

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Par

Antoine GONZALVES

Né le 06 Août 1986 à Le Mans

Présentée et soutenue publiquement le : 15 octobre 2015

**ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR 173 PATIENTES ATTEINTES DE
CANCER DU SEIN BILATERAL SYNCHRONE, ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE,
IMPACT DIAGNOSTIC ET THERAPEUTIQUE.**

Président : Monsieur le Professeur DESCAMPS Philippe

Directeur : Monsieur le Docteur PAILLOCHER Nicolas



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e), déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

Cet engagement de non plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen

Pr. RICHARD

Vice doyen recherche

Pr. PROCACCIO

Vice doyen pédagogie

Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie
ASFAR Pierre	Réanimation médicale
AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
AUDRAN Maurice	Rhumatologie
AZZOUI Abdel-Rahmène	Urologie
BARON Céline	Médecine générale
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONNEAU Dominique	Génétique
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
CALEÙS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
COUTANT Régis	Pédiatrie
COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
FURBER Alain	Cardiologie
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie

GARNIER François	Médecine générale
GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion
HAMY Antoine	Chirurgie générale
HUEZ Jean-François	Médecine générale
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
JEANNIN Pascale	Immunologie
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
LEGRAND Erick	Rhumatologie
LEROLLE Nicolas	Réanimation médicale
LERMITE Emilie	Chirurgie générale
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie
MENEI Philippe	Neurochirurgie
MERCAT Alain	Réanimation médicale
MERCIER Philippe	Anatomie
NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
PROCACCIO Vincent	Génétique
PRUNIER Fabrice	Cardiologie
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
SUBRA Jean-François	Néphrologie
URBAN Thierry	Pneumologie
VERNY Christophe	Neurologie

WILLOTEAUX Serge

ZANDECKI Marc

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Claude

ANNWEILER Cédric

AUGUSTO Jean-François

BEAUVILLAIN Céline

BELIZNA Cristina

BLANCHET Odile

BOURSIER Jérôme

BOUTON Céline

CAILLIEZ Éric

CAPITAIN Olivier

CASSEREAU Julien

CHEVAILLER Alain

CHEVALIER Sylvie

CONNAN Laurent

CRONIER Patrick

CUSTAUD Marc-Antoine

de CASABIANCA Catherine

DUCANCELLA Alexandra

DUCLUZEAU Pierre-Henri

FORTRAT Jacques-Olivier

GOHIER Bénédicte

GUARDIOLA Philippe

HINDRE François

JEANGUILLAUME Christian

JOUSSET-THULLIER Nathalie

KEMPF Marie

LACOEUILLE Franck

LEMITTE Emilie

LETOURNEL Franck

LOISEAU-MAINGOT Dominique

MARCHAND-LIBOUBAN Hélène

MAY-PANLOUP Pascale

MESLIER Nicole

MOUILLIE Jean-Marc

PAPON Xavier

PASCO-PAPON Anne

PELLIER Isabelle

PENCHAUD Anne-Laurence

PIHET Marc

PRUNIER Delphine

PUISSANT Hugues

ROUSSEAU Audrey

Radiologie et imagerie médicale

Hématologie ; transfusion

Biophysique et médecine nucléaire

Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement

Néphrologie

Immunologie

Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement

Hématologie ; transfusion

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Médecine générale

Médecine générale

Cancérologie ; radiothérapie

Neurologie

Immunologie

Biologie cellulaire

Médecine générale

Anatomie

Physiologie

Médecine générale

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Nutrition

Physiologie

Psychiatrie d'adultes

Hématologie ; Transfusion

Biophysique et médecine nucléaire

Biophysique et médecine nucléaire

Médecine légale et droit de la santé

Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière

Biophysique et médecine nucléaire

Chirurgie Générale

Biologie cellulaire

Biochimie et biologie moléculaire

Biologie cellulaire

Biologie et médecine du développement et de la reproduction

Physiologie

Philosophie

Anatomie

Radiologie et Imagerie médicale

Pédiatrie

Sociologie

Parasitologie et mycologie

Biochimie et biologie moléculaire

Génétique

Anatomie et cytologie pathologiques

SAVAGNER Frédérique
SIMARD Gilles
TANGUY-SCHMIDT Aline
TURCANT Alain

Biochimie et biologie moléculaire
Biochimie et biologie moléculaire
Hématologie ; transfusion
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

octobre 2013

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur DESCAMPS Philippe

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur PAILLOCHER Nicolas

Membres du jury :

Monsieur le Professeur DESCAMPS Philippe

Monsieur le Professeur SENTILHES Loïc

Monsieur le Docteur CAPITAIN Olivier

Madame le Docteur LEFEBVRE-LACOEUILLE Céline

Monsieur le Docteur PAILLOCHER Nicolas

REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Descamps, président de jury,
Pour m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de ma thèse,
Pour votre participation à ma formation en gynécologie, pour vos enseignements au bloc opératoire et pour votre investissement dans le service,
Je vous remercie et vous exprime mon plus profond respect et ma sincère gratitude.*

*A Monsieur le Professeur Sentilhes, jury de thèse,
Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,
Pour votre participation à ma formation en obstétrique, pour l'intérêt que vous portez à notre spécialité, pour les bases de l'analyse de la littérature que vous m'avez transmises,
Je vous remercie et vous exprime mon plus profond respect et ma sincère gratitude*

*A Madame le Docteur Lefebvre-Lacoeuille, jury de thèse,
Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,
Pour votre empathie et la vision très humaine de la prise charge chirurgicale que vous m'avez transmise,
Je vous remercie et vous exprime mon plus profond respect et ma sincère gratitude.*

*A Monsieur le Docteur Capitain, jury de thèse
Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,
Pour votre investissement dans la formation des internes au sein de l'ICO Paul Papin,
Je vous remercie et vous exprime mon plus profond respect et ma sincère gratitude.*

*A Monsieur le Docteur Paillocher, mon directeur de thèse,
Pour avoir accepté de diriger ma thèse,
Pour ton soutien, tes conseils, tes encouragements, ta disponibilité tout au long de ce travail mais aussi lors de mon passage à l'ICO Paul Papin.
Je te remercie et te suis sincèrement reconnaissant.*

Aux Médecins du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU d'Angers : Dr Gillard, Dr Catala, Dr Biquard, Dr Boussion, Dr Madzou, Dr Morinière et tous les autres pour leur participation à ma formation dans les différents domaines de notre grande spécialité !

A mes anciens « chefs » Vanessa, Laure, Emilie, Guillaume, Pierre-Emmanuel, Véronique, Cécile pour tout ce qu'ils m'ont transmis et pour les bons moments passés ensemble !

Aux Dr Lorimier, Dr Raro, Dr Wernert et Dr Oger pour leur enseignement et pour m'avoir fait aimer l'oncologie.

Aux Dr Serra-Maudet, Dr Catala, Dr Droulle, Dr Kianifard, Dr Amie, Dr Ungureanu, Dr Frachet et Dr Latteux pour leur accueil et leur participation à ma formation chirurgicale.

Aux Dr Chevé, Dr Dognon, Dr Pillot, Dr Piton, Claire, Stéphane, Estelle, Emilie, Claire et à l'ensemble du service du CH Du Mans pour tous ce qu'il m'ont appris, pour leur sympathie et leur confiance.

A Marie-Charlotte, Marine, Mathilde, Delphine, Caroline et tous mes co-internes pour ces semestres passés dans la bonne humeur.

A Julien

A Louis et Rémi

A Denis

A tous les copains de l'externat parce qu'avec vous les années sont passées très vite !

A Charlotte, Julien et Antoine

A Sylvie, Joël

A Gilles, Paul, Louis, Paulette, Marie-Thérèse

A ma grand-Mère Irène, a mes oncles et tantes, à mes cousins.

A Claudine

A tata Annie, Bruno et Agnès

A mon Grand-Père Pierre, à ma grand-mère

A ma sœur Aurore

A mes parents

A Pierre,

A Julie

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrais pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

Etude rétrospective portant sur 173 patientes atteintes de cancer du sein bilatéral synchrone, enquête épidémiologique, impact diagnostic et thérapeutique

Plan :

Introduction

Materiel et methodes

Resultats

Discussion

Conclusion

Bibliographie

Figure et tableaux

Introduction :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec plus de 48 000 nouveaux cas et plus de 11000 décès par an en France en 2012 (1). Parmi les femmes atteintes d'un cancer du sein, entre 2 à 12 % développeront un cancer du sein controlatéral (2) soit un risque relatif 2,6 fois plus important que le risque de la population générale (2).

Les cancers du sein bilatéraux sont séparés en deux classes : les cancers du sein bilatéraux synchrones (CSBS) lorsque le délai de survenue du 2e cancer est de moins de 6 mois et métachrones lorsque le délai est de plus de 6 mois. Le seuil de 6 mois est le plus fréquemment utilisé pour définir un CSBS (2,3), cependant il n'existe aucun consensus international, les délais variant de 0 à 12 mois dans la littérature (2–4).

La proportion des CSBS varie entre 0,2 et 3,2 % des cancers du sein diagnostiqués.

La génétique moléculaire a montré que la quasi-totalité des cancers du sein bilatéraux correspondent au développement de deux populations clonales distinctes et non à la survenue d'un cancer du sein avec une métastase mammaire controlatérale (5).

Les CSBS ont longtemps été considérés de moins bon pronostic que les cancers du sein unilatéraux (CSU) avec une survie globale inférieure (2,6–9). Mais de récentes publications montrent que le pronostic est dicté par la tumeur la plus agressive, la lésion controlatérale ne semblant pas avoir d'impact péjoratif (4,10,11).

Les cancers du sein bilatéraux synchrones restent un sous-type rare de cancer du sein, dont les caractéristiques sont encore mal connues. Nous proposons de réaliser une étude descriptive rétrospective afin d'évaluer les facteurs de risques de bilatéralité mais aussi les modalités diagnostiques, la prise en charge et le devenir des patientes atteintes de CSBS.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patientes atteintes d'un cancer du sein bilatéral synchrone prises en charge à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin et dans le service de Gynécologie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers, entre le 1^{er} janvier 1998 et le 1^{er} juillet 2013.

Les patientes présentant une lésion maligne des deux seins (in situ et infiltrant inclus) avec un délai de diagnostic de moins de 6 mois entre les deux cotés ont été incluses.

Les dossiers ont été sélectionnés depuis le registre hospitalier informatisé « Enquête Permanente Cancer » selon les critères suivants :

- lésion cancéreuse
- siège : sein
- date de diagnostic entre le 1/01/1998 et le 1/07/2013
- côté : bilatéral

Nous avons, à partir du dossier médical, recherché les caractéristiques de la population, les circonstances de découverte, les modalités de diagnostic, la technique d'imagerie ayant mis en évidence la maladie, le bilan d'extension initial, ainsi que les antécédents néoplasiques.

Les caractéristiques histologiques des tumeurs ont été étudiées : la taille, le caractère uni ou multifocal, le type histologique, le grade, la présence et la nature d'un second contingent tumoral, le statut ganglionnaire, la qualité de la marge d'exérèse en cas de chirurgie, l'expression des récepteurs hormonaux et le statut HER2.

Pour les tumeurs présentant des foyers tumoraux multiples, la taille tumorale retenue était la taille du plus grand des foyers tumoraux, la multifocalité était définie par la présence d'au moins deux foyers tumoraux distincts dans le même sein à l'analyse anatomo-pathologique.

Nous avons analysé la prise en charge chirurgicale, les traitements adjuvants proposés ainsi que le devenir de ces patientes : la survenue d'une récidive locale, ganglionnaire ou métastatique, le décès et la durée du suivi au centre. Nous avons évalué si le traitement chirurgical était conforme aux recommandations en vigueur au moment de la prise en charge en tenant compte de l'apparition de la technique du ganglion sentinelle.

Nous avons également recueilli le statut oncogénétique de la patiente lorsqu'une mutation prédisposante a été recherchée.

Sur le plan statistique, les données ont été décrites par la moyenne et l'écart-type dans le cas des variables quantitatives et par l'effectif et le pourcentage par classe dans le cas des variables qualitatives. L'estimation des courbes de survie globale et sans récidive a été réalisée par l'intermédiaire de la méthode de Kaplan Meier. La survie globale était définie comme le délai séparant la date du diagnostic de la première tumeur mammaire et la date de décès ; la survie sans récidive comme le délai séparant la date de diagnostic et la date de la première récidive locale ou à distance. Les taux de survie globale et de survie sans récidive à 5 ans ont été estimés et présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (formule de Greenwood). La comparaison entre les courbes de survie a été effectuée avec le test du Log Rank. Le seuil de significativité était fixé à 5%.

Résultats

L'analyse du registre « enquête permanente cancer » a permis l'extraction de 215 dossiers de cancers classés comme bilatéraux synchrones entre le 01/01/1998 et le 01/06/2013. Parmi ces dossiers, 39 n'ont pas été inclus du fait d'un classement impropre en CSBS et 3 ont secondairement été exclus : il s'agissait de patientes non prise en charge dans le service, ayant consultées pour un unique avis thérapeutique et dont les données du suivi n'étaient pas disponibles. Au total, dans cette étude 173 patientes ont été incluses. La *figure 1 : Flow Chart* présente les dossiers extraits et les patientes incluses.

Durant cette période 10101 patientes ont été traitées dans le service pour cancer du sein. Les 173 patientes incluses dans notre étude représentent donc 1,71 % des cancers du sein suivis dans notre centre sur cette période.

Le *tableau 1* présente les caractéristiques de la population. L'âge moyen des patientes au diagnostic est de 67 ans et 68,2 % des patientes de la série sont âgées de plus de 60 ans. On note que près de 80% des patientes sont ménopausées au moment du diagnostic. Concernant les antécédents familiaux, 27,1 % des patientes avaient au moins un antécédent du 1^{er} degré et 16,5 % au moins un antécédent du 2^e dégré.

Le *tableau 2* expose les circonstances et les méthodes diagnostiques. Le diagnostic du 1^{er} cancer était majoritairement clinique (64,8%) dont 40,5 % de diagnostics faits le médecin traitant ou le gynécologue responsable du suivi et 24,3% par autopalpation de la patiente. Le diagnostic controlatéral était principalement réalisé par l'imagerie (73,4%) avec respectivement 57,8 % de diagnostics par la mammographie, 10,4% par l'échographie avec une mammographie normale et 5,2% à l'IRM avec une mammographie et une échographie normales ou non contributives.

36 patientes (21,3 %) ont bénéficié d'une IRM dans le bilan initial dans notre série. Sur ces 36 IRM, 12 (33,3%) avaient pour indication la présence d'un cancer bilatéral, 10 (27,8%) la présence d'un carcinome lobulaire, 5 (13,9%) la présence d'une multifocalité, 5 (13,9%) la présence d'une suspicion à la mammographie ou l'échographie et 4 (11,1%) dans le bilan préthérapeutique avant chimiothérapie néoadjuvante. Sur les 36 IRM réalisées, 24 ont donc été réalisées pour un autre motif que la bilatéralité, parmi ces 24 IRM, 9 (37,5%) ont permis

de diagnostiquer un cancer non retrouvé par l'imagerie initiale (mammographie et échographie).

La relecture systématique des mammographies dans le service prenant en charge la patiente a été le moyen permettant le diagnostic de la lésion controlatérale chez 10 patientes (5,8%).

Le tableau 3 expose les facteurs histo-pronostiques. L'histologie la plus fréquemment retrouvée pour les tumeurs principales les deux seins confondus était le carcinome canalaire infiltrant (63,7 %) devant le carcinome lobulaire infiltrant (21,2 %) et le carcinome canalaire in situ (8,7 %). On notait la présence de multiples foyers tumoraux dans 26,9% des cas.

Le tableau 4 présente la prise en charge chirurgicale réalisée. Le traitement chirurgical était conforme aux recommandations dans 88,1 % des cas pour la chirurgie mammaire et 73,5 % des cas pour la chirurgie ganglionnaire.

La technique du ganglion sentinelle a été utilisée à partir de 2001 dans notre centre.

Le tableau 5 expose les données du suivi. La recherche de mutations BRCA a été réalisée chez seulement 7,7% des patientes. Seulement 3 recherches (1,8% de l'effectif total) sont revenues positives à BRCA2.

La médiane de la survie globale était de 143 mois, celle de la survie sans récidive était de 141 mois. La survie globale à 5 ans était de 56,7 % IC 95% (49,0-65,6) et la survie sans récidive était de 58,7 % IC 95% (50,8-67,9).

Discussion :

Notre étude confirme la faible incidence des CSBS, ils représentent seulement 1,71 % de l'ensemble des cancers du sein traités sur la même période. Ce chiffre est tout à fait cohérent avec les données de la littérature avec une proportion des CSBS variant entre 0,2 et 3,2 % des cancers du sein diagnostiqués. Cette variation s'explique principalement par les différences de définition (délai) et par l'inclusion ou non dans les publications des carcinomes *in situ* et des cancers métastatiques (10)

L'âge moyen au diagnostic est de 67,0 ans dans notre série, et semble élevé comparativement à l'âge moyen au diagnostic des cancers du seins en général qui est de 63 ans (1).

Les antécédents familiaux sont un facteur de risque souvent retenu dans la littérature mais dans notre étude seulement 27,1 % des patientes avaient au moins un antécédent du 1^{er} degré et 16,5 % au moins un antécédent du 2^e degré. Ces résultats sont concordants avec ceux de Marpeau *et al* (3) qui trouvent dans leur série seulement 23,7 % d'antécédents du 1^{er} et 2^e degré. De même le nombre de patientes mutées BRCA dans notre série est très faible : 3 patientes mutées BRCA2 soit 1,8 % des patientes. Encore une fois Marpeau *et al* (3) trouvent un résultat similaire avec 1 patiente mutée BRCA 1 sur 62 dans sa série. La prévalence des mutations BRCA est selon Imyanitov *et al* (5) d'environ 5 % dans les cancers bilatéraux du sein (synchrone et métachrone regroupés). Selon lui les mutations BRCA ne sont pas en soi un facteur de risque de cancers du sein bilatéraux et la recherche de la mutation BRCA en cas de cancers du sein bilatéraux ne doit donc être faite uniquement en présence de facteurs de risques propres aux BRCA : âge jeune de survenue et forte histoire familiale (5).

Dans notre série, 21,2 % des tumeurs sont des carcinomes lobulaires ce qui est concordant avec les données de la série Marpeau *et al* (3) : 24,4 % des tumeurs dans la série de CSBS. Engstrom *et al* (12) ont estimé dans une publication récente la proportion de carcinomes lobulaires infiltrants à 13,6 % des histologies de CSU.

Polednak *et al* (13) ont suggéré que le carcinome lobulaire infiltrant était un facteur de risque de CSBS. Ils ont étudié les données issues du registre des tumeurs du Connecticut, 15542 patientes atteintes de cancer du sein ont été incluses dont 300 ayant présenté un CSBS. La proportion de CSBS dans son étude était de 1,9 %. Le pourcentage de carcinome lobulaire

était de 20,8 % dans les CSBS et de 14,6 % dans les CSU avec une différence significative ($p<0,001$).

D'autres publications (9,11,14) n'ont pas retrouvé de différence significative sur la proportion de carcinome lobulaire. Cependant, il s'agit d'études de petit effectif avec respectivement 26, 68 et 70 patientes atteintes de CSBS. On peut expliquer cette absence de différence significative par un possible manque de puissance, par rapport à la série de Polednak *et al* (13) qui comporte 300 patientes.

26,9 % des tumeurs présentaient des foyers tumoraux multiples. Cette donnée est peu étudiée dans la littérature : Marpeau *et al* (3) retrouvent 17,7 % de tumeurs multifocales (définies par au moins deux foyers tumoraux distincts à l'analyse anatomo-pathologique).

Le pourcentage de multifocalité dans les CSU dans la littérature est très variable selon les séries passant de 7 à 75 % (15) en fonction des définitions et de la méthode de diagnostic. Kanumuri *et al* (15) retrouvent dans une série publiée en 2015 comportant 1495 CSU, 11,3 % de cancers du sein de cancers du sein multifocaux (définis comme la présence d'au moins deux foyers tumoraux dans le même quadrant) et 6,4 % de cancers du sein multicentrique (définis comme la présence d'au moins deux foyers tumoraux dans deux quadrants distincts du même sein).

Le pourcentage élevé de cancers du sein multifocaux dans notre série s'explique probablement par le taux élevé de carcinome lobulaire infiltrant qui agit ici comme un facteur de confusion. Cette donnée est connue dans les CSU, Garcia Fernandez *et al* (16) ont récemment comparé les caractéristiques de deux séries de carcinomes canalaires infiltrants (1635 tumeurs) et de carcinomes lobulaires infiltrants (150 tumeurs). Ils retrouvaient un taux plus important de multifocalité (définis comme la présence d'au moins deux foyers tumoraux distincts dans le même sein) dans les carcinomes lobulaires infiltrants par rapport aux carcinomes canalaires infiltrants avec respectivement 30 % et 17,5 %.

Ces données nous font penser que la multifocalité, probablement en partie du fait de la fréquence de son association avec les carcinomes lobulaires infiltrants est un facteur de risque de CSBS.

Dans notre série, seulement 36 patientes (21,3 %) ont bénéficiées d'une IRM dans le bilan initial. Ce chiffre est faible car cette population présente de nombreuses indications d'IRM dans le bilan diagnostic : carcinomes lobulaires (21,2 %), tumeurs multifocales (26,9 %),

tumeurs bilatérales (100%), chimiothérapie néoadjuvante (11%). Le nombre d'IRM aurait donc dû être largement supérieur.

On peut cependant nuancer ces résultats devant l'âge de la série, les premiers diagnostics ayant eu lieu en 1998 où l'IRM n'avait pas encore sa place dans l'imagerie du cancer du sein. Toutefois malgré la faible utilisation de cette technique dans notre série, l'IRM a permis de révéler dans 9 cas le 2^e cancer, celui-ci n'ayant pas été retrouvé à l'imagerie classique. Sur les 36 IRM, 12 avaient été réalisées en raison de la bilatéralité et les 24 restantes du fait de la présence d'un carcinome lobulaire, d'une multifocalité, d'un doute à l'imagerie initiale ou lors du bilan avant une chimiothérapie néoadjuvante. Si on rapporte les 9 diagnostics sur les 24 IRM (soit 37,5%) dont l'indication n'était pas la bilatéralité on obtient une bonne rentabilité de cet examen.

L'IRM a donc toute sa place dans le diagnostic des CSBS selon nous, c'est elle qui viendra poser le diagnostic lorsque l'imagerie initiale a été mise en défaut. Nous pensons qu'il faut encourager sa réalisation dans le bilan initial des patientes à risque de bilatéralité (carcinome lobulaire, foyer tumoraux multiples).

Dans notre série, la chirurgie est conforme aux recommandations dans 88,1 % des cas pour la chirurgie mammaire et 73,5 % des cas pour la chirurgie ganglionnaire. Si ce taux semble satisfaisant pour la chirurgie mammaire, il est par contre assez décevant pour l'exploration ganglionnaire qui est insuffisante chez 1 patiente sur 4. Marpeau *et al* (3) trouvent dans leur série des chiffres comparables avec 32,2 % des dossiers où au moins un des creux axillaires n'avait pas été exploré.

On peut en partie expliquer ce taux insuffisant d'exploration axillaire par l'ancienneté des séries qui font qu'une part importante des patientes ne pouvait bénéficier de la technique du ganglion sentinelle (utilisée à partir de 2001 dans notre centre). Une des attitudes possibles était de ne réaliser le curage axillaire que sur le côté de moins bon pronostic afin de réduire le risque de lymphoedème secondaire. Cependant depuis la généralisation de la technique du ganglion sentinelle et l'extension de ces indications, il ne paraît plus licite de se priver de cette information qui rentre en jeu dans la décision des thérapeutiques adjuvantes et qui peut donc avoir un impact péjoratif sur la survie en méconnaissant un facteur pronostic.

De plus Schwentner *et al* (2) ont montré qu'il y avait une association entre l'adhésion aux *Guidelines* et la survie : plus le nombre d'écart aux *Guidelines* augmente plus la survie diminue.

Il nous paraît donc important d'insister sur le fait que les CSBS doivent être traités pour chaque tumeur selon les recommandations de bonnes pratiques et que l'on ne doit ni maximiser, ni minimiser le traitement sous prétexte de la bilatéralité.

Les publications concernant la survie des CSBS sont discordantes : les publications les plus anciennes ont retrouvé un pronostic plus sombre que les CSU avec une survie globale inférieure (2,6–9). Holm *et al* (17) ont regroupé dans une méta-analyse les données des 17 principales études portant sur la survie des CSBS. Ils ont ainsi inclus 8050 patientes atteintes de CSBS. Ils ont montré que la bilatéralité en elle-même était un facteur de mauvais pronostic avec un OR 1,37, IC95% (1,24-1,50) p<0,0001. Mais de récentes études ont montré une survie comparable à des CSU, et ont laissé supposer que le pronostic semblait être dicté par la tumeur de moins bon pronostic (4,10,11). La question de la survie des CSBS fait donc encore débat et nécessite des études complémentaires.

Conclusion :

L'étude de notre série de 173 patientes atteintes de cancers du sein bilatéraux synchrones a permis de mieux caractériser cette population. De part le faible taux de patientes mutées BRCA, la recherche de mutation ne semble pas être justifiée de façon systématique et devrait être réalisée devant les points d'appels classiques : l'âge jeune de survenue et une histoire familiale évocatrice. Le diagnostic du 2^e cancer est le plus souvent fait par l'imagerie initiale c'est pourquoi tout cancer du sein doit comporter un examen bilatéral systématique avec une mammographie, une échographie voire une IRM en cas de facteurs de risques bilatéralité.

Les cancers du sein bilatéraux synchrones doivent être traités pour chaque tumeur selon les recommandations de bonnes pratiques. Le carcinome lobulaire infiltrant et la multifocalité semble être plus fréquents que dans les cancers du sein unilatéraux. Nous pensons qu'ils représentent les principaux facteurs de risque de bilatéralité et que leur présence doit faire réaliser une IRM.

Bibliographie :

1. ©Les cancers en France, Les Données, INCa, 2014. Available from: <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/824-les-cancers-en-france-edition-2014>
2. Schwentner L, Wolters R, Wischnewsky M, Kreienberg R, Wöckel A. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: A multi-centre cohort study of 5292 patients. *The Breast.* 2012;21(2):171–7.
3. Marpeau O, Ancel P-Y, Antoine M, Uzan S, Barranger E. Synchronous bilateral breast cancer: risk factors, diagnosis, histology and treatment. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008;36(1):35–44.
4. Schmid SM, Pfefferkorn C, Myrick ME, Viehl CT, Obermann E, Schötzau A, et al. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 2011;37(7):623–8.
5. Imyanitov EN, Hanson KP. Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer. *Cancer Lett.* 2003;191(1):1–7.
6. Beckmann KR, Buckingham J, Craft P, Dahlstrom JE, Zhang Y, Roder D, et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *The Breast.* 2011;20(2):158–64.
7. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(4):388–91.
8. Levi F, Randimbison L, Te V-C, La Vecchia C. Prognosis of bilateral synchronous breast cancer in Vaud, Switzerland. *The Breast.* 2003;12(2):89–91.
9. Jobsen J., Palen J. va. der, Ong F, Meerwaldt J. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *The Breast.* 2003;12(2):83–8.
10. Nichol AM, Yerushalmi R, Tyldesley S, Lesperance M, Bajdik CD, Speers C, et al. A case-match study comparing unilateral with synchronous bilateral breast cancer outcomes. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4763–8.
11. Irvine T, Allen DS, Gillett C, Hamed H, Fentiman IS. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. *Br J Surg.* 2009;96(4):376–80.
12. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(3):463–73.
13. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection, and survival. *Surgery.* 2003;133(4):383–9.
14. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer.*

2001;91(10):1845–53.

15. Kanumuri P, Hayse B, Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2475–82.
16. García-Fernández A, Lain JM, Chabrera C, García Font M, Fraile M, Barco I, et al. Comparative Long-term Study of a Large Series of Patients with Invasive Ductal Carcinoma and Invasive Lobular Carcinoma. Loco-Regional Recurrence, Metastasis, and Survival. *Breast J*. 2015
17. Holm M, Tjønneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(3):461–75.

Figure et Tableaux :

Figure 1: flow-chart

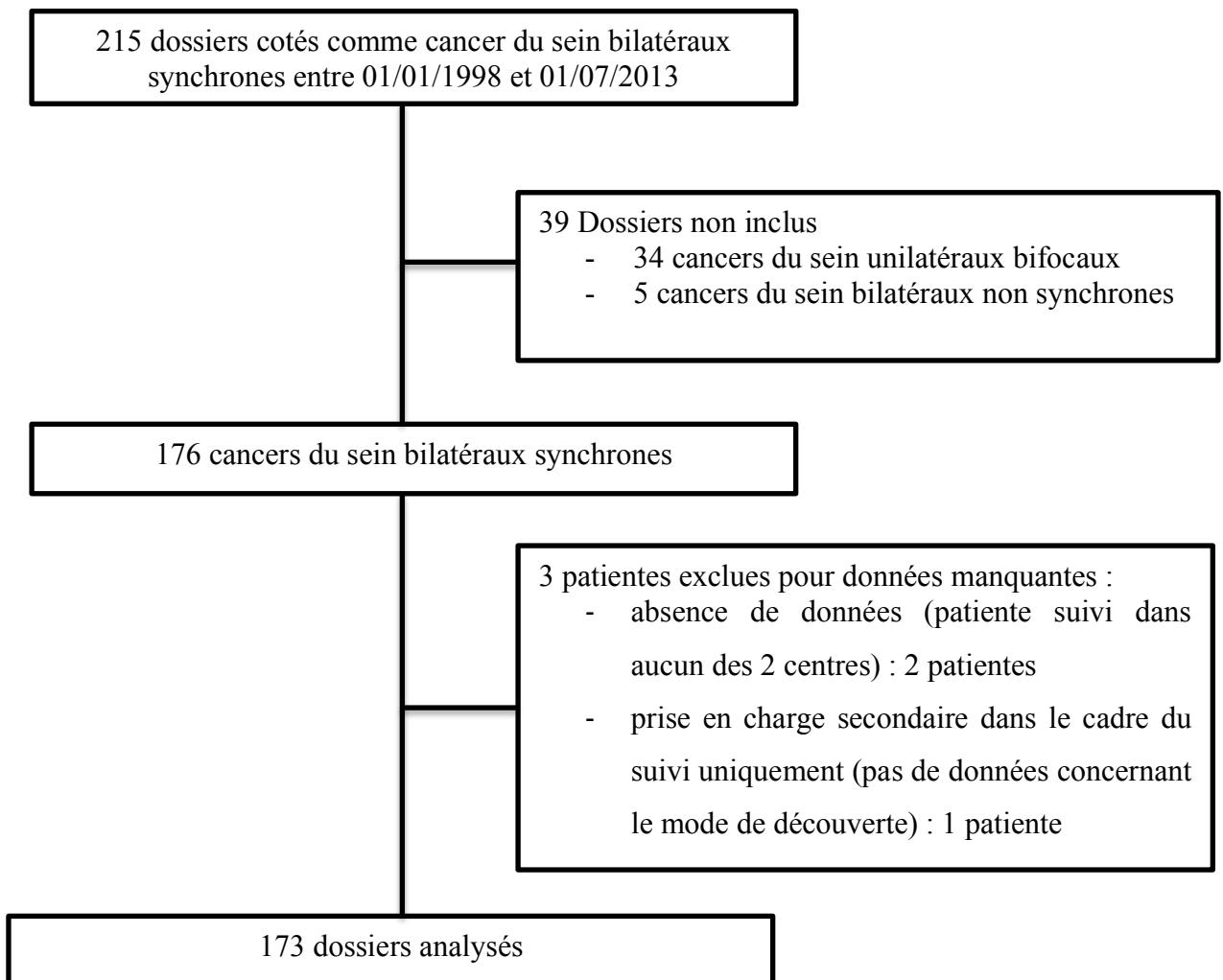


Tableau I : Caractéristiques de la population

Caractéristiques de la population	effectif	pourcentage
Antécédents familiaux 1er degré de cancer du sein (n=140)		
0	102	72,9%
1	31	22,1%
> 1	7	5,0%
Antécédents familiaux 2e degré de cancer du sein (n=139)		
0	116	83,5%
1	17	12,2%
> 1	6	4,3%
Antécédents de cancer de l'ovaire (n= 173)		
absence	172	99,4%
présence	1	0,6%
Antécédents de cancer du sein (n= 173)		
non	168	97,1%
infiltrant	3	1,7%
in situ	2	1,2%
Ménopause (n= 173)		
non ménopausée	35	20,2%
Ménopausée au diagnostic	138	79,8%
THS ¹ (n= 82) parmi les femmes ménopausées		
jamais pris	62	75,6%
pris	20	24,4%
Parité (n=154)		
0	28	18,2%
1	28	18,2%
2	44	28,6%
3	30	19,5%
≥4	24	15,6%
Age au diagnostic (n= 173)		
< 40 ans	4	2.3 %
40 - 50 ans	15	8.7 %
50 - 60 ans	36	20.8 %
60 - 70 ans	37	21.4 %
> 70 ans	81	46.8 %

¹Traitemennt hormonal de la Ménopause

Tableau II : Diagnostic

circonstances et méthodes diagnostiques (n=173)	Effectif	pourcentage
Circonstances du diagnostic		
signes cliniques ¹	108	62,4%
Dépistage organisé	45	26,0%
dépistage Individuel	12	6,9%
Bilan d'une atteinte métastatique	7	4,0%
Autres ²	1	0,6%
Méthodes de diagnostic du premier cancer		
examen clinique médical	70	40,5%
autopalpation	42	24,3%
mammographie	58	33,5%
échographie avec mammographie normale	2	1,2%
IRM avec mammographie et échographie non contributives	0	0,0%
Autres ²	1	0,6%
Méthodes de diagnostic du deuxième cancer		
examen clinique médical	40	23,1%
autopalpation	5	2,9%
mammographie	100	57,8%
échographie avec mammographie normale	18	10,4%
IRM avec mammographie et échographie non contributives	9	5,2%
Autres ²	1	0,6%
délai entre les deux diagnostics		
< 1 mois	159	91,9%
1 à 6 mois	14	8,1%
Indication IRM (n=36)		
carcinome lobulaire	10	27,8%
présence d'un cancer bilatéral	12	33,3%
présence d'un cancer multifocal	5	13,9%
doute imagerie (mammographie et échographie)	5	13,9%
bilan avant chimiothérapie néoadjuvante	4	11,1%
Bilan d'extension		
non métastatique au moment du diagnostic	152	87,9%
métastatique au moment du diagnostic	21	12,1%

¹signes cliniques (masse palpable, rétraction, atteinte cutanée)

²découverte lors d'une réduction mammaire bilatérale à l'anatomopathologie

Tableau III : facteurs histo-pronostiques

Facteurs histo-pronostiques	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
			Sein Gauche	Sein droit
Taille tumorale ¹				
0 / IS	14	8,2%	13	7,6%
1MIC / 1a	12	7,1%	5	2,9%
1b	32	18,8%	30	17,5%
1c	44	25,9%	50	29,2%
2	36	21,2%	47	27,5%
3	12	7,1%	19	11,1%
4a / 4b / 4c	7	4,1%	3	1,8%
4d	13	7,6%	4	2,3%
Histologie	172		172	
CCI	107	62,2%	112	65,1%
CCIS	17	9,9%	13	7,6%
CLI	35	20,3%	38	22,1%
Mucineux	8	4,7%	4	2,3%
Autre(s)	5	2,9%	5	2,9%
Grade	155		158	
1 / bas	34	21,9%	43	27,2%
2 / intermédiaire	81	52,3%	87	55,1%
3 / Haut	40	25,8%	28	17,7%
Foyers tumoraux multiples	160		160	
oui	39	24,4%	47	29,4%
non	121	75,6%	113	70,6%
Contingent associés	154		153	
aucun	78	50,6%	84	54,9%
CCI ²	6	3,9%	5	3,3%
CCIS ³	46	29,9%	40	26,1%
CLI ⁴	5	3,2%	2	1,3%
CLIS ou NIL ⁵	9	5,8%	14	9,2%
Mucineux	1	0,6%	2	1,3%
Autre(s)	9	5,8%	6	3,9%
Marges tumorales	169		169	
pas de chirurgie réalisée	27	16,0%	23	13,6%
saines	121	71,6%	124	73,4%
non saines complétées par une mastectomie	10	5,9%	14	8,3%
non saines	11	6,5%	8	4,7%
Statut Ganglionnaire ¹	169		165	
N0	90	53,3%	82	49,7%
N1	23	13,6%	23	13,9%
N2 ou +	23	13,6%	21	12,7%
N+ clinique et non exploré	10	5,9%	10	6,1%
N- clinique et non exploré	23	13,6%	29	17,6%
Récepteurs Hormonaux	157		152	
négatif	16	10,2%	6	4,0%
moyennement positifs	9	5,7%	5	3,3%
dissociés	35	22,3%	39	25,7%
fortement positifs	97	61,8%	99	65,1%
Statut HER2	115		114	
pas surexpression	108	93,9%	107	93,9%
surexpression 3 +	7	6,1%	7	6,1%

¹ Classification TNM 2010, ²Carcinome canalaire infiltrant, ³carcinome canalaire in situ,

⁴carcinome lobulaire infiltrant, ⁵Carcinome lobulaire in situ ou néoplasie intralobulaire

Tableau IV : prise en charge Thérapeutique

traitements	effectif	pourcentage
Chirurgie sein Gauche/Droite	173 / 173	
pas de chirurgie	26 / 24	15% / 13,9 %
tumorectomie	41 / 47	23,7% / 27,2 %
zonectomie	37/33	21.4% / 19,1 %
mastectomie	69 / 69	39,9% / 39,9 %
Chirurgie axillaire Gauche/Droite	173 / 173	
pas d'exploration	44 / 49	25,4% / 28,3 %
Curage axillaire	79 / 78	45,7% / 45,1 %
Ganglion sentinelle	44 / 39	25,4% / 22,5%
GAS + CA ¹	6 / 7.	3,5% / 4 %
Chimiothérapie	173	
pas de chimiothérapie	91	52,6%
néoadjuvante	19	11,0%
adjuvante	49	28,3%
Métastatique/palliative	14	8,1%
Radiothérapie	173	
pas de radiothérapie	36	20,8%
néoadjuvante	3	1,7%
adjuvante	125	72,3%
Métastatique/palliative	9	5,2%
Hormonothérapie	173	
pas d'hormonothérapie	20	11,6%
néoadjuvante	8	4,6%
adjuvante	134	77,5%
Métastatique/palliative	10	5,8%
Trastuzumab	173	
non utilisé	166	96,0%
utilisé	7	4,0%

¹Ganglion sentinelle complété par un curage axillaire

Tableau V : Données du suivi

Suivi	Effectif	pourcentage
Récidive	170	
pas de récidive	109	64,1%
récidive locale	7	4,1%
récidive ganglionnaire	1	0,6%
récidive métastatique	23	13,5%
Patiente métastatique au diagnostic	23	13,5%
apparition d'un autre cancer en cours de suivi ¹	7	4,1%
Survie	140	
vivante en fin d'étude	81	46,8%
décès attribué à une poursuite évolutive du cancer	30	17,3%
décès non attribué au cancer sein	19	11,0%
décès de cause inconnue	10	5,8%
Localisations métastatiques	170	
non métastatique	122	71,8%
viscérales	12	7,1%
osseuses	10	5,9%
viscérales et osseuses	26	15,3%
Suivi dans l'établissement	173	
suivi jusqu'à la fin de l'étude ou au décès	140	80,9%
Arrêt du suivi après 5 ans ou plus de rémission	10	5,8%
Perdu de vue	23	13,3%
Oncogénétique : recherche BRCA	173	
non recherché	155	89,6%
pas de mutation retrouvée	13	7,5%
BRCA 1	0	0,0%
BRCA 2	3	1,7%
mutation BRCA de signification indéterminée	2	1,2%

¹ autre primitif que le sein

Table des Matières :

Introduction :	12
Matériel et Méthodes	13
Résultats	15
Discussion :	17
Conclusion :	20
Bibliographie :	21
Figure et Tableaux :	23
<i>FIGURE 1: FLOW-CHART</i>	23
<i>TABLEAU I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION</i>	24
<i>TABLEAU II : DIAGNOSTIC</i>	25
<i>TABLEAU III : FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES</i>	26
<i>TABLEAU IV : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</i>	27
<i>TABLEAU V : DONNEES DU SUIVI</i>	28