d'une mammographie de dépistage systématique ne sont pas découvertes plus tôt.

Il en est de même pour l'IMC, l'allaitement artificiel et le tabagisme qui sont classiquement établis comme étant des facteurs de risque de cancer du sein.

Caractéristiques histopathologiques

Concernant les caractéristiques histopathologiques, nous observons des différences statistiquement significatives entre les deux groupes en ce qui concerne l'extension tumorale, les types histologiques, les sous-types moléculaires, l'expression des récepteurs hormonaux, le grade SBR, le Ki67, le type de chirurgie, la CT adjuvante et l'HT adjuvante.

Pour toutes ces données, nous observons, de manière systématique, plus de facteurs de mauvais pronostic au sein du groupe “manifestations cliniques”.

Tout d’abord, les tumeurs étaient plus évoluées au diagnostic dans le groupe “manifestations cliniques”. En effet, il y avait davantage de tumeurs de grandes tailles, d’atteintes ganglionnaires et de métastases dans le groupe “manifestations cliniques”. Cela semble cohérent puisqu’il est classiquement établi que le dépistage permet de découvrir des tumeurs à un stade infraclinique. Une autre raison pouvant expliquer que les tumeurs soient de plus grandes tailles serait que dans notre population présentant des signes cliniques, les tumeurs sont plus agressives et évoluent donc plus rapidement. Malheureusement, le délai entre le moment où la masse est palpée et le moment où le diagnostic est confirmé n’a pu être établi dans notre étude compte tenu de données manquantes.

Notre étude comprend un biais de sélection en incluant des patientes ayant présenté des signes généraux qui ont conduit à découvrir une métastase d’un cancer du sein d’où une augmentation du taux de dissémination tumorale dans le groupe “manifestations cliniques”.

Il y avait aussi plus de CCIS dans le groupe « dépistage systématique » (26,4%) que dans le groupe “manifestations cliniques” (1,8%). Les données de la HAS font état de 14% de CCIS dans le cadre du programme de dépistage organisé.

Cela suggère que le dépistage avant 50 ans entraîne la découverte d’un plus grand nombre de CCIS. D’après la littérature, seuls 15 à 45% des CCIS évolueraient vers une forme infiltrante. Cette évolution serait lente et surviendrait sur une dizaine d’années (17). L’intérêt de les prendre en charge précocement reste donc limité, d’autant plus que c’est un type de tumeur de très bon pronostic. Leur dépistage plus précoce peut donc être responsable d’un surdiagnostic préjudiciable (biopsie, chirurgie, radiothérapie...).

Concernant les CINS (ou CCI), ils représentaient 85% des cancers dans le groupe “manifestations cliniques” et 61% dans le groupe “dépistage systématique”. Cela reste donc, dans les deux groupes, le principal type histologique des cancers du sein. Enfin, il y avait statistiquement plus de CLI dans le groupe dépisté.

Les tumeurs Luminal A étaient plus fréquentes dans le groupe dépisté (48%) que dans le groupe présentant des signes cliniques (28%). Dans la population générale, la proportion de Luminal A est de 40 à 50%. Le groupe Luminal B HER2- était le sous-type le plus fréquent dans le groupe “manifestations cliniques”.

À noter que les sous-types de moins bons pronostics comme les tumeurs luminal B HER2+, HER2 like et triples négatives étaient plus fréquents dans le groupe “manifestations cliniques”.

On observe également qu’il y avait plus de grade élevé (II et III), de tumeurs avec un Ki67 élevé dans le groupe “manifestations cliniques”. Le grade I était plus fréquent dans le groupe « dépistage systématique » et les tumeurs exprimant les RH sont plus fréquentes dans ce groupe.

Cela confirme que le dépistage permet de trouver des tumeurs moins agressives et de meilleur pronostic. C’est le cas à la fois pour les cancers infiltrants et les CCIS.

Il y avait plus de chirurgies invasives dans le groupe “manifestations cliniques”. Cela suggère que le dépistage permet de réaliser moins de traitements invasifs car les tumeurs sont découvertes à un stade plus précoce.

De même, les patientes présentant des signes cliniques sont plus traitées par chimiothérapie adjuvante. Ceci s’explique par le fait qu’il y a plus de tumeurs agressives dans le groupe “manifestations cliniques” compte tenu des caractéristiques histopathologiques précédemment décrites.

En revanche, il n’y avait pas de différence statistiquement significative concernant le statut HER2 et la RT adjuvante. Dans plus de 50% des cas, les tumeurs ne surexprimaient pas HER2 aussi bien dans le groupe dépisté que dans le groupe présentant des signes cliniques. L’absence de différence statistique significative au sujet de la RT adjuvante peut s’expliquer par le fait qu’il s’agit du traitement à la fois des CCIS et des cancers infiltrants.

Analyse de survie

Concernant la survie globale de notre population, elle était de 95,6% à 5 ans. Ainsi, nous constatons une meilleure survie dans notre population comparativement aux données de l’INCa concernant la population générale. Dans la population générale, la survie nette standardisée à 5 ans est de 88% tous stades confondus (10). Concernant la population des patientes de 40-50 ans, il est retrouvé une survie nette standardisée à 5 ans de 93-94% (10).

Lorsque nous comparons la survie à 5 ans des patientes présentant des signes cliniques et celles ayant bénéficié d’un dépistage systématique, il n’a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Les patientes prises en charge entre 2017

et 2021 ont été exclues de cette analyse de survie réduisant ainsi notre population. Ce biais de sélection peut expliquer une partie de l'absence de différence significative observée.

Toutefois, une évaluation prospective à 10 ans pourrait être plus pertinente pour mieux évaluer la survie entre les deux groupes.

Dans le rapport de la HAS de 2013 concernant une éventuelle extension du programme de dépistage organisé du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans, l'efficacité de ce programme sur la mortalité spécifique n'était pas prouvée par des études robustes dans cette tranche d'âge. De plus, la réduction de la mortalité spécifique était inférieure à celle observée chez les femmes de plus de 50 ans. Les effets délétères étaient majorés dans cette population bien que les études étaient de faible niveau de preuve. Enfin, l'intérêt économique collectif de l'extension du programme aux femmes âgées de 40 à 49 ans n'était pas suffisamment évaluable (4).

Cependant, une récente étude prospective anglaise de 2020 concluait qu'un dépistage entre 40 et 48 ans par mammographie annuelle a montré une réduction significative du risque de mortalité par cancer du sein dans les 10 premières années de suivi. Cette même étude n'a pas retrouvé plus de surdiagnostic que celui retrouvé dans le cadre du dépistage organisé après 50 ans (110).

Limites de l'étude

Les limites de notre étude sont, d'une part, le caractère rétrospectif de celle-ci. En effet, il semble difficile de réaliser une étude prospective en randomisant des patientes dans un groupe dépistage et un groupe surveillance clinique. Cela nécessiterait un suivi sur une dizaine voire une vingtaine d'années, d'inclure une population importante et cela soulèverait des critiques d'un point de vue éthique. D'autre part, du fait du caractère monocentrique et d'un effectif limité de notre population, les résultats statistiques sont difficilement extrapolables à la population générale.

Aussi notre recueil n'étant pas issu du registre des cancers, notre étude perd en exhaustivité.

Par ailleurs, du fait de nombreuses données manquantes, il n'a pas pu être établi de lien entre l'antécédent de mammographie et la date d'apparition du cancer découvert sur des signes cliniques. De la même façon, la date de la première mammographie réalisée étant manquante

pour de nombreuses patientes, le délai entre la première mammographie et la date du diagnostic n'a pas pu être établi.

Perspectives

Le cancer du sein reste une maladie complexe et hétérogène mêlant la génétique et les habitudes de vie, ce qui rend difficile l'évaluation du risque de ce cancer.

Débuter le dépistage du cancer du sein à partir de 40 ans n'est pas une chose aisée.

Une attitude plus adaptée serait d'affiner le dépistage en fonction des caractéristiques de la patiente, de ses antécédents, de ses habitudes de vie. Mais, l'utilisation des modèles de calcul du risque global du cancer du sein n'est pas recommandée en pratique courante car aucun modèle n'est suffisamment validé du fait d'un nombre important de combinaisons possibles de facteurs de risque dans les études épidémiologiques.

Une étude nommée « MyPeBS » (My Personal Breast Screening) développée à l'échelle européenne et incluant des patientes européennes, américaines et israéliennes est en cours. Il s'agit d'une étude prospective contrôlée randomisée qui évalue une nouvelle stratégie de dépistage du cancer du sein. L'étude a pour but de comparer une stratégie de dépistage personnalisée en fonction du risque individuel de chaque femme volontaire âgées de 40 à 70 ans au dépistage organisé et de savoir si cette stratégie serait au moins aussi efficace que le dépistage organisé actuellement en vigueur. Une étude médico-économique y est associée (111).

CONCLUSION

Le dépistage organisé par mammographie est la méthode la plus efficace pour détecter la maladie à un stade précoce et réduire la mortalité. Le bénéfice de la mammographie de dépistage pour les femmes de plus de 50 ans est incontestable et largement accepté depuis de nombreuses années. En ce qui concerne celles de moins de 50 ans, les données actuelles tendent à encourager ce dépistage bien que les études soient de niveau de preuve plus faible. Notre étude a souligné qu'un bon nombre de caractéristiques du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans étaient similaires à la population des patientes de plus de 50 ans. La proportion de patientes présentant des critères histopronostiques péjoratifs affectait plus souvent les patientes chez qui le diagnostic avait été établi à la suite de signes cliniques et cela de manière significative.

Cependant, notre étude n'a pas retrouvé de différence statistique concernant la mortalité à 5 ans entre le groupe "manifestations cliniques" et le groupe "dépistage systématique".

Récemment, la commission européenne a émis des recommandations concernant le dépistage du cancer du sein. Elle recommande d'agir sur les facteurs de risque du cancer du sein comme le tabac par exemple. Elle préconise aussi d'élargir le dépistage organisé du cancer du sein aux patientes âgées de 45 à 74 ans (112). Ce nouveau dépistage consisterait à réaliser une mammographie tous les 2-3 ans et en cas de seins denses d'opter pour une IRM mammaire (112).

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM

Catégorie	Critère
Tx	Tumeur primaire non évaluable
T0	Pas de tumeur
Tis	CCIS
Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion sous-jacente
T1	Tumeur ≤ 20 mm
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm
T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule de perméation
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinome inflammatoire
cNx	Évaluation ganglionnaire non réalisable
cN0	Absence de métastase ganglionnaire
cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN1mi	Micrométastase
cN2	
cN2a	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3	
cN3a	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux
cN3b	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire
cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

Annexe 2 : Stade TNM

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0-1	N1mi	M0
IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIB	T4	N0-2	M0
IIIC	Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 3 : Score Eisinger

Calcul du score d'Eisinger		Résultats
Mutation BRCA ½ identifiée dans la famille	5	Score ≥ 3 : - Indication à une consultation d'oncogénétique
Cancer du sein chez un femme < 30 ans	4	
Cancer du sein chez un femme entre 30 et 39 ans	3	
Cancer du sein chez un femme entre 40 et 49 ans	2	Score < 3 : - Pas d'indication à une consultation d'oncogénétique - Dépistage organisé si > 50 ans
Cancer du sein chez un femme entre 50 et 70 ans	1	
Cancer du sein chez un homme	4	
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4	

BIBLIOGRAPHIE

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur : <http://gco.iarc.fr/today/home>.
2. HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Mars 2014.
3. Sigurdsson K, Ólafsdóttir EJ. Population-based service mammography screening: the Icelandic experience. *Breast Cancer Targets Ther.* 9 mai 2013;5:17-25.
4. HAS. Dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans et de 70 à 79 ans en France - Note de cadrage. Octobre 2012. [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650212/fr/depistage-du-cancer-du-sein-chez-les-femmes-de-40-a-49-ans-et-de-70-a-79-ans-en-france-note-de-cadrage.
5. OMS. Chiffres du cancer du sein dans le Monde [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
7. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* oct 2015;24(10):1495-506.
8. INCa. Panorama des cancers en France. 2022.[Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>.
9. INCa. Les chiffres du cancer en France, Les données, 2018 [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequets/Cancer-du-sein>.
10. Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>.
11. Santé Publique France. Cancer du sein [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>.

12. OMS. Classification of Tumours of the Breast, 4th edition. IARC, Lyon, 2012
Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (eds.). WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. IARC, Lyon, 2012. 8-10 p.
13. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. janv 2020;27(1):27 –35.
14. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they ? *Mol Oncol*. juin 2010;4(3):192 208.
15. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in Incidence Rates of Invasive Lobular and Ductal Breast Carcinoma. *JAMA*. 19 mars 2003;289(11):1421 4.
16. INCa. Prise en charge du carcinome canalaire in situ : Questions d’actualité, [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Prise-en-charge-du-carcinome-canalaire-in-situ-Questions-d-actualite-Rapport-integral>.
17. Cutuli B. [Ductal carcinoma in situ in 2019: Diagnosis, treatment, prognosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2019;48(10):1112 22.
18. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat*. mai 2006;97(2):135 44.
19. Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;3.
20. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. nov 1991;19(5):403 10.
21. Uray IP, Brown PH. Chemoprevention of hormone receptor-negative breast cancer: new approaches needed. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2011;188:147 62.
22. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.6529>.
23. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748.
24. Gutierrez C, Schiff R. HER 2: Biology, Detection, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med*. janv 2011;135(1):55 62.

25. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. *Ann Pathol.* 1 nov 2021;41(6):507-20.
26. Lombardi A, Lazzeroni R, Bersigotti L, Vitale V, Amanti C. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. *Breast Cancer Dove Med Press.* 2021;13:213-7.
27. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 août 2000;406(6797):747-52.
28. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 juillet 2003;100(14):8418-23.
29. Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, et al. Trends in molecular subtypes of breast cancer: description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer.* 7 févr 2018;18:161.
30. Mathieu MC. Les sous-types moléculaires des cancers du sein. *La lettre du sénologue.* Décembre 2007; 38:33-34.
31. Guedj M, Marisa L, de Reynies A, Orsetti B, Schiappa R, Bibeau F, et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer. *Oncogene.* 1 mars 2012;31(9):1196-206.
32. HAS. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Dépistage et prévention du cancer du sein. Février 2015. [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf.
33. Coleman C. Early Detection and Screening for Breast Cancer. *Semin Oncol Nurs.* Mai 2017;33(2):141-55.
34. Smith RA. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening. *Breast Cancer Res.* 2003;5(4):216-7.
35. INCa. Dépistage des cancers du sein : les réponses à vos questions - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions>.
36. Assistant Professor, Department of Radiodiagnosis, MOSC Medical College, Kolenchery, Kerala, Kurien DNA. Efficacy of Mammography in Detecting Breast Masses Using Histopathology as Gold Standard. *J Med Sci Clin Res.* 8 avril 2017;05(04):20080-4.
37. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the Performance of Screening

Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology*. oct 2002;225(1):165-75.

38. Boyd NF, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Chiarelli A. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2007;10.

39. HAS. Le point sur la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3115563/fr/le-point-sur-la-tomosynthese-dans-le-depistage-du-cancer-du-sein.

40. INCa. Synthèse - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque - Ref: RECOBRCASYNTH17 [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>.

41. Frikha N, Chlif M. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2021;205(5):519-27.

42. Baldi, I., Bard, D., Barouki, R., Benhamou, S., Bénichou, J., Bernier, M. O., et al. (2008). Cancer et environnement : expertise collective (No 978-2-868-3). Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 595-641.

43. Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard. Cancer du sein et facteurs de risque, Cancer Environnement [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-sein/>.

44. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 23 oct 2012;107(9):1608 17.

45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl*. 22 juin 1996;347(9017):1713 27.

46. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17 juillet 2002;288(3):321 33.

47. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. juin 2015;44(3):801 9.

48. A. Fournier, M. Touillaud, F. Clavel-Chapelon. Facteurs de risque de cancer du sein. 30^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), La Baule, 2008. Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité ?), Nov 2008, La Baule, France. pp.80-84.
49. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000460656/>.
50. Santé Publique France. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2020-2021 et évolution depuis 2005 [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2020-2021-et-evolution-depuis-2005>.
51. Santé Publique France. Dépistage du cancer du sein : quelle participation des femmes en 2021 ? 13 juillet 2022. [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/depistage-du-cancer-du-sein-quelle-participation-des-femmes-en-2021>.
52. INCa. Dépistage du cancer du sein - Le programme de dépistage organisé des cancers du sein. Août 2022. [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>.
53. NHS. When you'll be invited for breast screening and who should go [Internet]. nhs.uk. 2021 [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/breast-screening-mammogram/when-youll-be-invited-and-who-should-go/>.
54. Advisory Committee on Breast Cancer Screening. Screening for breast cancer in England: past and future. J Med Screen. 2006;13(2):59-61.
55. Williams J, Garvican L, Tosteson ANA, Goodman DC, Onega T. Breast cancer screening in England and the United States: a comparison of provision and utilisation. Int J Public Health. déc 2015;60(8):881-90.
56. Jin J. Breast Cancer Screening Guidelines in the United States. JAMA. 20 oct 2015;314(15):1658.
57. HAS. Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? - questions / réponses. Mai 2014. [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741602/fr/cancer-du-sein-quel-depistage-selon-vos-facteurs-de-risque-questions-/-reponses.
58. Société Canadienne du Cancer. Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/find-cancer-early/get-screened-for-breast-cancer>.
59. National Institute for Public Health and the Environment. Breast Cancer Screening Programme. RIVM [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.rivm.nl/en/breast-cancer-screening-programme>.
60. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Dépistage du cancer du sein sur mesure en fonction du risque. KCE [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur:

<https://kce.fgov.be/fr/a-propos-de-nous/communique-de-presse/depistage-du-cancer-du-sein-sur-mesure-en-fonction-du-risque>.

61. Ministero della Salute. Preventive healthcare measures [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=english&id=5442&area=Lea&menu=prevLea>.
62. InformedHealth.org The breast cancer screening program in Germany [Internet]. InformedHealth.org [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2018 [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361021/>
63. M. Telle-Lamberton. Données épidémiologiques sur le cancer du sein radio-induit, Volume 1246, Issue 4, 08/2008, Pages 233-296, ISSN 0398-7620.
64. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 22 nov 2012;367(21):1998-2005.
65. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 11 juin 2013;108(11):2205-40.
66. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:57-66.
67. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess Winch Engl*. mars 2013;17(13):1-170, v-vi.
68. Smith RA. Expert Group: IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol.7: Breast Cancer Screening. Lyon, France: IARC; 2002. 248pp. *Breast Cancer Res*. 1 août 2003;5(4):216.
69. Desplan JM. Fréquence et caractérisation des tumeurs palpables au diagnostic du cancer du sein chez les patientes âgées de 50 à 74 ans : étude rétrospective à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2017.
70. Dufrois PE. Etude descriptive des circonstances diagnostiques du cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans et place de l'autopalpation mammaire dans cette population [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France: Université de Bordeaux. 2018.
71. Dubard-Gault M. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010 [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France: Université Bordeaux. 2013.
72. Kadaoui N, Guay M, Baron G, St-Cerny J, Lemaire J. Breast cancer screening practices for women aged 35 to 49 and 70 and older. *Can Fam Physician*. janv 2012;58(1):e47-53.
73. Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM, Protsenko SA, Kharikova RS, Seleznev IK, et al. [Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer. *Vopr Onkol*. 1 janv 2003;49(4):434-41.
74. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*. 2 oct 2002;94(19):1445-57.
75. Austoker J. Breast self examination. *BMJ*. 4 janv 2003;326(7379):1-2.

76. Newcomb PA, Weiss NS, Storer BE, Scholes D, Young BE, Voigt LF. Breast Self-Examination in Relation to the Occurrence of Advanced Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 20 févr 1991;83(4):260-5.
77. INCa. Médecins généralistes et dépistage des cancers. Synthèse des résultats de l'enquête barométrique INCa/BVA, septembre 2010. Boulogne-Billancourt: INCa; 2011.
78. Smith P, Hum S, Kakzanov V, Del Giudice ME, Heisey R. Physicians' attitudes and behaviour toward screening mammography in women 40 to 49 years of age. *Can Fam Physician.* sept 2012;58(9):e508 13.
79. Amougay-Aboubeker G. Dépistage du cancer du sein selon le niveau de risque des patientes: pratiques des médecins généralistes des Hauts-de-France. [Thèse d'exercice]. Amiens, France: UPJV. 2019.
80. C. Monnin, F. Vitte, C. Gay, S. Rossier, C. Lassabe. 32. Grade histologique des cancers du sein sur pièce opératoire et biopsie – Étude comparative et analyse des marqueurs de prolifération sur biopsie. 34° *Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Paris, 2012. Acquis et limites en Sénologie*, Nov 2012, Paris, France. pp.433.
81. Santé Publique France. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum: Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim. Avril 2018. [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/stade-au-diagnostic-des-cancers-du-sein-du-colon-et-du-rectum-etude-realisee-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim>.
82. Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer.* 1997;75(4):593 6.
83. Tunon de Lara C. Carcinome canalaire in situ (CCIS) chez les femmes de moins de 40 ans : une prise en charge particulière ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 mai 2008;36(5):499-506.
84. INCa Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>.
85. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer.* 1989;64(9):1914 21.
86. Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 3 janv 2020;3(1):e1918160.
87. Yanagawa M, Ikemot K, Kawachi S, Furuya T, Yamamoto S, Oka M, et al. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Res Notes.* 25 juill 2012;5:376.
88. Nashik, Maharashtra, India, et al. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *Department of Radiation Oncology, Eur J Breast Health.* 11 mars 2020;16(1):39 43.

89. Terki. A. Statut et sous-types moléculaires en cancérologie mammaire. oncologie médicale EHUO. 2017.
90. Cortet M. Sous-types moléculaires de cancers du sein : quels enjeux pour faire évoluer le dépistage en France. *Imag Femme*. 1 mars 2021;31(1):6-12.
91. André C, Collignon J, Rorive A, Martin M, Maweja S, Lifrange E, et al. le cancer du sein chez la femme jeune. *Rev Med Liège*. :3.
92. Masson E. Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/781305/ki67chez-les-patientes-jeunes-presentant-un-cancer>.
93. Alran S, Arab W, Athanasiou A, Chebib A, Bouté V, Atallah D. Prise en charge du ganglion sentinelle : ce qui change.:7.
94. Santé publique France. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/stade-au-diagnostic-des-cancers-du-sein-du-colon-et-du-rectum-etude-realisee-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim>.
95. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
96. APMnews - Cancer du sein: les femmes très jeunes bénéficient plus d'une chimiothérapie néoadjuvante [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/232470/cancer-du-sein-les-femmes-tres-jeunes-beneficient-plus-d-une-chimiotherapie-neoadjuvante>.
97. Vlastos, G., et al. Chirurgie du cancer du sein, *Rev Med Suisse*, Vol. -7, no. 130, 2007, pp. 2389–2395.
98. Zeynep Or (Irdes), Virginie Mobillion (Upec, Irdes), Mariama Touré (Irdes), Chafi ka Mazouni (Gustave Roussy), Julia Bonastre (Gustave Roussy, Inserm-CESP) Variations des pratiques chirurgicales dans la prise en charge des cancers du sein en France Disponible : <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/226-variations-des-pratiques-chirurgicales-dans-la-prise-en-charge-des-cancers-dusein-en-france.pdf>.
99. Robert V, Doubovetzky J, Lexa A, Nicot P, Bour C. Le dépistage organisé permet-il réellement d'alléger le traitement chirurgical des cancers du sein ? *Revue Médecine*. October 2017.
100. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 sept 2017;318(10):918-26.
101. Abadie C, Chauveaux AM, Dupon C, C. P. La prise en charge du cancer du sein en Aquitaine : évolution 1999-2004. *Prat Organ Soins*. 2010;41(1):11-21.
102. Spielmann M. la lettre du sénologue. Chimiothérapie adjuvante des cancers du sein : la 5e méta-analyse d'Oxford, septembre 2000. 2001;4.
103. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 1 sep 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-387/hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>.

104. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* mars 2022;23(3):382-92.
105. Diocesano KBF. Cancer du sein multifocal/multicentrique : Profil clinique/épidémiologique et modèles immunohistochimiques parmi les foyers : Étude transversale [Internet]. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento.* 2020 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/sante/multifocale-multicentrique>.
106. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol.* 1 déc 2012;23(12):3063-9.
107. Lynch S P, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz T A, et al; Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence. *The Oncologist* 2013, 18:1167-1173.
108. Moutafoff C, Coutant C, Bezu C, Antoine M, Werkoff G, Benbara A, Uzan S, Rouzier R. Facteurs prédictifs et pronostiques des cancers du sein multifocaux, Volume 1806, Issue 7, 07/2011, Pages 405-475, ISSN 1297-9589.
109. Kheirlehid EAH, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2010;126(1):131-40.
110. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 1 sept 2020;21(9):1165-72.
111. Unicancer. MyPeBS. [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.mypebs.eu/fr/publications-fr/>.
112. Union européenne de la santé: dépistage du cancer [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_22_5562

