

# Item 139 : Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers

---

---

**Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)**

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

Pré-Requis.....	4
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>4</b>
<b>I Critères pouvant justifier la mise en place d'un dépistage .....</b>	<b>5</b>
<b>II Les différents types de prévention .....</b>	<b>5</b>
<b>III Incidence du cancer dans la population féminine.....</b>	<b>5</b>
<b>III.1 Incidence et mortalité des cancers gynécologiques .....</b>	<b>6</b>
<b>IV Dépistage du cancer de l'ovaire.....</b>	<b>7</b>
<b>IV.1 Fréquence.....</b>	<b>7</b>
<b>IV.2 Gravité et amélioration du pronostic en cas de traitement dans une forme précoce</b>	<b>7</b>
<b>IV.3 Histoire naturelle.....</b>	<b>7</b>
<b>IV.4 Tests de dépistage .....</b>	<b>9</b>
<b>IV.5 Prévention .....</b>	<b>9</b>
<b>V Dépistage du cancer de l'endomètre .....</b>	<b>10</b>
<b>V.1 Fréquence.....</b>	<b>10</b>
<b>V.2 Gravité et amélioration du pronostic des formes précoces .....</b>	<b>10</b>
<b>V.3 Histoire naturelle.....</b>	<b>10</b>
<b>V.4 Tests de dépistage .....</b>	<b>11</b>
<b>V.5 Prévention .....</b>	<b>12</b>
<b>VI Dépistage du cancer du col utérin .....</b>	<b>12</b>
<b>VI.1 Fréquence.....</b>	<b>12</b>
<b>VI.2 Gravité et amélioration du pronostic des formes précoces .....</b>	<b>13</b>
<b>VI.3 Histoire naturelle.....</b>	<b>13</b>
<b>VI.4 Test de dépistage .....</b>	<b>15</b>
<b>VI.5 Prévention .....</b>	<b>16</b>
<b>VII Dépistage du cancer du sein.....</b>	<b>16</b>
<b>VII.1 Fréquence.....</b>	<b>16</b>
<b>VII.2 Gravité et amélioration du pronostic des formes précoces .....</b>	<b>17</b>

<b>VII.3</b>	<b>Histoire naturelle.....</b>	<b>17</b>
<b>VII.4</b>	<b>Test de dépistage .....</b>	<b>18</b>
<b>VII.5</b>	<b>Prévention .....</b>	<b>18</b>
<b>VIII</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>19</b>
	<b>Glossaire.....</b>	<b>19</b>
	<b>Abréviations.....</b>	<b>20</b>

## **PRE-REQUIS**

- Mitose.
- Croissance et différenciation cellulaires.
- Cancérogenèse.
- Pertinence d'un test de dépistage.
- Réactions du système immunitaire à la présence de cellules tumorales.
- Notion de mortalité, qualité de vie, espérance de vie, courbe actuarielle, survie, rechute, récidives...
- Génétique des cancers.
- Réactions comportementales à l'annonce d'une maladie grave pour la personne et l'entourage.
- Code de déontologie.

## **OBJECTIFS**

ENC :

- Expliquer et hiérarchiser les facteurs de risque des cancers les plus fréquents chez l'homme et la femme.
- Expliquer les principes de prévention primaire et secondaire.
- Argumenter les principes du dépistage du cancer.

SPECIFIQUE :

- Argumenter les principes du dépistage du cancer.
- Décrire l'épidémiologie des 4 cancers les plus fréquents chez la femme (incidence, prévalence, mortalité).
- Expliquer les principaux facteurs de cancérogenèse et leur incidence sur la prévention.
- Décrire l'histoire naturelle du cancer.
- Expliquer et hiérarchiser les facteurs de risque.
- Expliquer les principes de prévention primaire et secondaire.

## I CRITERES POUVANT JUSTIFIER LA MISE EN PLACE D'UN DEPISTAGE

---

Ce sont :

- une fréquence élevée dans l'absolu ou dans une population définie à forte incidence ;
- une affection grave ;
- l'amélioration du pronostic liée au traitement des formes précoces ;
- une histoire naturelle (avec facteur de risque et notion de phase préclinique longue) ;
- un test de dépistage :
  - très sensible (dépiste tous les cancers) et très spécifique (lorsqu'il existe une anomalie du test, la probabilité que le cancer existe est forte ; sinon, le risque peut-être d'induire des examens inutiles, dangereux, anxiogènes),
  - simple,
  - acceptable à titre individuel (morbidité),
  - applicable au niveau d'une population (économique).

## II LES DIFFERENTS TYPES DE PREVENTION

---

*La prévention primaire* : consiste à empêcher l'apparition des cancers et donc doit agir sur les facteurs de risques.

*La prévention secondaire* : vise à dépister une maladie à un stade initial.

*La prévention tertiaire* : prévient les séquelles de la maladie et des traitements et concourt à réinsérer les patientes.

## III INCIDENCE DU CANCER DANS LA POPULATION FEMININE

---

Le taux standardisé de mortalité en France est de 253/100 000 habitants/an, avec une *mortalité comparée* hommes/femmes.

### Mortalité comparée hommes/femmes

en 2006						
	Hommes		Femmes		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<b>Maladies infectieuses et parasitaires</b>	5 058	2	4 744	2	9 802	2
<b>Tumeurs</b>	91 779	35	63 701	25	155 480	30
Tumeurs du larynx, trachée, bronches et poumon	23 303	9	6 462	3	29 765	6
Tumeurs du côlon	6 308	2	5 852	2	12 160	2
Tumeurs du rectum et de l'anus	2 395	1	1 871	1	4 266	1
Tumeurs du sein	190	ns	11 441	5	11 631	2
<b>Troubles mentaux et du comportement</b>	7 013	3	9 545	4	16 558	3
<b>Maladie de l'appareil circulatoire</b>	68 156	26	77 300	31	145 456	28
Maladies cérébrovasculaires	13 772	5	18 880	8	32 652	6
Cardiopathies ischémiques	22 012	8	16 794	7	38 806	8
<b>Maladies de l'appareil respiratoire</b>	16 275	6	14 330	6	30 605	6
<b>Maladies de l'appareil digestif</b>	12 456	5	10 633	4	23 089	4
<b>Causes externes</b>	22 147	8	14 553	6	36 700	7
Accidents de transport	3 618	1	1 163	ns	4 781	1
Suicides	7 590	3	2 825	1	10 415	2
<b>Autres causes</b>	42 754	16	55 688	22	98 262	19
<b>Total</b>	<b>265 458</b>	<b>100</b>	<b>250 494</b>	<b>100</b>	<b>515 952</b>	<b>100</b>

### III.1 INCIDENCE ET MORTALITE DES CANCERS GYNECOLOGIQUES

De manière identique, le cancer est une pathologie fréquente comme en témoigne l'incidence.

Le nombre de nouveaux cas/an/100 000 personnes est de 400 chez l'homme et de 300 chez la femme (approximativement).

#### Incidence et mortalité des cancers

	H incidence	H † (Tx/100 000/an)	F incidence	F † (Tx/100 000/an)
<b>Sein</b>			79-84.7	10 780 (36.7)
<b>Côlon rectum</b>	44.5-56	8 280 (29.6)	39-44.9	7 740 (26.3)
<b>Utérus (col et corps)</b>			30.3-33	3 083 (10.4)
<b>Peau (sauf baso-cell)</b>	14-29	782 (2.8)	12-29.8	741 (2.5)
<b>Ovaire</b>			11.1-12	3 212 (10.9)
<b>Estomac</b>	13.4-21	3 582 (12.8)	8.7-15	2 400 (8.2)
<b>Poumons</b>	51.1-66.6	19 784 (70.8)	4-9	3 331 (11.3)
<b>TOTAL</b>	349-409	87 537 (313.3)	275-320	57 096 (193.9)

## IV DEPISTAGE DU CANCER DE L'OVAIRE

---

### IV.1 FREQUENCE

L'incidence du cancer de l'ovaire est de 10 femmes/100 000 femmes par an, ce qui correspond à 4 000 nouveaux cas par an. Le pic de fréquence de mortalité est de 65 ans. Il s'agit d'un cancer peu fréquent.

### IV.2 GRAVITE ET AMELIORATION DU PRONOSTIC EN CAS DE TRAITEMENT DANS UNE FORME PRECOCE

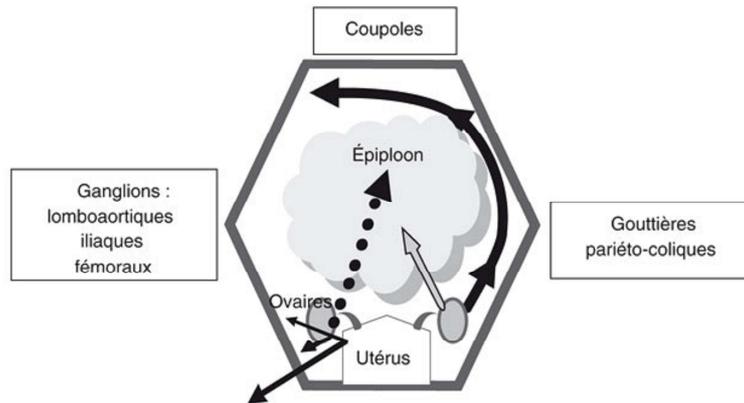
La mortalité de ce cancer est importante : 10,8/100 000 femmes/an, avec une survie globale à 5 ans de 40 %. C'est la 4<sup>e</sup> cause de décès par cancer chez la femme. C'est un cancer de mauvais pronostic. Ces mauvais résultats sont explicables en partie par le fait que 60 % des cancers de l'ovaire sont découverts à un stade évolué (stades III-IV) et que si *la survie à 5 ans des stades IA est > 90 %, celle des stades IV est de moins de 25 % => intérêt d'un diagnostic précoce.*

### IV.3 HISTOIRE NATURELLE

**L'histoire naturelle** est mal connue : on invoque le rôle de l'ovulation entraînant un traumatisme de la coque ovarienne et l'inclusion de fragments de cette coque dans le stroma (*cf. glossaire*) ovarien où des influences hormonales et celles de facteurs de croissance vont agir et concourir à la cancérisation.

La croissance serait lente puisqu'une tumeur d'un centimètre correspondrait à trois ans d'évolution. L'extension se fait localement par extension péritonéale suivant les grands courants péritonéaux (le long des gouttières pariéto-coliques et des coupes diaphragmatiques), par atteinte de l'épiploon (*cf. glossaire*) flottant, et par voie lymphatique et hémotogène par les ligaments ronds, lombo-ovariens et utéro-ovariens vers les axes ilio-fémoraux et lombo-aortiques (figure 1).

**Figure 1 : Mode d'extension des cancers ovariens**



Certaines formes sont d'évolution « explosives » avec un passage d'un stade I à un stade III en quelques mois.

Sont décrites des formes de transition entre des lésions bénignes, borderline et malignes, des lésions frontières de l'ovaire et même des carcinomes in situ (*cf. glossaire*) de l'ovaire, mais il faut retenir qu'actuellement l'histoire naturelle de ce cancer est mal connue ? difficulté de mettre en place un dépistage.

Les facteurs de risque des cancers ovariens sont mal connus et semblent peser d'un poids modeste (risque relatif = 2 pour la quasi totalité de ces facteurs, ce qui explique que l'on a des difficultés à définir un profil de risque utilisable pour une politique de dépistage). On distingue des facteurs liés à :

- l'ethnie : plus fréquent dans la race blanche que dans les autres races (jaune et noire) ;
- l'environnement : talc et amiante ;
- l'alimentation : la consommation de graisses animales, le café ;
- les virus ourliens ;
- la fertilité : période ovulatoire prolongée, premières règles précoces et ménopause tardive, pauciparité et première grossesse à terme tardive ;
- l'allaitement artificiel ;
- l'infertilité et les traitements inducteurs de l'ovulation ;
- à l'inverse, la contraception orale (RR : 0,5), l'hystérectomie (*cf. glossaire*) et la ligature tubaire (probablement par le biais d'une extinction ovarienne d'origine vasculaire) ;
- le contexte génétique :

- un antécédent familial n'est retrouvé que dans 3 % des cancers de l'ovaire (le risque relatif est de 3,1),
- - 1 % des cancers ovariens est lié à un gène dominant autosomique à pénétrance variable avec un risque de 50 % si la mère est atteinte,
- il existe 3 syndromes : ovaire isolé, sein et ovaire et syndrome de Lynch II,
- d'autres cancers « génétiques » sont connus : syndrome de Peutz Jeghers, et dysgénésies gonadiques avec Y.

=> difficulté d'identifier une population à haut risque en dehors des formes familiales.

#### **IV.4 TESTS DE DEPISTAGE**

L'échographie pelvienne et les marqueurs sériques, notamment le CA 125 sont en cours d'exploration ; ce dépistage reste décevant en raison de la faible valeur prédictive de ces examens qui est de l'ordre de 10 %, essentiellement lié au fait que la prévalence de la maladie est faible dans la population générale et que la fréquence comparée des formations kystiques ovariennes bénignes est fréquente.

Par ailleurs, on peut s'interroger sur l'impact de ce dépistage en terme de survie, car dès qu'une lésion est visible ou bien exprime un marqueur CA 125, il s'agit déjà d'un cancer avéré dont le traitement n'est pas constamment efficace. Les études réalisées jusque-là n'ont pas mis en évidence de réduction de la mortalité liée à une politique de dépistage dans une population générale ou une population à haut risque.

*Actuellement, il n'existe pas de méthode de dépistage recommandée du cancer de l'ovaire dans la population générale et dans les populations à haut risque.*

#### **IV.5 PREVENTION**

Elle est principalement primaire concernant la castration prophylactique dans les formes familiales. L'ovariectomie (*cf. glossaire*) bilatérale réduit le risque de cancer de l'ovaire, mais le risque de carcinose péritonéale (*cf. glossaire*) après ovariectomie prophylactique est estimé à 1,8 % chez les femmes à risque familial de cancer de l'ovaire. Cette décision doit être prise dans un cadre multidisciplinaire, avec un suivi psychologique, après un délai de réflexion d'au moins trois mois. Chez les patientes à risque modéré, la contraception orale assure une protection ovarienne prouvée.

## V DEPISTAGE DU CANCER DE L'ENDOMETRE

---

### V.1 FREQUENCE

L'incidence est de 20 pour 100 000 femmes par an, correspondant à 6 000 nouveaux cas annuels en France.

Le pic de fréquence de mortalité est à 68 ans. C'est un cancer assez fréquent notamment chez les femmes ménopausées.

### V.2 GRAVITE ET AMELIORATION DU PRONOSTIC DES FORMES PRECOCES

La survie globale à 5 ans des cancers de l'endomètre est de 76 % ; celle des stades précoces stade I est > 95 % (ce qui correspond à 80 % des formes de découverte des cancers de l'endomètre).

À l'inverse, les stades III ont un pronostic plus sombre à 5 ans avec une survie globale de 65 % et les stades IV de 10 %.

Le pronostic est en général bon car il s'agit d'un cancer symptomatique sous la forme de métrorragies à un stade clinique peu avancé.

### V.3 HISTOIRE NATURELLE

Dans un tiers des cas, est rencontré un continuum évolutif allant de l'hyperplasie simple à l'hyperplasie atypique et au cancer. On distingue deux formes principales histologiques de cancers endométriaux : le cancer de la femme jeune agressif et hormono-insensible (cancer endométrioïde peu différencié, cancer séropapillaire rappelant les cancers ovariens), et celui de la femme âgée de meilleur pronostic hormono-sensible (cancer endométrial endométrioïde bien différencié).

La cause principale des cancers de l'endomètre est une exposition œstrogénique non ou mal compensée par une séquence progestative :

- traitement œstrogénique seul ;
- tamoxifène ;
- obésité androïde (qui explique le terrain diabétique, hypertendu, hyperuricémique volontiers associé) ;
- une ménopause tardive avec une période périménopausique prolongée, puberté précoce ;
- des ovaires polykystiques ;

- la nulliparité est fréquente sur ce terrain.

Sur le plan génétique, sont décrits des syndromes de Lynch II dans lesquels les cancers de l'endomètre sont représentés et le syndrome HNPCC « Hereditary Non Polyposis Colorectal Carcinoma » (avec lésions coliques).

La contraception orale semble avoir une valeur de protection (tout comme le tabac).

Le principal facteur de risque est l'hyperœstrogénie => Prévention.

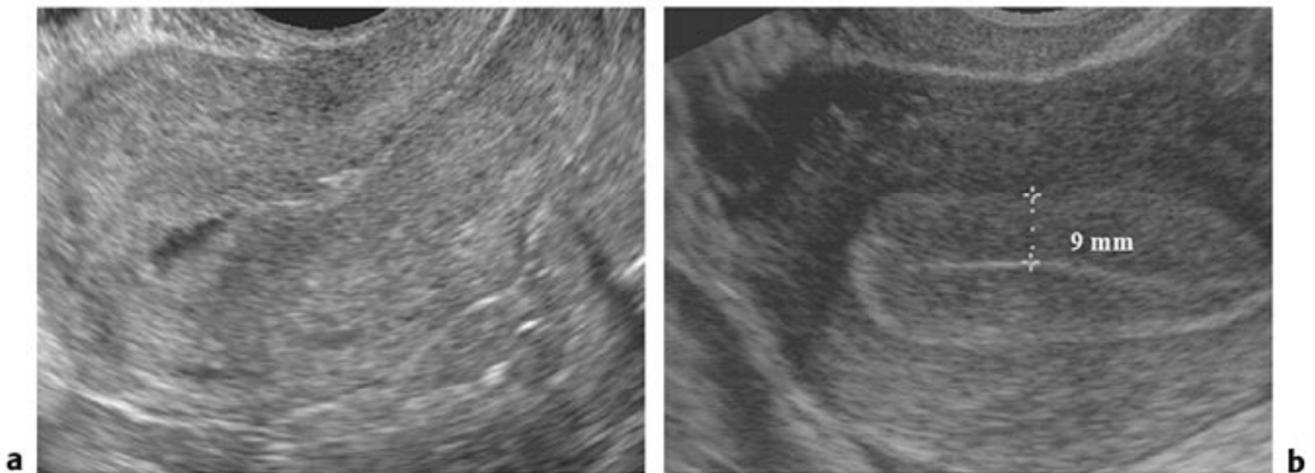
#### V.4 TESTS DE DEPISTAGE

Les explorations endocavitaires, cytologiques ou histologiques, ont une faible valeur prédictive positive et un obstacle cervical existe dans 10 à 20 % des cas chez ces patientes ménopausées, les rendant inopérants.

Le test aux progestatifs (prescription de progestatifs durant 10 jours et exploration des patientes qui saignent à l'arrêt de cette séquence) longtemps utilisé est trop peu spécifique.

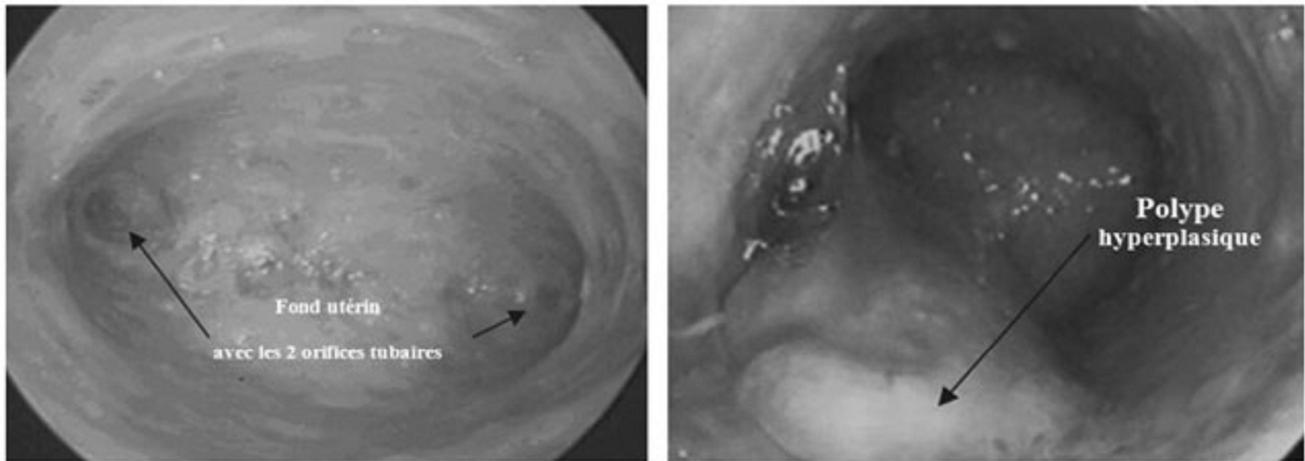
Actuellement, l'échographie semble être le meilleur examen (avec une Valeur Prédictive Négative proche de 100 % en cas d'épaisseur de l'endomètre < 3 mm), mais il n'est pas évalué en termes de dépistage (figure 2 et 3).

**Figure 2 : Aspects d'endomètre normal chez une femme ménopausée, et épaissi en échographie vaginale**



*Aspects d'endomètre normal (coupe longitudinale) (a) chez une femme ménopausée et épaissi (coupe transversale) (b) en échographie vaginale.*

Figure 3 : Aspects hystéroscopiques d'atrophie endométriale et d'hyperplasie glandulo-kystique



*Aspects hystéroscopiques d'atrophie endométriale et d'hyperplasie glandulo-kystique.*

Le caractère particulier de ce cancer est qu'il est symptomatique à un stade précoce +++.

*Un dépistage n'est pas recommandé dans la population générale et dans les populations à haut risque en raison de la présence de saignements à un stade précoce.*

## V.5 PREVENTION

La prévention primaire repose sur la lutte contre l'hyperœstrogénie (cf. glossaire) :

- les traitements hormonaux substitutifs doivent comporter une séquence progestative suffisante associée aux œstrogènes ;
- on peut recommander l'utilisation de traitements progestatifs équilibrants en préménopause ;
- la contraception orale peut être proposée chez une patiente ayant un ovaire polykystique.

La prévention secondaire comprend le traitement des dysplasies de l'endomètre et leur surveillance en cas de traitement conservateur.

## VI DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN

---

### VI.1 FREQUENCE

L'incidence est de 10 pour 100 000 femmes par an selon les régions, soit environ 3 000 nouveaux cas par an dans notre pays.

Le pic de fréquence de mortalité est de 53 ans, avec une augmentation de la fréquence chez les femmes jeunes ⇒ Cancer rare.

## VI.2 GRAVITE ET AMELIORATION DU PRONOSTIC DES FORMES PRECOCES

La mortalité est en baisse de 4 % par an, mais persistent tout de même 1 000 décès par an en France pour ce cancer.

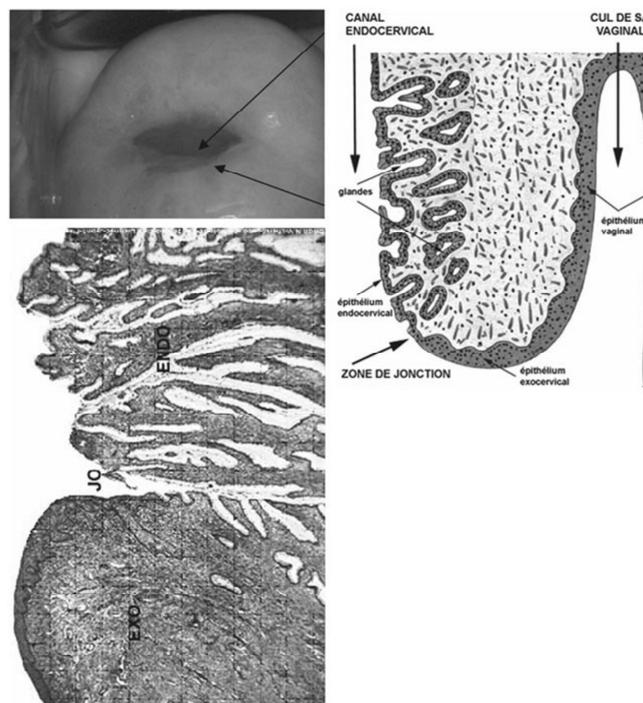
La survie globale à 5 ans est de 71 % ; la survie à 5 ans des stades I est de 91 %, des stades III de 65 % et des stades IV de 17 %.

Cancer rare mais bon pronostic des formes précoces.

## VI.3 HISTOIRE NATURELLE

La figure 4 montre un col utérin normal. La zone de jonction entre la muqueuse glandulaire et la muqueuse malpighienne est une zone de mouvements et elle est particulièrement sensible à l'action des virus, les phénomènes de cicatrisation permanents qui s'y déroulent peuvent être viciés par ces virus et aboutir à une dysplasie.

Figure 4 : Col utérin normal : examen au spéculum, schéma anatomique, et coupe anatomopathologique de la zone de jonction



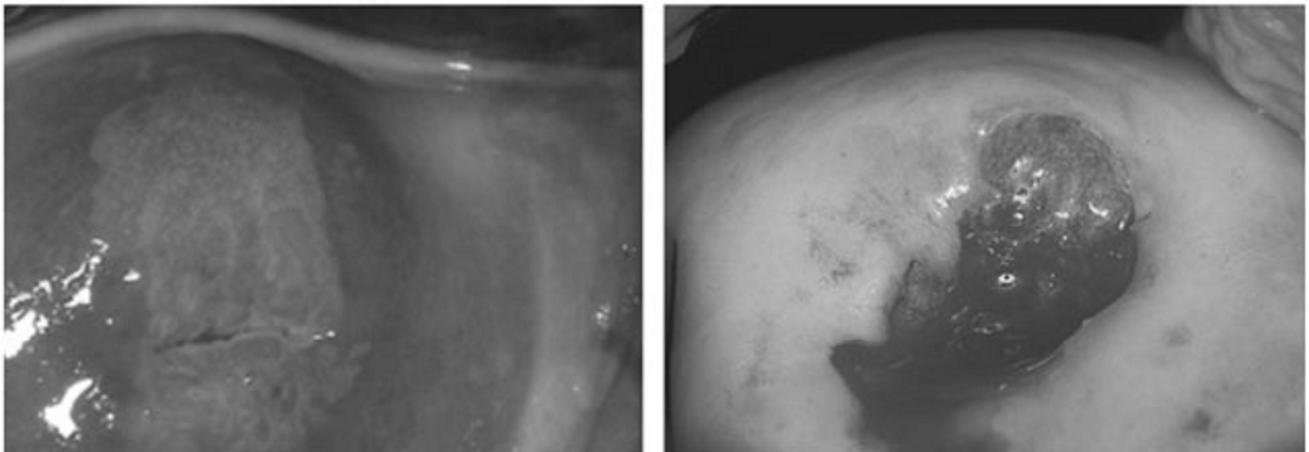
Col utérin normal : examen au spéculum, schéma anatomique, et coupe anatomopathologique de la zone de jonction.

On estime que le délai moyen entre une dysplasie légère (CIN1) et une dysplasie sévère ou un cancer in situ (CIN3) est de 7 à 9 ans, le passage à l'invasivité étant de 5-10 ans. Les FCV permettent de dépister les états précancéreux et les carcinomes in situ du col utérin : jusqu'à ce stade les traitements sont constamment efficaces sans que la fertilité des patientes soit menacée.

Histoire naturelle assez bien connue => possibilité de schéma de dépistage.

La figure 5 montre la cancérisation du col utérin sous l'influence des HPV.

**Figure 5 : Aspect de dysplasie cervicale sous colposcopie après application d'acide acétique et cancer ulcérant du col stade Ib**



*Aspect de dysplasie cervicale sous colposcopie après application d'acide acétique et cancer ulcérant du col stade Ib.*

Il s'agit d'une pathologie infectieuse dans 90 % des cas : les Human Papilloma Virus (16-18...) sont les plus souvent impliqués. D'autres IST concourent au cancer du col : les infections à Herpès virus simplex type 2 et Chlamydia trachomatis (*cf. glossaire*).

Les facteurs de risque du cancer du col sont principalement liés :

- au comportement sexuel :
  - premiers rapports sexuels précoces,
  - multiparité et première grossesse à un terme précoce,
  - maladie sexuellement transmissible,
  - nombreux partenaires sexuels ;
- au tabagisme qui par l'accumulation de toxiques dans la glaire cervicale (*cf. glossaire*) concourt à la cancérisation du col. Ces facteurs de risque désignent donc une

population socialement défavorisée (dont l'accès au « réseau de soins » n'est pas toujours aisé) ;

- à la contraception orale RR : 1,2 après 5 ans (tumeur glandulaire) ;
- au déficit immunitaire (antécédent de transplantation d'organes, HIV).

Facteurs de risque identifiés => adaptation du dépistage, prévention.

#### **VI.4 TEST DE DEPISTAGE**

Cette histoire naturelle que l'on connaît bien explique que le frottis soit efficace, et permette une diminution spectaculaire de la mortalité par cancer du col dans les pays où le dépistage est organisé de manière efficace. Sont réalisés en France cinq millions de frottis annuels : 5 % des frottis sont pathologiques, 30-40 % des femmes n'ont pas de dépistage correct.

Une conférence de consensus s'est réunie en France à Lille en 1990, ayant proposé d'effectuer des frottis cervico-vaginaux à 25 ans, et ensuite des frottis tri-annuels jusqu'à 65 ans. Pour la majorité des praticiens, les frottis doivent être effectués un an après les premiers rapports sexuels, et ensuite il faut moduler la fréquence des frottis selon les facteurs de risque des patientes.

Les échecs du dépistage peuvent être liés à un prélèvement défectueux :

- inadéquation entre col et instrument de prélèvement ;
- cellules épithéliales non visibles en raison de présence de sang et de glaire : cet écueil peut être évité si on utilise des frottis en couche mince ;
- défaut d'étalement ou de fixation ;
- défaut de lecture du compte-rendu.

Plus rarement, sont en cause des erreurs de lecture par le pathologiste ; il faut enfin savoir que dans toutes les séries, jusqu'à 20 % des cancers du col surviennent après un frottis normal et correctement effectué.

#### ***La classification de Bethesda***

*Les pathologistes américains ont eu le souci de proposer une interprétation du frottis cervico-vaginal utilisable par tous les cliniciens. Dans le compte-rendu cytopathologique du FCV doivent figurer :*

*la qualité du prélèvement ;*

*un compte rendu standardisé ;*

*une conclusion simple et explicite indiquant au clinicien quelle démarche lui est conseillée : pas d'attitude particulière si FCV normal, FCV de contrôle ou typage HPV en cas d'ASC (G)US,*

*contrôle à 6 mois ou colposcopie en cas de lésions de bas grade (correspondant aux infections HPV sans dysplasie et aux dysplasies légères), de haut grade (correspondant aux dysplasies moyennes, sévères et carcinomes du col), ASCH.*

Dépistage envisagé car il remplit la majorité des critères dont le plus important : la mise en place d'un dépistage organisé => Réduction de la mortalité.

## **VI.5 PREVENTION**

La prévention primaire du cancer du col repose sur la réduction des facteurs de risque et le vaccin contre les HPV oncogènes.

Il est donc recommandé l'arrêt du tabagisme et la prévention des maladies sexuellement transmissibles et le traitement des infections génitales du couple et des dysplasies cervicales.

Depuis 2006, un vaccin contre les 2 principaux génotypes HPV oncogènes (HPV16 et HPV18) est disponible. Il a une efficacité proche de 100 % sur les lésions induites par ces HPV, lésions qui précèdent l'apparition du cancer invasif du col utérin.

Il existe deux vaccins disponibles (Gardasil et Cervarix). Le public cible est le suivant :

- jeune fille n'ayant jamais été contaminée < 14 ans ;
- et rattrapage pour les jeunes filles de 15 à 23 ans dans l'année suivant les premiers rapports.

Le protocole de vaccination comporte 3 doses.

Aucun rappel n'est, pour l'instant, nécessaire.

## **VII DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN**

---

### **VII.1 FREQUENCE**

L'incidence est de 80/100 000 femmes par an, correspondant à 50 000 nouveaux cas par an, avec une prévalence augmentant d'environ 2 % par an. Une femme sur 10 fera un cancer du sein. Le pic de fréquence de mortalité est de 60 ans.

C'est un cancer fréquent.

## **VII.2 GRAVITE ET AMELIORATION DU PRONOSTIC DES FORMES PRECOCES**

La mortalité enregistre de lents progrès liés au diagnostic plus précoce et aux progrès thérapeutiques (nouvelles drogues, meilleures indications des traitements adjuvants), de l'ordre de 10 000 décès par an.

La survie globale à 5 ans est de 80 %, oscillant entre 95 % pour les stades I et 30 % pour les stades IV.

Le pronostic global n'est pas très bon mais celui des formes précoces permet de justifier le dépistage organisé.

## **VII.3 HISTOIRE NATURELLE**

L'histoire naturelle est assez bien connue. La plupart des lésions mammaires mastosiques ou cancéreuses naissent au niveau de l'UTDL (l'unité terminale ductulo-lobulaire de Wellings).

Le temps de doublement moyen est de 3 mois ; une lésion palpable de 1 cm correspond à 10 ans d'évolution. Un cancer est mammographiquement décelable à partir de 0,5 cm.

L'extension est d'abord locorégionale : ganglions (N) axillaires, ganglions de la chaîne mammaire interne et sus-claviculaires (cancers centraux et internes) puis générale par voie lymphatique et veineuse : os, plèvre, poumons, foie et cerveau.

Les facteurs de risque sont liés à la vie génitale :

première grossesse à terme tardive et pauciparité ;

- vie génitale prolongée (ménarches précoces et ménopause tardive) ;
- mastopathie à risque histologique ;
- THM ;
- antécédents personnels et familiaux dans lesquels on tiendra compte du degré de parenté, du jeune âge de la survenue, de la bilatéralité, de la multifocalité et de l'existence de cancer associé.

D'autres facteurs sont incriminés : l'obésité post-ménopausique, l'irradiation, l'alcool, le tabac, le haut niveau socio-économique.

Les aspects génétiques sont fondamentaux en pathologie mammaire. On distingue :

- les gènes de prédisposition héréditaire. Deux gènes impliqués dans la prédisposition héréditaire sont décrits actuellement : BRCA1 et BRCA2 se comportant comme des anti-oncogènes, responsables s'ils sont altérés de 5 à 10 %

des cancers du sein. Ils sont présents de manière altérée chez 0,5 % de la population, leur transmission est dominante autosomique avec une pénétrance variable qui augmente avec l'âge, une grande hétérogénéité adélique, une anticipation possible ; il n'a pas été décrit des phénomènes d'empreinte parentale. Les cancers associés les plus fréquents sont ceux de l'ovaire, cancer du sein chez l'homme, cancer colorectal ;

- les gènes de prédisposition héréditaire où le cancer du sein est un élément parmi d'autres (syndrome de Li Fraumeni, syndrome de Cowden) ou des aspects génétiques non mendéliens en rapport avec des anomalies des oncogènes h-ras et c-mos.

#### **VII.4 TEST DE DEPISTAGE**

La mammographie peut dépister des lésions tumorales à partir d'une taille moyenne de 5 mm (avec des variations importantes selon la situation de la lésion et la densité mammaire), tandis que la palpation ne dépiste en moyenne que des tumeurs de plus de 1 cm (correspondant à 10 ans d'évolution). Or il existe une corrélation nette entre la taille tumorale et le risque d'extension métastatique (on estime qu'environ 50 % des tumeurs de plus de 3 cm sont déjà métastatiques). De plus la mammographie permet de diagnostiquer des lésions malignes non encore invasives (carcinomes in situ) en mettant en évidence en particulier des microcalcifications mammaires, dont le pronostic est excellent après traitement.

*Ce cancer de pronostic sévère remplit les critères pour la mise en place d'un dépistage.*

*« Chez les patientes de 50 à 74 ans, examen clinique précédant une mammographie avec deux incidences (oblique et face), tous les deux ans avec lecture par deux radiologues, et associée à des examens complémentaires si nécessaires dans le même temps ».*

*Le test de dépistage a démontré son efficacité en termes de réduction de la mortalité.*

#### **VII.5 PREVENTION**

Prévention primaire (elle est illusoire) : sport de haut niveau dans le jeune âge, alimentation moins occidentale, retarder les ménarches à 16 ans, et obtenir une première grossesse à terme dès l'âge de 18 ans... voire chirurgie prophylactique en cas de mutation des gènes BRCA1 et 2.

Des essais sont en cours en utilisant des modulateurs de réponse œstrogéniques (tamoxifène et raloxifène), mais ces molécules posent le problème des effets secondaires (risques thromboemboliques, de cancer endométrial, de lithiase vésiculaire de cataracte de dystrophie ovarienne...).

## VIII ANNEXES

---

### GLOSSAIRE

- carcinomes in situ : Carcinome in situ : Carcinome très localisé, qui respecte les tissus voisins. Il s'agit d'un petit amas de cellules en apparence malignes mais qui ne franchissent pas la membrane basale (interface entre des tissus de nature différente), qui les sépare des autres tissus. Le carcinome in situ le plus fréquent est le carcinome in situ du col de l'utérus, qui ne doit pas être considéré comme un cancer tant qu'il n'a pas franchi la membrane basale, car son pronostic est totalement différent. Non traité, un carcinome in situ évolue vers un cancer invasif, d'où l'importance de le traiter même s'il n'est pas encore agressif.
- carcinose péritonéale : Envahissement du péritoine par des tumeurs malignes secondaires. Les cancers donnant le plus fréquemment une carcinose péritonéale sont : les cancers de l'appareil digestif comme le cancer de l'estomac, le cancer du colon, le cancer du rectum et le cancer du pancréas ; les cancers gynécologiques et principalement le cancer de l'ovaire, mais parfois le cancer du sein sous sa forme de carcinome lobulaire invasif du sein. La carcinose péritonéale marque une dissémination métastatique de la maladie, ce qui en fait un tableau clinique de mauvais pronostic. La principale complication est l'occlusion. Le traitement repose sur la chimiothérapie, la corticothérapie et de façon exceptionnelle sur la chirurgie.
- Chlamydia trachomatis : Bacille de Gram indéterminé, parasite intracellulaire obligatoire. Cette bactérie est responsable de l'urétrite à chlamydia (ou chlamydiose), maladie sexuellement transmissible qui est la plus fréquente en France (50 fois plus fréquente que la gonorrhée, elle même plus fréquente que la syphilis). Son réservoir est strictement humain. Il existe 15 sérotypes, possédant un tropisme tout particulier pour les muqueuses génitales et oculaires.
- épiploon : Épiploon ou omentum : Ensemble de deux feuillets de péritoine accolés et qui relie deux viscères entre eux. Le grand épiploon ou grand omentum va de l'estomac au côlon transverse et forme un tablier à double feuillet qui se retrouve à la surface des intestins ; le petit épiploon ou petit omentum est tendu de l'estomac au foie. Chaque épiploon est parcouru par de nombreux vaisseaux.
- Glaire cervicale : Sécrétion de glycoprotéines produite par les glandes du canal cervical en période pré-ovulatoire (fin de phase folliculaire). Elle assure plusieurs fonctions : condamner la cavité utérine en dehors de la période ovulatoire et ainsi la protéger contre les intrusions de germes pouvant être pathogènes ; protéger les spermatozoïdes contre les conditions hostiles du vagin (en effet, le pH du vagin est

acide et toxique pour les spermatozoïdes tandis que le pH de la glaire est légèrement basique) ; fournir un appoint énergétique aux spermatozoïdes.

- hyperœstrogénie : Quantité excessive d'œstrogène dans l'organisme.
- hystérectomie : Acte chirurgical qui consiste à enlever tout ou une partie de l'utérus. On parle d'hystérectomie totale si elle comprend le corps et le col utérins (avec annexectomie (hystérectomie non conservatrice)). Elle est dite subtotale si on laisse en place le col utérin. On dit aussi hystérectomie « conservatrice » ou « interannexielle » si les ovaires et les trompes de Fallope sont laissés en place.
- ovariectomie : Ovariectomie ou oophorectomie : Ablation chirurgicale des ovaires.
- stroma : Réseau conjonctif (mésenchyme) de support d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe (ex : stroma de l'endomètre utérin).

## **ABREVIATIONS**

- FCV : Frottis Cervico-Vaginal
- HIV : Human Immunodeficiency Virus (Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH))
- HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Carcinoma
- HPV : Human PapillomaVirus (papillomavirus humain)
- IST : Infection Sexuellement Transmissible
- THM : Traitement Hormonal de la Ménopause
- UTDL : Unité Terminale Ductulo-Lobulaire
- VPN : Valeur Prédictive Négative