

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



MEMOIRE

LES FACTEURS DE LA REPRODUCTION ET LE CANCER DU SEIN : ETUDE CAS-TEMOIN

Présenté et soutenu le/..../ 2021 devant la Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie par :

Par Dr Badiara Monteiro KANE

Pour obtenir le grade de Diplôme Universitaire de sénologie

(D.I.U)

JURY

PRESIDENT: Professeur Pierre TOGO

MEMBRES: Professeur Tioukani THERA

Professeur Soumaila KEITA

DIRECTEUR: Professeur Ibrahim TEGUETE

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Sigle et abréviation

AC : Adriamycine ; Cyclophosphamide

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ACR : American College of Radiology

ADN : Acide désoxyribonucléique

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BRCA : Breast cancer antigen

CA : Cancer antigen

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CIC : Carcinome intra canalaire

CISH : Chromogenic in situ hybridization

CISH : Hybridation in situ en fluorescence

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CMF : Cyclophosphamide ; Méthotrexate ; 5 fluoro-uracile

CT : Chimiothérapie

CTC : Cellule tumorale circulante

EC : Epirubicine ; Cyclophosphamide

EGF : Epidermal growth factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

FAC : 5 fluoro-uracile ; Adriamycine ; Cyclophosphamide

FEC : 5 fluoro-uracile ; Epirubicine ; Cyclophosphamide

FGF : Fibroblast growth factor

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

FU : Fluoro-uracile

GGI : Génomique grade index

GS : Ganglion Sentinelle

Gy : Gray

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HTA : Hypertension artérielle

IL : Interleukine **IM** : Index mitotique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LHRH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

LIN : Lobular Intraepithelial neoplasia

MCA : Mastectomie plus curage axillaire

MINDACT : Microarray In Node-negative and 1 to 3positive lymph node

Disease may Avoid Chemotherapy

MS : Membre inferieur

NAG : Néo-angiogénese **OMS**:Organisation mondiale de la santé

PAM : Plaque aréolo-mamelonnaire

PDGF : Platelet-derived growth factor

PEV : Poussée évolutive

RE : Récepteurs à l'estrogène

RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteurs à la progestérone

RR : Risque relatif

SBR : Scarff ; Bloom et Richardson

SISH : silver stain hybridization in situ

SOR : Standard, Option et Recommandation

SPF : Fraction de la phase S

SPSS :Statiscal Package for Social Sciences

TGF : Transforming Growth Factor

TKI :Tyrosine-kinase inhibitor

TNF :Tumor necrosis factor

TNM :Tumor ; lymph node ; metastasis

UICC :Union Internationale Contre le Cancer **UGD** :Ulcère-gastroduodéal

VGEF : Vascular epithelial growth factor

WHI : Women's Health initiative



LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES FIGURES ET TABELLEAUX

FIGURES

Figure1 : Coupe sagittale du sein

Figure 2 : Unité terminale ducto-lobulaire

Figure 3 : division du sein en quadrant

TABLEAUX

Tableau 1 : Principales variables

Tableau 2 : Fréquence du cancer du sein selon l'éthnie

Tableau 3 : Fréquence du cancer du sein selon la parité

Tableau 4 : Répartition des patientes selon la ménarche

Tableau 5 : Répartition des patientes selon la prise d'un oestroprogestatif

Tableau6 : Répartition des patientes selon la prise ou non d'un inducteur de l'ovulation

Tableau 7 : répartition des patientes seln la parité

Tableau 8 : Répartition des patientes selon le traitement

Graphique1 : Répartition des patientes selon la classification SBR

Graphique2 : Répartition des patientes selon l'utilisation ou non d'un traitement traditionnel

Graphique 3 : Répartition des patientes selon le sein atteint

Graphique4 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

Graphique5 : Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Graphique6 : Répartition des patientes selon la classification ACR

Graphique 7 : Répartition des patientes selon l'évolution de la maladie



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations :.....	
Liste des tableaux :.....	
Liste des figures :.....	
Liste des graphiques :.....	
Introduction :.....	1-3
Objectifs :.....	4
Objectif général :.....	4
Objectifs spécifiques :.....	4
Généralités :.....	5-19
Méthodologie :.....	20
Cadre de l'étude :.....	20
Lieu d'étude :.....	21
Population d'étude :.....	24
Echantillonnage :.....	24
Critères d'inclusion :.....	24
Critères de non inclusion :.....	24
Collecte des données :.....	25
Outil de collecte :.....	25
Sources de données :.....	25
Techniques de collecte :.....	25
Variables :.....	25-27
Résultats.....	29-38
Commentaires et discussions :.....	39-41
Conclusion :.....	42
Recommandations :.....	43
Les références bibliographiques :.....	44

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme à l'échelle mondiale. Une femme sur 9 sera atteinte de cancer du sein au cours de sa vie et une femme sur 27 en mourra. Dans les pays au Sud du Sahara, où le diagnostic est tardif, le pronostic est plus sombre. Cette disparité régionale s'expliquerait par les plus faibles taux de dépistage et des diagnostics tardifs constatés dans cette partie du monde. En effet, en 2020, 86 000 femmes sur le continent sont mortes d'un cancer du sein dont la majorité en Afrique de l'Ouest et de l'Est.

Le Mali, pays d'Afrique de l'Ouest comptant 20. 243. 609 habitants en 2020 dont 50,4% sont des femmes et un indice de fécondité estimé à 5,8 enfants/femme (2018) a enregistré 2.450 cas de cancer du sein en 2020 dont 1500 décès selon le registre de cancer du pays. Les prévisions pour 2030 sont estimées à 3.420 cas. Ces prévisions à la hausse de l'incidence du cancer du sein semblent être influencées par des processus multifactoriels dont un recul de l'âge à la première grossesse, une diminution de la période d'allaitement maternel, une exposition plus fréquente et plus longue aux hormones exogènes, des déséquilibres alimentaires avec une augmentation de l'indice de masse corporelle.

Ainsi, tout comme au Mali, constate-t-on ces deux dernières décennies, une hausse de l'incidence du cancer du sein dans tous les pays du monde. Constats sous-tendus par les statistiques du Global Cancer Observatory à travers sa base de données en ligne Globocan. Selon cette source (2020), tous sexes confondus, le cancer du sein a représenté 11,7% de l'ensemble des cancers et 24,5% de l'ensemble des cancers de la femme.

La France a enregistré 58.0083 cas de cancers du sein soit 12,4% de l'ensemble des cancers. (Globocan 2020).

Aux Etats-Unis selon Globocan 2020, 253.465 nouveaux cas de cancer du sein ont été enregistrés (soit 11,1% de l'ensemble des cancers).

En Afrique : Burkina Faso (1927 nouveaux cas soit 16% des cancers), Cameroun (4.170 nouveaux cas soit 20,1%), Côte d'Ivoire (3.306 nouveaux cas soit 19,1%). Au Sénégal le cancer du sein est le deuxième cancer de la femme après celui du col de l'utérus (1817 nouveaux cas soit 16,1%).

A la lumière de ce qui précède, le cancer du sein constitue une préoccupation majeure de santé publique en raison de l'augmentation de son incidence.

Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient, selon les régions du monde, d'un facteur cinq. Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, reproductifs, hormonaux et nutritionnels intervenant dans l'étiologie de ce cancer. Certains de ces facteurs, ceux en rapport avec les modifications hormonales et les événements reproductifs de la femme ont retenu notre attention. Il s'agit des facteurs gynéco-obstétriques. Ces facteurs sont classés en facteurs hormonaux exogènes, endogènes et ceux liés à la parité et l'allaitement maternel.

Facteurs hormonaux endogènes

En effet, il est admis que le cancer du sein est un cancer hormonodépendant en relation étroite avec l'imprégnation hormonale de la femme tout au long de sa vie. La durée d'exposition aux hormones endogènes, en particuliers les œstrogènes a une influence sur le risque de survenue d'un cancer du sein. Aussi, les œstrogènes peuvent induire des dommages sur l'ADN et exercer des effets prolifératifs directs et indirects sur les cellules cancéreuses [1].

Les facteurs hormonaux endogènes liés à la hausse du risque du cancer du sein sont :

- Ménarche précoce, avant 12 ans ;
- Ménopause tardive, après 55 ans.

Par ailleurs, certains auteurs semblent retenir comme facteur de risque des cycles courts et réguliers.

Facteurs hormonaux exogènes :

- La contraception orale de longue durée [2] ;
- Le Traitement hormonal substitutif de la ménopause de 5 ans ou plus semble être lié à une augmentation du risque de cancer du sein [3, 4].

Facteurs liés à la parité et à l'allaitement maternel

- **facteurs liés à la grossesse:** le risque de cancer du sein semble baisser avec l'augmentation du nombre d'enfants, notamment lorsque la première grossesse a eu lieu avant l'âge de 25 ans et augmente en l'absence de grossesse menée à terme. Egalement, le risque est augmenté pendant 10 ans après une grossesse avec un risque relatif de 2 à 3 ans dès les trois premières années suivant une naissance.
- **allaitement :** il diminue le risque de cancer de 4,3% par année cumulée d'allaitement [5].

Après l'analyse de la revue de la littérature portant sur la question des facteurs de risque de la reproduction et cancer du sein, il ressort que dans notre pays, les auteurs ne se sont pas étendus sur ce sujet. Par contre plusieurs écrits se rapportant aux facteurs de risque existent.

A la lumière de ce qui précède, nous avons décidé d'initier dans le département de Gynéco-obstétrique du CHU Gabriel Touré une étude intitulée : Les facteurs de la reproduction et le cancer du sein : étude cas-témoin.

II. OBJECTIFS

➤ OBJECTIF GENERAL

Déterminer l'influence des facteurs de la reproduction sur la survenue des cancers du sein dans notre service.

➤ OBJECTIFS SPECIFIQUES

1. Déterminer la fréquence des cancers du sein pendant la période de l'étude
2. Déterminer le profil sociodémographique des patientes.
3. Etudier les différents facteurs de risque spécifiques de la reproduction retrouvés chez nos patientes.
4. Formuler des recommandations.

II. Généralités

1. Définition

Les cancers du sein sont des tumeurs malignes des glandes mammaires, et se définissent comme une prolifération maligne de cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules du sein appelés respectivement carcinomes canaux ou lobulaires. S'il y a une effraction de la membrane basale, séparant l'épithélium du tissu conjonctif, ces carcinomes sont dits infiltrants. Dans le cas contraire, ils sont dits carcinomes in situ ou intra canaux. Ils possèdent ou non un potentiel métastatique [6]. C'est une pathologie à évolution lente.

Les formes les plus fréquentes sont le carcinome canalaire infiltrant (CCI) : 85% et le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) : 10%. Toutefois, il existe d'autres formes rares de carcinomes infiltrants, tels que les carcinomes médullaires, les carcinomes mucineux (ou colloïde), les carcinomes tubuleux, les carcinomes apocrines et la maladie de Paget (tumeur du mamelon).

Les tumeurs malignes en dehors des carcinomes primitifs du sein sont rares, elles représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes et constituent un groupe de lésions disparates comportant les sarcomes phyllodes, les sarcomes mésoenchymateux, les angio-sarcomes et les lymphomes non hodgkiniens primitifs du sein [7,8].

2. Rappels

2.1. Rappel d'anatomique

Le sein comporte d'avant en arrière le tégument (peau), le tissu conjonctif sous-cutané renfermant la glande mammaire, puis un tissu conjonctif lâche permettant au corps mammaire de glisser en arrière sur le plan musculaire du grand pectoral (figure 1). Au niveau du mamelon, s'ouvre une dizaine de pores galactophoriques. La glande mammaire correspond à un système ramifié de canaux galactophores. En arrière du mamelon, ces galactophores se divisent en canaux de plus en plus étroits, jusqu'à l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL). L'UTDL comporte les canaux extra- et intra lobulaires qui se

terminent par les acini qui sont fonctionnels surtout pendant la grossesse et la lactation (figure 2).

D'un point de vue anatomique, on repère les lésions par quadrants (figure 3).

Figure 1 : coupe sagittale du sein

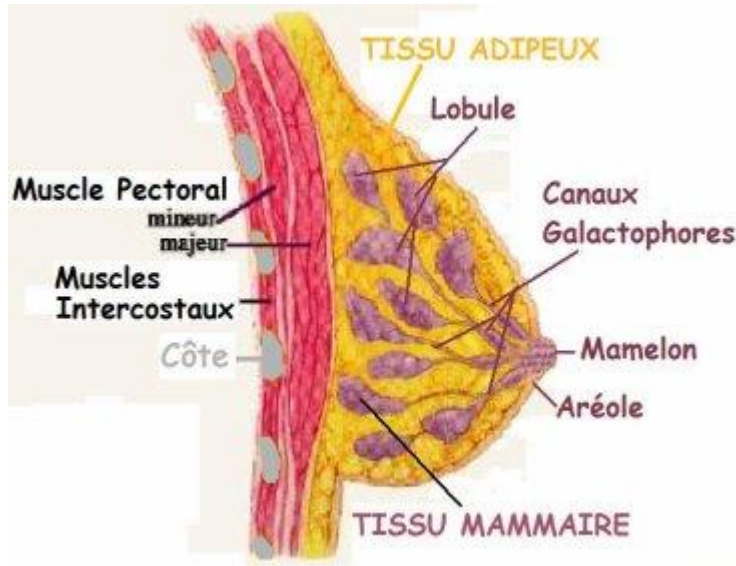
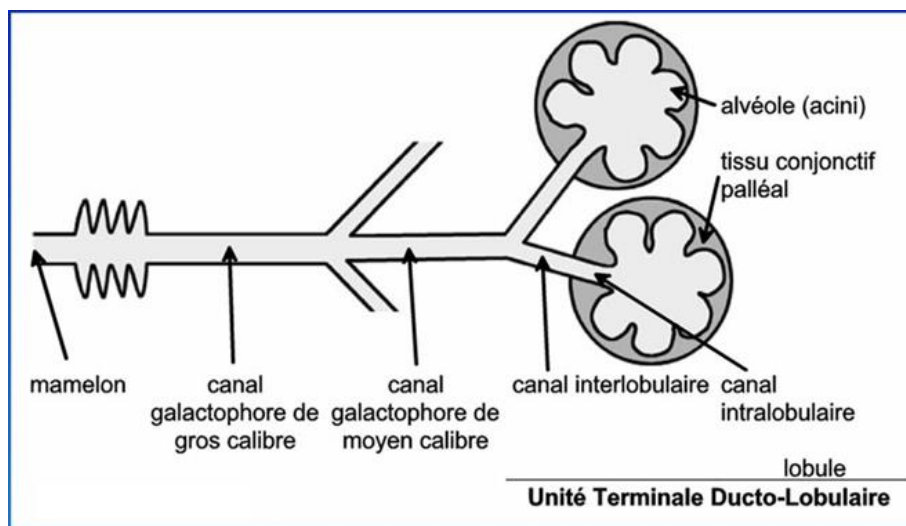


Figure 2 : Unité terminale ducto-lobulaire



Situation

Au nombre de deux, les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax de chaque côté du sternum, en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte. Cette situation varie en fonction de la forme et du type du thorax.

Forme et dimensions

La forme générale du sein féminin est variable, le plus souvent conique, arrondie, insignifiante avant la puberté ; chez la jeune fille les seins présentent une forme semi ovoïde.

A l'âge adulte, les seins acquièrent leur maturité et leur forme est grossièrement hémisphérique à conique. Sous l'influence de leur propre poids (dans la station debout) ils tendent à tomber légèrement. Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins auront tendance à la ptose et ils deviennent plus flasques (plus ou moins pendants).

Chez l'adulte en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur.

Sous l'influence de la grossesse, les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation mais le gonflement des seins s'arrête souvent vers le 4ème ou le 5ème mois, pour reprendre à la fin de la gestation.

Durant l'allaitement, les seins peuvent doubler ou même tripler de volume. Alors qu'à la ménopause le volume de la glande se réduit progressivement.

Poids et consistance Chez la jeune fille ,il peut atteindre 150 à 200g. Alors que chez la nourrice, il est de 400 à 500g pouvant atteindre 800 à 900g.

Chez la jeune fille nulligeste, les seins sont fermes et élastiques.

Sous l'influence des gestations et de l'âge, les seins deviennent mous et flasques.

Rapports et moyens de fixité

- **Rapports**

Les seins sont en rapport en avant avec le plan cutané et en arrière avec le plan musculo-facial et thoracique.

Moyens de fixités

Les moyens de fixités du sein ont essentiellement le ligament suspenseur du sein

Configuration externe :

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

+ Zone périphérique :

Elle est lisse, souple et douce au toucher.

+ Zone moyenne :

C'est l'aréole, elle est pigmentée, circulaire de 35 à 50mm de diamètre. Son aspect est tendu granuleux par des volumineuses glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI). Les glandes deviennent plus volumineuses autour de la grossesse et prennent le nom de tubercules de MONTGOMERY.

+ Zone centrale :

C'est le mamelon. Il occupe le centre de l'aréole, sa pigmentation est identique à celle de l'aréole. Les canaux galactophores y débouchent par des orifices (2 à 20 orifices).

Configuration interne :

Une coupe sagittale passant par le mamelon permet de reconnaître de la superficie vers la profondeur : l'enveloppe cutanée, le corps mammaire et la couche cellulo-adipeuse dite rétro mammaire.

+ Enveloppe cutanée :

On reconnaît trois zones suscitées.

La zone périphérique : le tissu cellulo-graisseux pré-mammaire occupe ce plan.

La zone moyenne aréolaire : la peau de l'aréole est fine et mobile, doublée du muscle aréolaire (muscle peaucier).

- ✓ **La zone centrale ou mamelon** : son axe est occupé par les canaux galactophores entourés de fibres conjonctives élastiques et de fibres musculaires lisses.

✚ Corps mammaire ou glande mammaire :

Il est enveloppé par un émince lame de tissu conjonctif : la capsule.

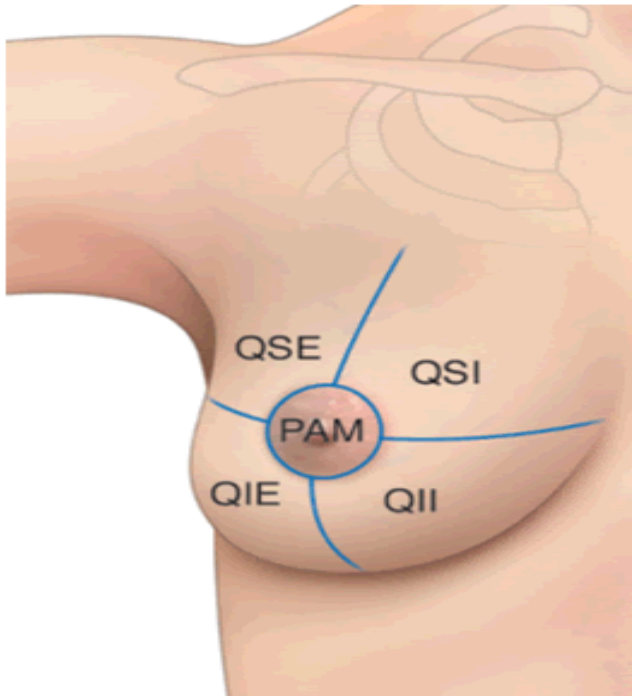


Figure 3 : Division du sein en quadrants

2.2. Rappel histologique

Les canaux et les acini ont deux couches cellulaires (interne et externe) délimitées en dehors par une membrane basale. La couche externe renferme des cellules myoépithéliales (contractiles). La couche interne est faite de cellules épithéliales mucosécrétantes. Le tissu conjonctif renferme des vaisseaux sanguins lymphatiques et du collagène.

2. Fréquence, épidémiologie

C'est le plus fréquent des cancers de la femme (une femme sur dix est concernée) :

- 45 000 nouveaux cas par an en France ;
- Guérison dans 80 % des cas ;
- Cancer touchant le plus souvent la femme entre 45 et 65 ans.

3. Types histologiques

Les cancers du sein sont quasiment toujours des adénocarcinomes.

Il faut toujours préciser le sous-type histologique d'adénocarcinome (valeur pronostique) et le grade histopronostique.

3.1. Principaux types histologiques d'adénocarcinomes

- Carcinome canalaire infiltrant (le plus fréquent) (figure 3).
- Carcinome lobulaire infiltrant (figure 4).
- Autres types : les carcinomes tubuleux, mucineux, micropapillaires, adénoïdes kystiques...

Il existe d'autres tumeurs que les adénocarcinomes primitifs, mais elles sont très rares (lymphome, sarcome, métastase mammaire).

3.2. Grades histopronostiques

Il existe deux grades histopronostiques : le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) ou le grade Elston et Ellis (EE).

Ils comprennent trois grades I, II ou III, obtenus par l'addition de trois critères : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses.

Les trois critères sont cotés de 1 à 3.

La définition des grades est la même pour le SBR et l'EE :

- Score total de 3, 4 ou 5 : grade I ;
- Score total de 6 ou 7 : grade II ;
- Score total de 8 ou plus : grade III.

La comparaison des grades (tableau 1) est donnée à titre indicatif.

Tableau 1 : Comparaison des grades histopronostiques EE et SBR

Le marqueur de prolifération Ki67 en immunohistochimie est également souvent utilisé en complément du compte des mitoses. Il marque les cellules en cycle.

Le grade Elston et Ellis est actuellement recommandé en Europe.

4. Lésions avec augmentation du risque relatif de cancer du sein

Les lésions bénignes élémentaires du sein constituent un ensemble hétérogène de lésions comprenant :

- Les papillomes : prolifération épithéliale d'architecture papillaire dans un canal ;
- Les adénofibromes : prolifération conjonctivo-épithéliale du tissu palléal dans l'UDTL ;
- Les lésions inflammatoires (mastites) : inflammation du tissu palléal ;
- La mastose fibrokystique : voir définition ci-après.

La mastose fibrokystique du sein est une maladie fréquente chez des patientes en péri-ménopause, révélée par des anomalies radiologiques. À l'histologie, la mastose fibrokystique correspond à des modifications épithéliales et du tissu conjonctif, associant classiquement quatre éléments :

- Des kystes (dilatation de canaux galactophores) ;
- Une hyperplasie épithéliale canalaire ;
- Une adénome (prolifération du nombre de lobules) ;
- Des cicatrices radiaires (lésion stellaire à centre fibreux).

Certaines de ces lésions comportent un risque relatif (RR) augmenté de développer un cancer du sein, et constituent un environnement dans le tissu mammaire pouvant favoriser l'évolution vers une lésion cancéreuse. Jusqu'à ce jour, aucune voie continue de carcinogénèse n'est formellement établie dans le cancer du sein entre ces lésions bénignes et l'apparition d'un cancer.

Les lésions avec augmentation du RR de cancer sont principalement :

● l'hyperplasie épithéliale de type canalaire. Elle se définit avec OU sans atypie. L'hyperplasie épithéliale canalaire atypique (HCA) est considérée

comme une lésion proche du carcinome in situ sans en présenter l'ensemble des caractéristiques. Le risque relatif attribué à l'HCA serait de développer un cancer du sein multiplié par 5) ;

- Le carcinome in situ de type canalaire (CCIS). C'est une maladie locale, sans rupture de la membrane basale. Le CCIS peut évoluer vers un cancer infiltrant. Il est souvent révélé par la présence de micro calcifications.

En cas de CCIS, il faut également préciser la morphologie des noyaux (grade nucléaire de Holland), la présence de nécrose intra lésionnelle ou les micro calcifications. La présence de nécrose souvent mêlée aux micro calcifications augmente le risque de cancer infiltrant.

Le risque relatif attribué au CCIS serait de l'ordre de 8 à 10 ;

- Le néoplasie lobulaire in situ (LIN). Elle constitue une lésion proliférative in situ lobulaire. En fonction de leur importance et de l'aspect des cellules, on les classe en LIN1 également appelée hyperplasie lobulaire atypique, LIN2 ou LIN3 (ou carcinome lobulaire in situ/CLIS).

Le risque relatif de développer un cancer serait assez faible (RR de l'ordre de 2)

5. Diagnostic de cancer du sein ou des lésions du tissu palléal

Les lésions mammaires peuvent être dépistées ou cliniques.

En France, il existe un dépistage national du cancer du sein par mammographie remboursé par la Sécurité sociale. Une mammographie est proposée tous les deux ans à toutes les femmes à partir de 50 ans (double incidence radiographique, double lecture radiologique).

En fonction de la situation de découverte des lésions (nodule palpable, micro calcifications ou images stellaires lors de la mammographie), différentes conduites diagnostiques sont possibles (figure 5).

Lorsque qu'un nodule est palpable et/ou devant une image stellaire à la mammographie et à l'échographie, on pratiquera une micro biopsie à visée diagnostique. Il s'agit d'une biopsie au pistolet.

Les foyers de microcalcifications dépistés à la mammographie seront prélevés par un mammotome sous formes de macrobiopsies. La zone d'intérêt sera alors repérée par un hameçon afin d'orienter la chirurgie.

Le diagnostic de certitude est histologique.

Examen anatomopathologique des micro- ou macrobiopsies du sein

Données minimales à renseigner (INCa 2011)

Description de la biopsie :

Type de biopsies : micro- ou macrobiopsie

Localisation dans le sein :

Côté :

Description du type histologique et grade histopronostique :

- Lésion bénigne ;
- Atypies épithéliales de type canalaire : métaplasie cylindrique atypique/hyperplasie canalaire atypique ;
- Néoplasie lobulaire in situ (LIN) sans lésion infiltrante associée :
LIN1 (HLA hyperplasie

Lobulaire atypique) /LIN2/LIN3 (CLIS, carcinome lobulaire in situ) ;

- Carcinome canalaire in situ (CCIS) sans lésion infiltrante associée :
 - grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade,
 - avec micro-invasion : oui/non,
 - nécrose, présence de microcalcifications ;
- Carcinome(s) infiltrant(s) (CCI) :
 - type : canalaire/lobulaire/autres,
 - grade de SBR (Elston et Ellis).

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs

- Statut des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone)
- Statut HER-2

L'imagerie, la clinique, et le résultat anatomopathologique de la biopsie vont conditionner la conduite thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie néoadjuvante...).

Chaque cas est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

6. Traitement du cancer du sein

Le traitement est discuté en RCP en fonction du caractère in situ ou infiltrant de la lésion auquel se rajoutent d'autres critères.

Il peut s'agir :

- d'une chirurgie (plus ou moins large) avec ou sans curage ganglionnaire ;
- d'une chimiothérapie première (néoadjuvante) ;
- de traitements adjuvants (radiothérapie, chimiothérapie, trastuzumab, hormonothérapie).

7. Chirurgie et examen anatomopathologique

7.1. Exérèse chirurgicale de la lésion mammaire

Il peut s'agir d'une tumorectomie (quadrant du sein), d'une mastectomie (ablation de toute la glande et du mamelon).

La pièce opératoire doit être orientée par le chirurgien (figure 6)

L'examen extemporané sur la lésion mammaire peut être demandé pour :

- confirmer la nature tumorale maligne de la lésion (si pas de preuve histologique préopératoire) ;
- évaluer les limites et la marge chirurgicale (qualité de l'exérèse, nécessité de recoupes chirurgicales complémentaires).

N.B : l'examen extemporané est contre-indiqué pour des lésions de taille inférieure à 1 cm et pour des lésions non-palpables

Examen anatomopathologique des pièces opératoires Données minimales à renseigner (INCa 2011)

Pour le cancer infiltrant

- Taille de la tumeur maligne infiltrante.

- Type histologique : carcinome infiltrant : canalaire /lobulaire/autres (suivant la classification OMS en vigueur).
- Grade histopronostique : grade de SBR (Elston et Ellis).
- Limites d'exérèse : non évaluables/saines (préciser la marge en mm) /atteintes (préciser type histologique et topographie si déterminable).
- Foyers infiltrant multiples : oui/non/non évaluables.

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs thérapeutiques :

- emboles vasculaires : non vus/présents ;
- statut des récepteurs hormonaux : RO et RP ;
- statut HER-2 ;
- appréciation de la réponse histologique après traitement néo adjuvant.

Pour les autres lésions (qui peuvent ou non être associées au cancer infiltrant)

- Carcinome canalaire in situ (CCIS) :
 - taille (en mm) ;
 - grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade ;
 - micro-invasion : oui/non ;
 - nécrose ;
 - micro calcifications.
- Atypies épithéliales de type canalaire : hyperplasie canalaire atypique.
- Néoplasie lobulaire in situ : (LIN)/(CLIS) sans carcinome infiltrant associé : LIN1 (HLA) et/ou LIN2/LIN3 (CLIS).
- Lésion bénigne

7.2. Ganglion sentinelle et/ou curage axillaire

Le cancer du sein évolue d'abord localement, puis s'étend dans les ganglions du curage axillaire pour disséminer ensuite dans l'organisme, se greffant alors dans les organes (métastase). Le ganglion sentinelle est considéré comme le premier relais ganglionnaire du curage axillaire.

L'envahissement du ganglion sentinelle est prédictif de l'envahissement du reste du curage axillaire. Si ce dernier est métastatique, un curage axillaire complet sera réalisé.

Les patientes présentant une tumeur du sein mesurant moins de 3 cm, N0 et M0 (sans métastase ganglionnaire ou viscérale) peuvent bénéficier de la technique du ganglion sentinelle.

Repérage du ganglion sentinelle : la veille de l'intervention, un colloïde marqué au technétium est injecté aux quatre coins de la tumeur (péritumorale) si la tumeur est palpable. Si la tumeur est non palpable, l'injection est péri-aréolaire du quadrant où se situe la tumeur. Lors de l'intervention, le chirurgien injecte selon la même méthode le bleu patenté avant l'incision cutanée. Puis il recherche le ou les ganglions sentinelles marqués au technétium grâce à une sonde et/ou colorés par le bleu patenté, en réalise l'exérèse et les adresse au laboratoire d'anatomie pathologique pour un examen extemporané (figure)

1. Examen extemporané

Le but est de mettre en évidence des métastases. Le ou les ganglions sont coupés perpendiculairement au plus grand axe du ganglion en tranches de 2 mm d'épaisseur et en totalité, puis examinés en extemporané.

Si un ganglion sentinelle est positif, on réalise un curage axillaire complet dans le temps opératoire ; si les ganglions sont négatifs, on ne réalise pas de curage. Le ganglion sentinelle est peu sensible pour les micro métastases (0,2 mm-2 mm).

Le/les ganglions sentinelles sont ensuite inclus en paraffine, étudiés sur trois niveaux de coupe. Si le ganglion est négatif à l'examen histologique après inclusion en paraffine, une étude immunohistochimique, en utilisant l'anticorps anticytokératine, est réalisée afin de détecter des micro métastases éventuellement non vues sur la coloration standard.

Si le ganglion sentinelle est en fin de compte métastatique après ces contrôles, un curage sera fait dans un second temps.

2. Curage axillaire

Il est réalisé systématiquement pour toute tumeur supérieure à 3 cm, et en cas de ganglion sentinelle positif.

3. Compte-rendu

Le CR doit préciser :

- le nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions analysés ;
- en cas de procédure du ganglion sentinelle, le préciser en indiquant le nombre de ganglions métastatiques sur le nombre de ganglions analysés, et en stipulant s'il s'agit d'une métastase ou d'une micrométastase (en fonction de la taille, inférieure ou supérieure à 2 mm) et la méthode de détection (HES ou immunohistochimie) ;
- le pTN (classification pTNM 2010).

8. Autres traitements – facteurs prédictifs anatomopathologiques, pronostiques, et thérapeutiques

Il existe des thérapies ciblées dans le cancer du sein qui améliorent le pronostic.

Il est essentiel de rechercher les facteurs prédictifs d'une éventuelle efficacité d'une thérapie dite ciblée afin d'adapter au mieux la thérapeutique.

La recherche de ces facteurs est obligatoire et doit faire l'objet d'un compte-rendu.

8.1. Récepteurs hormonaux d'œstrogènes (RO) et de progestérone (RP)

Ils sont recherchés par la technique d'immunohistochimie (figure 8).

On évalue sur la lésion infiltrante, l'expression des RO et RP en pourcentage de cellules tumorales exprimant les récepteurs.

Un traitement hormonal peut être instauré si la tumeur exprime RO (> 10 %).

L'expression de RP a une valeur pronostique positive.

8.2. Oncogène HER-2 (HER-2-neu ou c-erbB2)

Il est surexprimé dans certains cancers du sein. Son expression a une valeur pronostique péjorative mais permet également la prescription d'un médicament (trastuzumab Herceptine®) ciblant spécifiquement les cellules surexprimant HER-2.

L'activation de l'oncogène HER-2 est le plus souvent liée à une amplification de son gène (visible par hybridation in situ avec des sondes anti-HER-2) et se traduit par une surexpression protéique décelable en immunohistochimie.

Les deux méthodes utilisées pour évaluer le statut HER-2 sont donc l'immunohistochimie et l'hybridation in situ.

Pour l'immunohistochimie, un score est réalisé en fonction du pourcentage de cellules marquées et de l'intensité du marquage en IHC (score 0, 1 +, 2 +, 3 +).

Seul un score 3 + permet la prescription de trastuzumab (figure 9).

En cas de score 2 +, une recherche de l'amplification du gène par hybridation in situ doit être faite. En cas d'amplification génique, le trastuzumab peut être prescrit (figure 10). Les cancers du sein sur exprimant HER-

2 représentent environ 20 % des cancers du sein

Les facteurs pronostiques liés à la tumeur sont :

- la présence et le nombre de ganglions métastatiques +++ ;
- la taille de la tumeur ;
- le type histologique (bon pronostic : tubuleux, mucineux) ;
- le grade histopronostique élevé (Elston-Ellis) ;
- l'index de prolifération élevé (évalué par Ki67) ;
- la négativité de RO et RP ;
- la surexpression d'HER-2.

Points essentiels

- Il existe un spectre de lésions mammaires bénignes associées à un risque relatif de développer un cancer du sein.
- Les cancers du sein sont quasiment toujours des adénocarcinomes.
- Le diagnostic de certitude est histologique.
- Il faut toujours préciser le type histologique d'adénocarcinome (valeur pronostique), le grade histopronostique (Elston-Ellis) et les facteurs pronostiques et/ou prédictifs thérapeutiques (RO, RP, HER-2).
- Un examen extemporané sur la lésion mammaire dans certaines conditions peut être demandé. L'examen extemporané est contre-indiqué pour des lésions de taille inférieure à 1 cm et pour des lésions non palpables.
- L'envahissement du ganglion sentinelle est prédictif de l'envahissement du curage axillaire. Si ce dernier est métastatique, un curage axillaire complet sera réalisé.

III- MATERIEL ET METHODES

1. Cadre de l'étude

1- 1-Présentation du CHU Gabriel Touré

Le CHU Gabriel Touré est composé de plusieurs services:

a- L'administration générale :

- Direction
- Secrétariat
- Comptabilité
- Contrôle financier
- Bureau des entrées

b- Les services de soins :

- Le service d'Accueil des Urgences «SAU »;
 - Le service d'anesthésie réanimation;
 - Le service de pédiatrie ;
 - Le service de gynécologie- obstétrique;
 - Le service de gastro-entérologie;
 - Le service de cardiologie ;
 - Le service de diabétologie ;
 - Le service d'urologie ;
 - Le service de chirurgie générale et infantile
 - Le service d'oto-rhino-laryngologie «ORL » ;
 - Le service de traumatologie ;
 - Le service de kinésithérapie ;
 - Les Box de consultations externes : Gynécologie- obstétrique, Médecine, Chirurgie ; Traumatologie ; Cardiologie ; ORL ; Pédiatrie ; Urologie ;
 - Le service d'imagerie médicale :
- * La radiologie
 - * Le scanner
 - * L'échographie

- La pharmacie hospitalière ;
- Le service de laboratoire d'analyse;

c- Le service de Soutien :

- La buanderie
- La cuisine
- La morgue
- La maintenance
- Un internat pour les internes

1- 2. Présentation du lieu de stage :

Notre stage a été réalisé dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré.

Le service de gynécologie- obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré est un bâtiment à deux niveaux comportant 42 lits répartis entre 13 salles d'hospitalisation.

- Au rez-de-chaussée, on y trouve :
 - 1 salle d'urgence avec une toilette interne ;
 - 1 salle d'accouchement avec trois tables d'accouchement ;
 - 1 salle de prise en charge du nouveau né ;
 - 1 salle d'attente et des suites de couche immédiates avec deux lits ;
 - 1 salle de garde pour les sages femmes ;
 - 1 bloc opératoire d'urgence ;
 - 1 salle de garde pour l'aide du Bloc ;
 - 1 toilette externe pour les sages femmes ;
 - 1 bureau pour la sage femme maîtresse ;
 - 1 salle de soins infirmiers ;
 - 1 bureau pour le major de l'hospitalisation ;
 - 8 bureaux pour les gynécologues
 - 4 toilettes externes pour les gynécologues ;

- 1 salle pour les faisant- fonction d'internes ;
 - 1 salle pour les infirmières
 - 1 toilette pour les internes ;
 - 1 toilette pour les infirmières ;
 - 1 salle pour les DES de Gynécologie-obstétrique
 - 5 salles d'hospitalisations : A, B, C, D et E :
 - * Les salles A et B contiennent 3 lits chacune,
 - * Les salles C, D et E contiennent 2 lits chacune.
- **A l'étage**, on y trouve :
- 1 bureau pour le chef de service avec un secrétariat
 - 1 salle de garde pour les anesthésistes ;
 - 1 bloc opératoire pour les interventions chirurgicales programmées avec un bureau pour le major, une salle de réveil avec deux lits ;
 - 2 grandes salles d'hospitalisation A et B qui contiennent 12 lits chacune ;
 - 8 salles de première catégorie dont quatre avec toilette interne (G, H, I, J) et quatre sans toilette interne (C, D, E, F) ;
 - 2 toilettes externes pour les salles C, D, E et F

Le personnel comprend :

Catégories	Nombre	Observations
Gynécologue obstétricien	9	Dont le chef de service et 1 en disponibilité
Sages femmes	30	Dont la sage femme maîtresse et la secrétaire
Médecin généralistes stagiaires	2	En formation de DES de gynécologie obstétrique

Internes des hôpitaux	6	
Assistants médicaux	2	Aide de bloc
Technicien supérieur de santé	1	Aide de bloc
Technicien de santé	18	Dont 1 en formation
Aide soignant	4	
Manœuvres	2	
Total	71	

1- 3. Organisation du travail et Taches du service de gynéco-obstétrique :

Le service dispose d'un bloc à froid qui fonctionne quatre jours par semaine pour les interventions programmées et d'un bloc pour les urgences chirurgicales gynécologiques et obstétricales et qui fonctionne vingt-quatre heures sur vingt quatre heures. En outre, la consultation externe est assurée tous les jours par deux gynécologues- obstétriciens cinq jours par semaines (du lundi au vendredi).

L'unité de dépistage des dysplasies et cancer du col de l'utérus est fonctionnelle cinq jours par semaine ; la journée du lundi est consacrée à la stadification par le Pr TEGUETE Ibrahima des cas de cancer reçu dans le service.

Les patientes ayant un cancer du col diagnostiqué à un stade avancé bénéficient si elles ont les moyens d'une radio-chimiothérapie à Dakar au Sénégal ; à défaut elles sont prises en charge sur place avec des soins palliatifs comme la transfusion, les antalgiques et la mono chimiothérapie à base d'Endoxan.

Les consultations prénatales pour les grossesses à risque tous les jeudis.

Un staff se tient tous les jours du lundi au jeudi à huit heures et trente minutes pour discuter de la prise en charge des urgences admises la veille ainsi que des accouchements effectués.

Une visite quotidienne des malades hospitalisées est effectuée par les DES de gynécologie obstétriques sous la supervision d'un spécialiste. La visite générale est effectuée par le professeur tous les mercredis. Une équipe de garde quotidienne travaille vingt-quatre heures sur vingt-quatre avec un gynécologue – obstétricien comme chef d'équipe.

Le service est dirigé par le Professeur Dolo Amadou Ingré, secondé par trois assistants.

2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude cas témoins (1 cas/2 témoins) avec appariement sur l'âge et la parité. Ainsi chaque cas a été apparié avec deux (02) témoins de même âge et de même parité.

3. Période d'étude

Janvier 2017 à septembre 2021, soit sur une période de 46 mois.

4. Population d'étude

Ensemble des cas de cancer du sein diagnostiqués dans notre service pendant la période d'étude.

5. Echantillonnage

5.1. Critères d'inclusion

- **Cas** : tous les cas de cancer du sein diagnostiqués dans notre service pendant la période d'étude.
- **Témoins** : Toute patiente n'ayant pas présenté ce type de cancer ayant le même âge et la même parité que le cas auquel il est apparié.

5.2. Critères de non inclusion

- **Cas** : Tous les autres cas de cancers gynécologiques sauf le cancer du sein.
- **Témoins** : Les patientes n'ayant pas de cancer.

6. Déroulement de l'enquête

Ce travail a été réalisé à partir d'une base de données exhaustives des admissions en gynécologie entre le 1^{er} Janvier 2017 et le 30 septembre 2021. Dans cette base de données nous avons identifié de façon aléatoire **200 cas** de cancer du sein. Chaque cas a été apparié sur l'âge et sur la parité avec 1 témoin avant et 1 témoin après l'admission du cas indexé. Les données ainsi obtenues ont été reconfirmées par l'étude des dossiers pour s'assurer de la complétude et de l'exactitude des informations recueillies.

7. Collecte des données

7.1. Source des données :

Les informations recueillies l'ont été sur la base des dossiers médicaux des patientes. Au besoin nous avons eu recours au registre d'admission en gynécologie de même qu'au registre des urgences gynécologiques et au registre de compte rendu opératoire.

7.2. Technique de collecte des données :

La collecte des données a été faite de façon retrospective par la lecture des documents ci-dessus évoqués de même que l'utilisation de la base de données du service.

8. Variables : Définition des principales variables étudiées dans la base de Données

Tableau N 1 : Principales variables

Variable	Type de variable	Echelle de mesure	Technique de collecte
Age	Quantitative discontinue	Année à partir du dernier anniversaire	Lecture
Statut matrimonial	Qualitative nominative	1=mariée 2=célibataire 3=veuve 4=divorcée	Lecture
Profession	Qualitative nominative		Lecture
Ethnie	Qualitative nominative		Lecture
IMC	Quantitative discontinue		Lecture
Âge à la ménarche	Quantitative discontinue	Année	Lecture
Âge à la 1 ^{ère} grossesse	Quantitative discontinue	Année	Lecture
Parité	Quantitative		Lecture
Cancers	Logique	1=oui 2=non	Lecture
Contraception	Logique	1=oui 2=non	Lecture
Méthode contraceptive	Logique	1=orale 2=injectable 3=Implant sous cutané 4=DIU 5=Autres	Lecture
Durée de la contraception orale avec COC	Quantitative discontinue	mois	Lecture
Induction de l'ovulation	Logique	1=oui 2=non	Lecture
Molécule utilisée pour l'induction	Logique	1=Citrate clomifen 2=Gonadotrophines 3=Anti aromatasés	Lecture
Ménopause	Qualitative catégorielle	1=oui 2=non	Lecture
Allaitement maternel	Qualitative	1=oui 2=non	Lecture
Ménarche	Quantitative		Lecture
Etat général	Qualitative	1=bon 2=passable 3=alteré	Lecture
Conjonctives	Qualitative	1=colorées 2=pâles 2=Ictères	Lecture

Taille tumorale	Quantitative	1=T0 2=T1 3=T2 4=T3 5=T4	Lecture
Type histologique	Qualitative		Lecture
Récepteurs hormonaux	Qualitative	1=Présents 2=Absents	Lecture
Atteinte ganglionnaire	Qualitative	1=Oui 2=Non	Lecture
Examen pulmonaire	Qualitative	1=Oui 2=non	Lecture
Radiographie thorax face	Qualitative	1=Oui 2=Non	Lecture
Résultat examen pulmonaire	Qualitative	1=Dyspnée 2=Pleurésie 3=Dyspnée+pleurésie 4=Aucun signe 5=Péricardite+dyspnée 6=Autres	Lecture
Chimiothérapie	Logique	1=Oui 2=Non	Lecture
Radiothérapie	Logique	1=oui 2=non	Lecture
Hormonothérapie	Logique	1=oui 2=non	Lecture
Mastectomie selon Patey	Logique	1=oui 2=non	Lecture

9. Plan d'analyse et de traitement des données :

Nous avons estimé la caractéristique générale des patientes incluses (ayant présenté des cancers du sein) ainsi que leur témoin. Pour l'étude des facteurs de risque de cancers du sein nous avons produit des Odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance (Icor), le test de χ^2 de Mc Nemar a été étudié et a abouti aux mêmes conclusions que l'étude de l'OR.

10. Aspects éthiques :

Les résultats obtenus seront à la disponibilité de la communauté scientifique. La confidentialité des résultats sera garantie.

11. Définitions des concepts :

Cancer du sein : Tumeur maligne développée au dépend de la glande mammaire

Facteurs de reproduction :

Menarche : Âge des premières règles

Parité : Nombre d'accouchement. Dans le cas spécifique de cancer du sein nous nous sommes intéressés au nombre de grossesse menée à terme.

Fausse couche : Expulsion du produit de conception avant 22 Semaines d'Aménorrhée

Allaitement : Consiste pour une femme à nourrir son propre enfant grâce au lait produit par les seins.

Contraceptifs Oraux Combinés (COC) : ou pilules combinées contiennent à la fois un œstrogène et un progestatif.

Ménopause : Aménorrhée d'au moins 1 an liée à un épuisement du capital folliculaire.

Stimulation ovarienne : Administration d'hormones pour augmenter la production de follicules mûres par les ovaires obtenant ainsi une bonne ovulation.

Traitement Hormonal Substitutif : Traitement à base d'hormones visant à lutter contre les conséquences de l'arrêt des sécrétions hormonales ovariennes dues à la ménopause.

RESULTATS

I. Fréquence du cancer du sein

1.1 Fréquence globale du cancer sein

Entre le 01er janvier 2017 et le 30 septembre 2021, nous avons enregistré 600 patientes parmi lesquelles 200 patientes (cas) ayant développé un cancer du sein contre 400 témoins (patientes n'ayant pas développé de cancer du sein).

2.2 Fréquence des cancers du sein selon l'ethnie

TableauN°2 : Fréquence des cancers du sein selon l'ethnie

Ethnie	% cas	% témoins
Bambara	24,5	31,3
Malinké	13,5	12,3
Soninké	12,5	14,3
Sonrhai	8	3
Bozo	2,5	1,5
Peulh	21,5	17
Sénoufo	2,5	8,3
Touareg	1,5	1,3
Bobo	3	2,5
Etrangers	1	1,5
Dogon	2	4
Autres	7,5	1,3

Les principales ethnies retrouvées dans notre étude étaient : Bambara (31,3%) ; Malinké (12,3%) ; Soninké (14,3%).

1.3 Fréquence selon la parité

Tableau N°3: Fréquence des cancers du sein selon la parité.

Parité	% cas	% témoins
Nullipare	21,5	76,7
Paucipare	19,5	10,6
Multipare	22	11,0
Grande multipare	21,5	1,8
Total	100	100

Khi²=97,9 P<0,001

Les multipares et les grandes multipares ont fait plus de cancer du sein respectivement 22% et 21,5% avec une différence hautement significative sur le plan statistique.

1.5 Répartition des patientes selon l'âge

L'âge moyen de nos patientes était de 37,44 ans avec des extrêmes allant de 12 à 92 ans. L'âge médian était de 35 ans. L'écart type est de 14,33 ans.

II. Facteurs de risque du cancer du sein

Tableau N°4 : Répartition des patientes selon l'âge à la ménarche

Âge à la menarche	% cas	% témoins
7 à 13 ans	23,5	41,8
14 à 18 ans	76,5	58
19 à 30 ans	0	0,2
Total	100	100

Khi²=20 Khi²=97,9 P<0,001

23,5% des cas avaient eu leur première règle entre 7-13 ans contre 41,8% chez les témoins et il existe une différence hautement significative sur le plan statistique.

Tableau N°5 : Répartition des patientes selon la prise ou non d'un oestroprogestatif

Oestroprogestatif	% cas	% témoins	Khi ²	P
Oui	6,8	27,3	35,2	< 0,001
Non	86,5	71,8		
Indéterminé	5	1		
Total	100	100	-	-

6,8 % des cas de cancer avaient pris un oestroprogestatif.

Tableau N°6 : Répartition des patientes selon la prise ou non d'un inducteur de l'ovulation

Inducteur de l'ovulation	% cas	% témoins	Khi ²	P
Oui	8,5	27,3	35,2	< 0,001
Non	86,5	71,8		
Indéterminé	5	1		
Total	100	100	-	-

8,5% des cas de cancer avaient pris un inducteur de l'ovulation.

Tableau N°7 : Répartition des patientes selon la parité et l'existence ou non d'un cancer

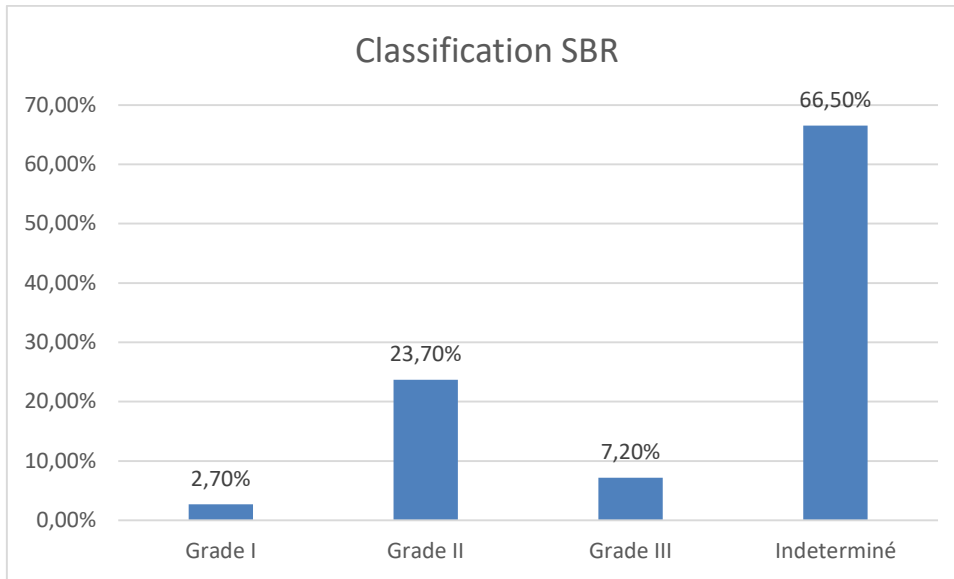
Parité	% cas	% témoins	Khi ²	P
Nullipare	21,5	58,3	97,9	< 0,001
Paucipare	19,5	20		
Multipare	22	11,3		
Grande multipare	37	10,5		
Total	100	100	-	-

Les multipares et les grandes multipares ont présenté plus de cancer.

Tableau N°8 : Répartition des patientes selon le traitement

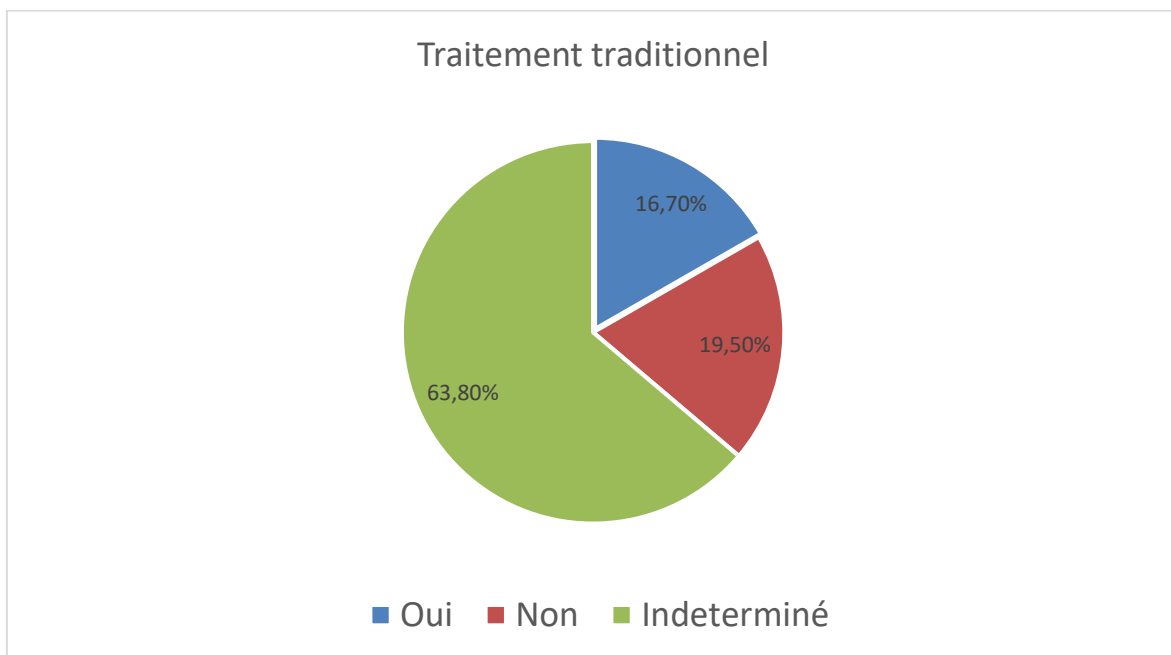
Protocoles thérapeutiques	Effectifs	Pourcentage
Chimiothérapie	109	18,2
Chirurgie	10	1,7
Radiothérapie	1	0,2
Hormonothérapie	1	0,2
Chimio+chirurgie	47	7,8
Chimio+chirurgie+radiothérapie	03	0,5
Chirurgie+radiothérapie	03	0,5

La chimiothérapie a été le traitement de première intention (18,2%) suivie de la chimiothérapie associée à la chirurgie (7,8%).



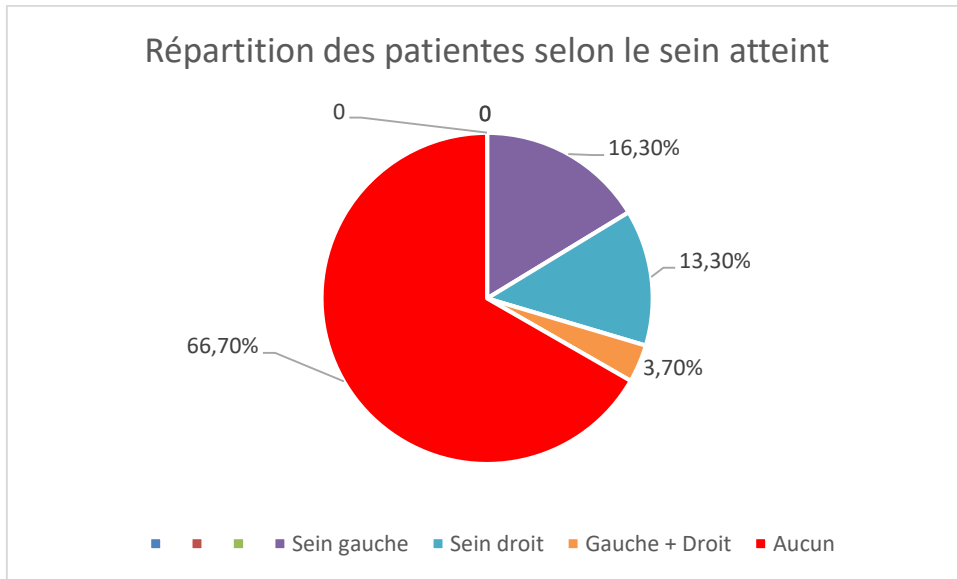
Graphique N° 1 : Répartition des patientes selon la classification SBR

23,70% de nos patientes étaient du grade II de SBR.



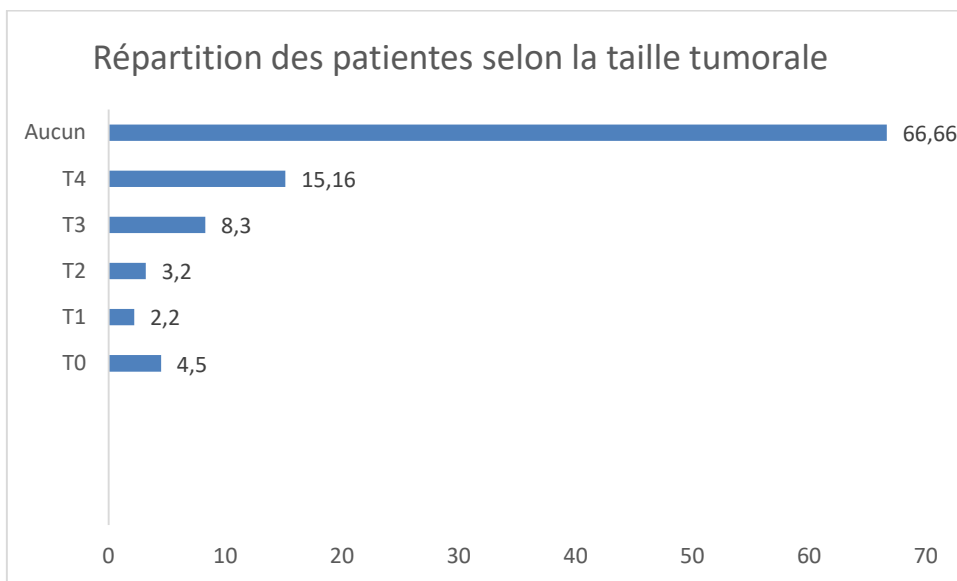
Graphique N° 2: Répartition des patientes selon l'utilisation ou non d'un traitement traditionnel

18,7 % de nos patientes avaient eu recours à un traitement traditionnel.



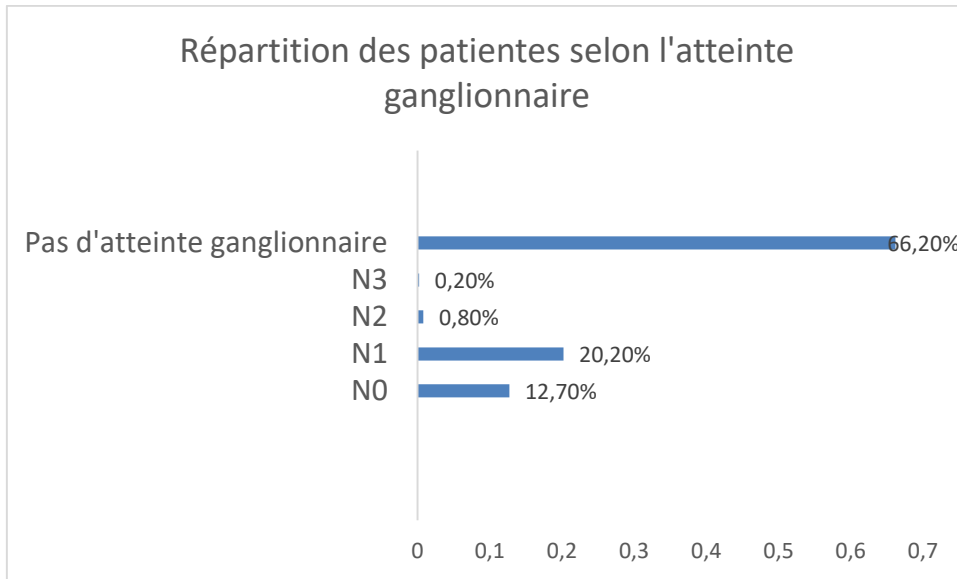
Graphique N° 3 : Répartition des patientes selon le sein atteint

Le sein gauche était le sein plus atteint.



Graphique N° 4 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

15,6 % de nos patientes avaient une tumeur T4.



Graphique N° 5 : Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire

Chez 20,20 % des patientes il y'avait des ganglions de type N1 par contre chez 66,20% de nos patientes il n'y avait aucun envahissement ganglionnaire.

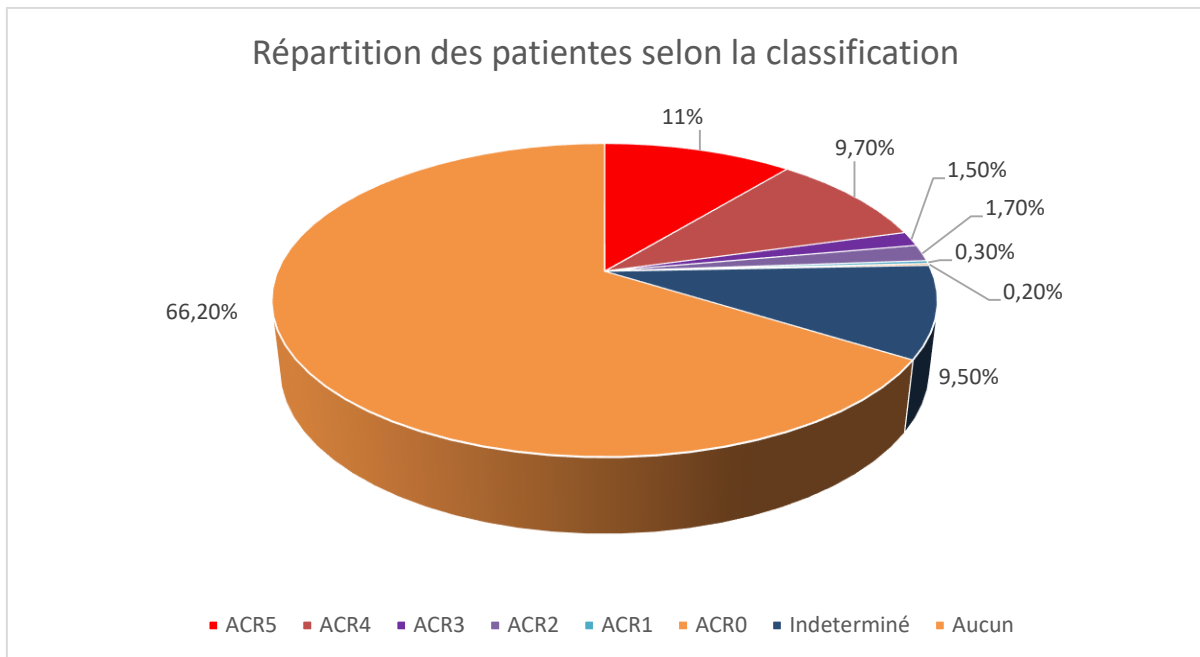
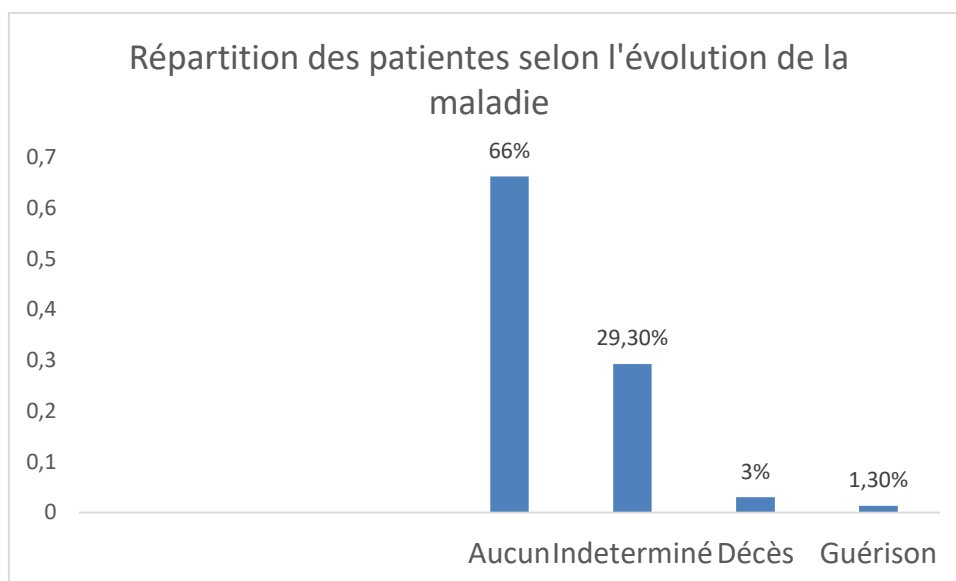


Figure N° 6 : Répartition des patientes selon la classification ACR

11% de nos patientes étaient classées ACR4 contre 9,70% classées ACR3.



Graphique N° 7 : Répartition des patientes selon l'évolution de la maladie

Seulement 1,30% de nos patientes étaient en rémission complète, 3% sont décédées.

Analyse

➤ Analyse uni varié

Tableau : répartition des facteurs de risque

Facteurs de risque	Variable		p	OR [IC _{95%}]
	Cas (%)	Témoins (%)		
Parité				
Nullipare	23(11,5)	152(38,0)	<0,001	0.2 [0,02 – 2,6]
Primiparité	20(10)	82(20,5)	0,001	0.4 [0.31 – 2,178]
Multiparité	118(59)	87(21,8)	<0,001	5,2 [0,638 – 4,66]
Stimulation ovarienne	17 (8,5)	109(27,3)	<0,001	0.24 [144 – 0.4227]
Menarche				
Menarche précoce	50(8,3)	32(5,3)	0,000	3.83 [2,36 – 6,21]
Menarche normale	135(22,5)	339(56,5)	0,000	0.374[0,25 – 0.559]
Menarche tardive	9(1,5)	23(3,8)	0,521	0.772[0,351– 1.702]
I.M.C (Poids(kg)/Taille(m)²				
≥30	66 (11)	123(20,5)	0,576	1.109 [0.57 – 1.59]
26 -29	70 (11.7)	168(28)	0,098	0.744 [0.523 – 1.057]
18-25	68 (11.3)	119(19.8)	0,289	1.216 [0.846 – 1.748]
<18	8 (1.3)	9(1.5)	0,223	1.81 [0.688 – 4.765]
Age (année)				
≤40	69(11.5)	300(50)	0,000	0.176 [0.121 – 0.254]
40-50	59(9.8)	65(10.8)	0,000	2.157 [1.44 – 3.229]
≥ 51	72(12.0)	35(5.8)	0,000	5.866 [3.736 – 9.212]
Autres				
Avortement	57(9.5)	123(20.5)	0,571	0.899 [0.618 – 13.04]
Contraception	75(12.5)	128(21.3)	0,180	1.275 [0.894 – 1.819]
Induction de la grossesse	17(2.8)	109(18.2)	0,000	0.248 [0.144 – 0.427]
Ménopause	74(12.3)	16(2.7)	0,000	14.095 [7.919 – 25.01]

En analyse uni variée,

La multiparité (P<0,001, OR=5,2 ; [IC_{95%}] : [0,638 – 4,66]), la ménopause (P<0,001, OR=14.1 ; [IC_{95%}] : [0,086 – 2.455]) les menarce précoce (P<0,000, OR=3,83 ; [IC_{95%}] : [2,36 – 6,21]), les tranches d'âge de 40-50 ans et supérieur à 50 ans, ont été identifiés comme les facteurs de risque associés au cancer du sein.

➤ **Analyse multi variée**

Facteurs de risque	Variable		p	OR [IC _{95%}]
	Cas (%)	Témoins (%)		
Multiparité	118(59)	87(21,8)	0.000	5,2 [0,638 – 4,66]
Ménopause	74 (37)	16(4)		14.1 [0,086 – 2.455]
Ménarce précoce	50(8,3)	32(5,3)		3.83 [2,36 – 6,21]
Ménopause	74(12.3)	16(2.7)		14.095 [7.919 – 25.01]
40-50	59(9.8)	65(10.8)		2.157 [1.44 – 3.229]
≥ 51	72(12.0)	35(5.8)		5.866 [3.736 – 9.212]

DISCUSSION

Notre étude a porté sur les facteurs de risque de la reproduction et leurs effets sur le risque de cancer de sein. A la fois rétrospective et prospective, elle a été réalisée sur 46 mois (janvier 2017 à septembre 2021).

Limites et difficultés

- Dossiers incomplets de certaines patientes ;
- Absence d'informations essentielles pour renseigner certaines variables de notre étude ;
- Le temps très limité pour réaliser une étude de cette envergure.

1- Fréquence du cancer du sein

Entre le 01er janvier 2017 et le 30 septembre 2021, nous avons enregistré 8260 patientes parmi lesquelles nous avons sélectionné 200 patientes répondant à nos critères de sélection et ayant développé un cancer du sein contre 400 témoins (patientes n'ayant pas développé de cancer du sein). La fréquence du cancer du sein sur la période a été estimée **7,26**.

2- Age et cancer du sein

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation entre l'âge et le risque de cancer du sein. 9,8% des 40-50 ans ont fait la maladie et 12% des plus de 51 ans [22].

3- Facteurs de reproduction et cancer du sein

3-1 Âge à la ménarche

Dans notre étude 23,5% des patientes avaient eu précocement leurs règles avant 11 ans. Une étude faite par Clavel F- Chapelon retrouve une forte corrélation entre l'âge précoce de la ménarche et l'augmentation du risque de cancer de sein surtout pré ménopausique. [16]

La ménarche précoce est considérée comme un facteur de risque de cancer du sein dans la quasi-totalité des études. Cela se comprend aisément car le cancer du sein est un cancer hormonodépendant.

2-2 Âge à la ménopause

Dans notre étude les femmes ménopausées ont fait plus de cancer du sein (37%) contre (4%) chez les témoins avec une différence statistiquement significative. Des études doivent être menées pour expliquer en profondeur le lien entre ménopause et augmentation du risque de cancer du sein.

Prise de COC

Environ 7 % de nos patientes ayant présenté un cancer avaient pris au moins un oestroprogestatif. Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer de sein. Cela a été attribuable en partie à la difficulté à renseigner les dossiers sur la durée d'utilisation des COC.

Une étude cohorte menée au Japon pendant 13 ans, (1990 à 2003) faite par l'équipe K. Masaaki, Yuko Minami n'a pas retrouvé de corrélation significative entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le risque de cancer de sein. Faible association liée à l'incapacité des patientes à donner des renseignements précis sur les molécules et leur durée d'utilisation. [17].

Il est retrouvé dans plusieurs littératures que la prise prolongée des COC était un facteur de risque de cancer du sein.

2-3 Induction d'ovulation

Notre série ne retrouve pas d'association entre la prise d'inducteur d'ovulation et l'augmentation du risque de cancer de sein. 8,5% de nos patientes avaient pris un inducteur d'ovulation. Une méta –analyse portant sur 25 études a retrouvé des résultats similaires [21].

2-5 La parité

a) La nulliparité

Nous avons trouvé que dans 11,5% des cas la nulliparité était associée au cancer du sein.

b) La multiparité

Dans notre série, 59% des patientes atteintes de cancer étaient des multipares avec un $P < 0,001$ OR : 5,2 et un IC [0,638 – 4,66]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une méta-analyse de 4 études portant sur les Afro-Américaines. En effet, parmi les 1252 cas de cancer de sein ER-, la multiparité était associée à une augmentation du risque de cancer de sein avec une hausse de 1,60 parmi les moins de 40 ans [13].

Dans la littérature nous retrouvons que la multiparité est un facteur protecteur seulement en post ménopause et en l'absence d'antécédents familiaux de cancer de sein [17].

2-5 L'avortement

Notre étude ne retrouve pas d'association entre le risque de cancer de sein et l'avortement. Plusieurs études retrouvent les mêmes résultats. [15 ; 20].

CONCLUSION

Le premier cancer à l'échelle mondiale avec en 2020 une fréquence estimée à 11,7% et 2,3 millions de nouveaux cas, le cancer du sein constitue un défi pour les nations. Au Mali, le cancer du sein est souvent diagnostiqué à un stade tardif et donc de pronostic sombre. La femme jeune est souvent touchée par cette pathologie dans notre contexte.

D'étiologie multifactorielle incriminant à la fois des facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux endogènes et exogènes. La connaissance de ces facteurs de risque et en particulier ceux liés à la reproduction est importante pour mieux cerner cette pathologie qui n'a pas encore livré tous ses secrets. Certains évènements gynéco-obstétricaux tels que l'âge, la multiparité et la ménopause semblent être liés au risque de cancer.

La lutte contre le cancer du sein passera par l'élaboration d'une stratégie axée d'une part, sur la prévention primaire mettant en exergue le rôle protecteur d'une alimentation riche en fruits et légumes et la pratique régulière de sport et d'autre part, sur le dépistage et un suivi régulier des femmes considérées à risque.

Pour parfaire cette étude, d'autres recherches faisant la corrélation entre multiparité et âge de survenu de la ménopause et le type de cancer pourront mieux nous édifier.

RECOMMANDATIONS :

➤ A l'endroit des autorités administratives :

- Faire des campagnes d'IEC dans les médias pour amener la population à pratiquer l'autopalpation des seins.

➤ A l'endroit de la population :

- Pratiquer l'autopalpation des seins chaque cycle à la fin des menstruations.
- Pratiquer la mammographie de dépistage annuel tous les ans à partir de 45 ans.

➤ A l'endroit du personnel de santé :

- Sensibiliser la population sur le cancer du sein, ses facteurs de risque, les moyens de dépistage.
- Minimiser l'usage des facteurs de reproduction susceptibles de favoriser un cancer du sein.

REFERENCES

1. **Nandi S, Guzman RC, YangJ.** Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats and humans: a unifying hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 1995, 92: 3650-3657.
2. **Maudelonde T, Boule N.** Sein carcinogène et oestrogènes. In: Espié M, Gorins A. Le sein. 3^{ème} éd. Paris, Editions Eska, 2007 : 566-590.
3. **Clavel-Chapelon F.** Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. Hum Reprod 2002, 17: 228-231.
4. **Nandi S, Guzman RC, YangJ.** Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats and humans: a unifying hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 1995, 92: 3650-3657.
5. **Irmgard Jordan, Antje Hebestreit et al.** Breast cancer risk among women long-standing lactation and reproductive parameters at low risk level: a case control study in Northern Tanzania. Published online, 20 november 2010.
6. **Saglier J, Antoine EC.** Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien. Masson New York. Collection, 1996:P.125.
7. **Tubiana M.** Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques.L'exemple du cancer du sein. Bull. Cancer (Paris), 1987, 19:p.1117-2012.
8. **Tubiana M, Koscielny. S.** The natural history of breast cancer. Implication for a screening strategy. Oncol, 1990, 19:p.1117-2012.
9. **Nagato C, Hua-Yao et al.** Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: Meta-analysis of the case control studies in Japan. Jpn J. Cancer Res. 86, October 1995.
10. **C. Jamin.** Effects des facteurs de la reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances. Lettre du Gynécologue n°363- juin 2011.
11. **K. Wada et al.** Body mass index and breast cancer in Japan: a pooled analysis of eight population- based cohort studies. Annals of oncology 25: 519-524, 2014.

- 12. Geoffrey C Kabat, Mimi Y Kim et al.** reproductive and menstrual factors and risk of ductal carcinoma in situ of breast in cohort of post menopausal women. Published online, 13 july 2011.
- 13. Jonine D. Figueroa, Britney C Davis Lynn et al.** Reproductive factors and risk of breast cancer by tumor subtypes among Ghanaian women: A population-based case-control study. Published online 18 february 2020.
- 14. Liu R, Kitamura Y et al.** Reproductive and lifestyle factors related to breast cancer among Japanese women: An observational cohort study. *Medecine* 2019; 98:51.
- 15. Tamakoshi K, Yatsuya H et al.** Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: Results of JACC study. Published online, 19, 2005.
- 16. Clavel F-Chapelon.** Differential effects of reproductive factors on the risk of pre-and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *British Journal of cancer*. 2002; 86, 723-727.
- 17. Kawai M, Minami Y et al.** Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese: the Miyagi cohort study. Published online, 9 october 2009.
- 18. Jia Yi Zhang, Mei-Xia Wang et al.** Associations of reproductive factors with breast cancer prognosis and modifying effects of menopausal status. *Cancer Medecine*. 2020; 385-393.
- 19. Takeuchi T, Kitamura et al.** Impact of reproductive factors on breast cancer incidence: Pooled analysis of nine cohort studies in Japan. *Cancer Medecine*. 2021, 10:2153-2163.
- 20. Nagata C, Hu YH, Shimizu H.** Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995; **86**: 910–5.
- 21. V. Gabriel, J. C-Benabu.** Les traitements inducteurs de l'ovulation augmentent-ils les risques de cancer de sein ? Mise au point et méta-analyse. Elsevier Masson France, 14 mars 2017.

ANNEXES

Annexe 1

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : KANE

PRENOM : Badiara MONTEIRO

TITRE DU MEMOIRE : Les Facteurs de la reproduction et le cancer du sein : étude cas-témoin

SECTEUR D'INTERET : Gynécologie-obstétrique, Oncologie, Chirurgie, Santé Publique.

PAYS : Mali

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

ANNEE DE SOUTENANCE : 2022

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (F.M.O.S) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (U.S.T.T-B)

Adresse e-mail : [gracykan@yahoo.fr/](mailto:gracykan@yahoo.fr)

Gracymonteirokane20@gmail.com

RESUME

Problème majeur de santé publique, le cancer du sein est en effet le premier cancer de la femme à l'échelle mondiale et au Mali avec des prévisions à la hausse pour 2030.

D'étiologie multifactorielle incriminant les facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux endogènes et exogènes. Notre étude ayant porté sur les facteurs liés à la reproduction a retrouvé des corrélations entre multiparité, ménopause et âge avec l'apparition d'un cancer du sein.

Mots clés : Cancer, sein, facteurs de la reproduction

FICHE D'ENQUETE

Q1. N° fiche d'enquête: _____ /

Q2. N° du dossier: _____ /

Q3. Noms et Prénoms: _____

Q4. Age (ans): _____ / **Q5.** Poids (Kg): _____ /

Q6. Taille : _____ / **Q7.** IMC

Q8. Groupe sanguin: _____ /

Q9. Profession: _____ /

1= Ménagère

2= Fonctionnaire

3= Commerçante

4= Etudiante

5= Autre (à préciser)

77= Indéterminée

Q10. Ethnie: _____ /

1= Sarakolé

5= Bambara

9= Dogon

2= Malinké

6= Minianka/Sénoufo

10= Peulh

3= Kassonké

7= Sonrhäï

11= Autres (à préciser)

4= Touareg

8= Bobo

77= Indéterminée

Q11. Adresse habituelle: _____ / Tél:

Q12. Région de provenance: _____ /

1= Kayes

5= Mopti

9= Bamako

2= Koulikoro

6= Tombouctou

10= Autres (à préciser)

3= Sikasso

7= Gao

77= Indéterminée

4= Ségou

8= Kidal

Q13. Nationalité: _____ /

1= Malienne 2= Autres (à préciser) 77= Indéterminée

Q14. Etat civil: _____ /

1= Mariée

3= Divorcée

5= Autres (à préciser)

2= Célibataire

4= Veuve

77= Indéterminée

Q15. Centre de Santé de consultation: _____ /

1= HGT

5= CS. Réf CII

9= CS. Réf CVI

77= Indéterminé

2= HPG

6= CS. Réf CIII

10=Privé

3= H.Kati

7= CS. Réf CIV

11= H.Régionaux

4= CS. Réf CI

8= CS. Réf CV

12= Autres (à préciser)

Q16. Motif de consultation: _____ /

1= Nodule ou tuméfaction du sein

6= Ulcération végétante

2= Déformation de la peau ou du mamelon

7= Association à préciser

3= Ecoulement mamelonnaire

8= Néo récidivée

4= Douleur mammaire

9= Autres à préciser

5= Nodule axillaire= Douleur mammaire

77= Indéterminée

Q17. Délai de consultation: _____ /

1= mois

2= semaines

3= jours 77= Indéterminée

ANTECEDENTS

Q18. Personnels Médicaux _____/

- 1=Diabète 3= Mastopathie bénigne 77= Indéterminée
2= HTA 4= Autres à préciser

Q19. Personnels chirurgicaux _____/

- 1= Césarienne 5= Autres à précisée
2=Myomectomie 77= Indéterminée
3= Ovariectomie
4= Hystérectomie

Q20. Antécédents Personnels de cancer : _____/

- 1=oui 2= Non

Q21. Si oui, localisation _____/

- 1= sein 2= colon 3= Poumons 4= Autres à préciser

Q22. Antécédents familiaux de cancer du sein

- 1= Grands parents 4= Tantes
2= Mère 5= Autre à préciser
3= Sœurs 6= Aucun

Q23. Antécédents familiaux d'autres cancers

- 1= Grands parents 4= Tantes
2= Mère 5= Autre à préciser
3= Sœurs 6= Aucun

ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRIQUES

Q24. Age à la ménarche _____/

Q25. Périodicité des règles _____/

- 1= Régulières avec des cycles de 25-31 jours
2= Régulières avec des cycles de 24 jours et moins
3= Régulières avec des cycles de 32 jours et plus
4= Irrégulières
5= Autres à préciser
77= Indéterminée

Q26. Gestité: _____/

(Préciser le nombre)

Q27. Parité _____/

(Préciser le nombre)

Q28. Grossesses interrompues par fausse couche : _____/

(Préciser le nombre)

Q29. Grossesses interrompues par IVG : _____/

(Préciser le nombre)

Q30. Grossesses interrompues par ITG : _____/

(Préciser le nombre)

Q31. Age de survenue des avortements : _____/

1=T1

2=T2

3=T3

Q32. Contraception : _____/

1=Oui

2= Non

Q33. Si oui, méthode utilisée : _____/

1=Orale

3= Implant sous cutané

5= Autres à préciser

2= Injectable

4= DIU

Q34. Durée de la prise contraceptive _____/

(Préciser le nombre de temps en mois)

Q35. Nom du contraceptif _____/

Q36. Induction de grossesse _____/

1=oui

2= Non

Q37. Si oui, Médicaments utilisés

1= Citrate de clomifène

3= Autres à préciser

2= Gonal F

77= Indéterminée

Q38. Ménopause

1= Oui

2= Non

77= Indéterminée

Q39. Si oui, Age à la ménopause _____/

Q40. Prise de traitement hormonal substitutif : _____/

1=oui 2=Non

Q41. Si oui, préciser les noms des médicaments/THS : _____/

_____/

_____/

_____/

_____/

Q42. Préciser la durée du THS en mois _____/

43. Mode d'allaitement

1=Maternel

2= Mixte

3= Artificiel

Q44. Durée de l'allaitement en mois _____/

Q45. Variable cas _____/

1=Cancer du sein
2= Pas de cancer du sein

Q46. Diagnostic du cancer _____ /
Préciser la durée d'évolution du cancer en mois

Q47. Un traitement traditionnel a - t-il été essayé _____ /
1=oui 2=non

Q48. Signes généraux:

A. Etat général: _____ /
1= Bon 2= Passable 3= Altéré 77= Indéterminée

B. Conjonctives: _____ /
1=Colorées 2= Pâles 3. Ictère 77= Indéterminée

C. Température (°C): _____ /

Q49. Signes cutanés: _____ /
1= Pas de signes 4= Ulcération 7= Association (à préciser)
2= Tuméfaction 5= Rétraction
3= Peau d'orange 6= Autres (à préciser) 77= Indéterminée

Q50. Seins atteints: _____ /
1= Sein gauche 2= Sein droit 3= 1 + 2

Q51. Localisation de la tumeur: _____ /
1= Quadrant supéro-externe
2= Quadrant supéro-interne
3= Quadrant inféro-interne
4= Quadrant inféro-externe
5= Autres à préciser
6= Association (à préciser)
77= Indéterminée

Q52. Taille de la tumeur: _____ /
1= T0 (pas de tumeur palpable)
2= T1 (tumeur de taille <2 cm de Φ)
3= T2 (2 cm < Φ de la tumeur <5 cm)
4= T3 (tumeur de taille >5 cm de Φ)
5= T4 (tumeur avec extension à la paroi et ou à la peau)

Q53. Consistance de la tumeur: _____ /
1= Dure 3= Molle
2= Ferme 4= Autres (à préciser) 77= Indéterminée

Q54. Adhérence au plan musculaire: _____ /
1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

Q55. Adhérence au grill costal: _____ /

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

Q56. Atteintes ganglionnaires: _____/

1= N0 (pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux)

2= N1 (Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétro-pharyngées, <= 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde)

3= N2 (Métastases bilatérales, <= 6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde)

4= N3 (Métastases > 6 cm et/ou extension jusqu'à la clavicule)

Q57. Douleur mammaire: _____/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

Q58. Ecoulement mamelonnaire: _____/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

Q59. Si oui Caractéristiques de l'écoulement _____/

A. 1= Sanguinolent 2= Séro-sanguinolent 3= Séreux 4= Marron 5= Rose
6= Autres (à préciser) 77= Indéterminée

B. Localisation de l'écoulement _____/

1= Unilatéral 2= Bilatéral 3= 1+2 4= Indéterminée

C. Durée de l'écoulement en mois _____/

Q60. Atteinte du sein controlatéral: _____/

1= Oui 2= Non 77= Indéterminée

Q61. Antécédents personnels de mastopathies: _____/

1= Adénofibrome 4= Kyste

2= Maladie fibro-kystique 5= Autres (à préciser)

3= Mastite 6= Pas d'ATCD

Q62. Autres Antécédents: _____/

Q63. Mammographie: _____/

1=ACR5 4= ACR2

2= ACR4 5= ACR1 77= Indéterminée

3= ACR3 6= ACR0

Q64. Echographie: _____/

1= Cancer 4= Autres (à préciser)

2= Tumeur bénigne 77= Indéterminée

3= Normale

Q65. Cytoponction: _____/

1= Cancer 4= Autres (à préciser)

2= Tumeur bénigne 77= Indéterminée

3= Normale

Q66. Date du prélèvement: _____/

Q67. Nature de la pièce envoyée pour l'examen anatopath: _____/

- 1= Biopsie du sein 3= Mastectomie 5= 3 + 4
2= Tumorectomie 4= Curage ganglionnaire

Q68. Type histologique: _____/

- 1= carcinome canalaire in situ
2= carcinome lobulaire in situ
3= carcinome canalaire infiltrant
4= carcinome lobulaire infiltrant
5= carcinome tubuleux
6= carcinome médullaire
7= carcinome mucineux
8= carcinome cribriforme infiltrant
9= carcinome endocrine du sein
10= carcinome métaplasique
11= carcinome apocrine
12= carcinome adénoïde kystique
13= carcinome mucoépidermoïde
14= carcinome sécrétant
15= carcinome micropapillaire infiltrant
16= tumeur phyllode maligne
17= carcinome squirrheux
18= adénocarcinome colloïdal

Q69. Histologie Ganglionnaire: _____/

- 1= Non faite 2= envahissement
3= Pas d'envahissement

Q70. Classification SBR: _____/

- 1= Grade I 2= Grade II 3= Grade III

Q71. Traitement: _____/

- 1= Chimiothérapie
2= Chirurgie
3= Radiothérapie
4= Hormonothérapie
5= 1+2
6= 1+2+3
7= 2+3
77= Indéterminée

Q72. Evolution: _____/

- 1= Guérison
2= Complications
3= Perdue de vue
4= Décès

Q73. Durée de survie en mois

A. Survie du diagnostic à la date de l'enquête pour les survivantes _____/

B. Survie du diagnostic au décès _____/