

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1992.



THESE N°

14211

**LE CANCER DU SEIN
CHEZ L'HOMME**
A PROPOS DE 18 CAS ET
REVUE DE LA LITTERATURE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 1992 par

Véronique LAUDY
épouse AUBARD

Née le 1 décembre 1963 à St OUEN

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur OLIVIER
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD
Monsieur le Professeur VANDROUX
Monsieur le Docteur VALLEIX
Monsieur le Docteur CLAVERE
Madame le Docteur TAILLEFER-ROUDIER

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité
- Membre invité

THESE MED LIMOGES 1992 n° 142



THESE MED LIMOGES 1992

142



Esc 2

Silil

402629

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 1992

THESE N° 42

**LE CANCER DU SEIN
CHEZ L'HOMME
A PROPOS DE 18 CAS ET
REVUE DE LA LITTERATURE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 1992 par

**Véronique LAUDY
épouse AUBARD**

Née le 1 décembre 1963 à St OUEN

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur OLIVIER	- Président
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD	- Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX	- Juge
Monsieur le Docteur VALLEIX	- Juge
Monsieur le Docteur CLAVERE	- Membre invité
Madame le Docteur TAILLEFER-ROUDIER	- Membre invité

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Yves pour son soutien permanent et sa présence à mes côtés pendant ces longues années d'études, avec tout mon amour.

A Cédric et Alexandre, mes deux petits hommes avec tout mon amour.

A mes parents, pour leur présence constante dans tous les domaines, que cette thèse soit un témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A Françoise et Gérard, Anne et Claire, qu'il est bon d'avoir une famille avec qui tout partager.

A mes grands parents, toute ma famille et ma belle-famille.

A tous mes amies et amis pour tous les bons moments passés ensemble.

A Florence, avec tous mes remerciements.

A Monsieur le Professeur OLIVIER

- Professeur des Universités de Radiothérapie et Cancérologie
- Electroradiologiste des hôpitaux
- Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, dont vous avez inspiré le sujet. Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail avec indulgence et disponibilité.

Notre travail dans le service nous permet d'apprécier la qualité de votre enseignement. Nous vous remercions de votre aide constante et bienveillante.

Soyez assuré de toute notre reconnaissance.

A Madame le professeur ARCHAMBEAUD

- Professeur des Universités de Médecine Interne
- Médecin des hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Notre séjour dans votre service nous a permis d'apprécier vos compétences alliées à une grande disponibilité. Vous nous avez fait découvrir l'endocrinologie et vous nous avez appris à l'aimer.

Nous vous remercions de tant de savoir allié à tant de gentillesse.

A Monsieur le Professeur VANDROUX

- Professeur des Universités de Biophysique
- Biologiste des hôpitaux
- Chef de service

Nous vous remercions d'avoir accepté de
juger ce travail.

Veillez trouver ici l'assurance de notre
profonde et sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur VALLEIX

- Maître de conférence des Universités
- Praticien hospitalier

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail malgré des préoccupations professionnelles importantes.

Votre accueil toujours chaleureux et votre grande rigueur nous ont donné envie de vous compter parmi nos juges.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CLAVERE

- Chef de clinique assistant

Nous te remercions de nous avoir confié ce travail, au cours duquel tu nous a guidé et conseillé à chaque instant avec patience et pertinence.

Depuis notre passage dans le service, nous avons pu apprécier ta grande disponibilité et la richesse de ton enseignement.

Trouve dans ce travail un témoignage de notre reconnaissance.

A Madame le Docteur TAILLEFER-ROUDIER

- Praticien hospitalier

- Chef de service

Nous te remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Ton dynamisme et tes conseils nous ont été précieux. C'est avec joie que nous envisageons notre collaboration prochaine.

Nous te remercions de nous avoir intégrée à ton équipe.

Sois assurée de notre profonde gratitude.

Au Docteur ROULLET.
pour son bon accueil permanent lors de nos passages dans le service.

A Nadira et à tout le personnel
de Radiothérapie du CHU et de Radiologie de l'hôpital de STJUNIEN.

PLAN

INTRODUCTION

HISTORIQUE

RAPPELS SUR LA GLANDE MAMMAIRE MASCULINE

I- Embryologie

II- Anatomie

A- Constitution

B- Vascularisation

C- Lymphatiques

D- Innervation

III- Physiopathologie

A- Action des hormones stéroïdiennes

B- Action des hormones hypophysaires

C- Rappel sur le métabolisme des hormones sexuelles

ETUDE DES DOSSIERS

I- Objectif

II- Population

III- Analyse de la population

A- Age lors du diagnostic

B- Antécédents et facteurs de risque

C- Clinique

D- Examens complémentaires

E- Histologie

F- Les différents schémas thérapeutiques

G- Evolution des patients M0

H- Evolution du patient M1

I- Pronostic

IV- Conclusions

REVUE DE LA LITTERATURE

I- Epidémiologie

- A- Fréquence et sex-ratio
- B- Incidence et mortalité
- C- Age lors du diagnostic
- D- Facteurs de risque

II- Clinique

- A- Circonstances de découverte
- B- Délai premier symptôme-diagnostic
- C- Examen clinique

III- Paraclinique

- A- Mammographie
- B- Thermographie
- C- Echographie
- D- Cytoponction

IV- Diagnostic différentiel

V- Anatomopathologie

- A- Classification histologique des tumeurs épithéliales malignes
- B- Types histologiques chez l'homme
- C- Mode d'extension de la tumeur
- D- Grade SBR
- E- Récepteurs hormonaux

VI- Traitement

- A- Locorégional
- B- Général

VII- Evolution

- A- Récidives
- B- Pronostic

CONCLUSION

INTRODUCTION

Alors que le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme, il ne survient que dans 1% des cas chez l'homme.

Pour cette raison, les équipes amenées à prendre en charge une telle lésion chez l'homme, ont toujours une faible expérience, limitée au mieux à quelques dizaines de cas, dans les plus grands centres.

Les connaissances que nous possédons de cette maladie proviennent de deux types de sources :

- Constatations faites dans les études du cancer du sein chez l'homme.
- Extrapolations à l'homme des données observées dans le cancer du sein de la femme.

Ces deux sources d'information sont criticables :

- Les études concernant le cancer du sein de l'homme se heurtent toujours à des problèmes de petit nombre de cas, d'hétérogénéité des populations, ou de trop grande dispersion dans le temps.
- L'extrapolation des données du cancer du sein de la femme, à l'homme est tout à fait hasardeuse et mérite une confirmation pour chaque donnée. Nous verrons qu'il existe nombre de différences entre les deux sexes.

Après un rappel de l'anatomie et de la physiologie du sein chez l'homme, nous nous proposons dans un premier temps d'analyser une série de 18 cas de cancers du sein masculins suivis dans le service de Radiothérapie et Carcinologie (série qui réunit donc tous les inconvénients précités). Dans un deuxième temps, nous ferons une revue de la littérature pour tenter de mieux cerner cette affection mal connue qu'est le cancer du sein de l'homme.

HISTORIQUE.

Le premier cancer du sein masculin fut décrit en 1307 chez un moine, par JOHN OF ARDENNE. Au XVI^{ème} siècle, ARCHEUS FRANCISCUS (1493-1573) et AMBROISE PARE (1510-1590) rapportent quelques observations. FABRICIUS HILDANUS, quelques années plus tard, réalise la première description détaillée de cette affection (41, 85).

Ce n'est ensuite qu'au XIX^{ème} siècle, aux environs de 1820, que des articles commencent à paraître sur ce sujet dans les journaux médicaux, en particulier dans le Lancet où LISTON publie, en 1838, une intervention réalisée sur un homme porteur d'un cancer du sein. Tout au long du XIX^{ème}, les publications de cas isolés vont devenir plus fréquentes, notamment en France, en Angleterre et aux USA (95).

En France, VELPEAU en 1854 mentionne l'existence de 10 cas de cancers du sein parmi 2 000 maladies du sein chez l'homme et HORTELOUP, en 1872 rassemble 70 références sur les atteintes mammaires de toutes sortes chez l'homme (95).

POIRIER, en 1883 réalise la première étude systématique du cancer du sein masculin, s'intéressant surtout à l'aspect anatomoclinique de cette affection. SCHUCHARDT, un an plus tard et WILLIAMS, en 1894 s'attacheront également à mieux connaître cette maladie (95).

En 1927, WAINWRIGHT (95), publiant la première revue collective de 418 cas de cancer du sein masculin, décrit les principales caractéristiques de l'affection :

- Survenue à un âge plus avancé et délai thérapeutique plus long que chez la femme .
- Lésions groupées autour du mamelon.
- Atteinte cutanée courante.
- Fréquence similaire de l'atteinte axillaire et des différents types histologiques dans les deux sexes.

Par la suite, des séries de cancer du sein chez l'homme sont publiées plus régulièrement, permettant une analyse clinique et thérapeutique. C'est essentiellement dans ce dernier domaine que de nouvelles perspectives se sont ouvertes suite aux travaux de LACASSAGNE (1932) et BURROWS (1935), l'induction d'un cancer de la mamelle chez des souris mâles par administration d'estrogènes évoquant une possible hormonodépendance de cette affection. En 1942, FARROW et ADDAIR réalise la

première orchidectomie chez un homme porteur d'un cancer du sein métastatique (34). L'effet bénéfique obtenu contribue alors à conforter l'hypothèse d'un rôle hormonal dans la génèse de ce cancer. Pendant plusieurs années, l'hormonothérapie suppressive est restée le traitement palliatif de première intention. De nos jours, elle est supplantée par l'hormonothérapie additive aussi efficace et moins agressive.

Plus récemment, la découverte d'une forte positivité des récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires de l'homme confirme ce concept d'hormonodépendance. Les voies de recherche actuelle concernent l'utilisation de l'hormonothérapie non seulement comme traitement palliatif mais surtout en tant que traitement adjuvant de première intention.

RAPPELS SUR LA GLANDE MAMMAIRE MASCULINE.

I- EMBRYOLOGIE.

L'ébauche mammaire apparaît tôt chez l'embryon vers la quatrième semaine de son développement.

La glande prend naissance sur la bandelette mammaire qui s'étend sans interruption de l'aisselle au pli inguinal. De part et d'autre de la ligne médiane ventrale, s'individualisent deux crêtes constituées de cellules ectodermiques. Secondairement, un épaissement permet la formation du bouton mammaire primitif dont dérive le sein. Quant au reste, il va normalement involuer. Exceptionnellement, d'autres bourgeons peuvent se développer tout au long de ces crêtes aboutissant à la formation de glandes mammaires surnuméraires, situées sur les bras, l'abdomen et près des organes génitaux.

Chez le fœtus femelle, vers le cinquième mois de la vie intra-utérine, les cellules ectodermiques prolifèrent en profondeur et forment à travers le mésenchyme un cordon mammaire primaire qui constitue l'ébauche de tout le système galactophorique. Le mamelon se formera par la suite.

Chez le fœtus mâle, le cordon primaire se sépare de l'épiderme. A la naissance, une crise génitale avec tuméfaction et parfois écoulement de liquide, survient chez le nouveau-né dans 5 à 15% des cas. Cette congestion est due à l'interruption des connexions foeto-placentaires : Le nouveau-né est privé des estrogènes et de la progestérone maternels. Ces phénomènes sont très rapidement régressifs et il faudra attendre la puberté, chez le garçon, pour constater quelquefois une nouvelle poussée de la glande.

Durant la période pré-pubertaire, la glande reste au repos.

En fait, rien ne distingue le sein de l'homme et de la femme dans son origine et dans son développement jusqu'à la puberté.

A la puberté, alors que la glande mammaire féminine croît rapidement grâce à l'imprégnation estrogénique et progestéronique, la glande mammaire masculine reste atrophique, insuffisamment stimulée par ces mêmes hormones et inhibée par les androgènes.

Cependant, la crise pubertaire voit apparaître une gynécomastie transitoire chez un tiers des garçons.

De la puberté à la sénescence, se produit une involution totale.

II- ANATOMIE.

A- Constitution.

La glande mammaire de l'homme est un organe atrophique qui ne mesure, à l'état adulte, que 20 à 25 mm de diamètre sur 3 à 4 mm d'épaisseur. Les structures fondamentales sont les mêmes que celles de la femme mais avec des dimensions plus restreintes :

— *L'aréole* est une surface cutanée circulaire de 15 à 25 mm de diamètre. Son aspect est rendu irrégulier par la présence de glandes sébacées, les tubercules de Morgani. La peau pigmentée et fine, plus ou moins recouverte de poils, adhère au plan sous-jacent, et est doublée à sa face profonde, d'une couche de fibres musculaires lisses (muscle sous-aréolaire).

— *Le mamelon* est implanté au centre de l'aréole, il a un diamètre de 4 à 5 mm.

— *La glande mammaire* est enveloppée par le tissu cellulo-adipeux, réparti en deux lames :

* la lame antérieure, pré mammaire, est absente au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire la peau reposant directement sur la glande. Ailleurs elle est fine et cloisonnée par les ligaments de COOPER.

* la lame postérieure, rétro mammaire sépare la glande de l'aponévrose du grand pectoral.

— *Le tissu conjonctivo-adipeux* est développé de manière plus ou moins dense autour d'un tissu glandulaire comprenant des galactophores et des vestiges d'acini.

B- Vascularisation.

1- LA VASCULARISATION ARTERIELLE.

Elle provient de trois groupes vasculaires :

— *L'artère mammaire interne*, branche de la sous-clavière, est l'artère principale de la glande. Elle a un cheminement intra-thoracique. Elle donne deux ou trois rameaux qui, après avoir perforé les muscles intercostaux et le grand pectoral, se portent vers la partie supéro-interne du sein.

— *L'artère mammaire externe* ou thoracique inférieure naît de l'artère axillaire. Elle irrigue la partie externe et inférieure de la glande.

— *Les 2^e, 3^e et 4^e artères intercostales* fournissent quelques rameaux perforants courts qui abordent la glande par sa face postérieure.

2- LA VASCULARISATION VEINEUSE.

Au niveau de la plaquearéolo-mamelonnaire, se trouvent le plexus péri-aréolaire volumineux et diffus et le plexus péri-mamelonnaire plus fin et plus superficiel, se drainant dans le premier et en profondeur. Deux réseaux vont ainsi se constituer :

— *Un courant superficiel* se forme à partir des grosses veines superficielles issues du plexus péri-aréolaire donnant un lacis de direction excentrique à larges mailles, le réseau de HALLER. Ce dernier se termine dans le système veineux de la paroi thoraco-abdominale.

— *Un courant profond* qui se draine vers la superficie (par l'intermédiaire de veines cheminant le long des ligaments de COOPER), vers les veines axillaires, mammaires externes et vers la profondeur dans les veines intercostales.

C- Lymphatiques.

— *Les lymphatiques mammaires externes* partent du plexus aréolaire, formé des lymphatiques satellites des canaux galactophores, puis contournent le bord inférieur du grand pectoral. Ces troncs aboutissent dans le creux axillaire et se jettent dans le groupe de ganglions axillaires profonds.

— *Les lymphatiques mammaires internes* naissent de la partie interne de la glande puis traversent l'extrémité interne des espaces intercostaux pour finir dans les ganglions entourant les vaisseaux mammaires internes. Ils sont donc intrathoraciques.

— *Les lymphatiques sous-mammaires* naissent de la face profonde de la glande. Certains cheminent dans l'épaisseur de l'aponévrose du muscle grand pectoral et se terminent dans les ganglions axillaires. D'autres perforent le grand pectoral et se jettent dans les ganglions sous-claviculaires.

D- Innervation.

L'innervation cutanée est assurée par la branche sus-claviculaire du plexus cervical et par des rameaux perforants des 2^e, 3^e, 4^e, 5^e et 6^e nerfs intercostaux. Ces derniers innervent également la glande mammaire.

III- PHYSIOPATHOLOGIE.

Le sein chez l'homme, est une glande atrophique dans laquelle il n'existe à l'état normal, aucune formation acineuse histologiquement constituée. Seuls quelques canaux galactophores courts et étroits sont retrouvés. Elle n'est pas soumise à l'influence cyclique post-pubertaire des estrogènes et de la progestérone, qui est responsable chez la femme de l'hyperplasie des canaux galactophores, de la croissance mamelonnaire et de la prolifération alvéolo-acineuse. De plus, comme l'a montré RAYNAUD en 1956 chez l'animal, la testostérone inhibe le développement du système glandulaire mammaire (14).

A- Action des hormones stéroïdiennes.

— *Les estrogènes* et surtout leur composé actif, le 17 β -estradiol, ont pour effet direct de stimuler la croissance des canaux galactophores dont le diamètre et la longueur augmentent. Une hyperestrogénie se traduira au niveau du tissu mammaire masculin par un état d'hyperplasie glandulaire (aux dépens des seuls canaux excréteurs), prouvant la réceptivité de ce tissu à l'action trophique des estrogènes.

— *La progestérone* n'est active qu'après réduction par la 5 alpha réductase. Son action est à la fois complémentaire des estrogènes, en permettant le développement des acini mammaires, et antagoniste par la limitation de la croissance des galactophores.

— *Les androgènes* ont une action inhibitrice sur la maturation de la glande mammaire en s'opposant à l'abouchement d'acini mammaires déjà formés dans le système canalaire galactophorique. Ainsi, il existerait un antagonisme androgènes-estrogènes.

Chez l'homme, l'absence de stimulation hormonale, combinée à l'inhibition par la testostérone, maintient la glande mammaire de l'adulte à un stade infantile comparable à celui observé dans le sexe féminin avant la puberté.

B- Action des hormones hypophysaires.

- *La prolactine* a pour rôle essentiel d'induire une lactogénèse au niveau des acini d'une glande déjà préparée par les hormones stéroïdiennes. Elle est sécrétée par les cellules éosinophiles du lobe antérieur de l'hypophyse et la régulation en est assurée par un facteur hypothalamique inhibiteur, le P. I. F (prolactin inhibitor factor).

- *L'hormone somatotrope (STH)* n'a qu'un rôle permissif du fait de son action métabolique.

C- Rappel sur le métabolisme des hormones sexuelles.

La connaissance des différentes étapes du cycle métabolique des hormones sexuelles permet de comprendre l'importance de l'environnement hormonal dans les mécanismes d'induction du cancer du sein. De plus, ces divers stades guident les modalités de mise en oeuvre des différents traitements hormonaux.

1- LIEU DE SECRETION.

Chez l'homme, la fonction endocrine du testicule est dévolue aux cellules de Leydig. Comme chez la femme, le cortex surrénal participe à cette production.

2- ANABOLISME.

C'est à partir du cholestérol, par aromatisations successives, qu'il y a formation d'estrone, de testostérone et d'estradiol.

3- METABOLISME.

Les hormones sont libérées dans le compartiment sanguin. Dans le plasma il existe une fraction (majoritaire) liée aux protéines de transport (TBG), et une fraction libre (moins importante mais seule active). C'est au niveau des organes cibles que l'interaction hormone-récepteur a lieu et la réceptivité tissulaire dépend de ces récepteurs.

Le foie excrète une grande partie des estrogènes dans la bile. Ceux-ci sont, pour la plupart, normalement réabsorbés par la muqueuse intestinale participant ainsi à la circulation entéro-hépatique.

4- MODE D'ACTION.

L'hormone libre active se fixe à un récepteur protéique dans le sein. Le complexe ainsi formé est transféré dans le noyau et entraîne après transformation, une synthèse qui constitue la réponse à la stimulation hormonale.

Il existe très certainement chez l'homme comme chez la femme, une pathologie de la réceptivité mammaire qui n'est pour l'instant qu'entrevue mais dont l'étude des récepteurs estrogéniques est un début.

5- CATABOLISME.

Le catabolisme oxydatif des estrogènes a lieu essentiellement au niveau du foie, aboutissant à des métabolites sulfo- et glycuro-conjugués physiologiquement inactifs.

6- ELIMINATION.

80% des catabolites conjugués sont éliminés dans les urines mais il existe également une élimination par la bile, dont une fraction passera dans les fécès et une autre retournera au foie réalisant un cycle entéro-hépatique.

Le catabolisme des estrogènes sera donc perturbé dans différentes affections hépatiques ou lors de prise de médicaments intervenant dans la dégradation des hormones. Il en sera de même dans les maladies rénales entraînant une diminution de l'épuration.

Les anomalies du métabolisme des hormones stéroïdiennes peuvent avoir un retentissement sur la physiologie et la physio-pathologie du sein chez l'homme, comme chez la femme.

ETUDE DES DOSSIERS.

I- OBJECTIF.

Il s'agit d'une étude rétrospective, concernant les cancers du sein chez l'homme, observés et pris en charge dans le service de Radiothérapie et Carcinologie du CHU de Limoges, pendant une période s'étendant de 1977 à 1992.

II- POPULATION.

Pendant cette période, 1321 patients ont été pris en charge pour cancer du sein dans le service, parmi lesquels 18 hommes. Le sex-ratio est donc de 1 homme atteint de cancer du sein pour 72 femmes. Par ailleurs, 1,4% des sujets suivis pour cancer du sein dans le service de Radiothérapie et Carcinologie sont des hommes.

Parmi ces 18 hommes :

- 11 patients ont été traités dans le service dès le début de la maladie.
- 1 patient est venu de lui-même consulté pour suivi, un an après le traitement initial de sa maladie.
- 5 patients ont été adressés pour avis thérapeutique lors de la récurrence de la maladie. Pour ces derniers, les informations concernant le début de la maladie (mode de découverte, délai du diagnostic) n'ont souvent pas pu être précisées.
- De plus, 1 patient a été adressé dans le service 18 ans après un cancer du sein pour traitement palliatif d'une opacité pulmonaire, probable néoplasie bronchique primitive.

11 patients pris en charge dès le début de leur maladie cancéreuse,
7 patients vus en "seconde main".

III- ANALYSE DE LA POPULATION.

TABLEAU I : Présentation générale de la population.

N° du patient	AGE	ANTECEDENTS HABITUS	FACTEURS DE RISQUE	NEOPLASIE ASSOCIEE
1*	69 ans	-	-	-
2*	57 ans	adénite à BK tabac : 6AP	cholecystectomie adipomastie radiologique	-
3	59 ans	intoxication alcoolotabagique	adipomastie radiologique	-
4	51 ans	-	gynécomastie controlatérale	-
5	78 ans	HTA pleurésie	traumatisme Aldactazine	-
6*	56 ans	adénome prostatique	-	-
7*	52 ans	intoxication éthylque.	charpentier	mélanome malin choroïdien
8	79 ans	hernie inguinale	cantonnier Digoxine	-
9	55 ans	HTA	traumatisme	-
10	62 ans	HTA ; hyper- cholestérolémie	-	-
11	78 ans	-	gynécomastie controlatérale traumatisme	maladie de Vaquez
12*	52 ans	adénome prostatique	-	K bronchique métastatique
13*	75 ans	prostatectomie	lithiase vésiculaire	-
14	57 ans	tabagisme : 30 AP	-	-
15*	69 ans	-	-	néo.gastrique
16	82 ans	tabagisme : 60 AP	Digoxine obésité	-
17	61 ans	HTA tabac : 15AP	-	-
18	57 ans	-	-	-

AP = années - paquets.

* = Malades de seconde main

A- Age lors du diagnostic.

Dans notre étude, l'âge moyen de la population est de 64 ans avec des extrêmes allant de 51 à 82 ans.

La répartition des 18 patients selon l'âge permet de réaliser deux diagrammes, l'un par tranches d'âge de 5 ans (diagramme N°1), et l'autre par décennies (diagramme N°2).

Diagramme N°1

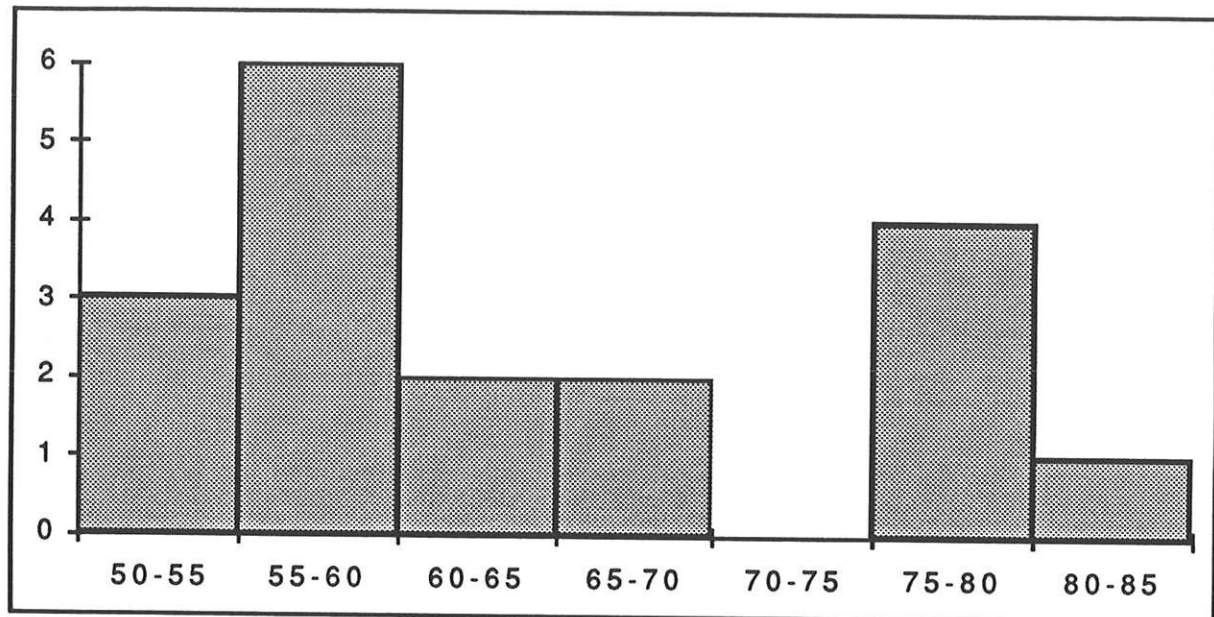
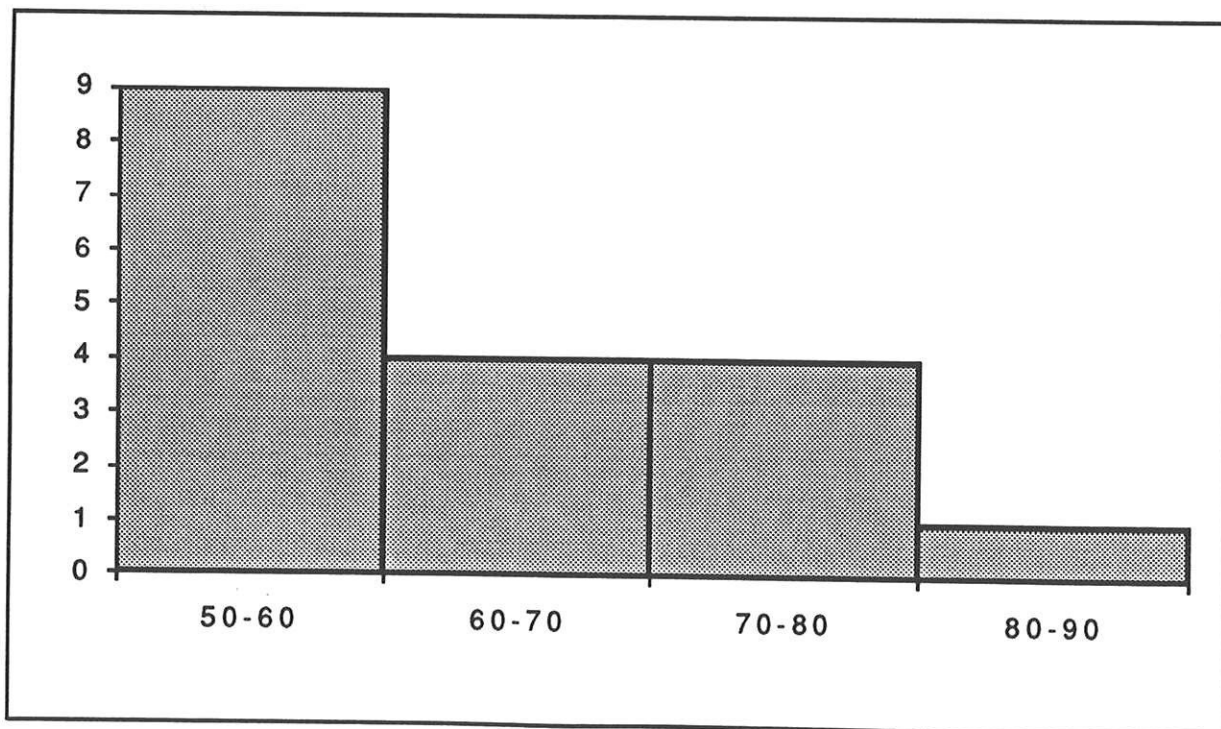


Diagramme N°2



Sur le premier diagramme, la distribution du cancer selon l'âge paraît bimodale avec un premier pic de fréquence entre 55 et 60 ans et un deuxième moins important entre 75 et 80 ans.

Lorsque les patients sont répartis par décennies, la distribution devient unimodale avec une nette prédominance d'hommes atteints relativement jeunes, entre 50 et 60 ans.

On peut d'ores et déjà remarquer que le simple fait d'envisager la maladie par décennie ou par tranche de 5 ans, modifie l'allure de la courbe de répartition du cancer du sein chez l'homme en fonction de l'âge.

B- Antécédents et facteurs de risque.

1- ANTECEDENTS FAMILIAUX.

Aucun de nos patients n'a signalé d'antécédents familiaux de néoplasie mammaire ou d'autre néoplasie.

2- TRAUMATISME.

Trois de nos patients (n°5, 9, 11) ont rattaché l'apparition du nodule mammaire à un traumatisme.

Il est toutefois impossible de préciser si le traumatisme a été réellement à l'origine du développement de la tumeur. Il est probable qu'il en ait plutôt permis sa découverte en attirant l'attention sur le sein.

Deux patients (n°7, 8) exerçaient les professions de cantonnier et de charpentier.

Ces 2 professions sont classiquement décrites comme favorisant le développement d'un cancer du sein chez l'homme par le fait de microtraumatismes répétés.

3- GYNECOMASTIE.

La gynécomastie fut le premier diagnostic évoqué devant la survenue de nodules bilatéraux chez le patient n°18 mais mis en doute par l'aspect radiologique et échographique. Aucune gynécomastie clinique n'a été notée chez les 17 autres patients. Cependant, la mammographie de surveillance du sein contro-latéral retrouvait une discrète gynécomastie dans deux cas (n°4, 11) et une surcharge adipeuse dans deux autres cas (n°2, 3).

Par ailleurs, la prise de thérapeutiques susceptibles d'induire une gynécomastie est à signaler chez trois patients bien qu'aucun d'entre eux n'ait de gynécomastie clinique. Ainsi, les sujets 8 et 16 étaient traités pour angor par de la DIGOXINE qui a un effet estrogène-like et pour laquelle une étude de cas-témoins a retrouvé un risque élevé de cancer du sein (59). L'hypertension artérielle du sujet 5 était traitée par ALDACTAZINE.

4- OBESITE.

Une obésité n'était signalée que dans un seul cas (n°16), de type gynoïde mais il est possible que ce facteur n'ait pas été noté systématiquement dans tous les dossiers. On peut remarquer que ce patient obèse était également traité par DIGOXINE. Le patient n°17 présentait un surpoids (87 kg pour 1,76 m).

5- LITHIASE VESICULAIRE.

Un patient (n°13) signalait une lithiase vésiculaire connue depuis 20 ans et le patient n°2 a subi une cholécystectomie un an après le traitement du cancer du sein.

6- INTOXICATION ALCOOLO-TABAGIQUE.

Une intoxication éthylique était notée chez un seul patient (n°7) et une intoxication alcoolotabagique chez un autre (n°3).

Une intoxication tabagique seule était retrouvée chez 3 patients (n°14, 16, 17).

7- ANTECEDENTS CARDIAQUES ET PULMONAIRES.

Trois patients (n°5, 9, 10) étaient des hypertendus connus au moment du diagnostic de cancer du sein et une HTA essentielle a été découverte chez un autre (n°17), un mois avant le diagnostic de cancer du sein. La moyenne d'âge élevée des patients pourrait expliquer l'existence fréquente de cette pathologie ; cependant, à l'exception du sujet n°5 âgé de 78 ans, les 3 autres patients étaient relativement jeunes (55, 61 et 62 ans). Compte tenu du petit nombre de nos patients, il est difficile de conclure à une association HTA-cancer du sein.

Un patient a signalé une histoire d'adénite tuberculeuse. Malheureusement le traitement entrepris n'a pu être précisé.

8- SYNDROME DE KLINEFELTER.

Aucun morphotype évoquant un syndrome de Klinefelter n'a été noté parmi les 18 patients.

9- AFFECTIONS PROSTATIQUES.

Un adénome prostatique était présent chez 2 patients (n°6 et 12) et un troisième avait subi une prostatectomie (n°13)

10- ASSOCIATION A UNE AUTRE NEOPLASIE.

Quatre patients présentaient une autre néoplasie associée :

- Le patient n°7 a développé un mélanome malin choroïdien polymétastatique 6 ans après le cancer du sein.
- Au moment du diagnostic de cancer du sein, un patient (n°11) était traité depuis 15 ans par VERCYT pour une maladie de Vaquez.
- Le patient n°12 a présenté un probable carcinome bronchique primitif polymétastatique 15 ans après le cancer du sein. Aucune preuve histologique n'a pu être fournie, le patient ayant refusé l'exérèse de la lésion rétrocardiaque.
- Un carcinome anaplasique gastrique est survenu 5 ans après le cancer du sein chez le sujet n°15.

On remarque donc une association à une autre néoplasie signalée dans 4 cas sur 18, soit 22%.

11- RADIATIONS IONISANTES ET HORMONOTHERAPIE.

Aucune irradiation ni traitement hormonal antérieurs n'ont été signalés dans les 18 dossiers.

La mise en évidence de facteurs favorisants est un point intéressant et important à la base des méthodes de prévention d'une affection à l'échelle d'une population. Dans notre étude, certains facteurs sont retrouvés chez plusieurs patients mais compte tenu de la petite taille de la population, il est difficile d'en tirer quelque conclusion.

C- Clinique

TABLEAU II : Présentation clinique de la population.

PATIENT	AGE	CDD *	DELAI	SIEGE	TNM
n°1	69 ans	nodule	6 mois	central	T2 N0 M0
n°2	57 ans	nodule	2 ans	sup. int.	T1 N0 M0
n°3	59 ans	médecin	3 semaines	central	T2 N0 M0
n°4	51 ans	sang	10 mois	central	T2 N1a M0
n°5	78 ans	nodule	< 1 mois	central	T1 N0 M0
n°6	56 ans	?	?	sup. ext.	T1 N0 M0
n°7	52 ans	?	?	?	T2 N0 M0
n°8	79 ans	médecin	< 1 mois	central	T4b Nx M0
n°9	55 ans	sensibilité	1 an	central	T1 N0 M0
n°10	62 ans	nodule	> 1an	central	T2 N1b M0
n°11	78 ans	nodule	7 ans	central	T1N1bM0
n°12	52 ans	?	?	central	Tx Nx Mx
n°13	75 ans	nodule	10 ans	?	Tx Nx Mx
n°14	57 ans	métastase	4 mois	central	Tx N0 M1
n°15	69 ans	?	?	central	Tx Nx Mx
n°16	82 ans	nodule	2 ans	jct 1/4 int.	T4b N0 M0
n°17	61 ans	sang	8 mois	central	T2 N1b M0
n°18	57 ans	nodules bilatéraux	?	jct 1/4 ext. des 2 seins	T1 N0 M0 T1 N0 M0

- CDD * : Circonstances de découverte

1- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Pour 4 patients (n°6, 7, 12, 15) adressés dans le service pour récurrence de la maladie, le mode de découverte n'a pu être précisé.

Pour 10 des 14 cas restants (71%), le symptôme initial était la découverte d'un nodule mammaire. Dans deux cas (n°3 et 8), la découverte était fortuite au cours d'un examen systématique du médecin traitant. Dans un de ces deux cas (n°8), le médecin découvrait une masse sus et rétro-mamelonnaire associée à une petite ulcération cutanée sus-mamelonnaire.

On note que deux patients signalaient l'émission d'un peu de sang par le mamelon précédant l'apparition d'un nodule mammaire 8 et 10 mois plus tard (n°17, 4) et un troisième avait remarqué une sensibilité particulière du mamelon 1 an avant la survenue d'une masse.

Enfin, dans un cas (n°14), le cancer du sein était révélé par des métastases bronchopulmonaires.

2- DELAI ENTRE SYMPTOME INITIAL ET DIAGNOSTIC.

Il n'a pas été possible de préciser ce délai dans 5 cas (n°6, 7, 12, 15, 18) toujours à cause d'un manque d'informations sur l'histoire de la maladie, ces patients ayant été traités ailleurs et plusieurs années auparavant.

TABLEAU III : délai 1^{er} symptôme-diagnostic

DELA	NBRE DE PATIENTS	NUMERO
Inférieur à 1 mois	3	3 ; 5 ; 8
De 1 mois à 6 mois	2	1 ; 14
De 6 mois à 1 an	3	4 ; 9 ; 17
Supérieur à 1 an	5	2 ; 10 ; 11 ; 13 ; 16

On constate que :

— dans 8 cas sur 13 (61%), le diagnostic est fait dans l'année suivant le premier symptôme :

* Parmi les 3 cas dont le délai est inférieur à un mois, un seul patient (n°5) a découvert lui-même le nodule et a alors aussitôt consulté. Pour les deux autres (n°3 et 8), la tumeur fut découverte fortuitement par le médecin traitant ; l'une d'elles était déjà associée à une ulcération cutanée. Le délai court ne traduit donc dans ces deux cas que la diligence du médecin et n'est pas significatif.

* 3 patients (n°4, 17, 9) ont présenté des signes probablement prémonitoires de la pathologie mammaire (émission de sang par le mamelon, sensibilité du mamelon), signes qu'ils avaient négligés. Ce n'est que l'apparition ultérieure d'un nodule qui les ont amenés à consulter, d'emblée pour deux d'entre eux (n°4 et 9), cinq mois plus tard pour le patient n°17.

* Le patient n°14 a été hospitalisé à l'origine, pour une opacité basale pulmonaire dont l'exérèse chirurgicale n'a pu être réalisée devant l'extension importante. L'étude immunohistochimique des différents prélèvements ayant conclu à un carcinome épidermoïde peu différencié, ce n'est que 6 mois plus tard que l'apparition d'un nodule mammaire et de métastases osseuses a permis de poser le diagnostic d'adénocarcinome mammaire métastatique.

- Parmi les 5 cas dont le délai est supérieur à un an :

* Deux patients (n°11 et 13) avaient remarqué l'existence d'un nodule mammaire mais ne s'en inquiétaient pas. C'est au cours d'un examen pour une maladie intercurrente que le médecin fit le diagnostic. Le médecin du patient n°11 découvre un nodule mammaire et une adénopathie axillaire à l'occasion d'un zona intercostal, ce nodule étant survenu, selon le patient 7 ans auparavant à la suite d'un traumatisme. Le patient n°13 décrit l'existence d'un nodule de la grosseur d'une noix qu'il n'a montré à son médecin qu'au bout de 10 ans à l'occasion d'une grippe.

* Les patients n°2 et 10 ont consulté 2 ans et 15 mois après l'apparition d'une masse mammaire devant son augmentation récente de volume. L'histoire du patient n°10 traduit le manque d'information des médecins et leur tendance à minimiser les symptômes mammaires chez l'homme. En effet, consultant pour une augmentation de volume d'un nodule existant depuis 1 an associée à une hyperthermie récente, le seul bilan réalisé alors était une NFS. Ce n'est qu'un an plus tard que devant un accroissement persistant du nodule, une mammographie était effectuée posant le

diagnostic. Le patient n°16 présentant depuis 2 ans un nodule qui augmentait de volume progressivement, a consulté finalement devant l'apparition d'une ulcération cutanée.

3- SIGNES FONCTIONNELS.

Un seul patient (n°10) se plaignait d'une douleur mammaire lors de la première consultation. Le patient n°9 avait décrit une sensibilité du mamelon un an avant la survenue d'une masse mammaire.

4- EXAMEN CLINIQUE

a- Modifications mamelonnaires et cutanées.

La majorité des patients était adressée dans le service après traitement chirurgical pour avis thérapeutique. L'état clinique initial est donc rarement documenté de façon complète et souvent pas du tout pour les patients vus lors de la récurrence de la maladie.

Les atteintes mamelonnaires et cutanées signalées dans les dossiers sont répertoriées dans le tableau IV :

TABLEAU IV : Atteintes mamelonnaires et cutanées.

MODIFICATIONS	NBRE DE PATIENTS	NUMERO
Rétraction mamelon	2	3 ; 17
Ulcération mamelon	1	15
Ulcération cutanée	2	8 ; 16

Aucun écoulement mamelonnaire n'a été signalé, même chez les deux patients ayant décrit une émission de sang par le mamelon quelques mois avant l'apparition d'un nodule.

La proportion d'atteintes mamelonnaires et cutanées n'a pu être étudiée compte tenu du peu de dossiers où leur absence était précisée lors de l'examen initial.

b- Localisation.

Dans deux cas, la localisation n'est pas précisée et sur les 16 restants, 12 tumeurs sont de siège central (66,7%), 1 supéro-externe, 1 supéro-interne et 1 situé à la jonction des quadrants internes. De plus, malgré la petite taille de notre population, il

existe une atteinte bilatérale d'emblée chez un patient (n°18), les tumeurs étant situées à la jonction des quadrants externes des deux seins.

c- Latéralité.

Un patient a donc une atteinte bilatérale d'emblée, considérée à l'origine comme une gynécomastie.

Parmi les 17 patients restants, 11 présentent une tumeur au niveau du sein gauche (64,7%) et 6 au niveau du sein droit. (35,3%) Il existe donc une nette prépondérance de l'atteinte pour le sein gauche dans notre étude.

d- Présentation selon la classification TNM.

Rappel de la classification TNM définie par l'OMS-UICC en 1978.

T : Tumeur primitive.

Tis : Epithélioma pré-invasif (épithélioma in situ), épithélioma intracanalair non infiltrant, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

Note : Une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

T0 : Pas de signe de tumeur primitive.

Note : Une petite dépression cutanée anormale, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, sauf dans la catégorie T4, peut se produire en T1, T2, ou T3 sans influencer le classement.

T1 : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.

T1a : Sans fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T1b : Avec fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T2 : Tumeur de 2 cm mais moins de 5 cm dans sa plus grande dimension.

T2a : Sans fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T2b : Avec fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T3 : Tumeur de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3a : Sans fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T3b : Avec fixation au fascia pectoral sous-jacent et/ou au muscle.

T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau.

Note : La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais non le muscle pectoral.

T4a : Avec fixation à la paroi thoracique.

T4b : Avec œdème, infiltration ou ulcération de la peau du sein (y compris la "peau d'orange"), ou présence de nodules cutanés satellites limités au même sein.

T4c : Correspond à T4a + T4b.

Note : Les cas d'épithélioma d'allure inflammatoire doivent être notés dans un groupe séparé.

Tx : On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer la tumeur primitive.

N : Adénopathies régionales.

N0 : Absence de ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux palpables.

N1 : Présence de ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux mobiles.

N1a : Ganglions considérés comme non envahis.

N1b : Ganglions considérés comme non envahis.

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux fixés en bloc, ou à d'autres organes et considérés comme étant envahis.

N3 : Ganglions sus- ou rétroclaviculaires homolatéraux considérés comme envahis, ou œdème du bras.

Note : L'œdème du bras peut être dû à une obstruction des lymphatiques ; dans ce cas, les ganglions peuvent ne pas être palpables.

Nx : On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.

M : Métastases à distance.

M0 : Pas de signe de métastases à distance.

M1 : Présence de métastases à distance.

Mx : On ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance.

La catégorie M1 peut être subdivisée selon la notation suivante :

Pulmonaire : PUL

Médullaire : MAR

Osseuse : OSS

Pleurale : PLE

Hépatique : HEP

Péritonéale : PER

Cérébrale : BRA

Cutanée : SKI

Lymphatiques (ganglions) : LYM

Autres : OTH.

La plupart des dossiers de notre étude ont été classés selon cette classification.

La répartition de la population suivant T et N est représentée dans le tableau V.

Toutes les tumeurs classées T1 et T2 dans notre étude sont T1a et T2a, nous n'avons donc pas fait apparaître les autres subdivisions de T1 et T2 ; de même, il n'a été retrouvé aucun N2 ni N3.

TABLEAU V : Répartition selon le TNM.

N-T	T0	T1	T2	T3	T4a	T4b	T4c	Tx
N0		5	3			1		1
N1a			1					
N1b		1	2					
NX						1		3

- Taille de la tumeur :

La répartition des 14 tumeurs dont la taille est connue donne 6 T1a, 6 T2a et 2 T4b. La taille histologique des deux tumeurs classées T4b (n°8 et 16) est respectivement de 2 cm et 3,5 cm, il existe dans les deux cas une ulcération cutanée.

Par ailleurs, il n'existe aucune tumeur T3, et la plus grande taille tumorale retrouvée parmi les 14 tailles signalées, est de 3,5 cm.

Trois tumeurs (n°12, 13 et 15) ont été classées Tx Nx Mx devant l'absence de toute information clinique concernant le début de la maladie, les patients étant vus respectivement 18 ans, 4 ans et 7 ans après le traitement du cancer mammaire.

La relation entre T et le délai du diagnostic est étudiée dans le tableau VI :

TABLEAU VI : Relation T- délai diagnostic.

DELAÏ	T1	T2	T4b	Tx
< 1 mois	1 (5)	1 (3)	1 (8)	
1 à 6 mois		1 (1)		1 (14)
6 à 12 mois	1 (9)	2 (4 ; 17)		
> 1 an	2 (2 ; 11)	1 (10)	1 (16)	1 (13)
non connu	2 (6 ; 18)	1 (7)		2 (12 ; 15)

L'échantillon de la population est beaucoup trop faible pour permettre de retrouver une quelconque corrélation entre les deux facteurs. Rappelons que le délai retrouvé pour le patient n°8 n'est pas significatif puisqu'il s'agit d'une découverte fortuite par le médecin d'une tumeur évoluant probablement depuis déjà quelques temps.

- Le Pev

Il est noté chez 9 patients, dans tous les cas Pev0.

- Statut ganglionnaire clinique :

La répartition est la suivante : 10 N0 - 4 N1 (dont 3 N1b) - 4 Nx

Dans 71% des cas dont le N clinique a pu être précisé, il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire clinique. On remarque que l'atteinte ganglionnaire clinique est dans 75% des cas associée à une taille tumorale de plus de 2 cm. Une des tumeurs T4b est N0 et l'autre Nx.

- Bilan d'extension : évaluation de M :

Le bilan d'extension comprend actuellement comme chez la femme, une radiographie thoracique, un bilan hépatique associé à une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse. Bien que les résultats de ces examens ne soient pas toujours consignés dans les dossiers, (en particulier ceux des sujets non suivis dans le service depuis le début de la maladie), le stade M a été précisé pour tous les malades.

Un seul patient (n°14) est classé M1 et son histoire est assez exceptionnelle puisque le cancer du sein a été révélé par une métastase bronchopulmonaire considérée et traitée à l'origine comme une néoplasie pulmonaire primitive.

Tous les autres patients (94,4%) sont classés M0.

A l'issue de l'examen clinique et du bilan d'extension, un groupement par stades peut être réalisé selon la classification définie par l'UICC en 1978.

Groupement par stades :

Stade I :	T1a, T1b	N0, N1a	M0
------------------	----------	---------	----

Stade II :	T0, T1a, T1b	N1b	M0
	T2a, T2b	N0, N1a	M0
	T2a, T2b	N1b	M0
Stade IIIa :	T3a, T3b	N0,N1	M0
	T1a, b, T2a, b, T3a, b	N2	M0
Stade IIIb :	T1a, b, T2a, b, T3a, b	N3	M0
	T4a, b, c	Tous N	M0
Stade IV :	Tous T	Tous N	M1

Dans notre étude, 3 patients étant classés Tx Nx Mx, la répartition par stades des 15 patients restants est la suivante :

Stade I : 5 patients.

Stade II : 7 patients.

Stade IIIb : 2 patient.

Stade IV : 1 patient.

Il existe une légère prédominance de stades II dans notre étude et peu de patients se présentent avec une maladie localement avancée (80% de stade I et II).

D- Examens complémentaires.

1- MAMMOGRAPHIE.

Une mammographie a été réalisée chez 7 patients. Dans tous les cas, elle met en évidence des signes suspects : opacité mal limitée, prolongements spiculaires, épaissement cutané, rétraction mamelonnaire, microcalcifications dans un seul cas. Cependant chez 1 patient, le premier diagnostic à évoquer pour le radiologue est une gynécomastie, mais une exérèse de principe est conseillée devant l'aspect échographique.

2- ECHOGRAPHIE.

Associée à la mammographie, elle a fait partie du bilan de 3 patients confirmant l'aspect douteux de l'opacité.

C'est devant l'aspect échographique et mammographique douteux des nodules bilatéraux du patient n°18 que l'indication d'exérèse a été posée.

3- CYTOPONCTION.

Effectuée chez trois patients, elle a été positive dans 100% des cas, confirmant le diagnostic.

4- MARQUEURS TUMORAUX.

L'antigène carcino-embryonnaire a été dosé à partir de 1980, le CA 15-3, marqueur spécifique des tumeurs mammaires à partir de 1986. Dans la plupart des cas, ils ne sont pas contributifs mais ils ont parfois été dosés à distance de la maladie, lors de la surveillance.

Toutefois, chez deux patients leur augmentation a précédé la survenue de récidives. Le patient n°13 était surveillé pour des métastases osseuses survenues en 1985 traitées par radiothérapie et hormonothérapie. Entre septembre 1986 et novembre 1987, l'ACE et le CA 15-3 ont augmentés respectivement de 11 à 216 et de 20 à 65 UI. En décembre 1987, surviennent alors des nodules de perméation multiples disséminés.

De même, chez le patient n°17, l'ACE et le CA 15-3 sont passés respectivement de 3,2 à 94 et de 13 à 41 UI entre deux consultations de surveillance. Le bilan réalisé devant cette augmentation, a mis en évidence des métastases pulmonaires et osseuses diffuses.

Par contre, plusieurs augmentations isolées de CA 15-3 (atteignant 78 UI) ont été notées chez un patient mais le bilan réalisé est toujours resté négatif.

E- Histologie.

1- ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE HISTOLOGIQUE.

Un curage axillaire a été réalisé chez 16 patients.

Pour le patient n°14 classé Tx No, le cancer du sein fut révélé par des métastases bronchopulmonaires puis osseuses et une simple exérèse du nodule mammaire a été réalisée ensuite. Aucun renseignement clinique et histologique n'est donné pour le patient n°12 adressé dans le service 18 ans après la pathologie mammaire pour traitement palliatif d'un probable carcinome bronchique primitif polymétastatique.

Sur les 16 curages réalisés avec un nombre de ganglions prélevés allant de 2 à 14, on retrouve :

- 12 N+ (75%)
- 4 N- (25%)

Le patient n°18 ayant une atteinte bilatérale n'a pas d'envahissement ganglionnaire ni à droite ni à gauche.

Sur les 9 patients classés N0 à l'examen clinique et ayant eu un curage axillaire, 4 (44,4%) n'ont pas d'atteinte ganglionnaire histologique ; le taux de faux négatifs est donc de 55,6%.

Le patient classé N1a (n°4) à l'issue de l'examen clinique a 2 N+ sur 5 ganglions prélevés. Les patients N1b (n°10, 11 et 17) sont tous N+. Il n'y a donc aucun faux positif.

Les trois patients classés Nx ont eu un curage axillaire et tous trois sont N+.

La relation entre la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire histologique est précisée dans le tableau VII :

TABLEAU VII : Relation T-N :

N-T	T1	T2	T4b	Tx
N-	3	1		
N+	3	5	2	2

Malgré une petite taille tumorale T1, deux patients (n°6 et 9) ont un envahissement ganglionnaire histologique. Dans le cas n°6, 13 ganglions sont envahis sur 14 prélevés, dans le cas n°9, un seul ganglion sur 7 prélevés est atteint, mais massivement avec rupture capsulaire. Un 3ème patient classé T1 (n°11) a un envahissement ganglionnaire histologique mais l'examen clinique avait révélé une adénopathie axillaire probablement envahie.

La majorité des patients N+ (70%) est T2 ou T4b et un seul patient ayant une tumeur de plus de 2 cm est N-.

2- TYPES HISTOLOGIQUES.

La répartition des 18 tumeurs (le patient métastatique d'emblée étant inclus) sur le plan histologique se fait comme suit :

- 1 adéocarcinome intra-galactophorique.
- 17 adénocarcinomes canaux infiltrants dont 6 adénocarcinomes SAI (sans autre identification).

Dans 94,4% des cas, il s'agit donc d'un adénocarcinome canalaire infiltrant. Une fois sur 3, c'est un adénocarcinome sans autre précision et on remarque l'existence d'un carcinome canalaire in situ, soit une proportion de 5,5%.

3- GRADE DE SCARFF, BLOOM ET RICHARDSON (SBR).

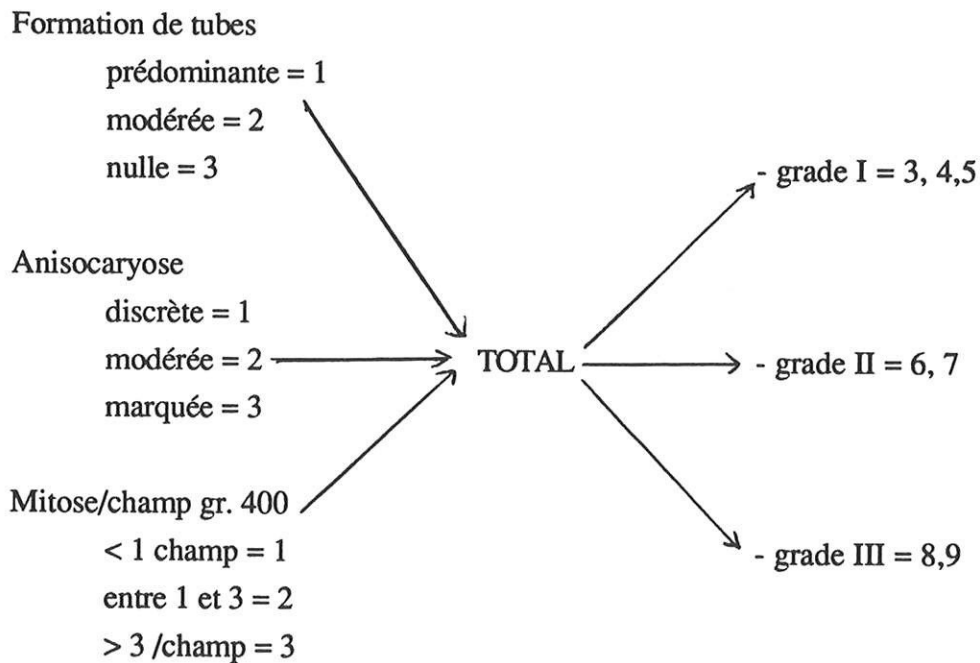
La classification de SCARFF et BLOOM repose sur 3 critères :

- Le degré de différenciation de la tumeur.
- Le pléiomorphisme des noyaux.
- L'activité mitotique et l'hyperchromatisme nucléaire.

Chaque critère est coté de 1 à 3 avec une valeur péjorative croissante. Ceci permet de classer les cancers mammaires en 3 groupes, de pronostic de plus en plus défavorable:

- Grade I : D'évolutivité faible
- Grade II : D'évolutivité modérée
- Grade III : D'évolutivité très grande

Méthode de calcul du grade de SCARFF et BLOOM.



Le grade SBR a été précisé pour 11 tumeurs sur 18, retrouvant :

- 2 SBR I
- 8 SBR II
- 1 SBR III

Il s'agit donc surtout, de formes histologiques avec un grade SBR élevé, SBR II dans 72,7% des cas.

4- RECEPTEURS HORMONAUX.

Les récepteurs hormonaux n'ont été dosés que chez 3 patients (n°10, 17, 18) dont le diagnostic a été posé ces dernières années. Dans un cas (n°16), l'étude des récepteurs a conclu à une hormono-dépendance probable, mais les résultats des dosages ne nous ont pas été précisés. Pour le patient n°11 ayant subi une mastectomie en 1989, les récepteurs hormonaux n'ont pu être dosés à cause d'un problème technique.

TABLEAU VIII : Dosage des récepteurs hormonaux

N° DU PATIENT	RE en fmol/mg prot.	RP en fmol/mg prot.
n°10	+ (40)	- (< à 10)
n°17	+ (144)	+ (83)
n°18	+ (283)	+ (40)

Dans le cas de l'atteinte bilatérale (n°18), les aspects histologique et clinique des deux tumeurs sont identiques : T1 N0 M0, carcinome canalaire infiltrant moyennement différencié, SBR II et la recherche de récepteurs hormonaux est positive.

F- Les différents schémas thérapeutiques.

La diversité des traitements entrepris chez nos 17 patients M0 peut être expliquée par le fait que ces traitements ont été réalisés dans des centres différents (7 cas non traités au CHU) et sur une longue période (16 ans).

Néanmoins, tous les patients étaient opérables d'emblée et l'association radiochirurgicale a été quasi systématique (16 cas sur 17).

Sur le plan chirurgical, aucune mastectomie radicale (HALSTEDT) n'a été réalisée.

1- CHIRURGIE SEULE.

Le traitement a été uniquement chirurgical (mastectomie de type PATEY) chez un seul patient (n°7). L'absence de traitement complémentaire est probablement due à la

découverte à l'examen anatomopathologique d'un foyer adénocarcinomateux intragalactophorique et à l'absence de métastases dans les 3 ganglions prélevés.

2- ASSOCIATION RADIO-CHIRURGICALE.

Une telle association a été réalisée chez 16 patients. Ses modalités sont diverses tant pour le traitement chirurgical que pour la radiothérapie.

Nous avons divisé les 16 patients en deux groupes selon le traitement chirurgical effectué avant radiothérapie :

- Le premier groupe (groupe A) comprend les patients ayant eu une tumorectomie avec curage axillaire, associée à une radiothérapie (4 patients).

- Le deuxième groupe plus important (groupe B), est constitué des patients traités par une mastectomie de type PATEY et radiothérapie (12 patients).

Les arbres thérapeutiques des deux populations sont représentés sur les schémas N°1 et N°2. Sur ces mêmes schémas, nous faisons apparaître l'évolution des différents sous-groupes.

a- 1er groupe (groupe A) : patients ayant subi une tumorectomie (n°5, 9, 12, 18).

3 des 4 patients (n°5, 9, 18) avaient une tumeur de moins de 2 cm, la taille tumorale du patient n°12 n'est pas connue. Le cancer du sein bilatéral synchrone (n°18) a été traité par tumorectomie bilatérale. Les 2 tumeurs mesuraient 8 mm et 1,5 cm et surtout le patient désirait ardemment conserver ses mamelons.

- Le traitement s'est limité à l'association chirurgie-radiothérapie pour 3 d'entre eux (n°5, 9, 18). Les modalités de la radiothérapie diffèrent quelque peu dans les 3 cas :

- * Le patient n°5 a été traité suivant les principes de la radiothérapie classique à raison de 45 Gy sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires satellites (axillaire, sus-claviculaire, mammaire interne) et 60 Grays sur le lit tumoral.

- * Le patient n°12, noté Tx.Nx.Mx a reçu 55 Gy sur les volumes cibles classiques sans autre précision.

* Chez le patient n°18 ont été irradiés les parois thoraciques, les deux seins (45 Gy) et les lits tumoraux (60Gy).

On constate qu'une radiothérapie a été réalisée chez les patients n°5 et 18 malgré l'absence de facteurs de mauvais pronostic (petite taille et absence d'envahissement ganglionnaire histologique), mais avec des volumes cibles différents. L'absence d'irradiation des aires ganglionnaires du patient n°18 peut être expliquée par la localisation externe de la tumeur alors que le patient n°5 avait une tumeur de situation centrale.

- Une chimiothérapie adjuvante (6 cures de CMF modifié) a été réalisée chez un patient (n°9). L'indication de cette chimiothérapie a reposé sur :

* L'existence d'un ganglion massivement envahi avec rupture capsulaire sur les 7 prélevés au curage.

* Une tumeur de grade SBR III.

Schéma thérapeutique n°1 : Groupe A

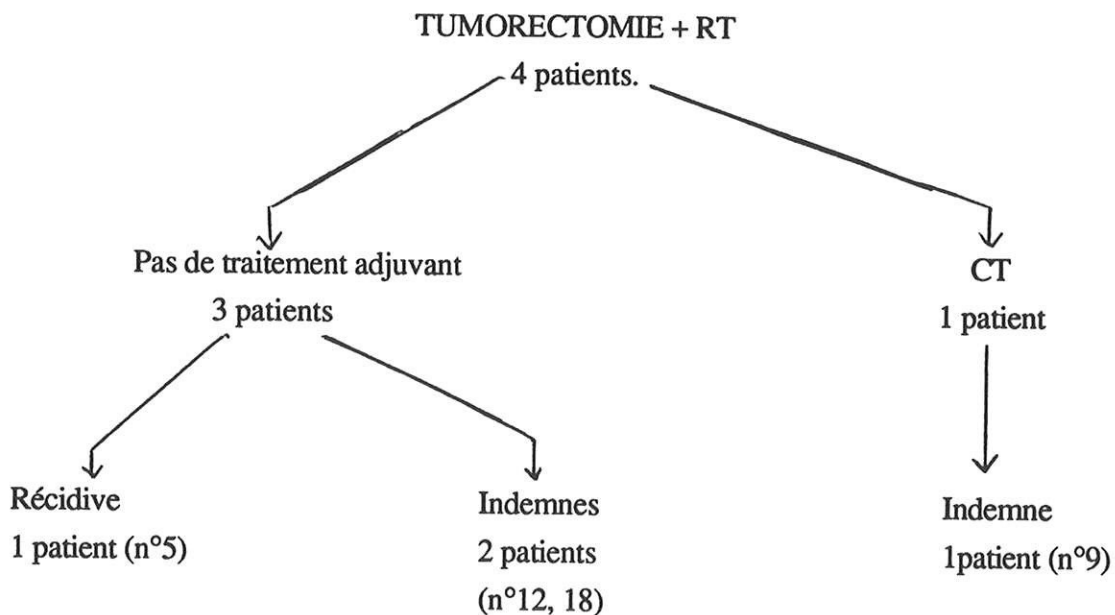
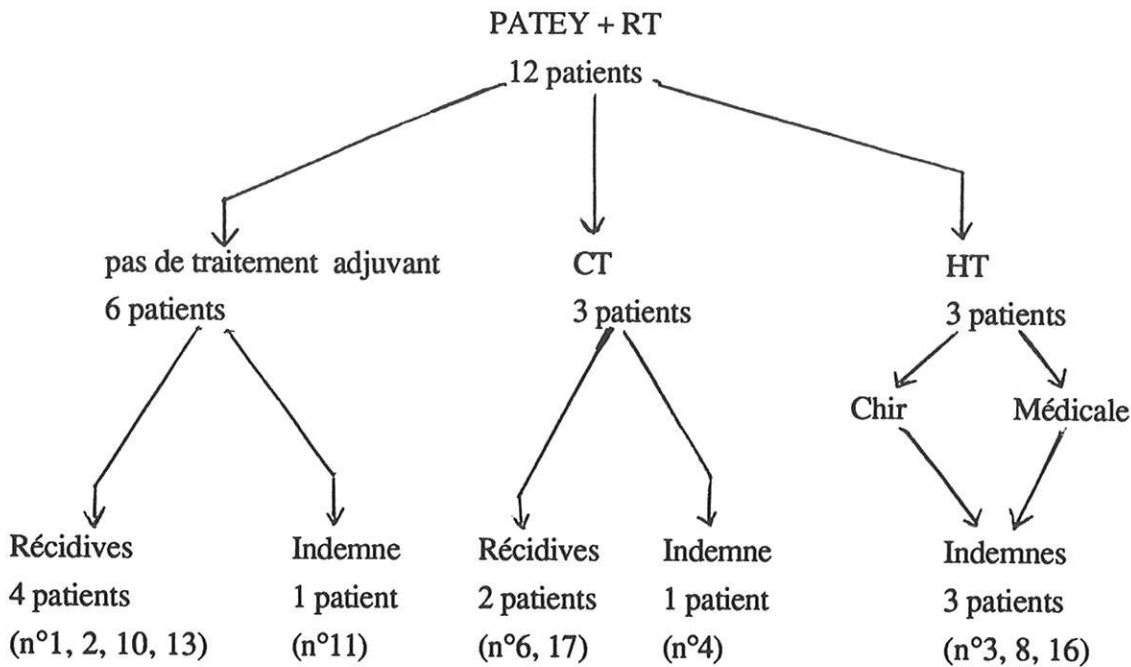


Schéma thérapeutique n°2 : Groupe B.



b- 2ème groupe (groupe B) : patients traités par mastectomie type PATEY puis radiothérapie (12 patients).

Dans 3 cas (n°2, 3 et 4), le chirurgien a enlevé dans le même temps opératoire l'aponévrose du muscle grand pectoral.

Parmi ces 12 cas, un seul (n°2) n'avait pas d'atteinte ganglionnaire microscopique au curage.

Nous diviserons ce groupe en trois sous-groupes en fonction de l'association ou non d'un traitement adjuvant et du type de celui-ci :

- 6 patients (n°1, 2, 10, 11, 13, 15) n'ont pas eu de traitement adjuvant.

* Seul le patient n°1 a bénéficié d'une radiothérapie pré et post-opératoire délivrant 40 Gy sur le sein et 20 Gy sur les aires ganglionnaires sus-claviculaires et axillaires en préopératoire puis 18 Gy sur la cicatrice et 12 Gy sur les mêmes aires ganglionnaires. Malgré la localisation centrale et l'envahissement d'un ganglion au curage, les aires ganglionnaires mammaires internes ne semblent pas avoir été irradiées.

* Les modalités de l'irradiation reçue par le patient n°15 n'ont pas été précisées.

* Les 4 patients restants ont reçu une radiothérapie post-opératoire classique délivrant 45 à 55 Grays sur la paroi thoracique et les aires ganglionnaires satellites.

Malgré l'absence d'envahissement ganglionnaire histologique et la petite taille tumorale, le patient n°2 a eu une radiothérapie classique. Cette attitude thérapeutique est due à la localisation supéro-interne de la tumeur associée à un plus grand risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne. Tous les autres patients avaient une tumeur centrale avec ganglions envahis au curage.

- 3 patients (n°4, 6, 17) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

* Le patient n°4 a reçu 12 cures de CMF. L'indication d'une chimiothérapie a été posée devant le jeune âge de ce patient (51 ans), l'existence de 2 ganglions envahis sur 5 et la réputation d'agressivité du cancer du sein chez l'homme.

* Les patients n°6 et 17, également relativement jeunes, avaient un envahissement ganglionnaire massif (avec rupture capsulaire pour n°17) au curage.

Les récepteurs hormonaux dosés dans un seul cas (n°17) sont positifs mais l'hormonothérapie n'a pas été prescrite en première intention.

Les caractéristiques de ces 3 patients et celles du patient ayant eu tumorectomie-radiothérapie puis chimiothérapie sont résumées dans le tableau suivant :

TABLEAU IX : Caractéristiques des patients ayant eu une chimiothérapie en première intention.

PATIENT	AGE	TNM	SBR	CHIMIOOTHERAPIE
n°4	51 ans	T2N1bM0 2 N+/5	I	CMF 12 cures
n°6	56 ans	T1N0M0 13 N+/14	?	Adriblastine Oncovin-Endoxan- 11 cures
n°9	55 ans	T1N0M0 1 N+/7	III	CMF modifié 6 cures
n°17	61 ans	T2N1bM0 13 N+/14	II	3 cures FEC75 -RADIOTH- 3 cures FEC75

On constate que l'indication d'une chimiothérapie adjuvante a reposé essentiellement sur le jeune âge des patients, l'envahissement ganglionnaire souvent massif et un grade SBR élevé (n°9).

PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIE UTILISES.

- * CMF :
- METHOTREXATE 40 mg/m² IV J1 J8
 - FLUORO-URACILE 600 mg/m² IV J1 J8
 - CYCLOPHOSPHAMIDE 80 mg/m² per os
J1 à J14

périodicité : J1 - J28

- * CMF modifié :
- METHOTREXATE 40 mg/m² IV J1 J8
 - FLUORO-URACILE 600 mg/m² J1 J8
 - CYCLOPHOSPHAMIDE 400 mg/m² IV J1 J8

périodicité : J1 - J28

- * FEC 75 :
- FARMORUBICINE 75 mg/m² IV J1
 - FLUORO-URACILE 500 mg/m² IV J1
 - CYCLOPHOSPHAMIDE 500 mg/m² IV J1

périodicité : J1 - J21

Le protocole du patient n°6, réalisé dans un autre centre, n'a pas été précisé.

** 3 patients ont bénéficiés d'une hormonothérapie adjuvante.*

Les récepteurs hormonaux ont été dosés chez un seul patient (n°16) dont l'irradiation s'est terminée il y a un mois.

— Une pulpectomie bilatérale a été réalisée chez un patient (n°3) en 1981, un mois après la mastectomie de type PATEY. Une radiothérapie classique a été effectuée quelques jours après la castration.

— 2 patients (n°8, 16) ont été mis sous NOLVADEX après l'intervention. La recherche des récepteurs hormonaux n'a été réalisée que chez un des 2 patients (n°16), le laboratoire concluant à une probable hormonodépendance tumorale. Ces 2 patients ont de nombreux points communs : âge avancé (79 et 82 ans), en mauvais état sur le plan cardiaque, tous deux classés T4bN0M0 devant l'existence d'une ulcération cutanée à l'examen initial, envahissement ganglionnaire microscopique. Les deux premières caractéristiques font de l'hormonothérapie un traitement adjuvant de choix.

c- Tolérance des différentes thérapeutiques.

- Radiothérapie.

La tolérance locale et générale a été satisfaisante dans l'ensemble. Dans un cas (n°17), l'irradiation (réalisée après 3 cures de FEC 75) a dû être interrompue pendant 1 mois devant la survenue d'un abcès pectoral à Staphylocoque doré.

- Chimiothérapie.

Chez un patient (n°4), les doses de CMF ont dûes être diminuées de 2/3 après la 6ème cure devant la survenue d'un syndrome infectieux avec granulopénie sévère.

L'existence d'une néphropathie hypertensive a nécessité la diminution des doses de FEC75 dès la deuxième cure chez le patient n°17.

La tolérance digestive a été correcte avec quelques nausées pendant 2 jours après la cure (patient n°9).

d- Efficacité immédiate du traitement.

L'efficacité immédiate des différents traitements a été appréciée suivant les critères définis par l'OMS en 1980. Le traitement chirurgical a permis d'obtenir une réponse complète pour les 17 patients.

G- Evolution des patients MO (17 patients).

Nous excluons le patient n°16 pour l'analyse de l'évolution, celui-ci ayant terminé son irradiation depuis 1 mois seulement. L'étude portera sur 16 patients M0 en rémission complète après l'intervention chirurgicale.

Le traitement du cancer du sein du patient n°12 date de 1965. Il a été adressé dans le service 18 ans plus tard (1983) alors qu'il était à priori guéri de sa néoplasie

mammaire, pour avis thérapeutique devant une opacité rétrocardiaque. Il décédait peu de temps après d'un cancer bronchique primitif métastaté probable, sans preuve histologique, le patient ayant refusé l'exérèse de cette lésion déjà présente 3 ans plus tôt.

L'évolution des 16 patients M0 et leurs caractéristiques sont résumées dans deux tableaux, l'un regroupant les patients ayant récidivé, l'autre les patients indemnes.

TABLEAU X: Patients indemnes de la maladie néoplasique.

N°	AGE	TNM	SBR	Traitement	Evolution	Recul
3	59 ans	T2N0M0 N+	II	P + RT +castration	VSR	10 ans oct. 1991
4	51 ans	T2N1aM0 N+	I	P+RT+CT	VSR	10 ans juin 1992
7	52 ans	T2N0M0 N-		P seul	DCD mélanome malin	6ans2mois
8	79 ans	T4bNxM0 N+	I	P+RT+HT	DCD cause cardiaque	2 ans 7mois
9	55 ans	T1N0M0 N+	III	T+RT+CT	VSR	5 ans juin 1992
11	78 ans	T1N1bM0 N+	II	P+RT	VSR	2,5 ans janv.1992
12	52 ans	TxNxMx N+		T+RT	DCD néo bronchique	18 ans
15	69 ans	TxNxMx N+		P+RT	DCD néo gastrique	7 ans 8 mois
18	57 ans	2 T1N0M0 N-	II	T+RT	VSR	8 mois janv. 1992

RH : récepteurs hormonaux

RE : récepteurs aux estrogènes

RP : récepteurs à la progestérone.

P : Mastectomie de type PATEY.

T : Tumorectomie

RT : Radiothérapie

CT : Chimiothérapie.

HT : Hormonothérapie.

RLR : Récidive loco-régionale.

PDV : Perdu de vue.

DCD : Décédé

VAR : Vivant avec rechute.

K : Cancer.

IL : intervalle libre

TABLEAU XI: Patients ayant présenté une récursive.

N°	Age	Délai	TNM	SBR	Traitement	Localisation	Récursive IL	Traitement	Evolution	IL récursive- décès	Recul Devenir
6	56	?	T1N0M0 N+		P+RT+CT	paroi thoracique antérieure.	1 an 2 mois	CT multiples +HT+RT	RLR+métastase pleurale	3 ans 4 mois	DCD du K 4, 5 ans
17	61	8 mois	T2N1bM 0 N+	II RH +	P+RT+CT	métastases os - poumon	1 an 7 mois	CT+HT		2 mois	DCD du K 1 an 9 mois
1	69	6 mois	T2N0M0 N+		RT+P+RT	RLR : axillaire	2 ans 8 mois	RT	RL cicatrice- axillaire méta pulmo	-	VAR-PDV à 10 ans en rémission
10	62	> 1 an	T2N0M0 N+	II RE + RP -	P+RT	ggl sus-clav controlat. poumon os	2 ans 8 mois	CT+HT	en cours de traitement	-	3 ans 3 mois
13	75	10 ans	TxNxMx N+		P+RT	métastases osseuses	3,5 ans	RT+HT	métastases cutanées	2 ans et 10 mois	DCD du K 6ans 4 mois
5	78	< 1 mois	T1N0M0 N-	II	T+RT	RLR : cicatrice	4 ans 2 mois	exérèse + HT	en rémission	-	VAR à 7 ans et 10 mois
2	57	2 ans	T1N0M0 N-		P+RT	métastases os-plèvre	4 ans 9 mois	RT+CT	progression de la maladie (os)	3 ans	DCD du K 7 ans 9 mois

1- DELAI MOYEN DE SURVEILLANCE ET DEVENIR.

- Le délai moyen de suivi est de 76 mois avec des extrêmes allant de 8 mois à 18 ans.

- Le devenir des patients au moment de la clôture de l'étude (mai 1992) se répartit de la manière suivante :

- * Vivants et indemnes de leur maladie néoplasique : 5 patients (n°3, 4, 9, 11, 18).

- * Vivants mais en phase métastatique : 1 patient (n°10).

- * Vivant à distance d'une récurrence locale : 1 patient (n°5)

- * Décédés de leur maladie néoplasique : 4 patients (n°2, 6, 13, 17).

- * Décédés d'une autre affection : 4 patients (n°7, 8, 12, 15) dont 1 (n°8) décédé d'un problème cardiaque et 3 décédés de l'évolution métastatique d'une autre néoplasie (carcinome bronchique, mélanome malin choroidien, carcinome anaplasique gastrique).

- * Perdu de vue : 1 patient (n°1).

2- SURVIE.

- Une surveillance d'au moins 3 ans a été réalisée chez 14 patients sur 16. Le taux de survie à 3 ans est de 85,7%. L'un des deux patients décédés étant décédé d'un problème cardiaque, la survie corrigée est donc de 92,8%.

- 13 patients ont été suivis pendant au moins 5 ans, le taux de survie brut à 5 ans est de 76,9% et le taux de survie corrigée est de 84,6%. Ces chiffres élevés sont dus au fait que, sur les 8 patients décédés au total, 3 seulement (dont 2 décédés du cancer) sont décédés dans les 5 ans suivant le traitement. Les 4 autres décès sont survenus au-delà de 6 ans (6 ans et 2 mois (n°7), 6 ans et 4 mois (n°13), 7 ans et 8 mois (n°15) et 18 ans (n°12)).

- Sur 8 patients décédés au total, 4 sont décédés de leur maladie néoplasique. 2 de ces patients avaient été perdus de vue alors qu'ils étaient en récurrence. Nous avons appris leur décès de l'évolution de la maladie par leur médecin traitant lors de l'étude. Ils seraient survenus environ 4,5 ans (n°6) et 7,5 ans (n°2) après le traitement initial. A l'exception d'un patient (n°17), décédé dans un délai de moins de 2 ans après traitement, le décès est donc survenu tardivement chez les trois autres patients (4,5 ans ; 6 ans et 4 mois et 7,5 ans).

- 5 patients sont vivants et indemnes de la maladie néoplasique :

* 2 des 5 patients (n°9, 18) ont bénéficié d'une association tumorectomie-radiothérapie, suivi pour l'un d'entre eux d'une chimiothérapie adjuvante (n°9). Le recul pour ce dernier est de 5 ans. Le patient n°18 porteur d'un cancer bilatéral n'est suivi que depuis 8 mois donc le recul est insuffisant pour être significatif.

* 1 patient (n°3) est vivant sans rechute 10 ans après le traitement initial qui a comporté une mastectomie de type PATEY suivie d'une castration bilatérale puis d'une radiothérapie.

* 1 patient (n°4) est indemne de maladie néoplasique 8 ans après une association chirurgie (PATEY)-radiothérapie- chimiothérapie adjuvante.

* 1 patient (n°11) est vivant sans rechute avec un recul de 2,5 ans. Il a été traité par une mastectomie type PATEY suivie d'une radiothérapie.

On constate que 3 patients ont une survie sans récurrence prolongée de 5 à 10 ans. Considérant le traitement des 5 patients indemnes, on remarque que :

* Sur le plan chirurgical, la tumorectomie comme la mastectomie type PATEY donne de bons résultats.

* Les 2 types de schémas thérapeutiques (association radiochirurgicale plus ou moins traitement adjuvant) sont retrouvés. Les 3 patients ayant une survie de plus de 5 ans ont eu un traitement adjuvant (chimio ou hormonothérapie). Le recul des 2 autres patients traités par association radiochirurgicale est insuffisant pour juger de leur efficacité.

Nous n'avons pas réalisé de courbe de survie à 5 ans compte tenu du petit nombre de patients suivis à 5 ans (13) et du peu de décès survenus avant 5 ans (3).

3- RECIDIVES.

Parmi les 16 patients de notre étude, 7 ont rechuté, soit 43,75%.

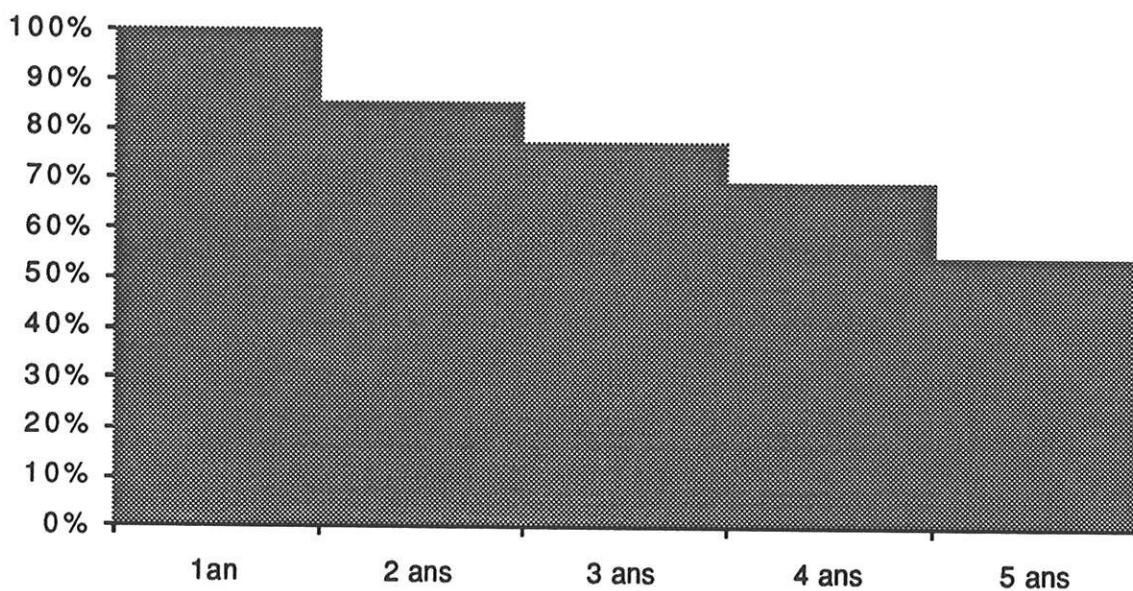
a- Intervalle libre.

- L'intervalle libre calculé chez 14 patients ayant un suivi de 3 ans, montre que le taux de patients indemnes de la maladie néoplasique à 3 ans est de 71,4% (4 récurrences). Le taux de patients sans récurrence à 2 ans est de 86,7% (sur 15 patients).

Par contre, toutes les récurrences étant survenues avant 5 ans, le taux de patients indemnes à 5 ans chute à 46,1%. Ainsi, plus de la moitié des patients ont présenté une reprise évolutive de leur affection néoplasique avant 5 ans.

L'intervalle libre entre traitement initial et récurrence varie de 14 mois à 57 mois donnant une moyenne d'environ 3 ans (35 mois).

**COURBE : Intervalle libre entre traitement initial et récurrence
chez 13 patients suivis à 5 ans**



b- Localisation des récurrences.

** Récurrence locorégionale.*

Un patient (n°5) a présenté une récurrence locorégionale isolée 4 ans et 2 mois après le traitement initial. Ce dernier avait consisté en une tumorectomie suivie d'une radiothérapie classique. La récurrence se présentait sous forme d'un nodule de 1,5 cm situé sur la cicatrice de tumorectomie. L'exérèse de ce nodule suivie d'une hormonothérapie par NOLVADEX a permis une évolution satisfaisante puisque ce patient est actuellement vivant 3 ans et 8 mois après la récurrence. Il est toujours sous NOLVADEX.

** Métastases à distance.*

Une rechute à distance sans récurrence loco-régionale a été notée chez 4 patients (n°2, 10, 13, 17). Des métastases surviennent donc d'emblée lors de la récurrence chez 25% de nos patients en rémission complète initiale. Le traitement chirurgical était une mastectomie de type PATEY dans tous les cas.

— 3 des 5 patients (n°2, 10, 13) avaient bénéficié d'une chirurgie suivie d'une radiothérapie classique.

— 1 patient (n°17) avait bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après l'association radiochirurgicale.

Le délai d'apparition des premières manifestations métastatiques varie de 1 an et 9 mois à 4 ans et 9 mois avec une moyenne de 3 ans et 2 mois.

La principale localisation de ces métastases est osseuse (100%). 3 patients ont également présenté des métastases pleuropulmonaires simultanément (n°2, 10, 17).

Les localisations métastatiques sont parfois multiples. Une adénopathie sus-claviculaire controlatérale est apparue chez un patient (n°10) au cours de l'évolution. Des métastases cutanées diffuses sont apparues chez un patient (n°13) 2,5 ans après la survenue de métastases osseuses pour lesquelles une association radiothérapie-hormonothérapie (NOLVADEX) avait été instaurée.

3 de ces patients (n°17, 13) sont décédés, le délai entre la survenue des métastases et le décès est variable allant de 2 mois à presque 3 ans. Le dernier patient (n°10) est traité depuis 6 mois pour sa récurrence.

** Rechutes locale et à distance.*

2 patients (n°1, 6) ont développé une récurrence locorégionale et des métastases à distance.

— Un patient (n°1) a présenté dans un premier temps une adénopathie axillaire homolatérale 2 ans et 8 mois après le traitement initial (traitée alors par irradiation) puis 18 mois plus tard des métastases pulmonaires et cutanées. Il avait bénéficié d'une mastectomie de type PATEY associée à une irradiation pré et post-opératoire.

L'instauration d'une hormonothérapie par PRODASONE lors de l'apparition des métastases a été suivie de très bons résultats traduits par la disparition complète des

métastases cutanées et pulmonaires. Ce patient a été perdu de vue 10 ans après le traitement initial (6 ans après la survenue des métastases) et était alors en rémission.

— Un patient (n°6) a présenté des nodules de perméation préthoraciques homolatéraux 1 an après le traitement initial. Ce dernier avait comporté une mastectomie type PATEY suivie d'une radiothérapie classique. Une chimiothérapie adjuvante avait été entreprise ensuite et c'est après la 11ème cure qu'est survenue la récurrence loco-régionale. Malgré de multiples modifications de la chimiothérapie, l'association d'une hormonothérapie par NOLVADEX puis d'une radiothérapie, les nodules cutanés, après régression complète, récidivaient régulièrement. Une dernière récurrence pariétale massive (ayant nécessité une chirurgie plastique) est apparue 2,5 ans après la première récurrence loco-régionale suivie d'un épanchement pleural 6 mois plus tard dont la cytologie était positive. Malgré une récurrence loco-régionale très rapide, la dissémination à distance ne s'est produite que 4 ans après le traitement initial et 3 ans après la première récurrence locorégionale.

Au total, on constate :

- Une bonne survie à long terme (10/13 vivants à 5 ans)
- Une bonne survie à court et moyen terme après récurrence (5/6 à 2 ans et 4/6 à 5 ans)
- Un grand nombre de décès d'autre cause (4/8)
- La survenue fréquente de décès par une autre néoplasie (3/4)
- Sur les 11 malades suivis à 10 ans :
 - * 3 vivants
 - * 1 vivant 6 ans après une récurrence
 - * 3 décédés d'autre cause
 - * 4 décédés de la maladie

c- Récurrences selon le traitement initial.

- Le seul patient traité par chirurgie seule est décédé 6 ans plus tard d'une affection intercurrente.

- Dans le groupe A (tumorectomie), 1 seul patient a présenté une récurrence locale, les 3 autres sont vivants et indemnes.

- Parmi les patients traités par mastectomie (groupe B), la moitié des patients a rechuté. 4 d'entre eux n'avaient pas eu de traitement adjuvant et les 2 autres avaient reçu une chimiothérapie.

- L'intérêt de l'hormonothérapie médicale comme traitement adjuvant n'a pu être étudié car prescrite chez deux patients seulement et avec un recul insuffisant (1 décédé d'une autre cause moins de 3 ans après le traitement, l'autre ayant débuté le traitement il y a un mois). Par contre, l'hormonothérapie chirurgicale a donné un très bon résultat. Ainsi, on remarque trois exemples de la grande hormonosensibilité de cette affection : les très bons résultats obtenus d'une part par castration bilatérale initiale et d'autre part lors de la prescription d'hormonothérapie pour processus métastatiques permettant une survie prolongée après récurrence chez 2 patients. .

- La moitié des patients ayant reçu une chimiothérapie a présenté une récurrence. On remarque que ces récurrences ont été précoces dans les 2 cas (14 et 19 mois) et marquées. Ces 2 patients sont décédés 4,5 ans et 1 an et 9 mois après la récurrence.

Le schéma thérapeutique initial ne semble pas avoir d'impact sur la survie ni sur la récurrence mais le petit nombre de la population empêche de conclure. L'hormonothérapie semble intéressante, tant en adjuvant que sur le traitement des récurrences.

H- Evolution du patient métastatique d'emblée.

L'évolution de ce patient a été très rapide. C'est le processus métastatique qui a inauguré la maladie (métastase pulmonaire). Au moment du diagnostic du cancer du sein, des métastases osseuses diffuses étaient déjà présentes pour lesquelles une irradiation palliative a été effectuée. Le bilan réalisé a retrouvé également des métastases hépatiques. Malgré un traitement associant chimiothérapie et NOLVADEX, le patient est décédé 3 mois après la découverte du cancer du sein, 6 mois après la métastase pulmonaire inaugurale.

I-Pronostic

L'isolement de facteurs pronostiques est impossible compte tenu de la petite taille de la population, tout au plus peut-on dégager quelques impressions :

Les 2 patients ayant une tumeur SBR I n'ont pas récidivé mais le patient dont la tumeur était de grade élevé SBR III, est indemne également. Cependant, dans ce dernier cas, il s'agissait d'un type histologique de meilleur pronostic (carcinome intragalactophorique).

Aucune corrélation n'a pu être faite entre l'évolution de la maladie et les facteurs suivants : envahissement ganglionnaire, taille tumorale, délai du diagnostic, localisation, âge.

IV- CONCLUSIONS.

Malgré les limites de notre étude (petite taille, longue période), certains éléments peuvent être mis en évidence :

- Sur le plan épidémiologique :

* La moyenne d'âge de nos patients est de 64 ans, avec une prédominance d'hommes atteints entre 50 et 60 ans.

* L'association à une autre néoplasie est assez fréquente (22%). mais ne survient que dans un seul cas chez un sujet jeune.

* Des traumatismes, isolé ou répétés existent dans 28% des cas.

- Sur le plan clinique :

* Il existe une certaine négligence vis à vis de la symptomatologie mammaire quelqu'elle soit. Cette négligence peut expliquer l'existence de modifications mamelonnaires et cutanées retrouvées lors de l'examen initial dans 28% des cas.

* L'atteinte du sein gauche est nettement plus fréquente (65%).

* La localisation centrale est prédominante (67%).

- Sur le plan anatomopathologique :

* L'envahissement ganglionnaire histologique est très fréquent (75%) malgré une petite taille tumorale (toutes inférieures à 3,5 cm) et le petit nombre de maladies localement avancées à l'examen initial (2 stade IIIb).

* Le type histologique le plus retrouvé est l'adénocarcinome canalaire infiltrant (94%), de grade SBR II.

- Sur le plan thérapeutique :

La chirurgie le plus souvent associée à la radiothérapie a constitué le traitement de base de notre étude, avec, dans quelques cas, d'un traitement adjuvant. Aucune conclusion n'est possible quant à l'efficacité des différents schémas thérapeutiques, même si l'hormonothérapie nous semble avoir eu un rôle plus favorable.

REVUE DE LA LITTERATURE.

Le cancer du sein masculin est une maladie rare pour laquelle un seul centre peut difficilement rassembler un nombre suffisamment important de cas sur une période courte. Ainsi, la plupart des séries personnelles classiques publiées, concernent des effectifs limités et souvent sélectionnés dans un ou quelques centres, et/ou sur une période relativement longue. Une sélection de ces séries est rapportée dans le tableau n° XIII.

La petitesse de ces séries rend l'analyse statistique des résultats très aléatoire. Afin de mieux cerner les caractéristiques de cette affection, certains auteurs ont rassemblé un grand nombre de cas en réalisant une ébauche des méta-analyses actuelles :

- Ainsi, WAINWRIGHT (95) publiait le premier en 1927 une analyse collective de 418 cas obtenus en mettant en commun 166 communications individuelles et son expérience personnelle. Depuis, plusieurs revues collectives ont été réalisées (CRICHLow en 1972, MEYSKENS en 1976 et EVERSON en 1979).

TABLEAU XII : Analyses collectives.

AUTEURS	PAYS	NOMBRE DE CAS	ANNEE DE PUBLICATION
Wainwright (95)	USA	418	1927
Crichlow (21)	USA	2217	1972
Meyskens			1976
Everson	USA		1979

TABLEAU XIII : sélection de quelques séries personnelles.

AUTEURS	PAYS	NB DE CAS	PERIODES	ANNEE
Ribeiro (73)	GB	301	1941-1983	1985
Holleb	USA	198		1968
Treves (92)	USA	146	1924-1954	1955
Ramantanis (72)	Grèce	138	1937-1974	1980
Falsafi (33)	Iran	114	1956-1971	1977
Heller (46)	USA	97	1949-1976	1978
Erlichman (30)	Canada	89	1967-1981	1984
Langlands (55)	GB	88	1932-1970	1976
Yap (96)	USA	84	1945-1975	1979
Gadenne (36)	France	73	1956-1977	1982
Vanderbilt (93)	USA	52	1930-1970	1971
Digenis (26)	USA	41	1950-1987	1990
Crichlow (23)	USA	32	1940-1964	1972
Abbes (1)	France	32	?	1980
Lefort (58)	USA	32	1956-1983	1988
Cortese (20)	USA	31	1932-1967	1971
Seitzinger (85)	USA	31	1970-1989	1990
Bezвода (8)	Afr. du sud	29	1976-1985	1987
Greening (39)	GB	28	1936-1963	1965
Donegan (28)	Colombie	27	1940-1970	1973
Sierra Garcia (86)	Espagne	20	?	1990
CHU Limoges	France	18	1977-1992	1992
Hudson (48)	GB	16	1952-1971	1974
El Gazayerli (29)	Egypte	14	1950-1959	1963
Ajayi (3)	Nigéria	12	1971-1980	1982
Morimoto (63)	Japon	11	1961-1986	1990
Bavafa (7)	USA	10	1971-1980	1983

-Les études multicentriques concernent des populations plus dispersées géographiquement, réduisant ainsi les biais de sélection. Ce sont surtout les auteurs

nordiques (SCHEIKE, HULTBORN sur les registres nationaux du cancer) qui se sont astreints à étudier ces populations non sélectionnées.

TABLEAU XIV : Etudes multicentriques.

AUTEURS	PAYS	ORIGINE	NB DE CAS	DUREE	ANNEE
Brunet (11)	France	enquête CAC*	537	1955-1968	1977
Adami (2)	Suède	RNC **	406	1960-1978	1985
Scheike (83)	Danemark	RNC **	257	1943-1972	1973
Steinitz	Israël		187	1960-1976	1980
Hultborn (49)	Suède	RNC **	166	1958-1967	1987
Ciatto (16)	Italie	multicentre	150	1955-1989	1990
Modan	Israël		56	1960-1966	1970
Peltokallio	Finlande		42	1952-1963	1969
Panettiere (68)	USA	Hop milit.***	16	1957-1972	1974

* = centres anti-cancéreux ; ** = registre national du cancer.

*** = hopitaux de l'US air force.

- Les études de cas-témoins ont pour but une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la maladie. De 1963 à 1990, seulement 6 études de cas-témoins ont été publiées incluant 545 cas au total (SCHOTTENFELD et al., 1963; KELLER, 1967; MABUCHI et al., 1985; OLSSON and RASTAM, 1988; CASAGRANDE et al., 1988; LENFANT-PEJOVIC et al., 1990).

TABLEAU XV : Etudes cas-témoins.

AUTEURS	PAYS	NB DE CAS	TEMOINS	ANNEES D'ETUDES	ANNEE DE PUBLI.
Schottenfeld	USA	53	-cancer colon gynécomastie	?	1963
Mabuchi (62)	USA	52	52 patients hospitalisés non cancéreux	1972-1975	1985
Casagrande (13)	USA	75	75 sujets sains	1978-1985	1988
Olsson (66)	Suède	95	- 383 cancer du poumon - 69 LNH*	1970-1986	1988
Lenfant- Pejovic (59)	France et Suisse	73 français et 18 suisses	255: - cancer colo-rectal (91) -EOA basocellulaire cutané(73) - hémolympho- pathie maligne (91)	1970-1988	1990

LNH* : Lymphome non hodgkinien.

Par ailleurs, en plus des publications régulières de séries d'effectifs limités, des mises au point sur l'affection paraissent fréquemment, la dernière en date étant celle de CRICHLOW en 1990 (22).

I- EPIDEMIOLOGIE.

A- Fréquence et sex-ratio.

Si le cancer du sein est fréquent chez la femme et représente environ 30% de tous les cancers féminins, il est relativement rare chez l'homme où il représente moins de 1,5% de l'ensemble des cancers de l'homme (22).

La proportion de cancer du sein masculin sur la totalité des cancers du sein (hommes et femmes confondus) est habituellement aux alentours de 1% (22, 28, 92, 96), 1,4% dans notre étude. Cependant, ce pourcentage varie sensiblement selon les auteurs, et des chiffres bien supérieurs ont été notés essentiellement dans des séries d'Afrique mais aussi du Moyen-Orient :

- 2,4% au Nigéria (3).
- 5,9% au Congo (37).
- 6,4% en Egypte (29).
- 15% en Zambie (49).
- 5,7% en Iran (33).

La valeur moyenne du sex ratio du cancer du sein est en général, de 1 homme pour 100 à 110 femmes mais là aussi des variations sont très fréquentes avec des extrêmes allant de 1/15 en Egypte (29) à 1/175 (26). Dans notre étude, le sex-ratio est de 1/72.

B- Incidence et mortalité.

Le taux médian d'incidence annuelle du cancer du sein chez l'homme en France est de 0,6/100 000 et de 0,7/100 000 aux USA (73,8/100 000 chez la femme) (7, 59). Dans plus de 100 registres de cancers dans le monde, ce taux est de 0,5/100 000 avec des valeurs inférieures à 0,2/100 000 observées en Colombie, Costa Rica et au Japon et supérieures à 1/100 000 au Canada, dans l'ouest de l'Australie et parmi la population noire de certaines villes des USA (Atlanta) et du Brésil (Récife) (59).

De 1950 à 1970, en France, entre 90 et 187 hommes étaient déclarés annuellement décédés de cancers du sein (par rapport à 4791 à 7115 femmes décédées de cette affection). Ces effectifs, rapportés à la population exposée, donnaient des taux bruts

annuels de 0,5 à 0,8 pour 100 000 sujets chez l'homme et de 22,1 à 27,9 pour 100000 chez la femme (11).

Depuis 1968, pour permettre des comparaisons à l'intérieur de la France et avec les pays étrangers, les données de mortalité par cancer dans le bulletin de l'INSERM ont été standardisées (taux calculés en ramenant les populations annuelles à une structure d'âge identique à la population française de 1968 et à des populations standard, européenne et mondiale) (11).

TABLEAU XVI : Mortalité par cancer du sein en France, en Europe et dans le monde : taux probables standardisés/100000.

	Années	FRANCE	EUROPE	MONDE
Hommes	1968	0,87	0,80	0,52
	1969	1,06	0,93	0,60
	1970	0,88	0,80	0,54
Femmes	1968	27,55	26,81	18,78
	1969	27,65	26,83	18,72
	1970	27,60	26,87	18,79

En 1970, aux USA, le nombre de décès par cancer du sein était estimé à 250 hommes et 30100 femmes.

C- Age lors du diagnostic.

1- MOYENNE D'AGE.

Le cancer du sein masculin survient essentiellement chez les hommes âgés de plus de 50 ans. Quelques cas ont été décrits chez des enfants de 5, 6 et 7 ans mais dans les séries importantes de HOLLEB et MOSS, seulement 6% des hommes atteints avaient moins de 40 ans et 1% moins de 30 ans (21).

Sur un total de 1888 cas, CRICHLLOW note une moyenne d'âge de 59,6 ans, avec des extrêmes de 5 à 93 ans (21). De même, dans la série de GADENNE portant sur 73 cas, la moyenne d'âge est de 61,5 ans, avec des extrêmes allant de 7 à 82 ans (36). Dans notre étude, l'âge moyen est de 64 ans.

Cependant, selon les publications, ce chiffre fluctue de 41 ans (29) à 71,2 ans (28). En fait, commentant la moyenne faible de 41 ans retrouvée en Egypte, SCHEIKE

remarque que l'interprétation de ce chiffre est rendue délicate par le fait que l'homme de plus de 50 ans, en Afrique, juge souvent inutile de recourir à un quelconque traitement médical (83).

Plusieurs auteurs ont comparé l'âge de survenue du cancer du sein chez l'homme et chez la femme :

**TABLEAU XVII : Age lors du diagnostic
chez l'homme et chez la femme.**

AUTEURS	AGE MOYEN		DIFFERENCE
	Homme	Femme	
BAVAFA (7)	64,6	59,8	4,8 ans
LANGLANDS (55)	64,2	58,2	6 ans
CRICLOW (23)	60	53,7	6,3 ans
DONEGAN (28)	71,2	60,6	10,6 ans
HELLER (46)	65	54,1	10,9 ans

Ainsi, pour tous les auteurs, le cancer du sein survient entre 5 à 10 ans plus tard chez l'homme que chez la femme. Par ailleurs, le risque de cancer du sein augmente chez l'homme, de façon exponentielle avec l'âge.

2- DISTRIBUTION DE L'AGE.

Dans de nombreuses études, le pic de fréquence de l'âge lors du diagnostic se situe entre 60 et 70 ans (30, 39, 72, 96) et plus particulièrement entre 60 et 65 ans pour certains (55).

A noter que dans une étude iranienne de 114 cas, FALSAFI retrouve un pic entre 50 et 60 ans (34,2%) et 58,7% des patients avaient entre 40 et 60 ans. La moyenne d'âge retrouvée égale à 49 ans est relativement basse. En fait, comme le dit l'auteur lui-même, ceci peut être expliqué en grande partie par la durée de vie moyenne chez l'Iranien de 50 ans (33).

La distribution des âges est donc unimodale pour la plupart des auteurs et pour GADENNE, le pic de fréquence chez l'homme correspond au second pic de l'histogramme féminin (36).

Dans notre étude, lors de la répartition de la population par décennies, on constate un pic de fréquence entre 50 et 60 ans, donc une décennie plus tôt que dans la plupart des études. La petite taille de notre population peut expliquer cette différence.

Cependant, BRUNET, en 1977, a étudié 1366 cas en regroupant des séries variées concernant des pays et des périodes différentes (Enquête Permanente Cancer en France, reste de l'Europe, Amérique et Asie). Il met alors en évidence une distribution bimodale selon l'âge du cancer du sein chez l'homme, pouvant être considérée comme la juxtaposition de deux distributions normales.(10) Il individualise en effet deux groupes :

- L'un constitué de 246 malades ayant une moyenne d'âge de 47 ans.
- L'autre de moyenne d'âge de 66,5 ans, intéressant 1100 malades.

Sur les différentes séries, la différence entre les moyennes d'âge des deux groupes est remarquablement stable entre 17 et 20 ans.

Une distribution bimodale est également retrouvée dans notre étude mais chaque pic se situe une décennie plus tard que ceux de BRUNET.

Chez la femme, la distribution de l'âge a fréquemment été décrite comme également bimodale, avec deux pics de part et d'autre de la ménopause (45-50 ans et 65-70 ans). Alors que pour cette dernière, un fonctionnement endocrinien différent avant et après la ménopause est susceptible d'être incriminé, la rareté de l'affection chez l'homme rend la caractérisation clinique ou histologique des deux groupes très difficiles. Cependant, selon BRUNET, la survenue plus précoce de l'affection dans le premier groupe pourrait être liée à l'existence de dystrophies testiculaires (10).

D- Facteurs de risque.

Bien que l'étiologie du cancer du sein soit aussi obscure chez l'homme que chez la femme, des facteurs de risque ont été évoqués, certains communs aux deux sexes, d'autres plus spécifiques de l'homme, tel que des anomalies chromosomiques.

1- TRAUMATISME.

Dès les premières publications (95), le rôle d'un traumatisme local dans le développement du cancer du sein chez l'homme a été invoqué. Ainsi, MURPHY, en 1914 puis WAINWRIGHT, en 1927, sont frappés par la mention fréquente dans les

antécédents d'un traumatisme, de nature très diverse : Microtraumatismes répétés dans certaines professions (charpentiers, cordonniers), irritation continue (port de bretelles), traumatismes uniques, isolés tels que des coups de crosse, de ballon, des blessures par arme à feu etc...(21, 95).

Actuellement, le rôle du traumatisme est très controversé. Quelques auteurs ont rapporté des pourcentages non négligeables (SACHS : 29,3%) d'association cancer-traumatisme, plus importants que chez la femme dans l'étude de DONEGAN (29,6% sur 27 cas pour l'homme et 11,1% sur 2341 cas pour la femme) (28), mais aucun n'a pu établir une corrélation précise entre le traumatisme et l'apparition du cancer du sein. Aussi, la plupart des auteurs considèrent qu'il s'agit plus d'un événement révélateur qu'inducteur de la tumeur, attirant l'attention du sujet et du médecin sur un organe en général peu examiné permettant ainsi la découverte d'une tumeur probablement préexistante.

TABLEAU XVIII: Association tumeur-traumatisme.

AUTEURS	ANNEE	NBRE DE CAS	POURCENTAGE
CRICLOW	1972	532	6%
TREVES	1955	146	12%
RAMANTANIS	1980	138	6,5%
FALSAFI	1977	114	18%
DIGENIS	1990	41	17,1%
GREENING	1965	28	21,4%
DONEGAN	1973	27	29,6%

Notre étude retrouve une notion de traumatisme dans 28% des cas mais dans 3 cas sur 5 la notion de traumatisme est subjective. En effet, les patients attribuent souvent le développement de la tuméfaction à un traumatisme qu'ils recherchent plus activement dans leurs antécédents devant la survenue de cette pathologie mammaire.

2- ANTECEDENTS FAMILIAUX.

Si l'hérédité est un facteur de risque bien admis pour le cancer du sein chez la femme, chez l'homme ce sujet est d'intérêt plus récent et son rôle reste encore à démontrer.

Le premier cancer du sein masculin familial a été rapporté par WILLIAMS en 1889. Depuis, 14 cas de cancer familial du sein chez l'homme ont été publiés (25).

EVERSON, en 1976, rapportant l'histoire de deux familles dont trois membres masculins étaient atteints dans chacune d'elles, suggère que la susceptibilité familiale au cancer du sein est indépendante du sexe (31). En effet, dans une des familles, la grand-mère maternelle, une grand-tante maternelle et quatre cousines avaient eu un cancer du sein. De plus, en combinant 5 séries de cancers du sein masculin où les antécédents familiaux sont notés, l'auteur dénombre 9% de cas où le patient avait une mère ou une sœur porteuse de cette affection. De même, LARAJA rapporte l'existence d'un cancer du sein chez deux frères et une sœur, dont la grand-mère paternelle était aussi atteinte (56). En 1990, DEMETER publie un cas de cancer familial du sein concernant deux hommes et deux femmes (25). Tous ces travaux impliquent des facteurs à la fois paternels et maternels dans la susceptibilité familiale du cancer du sein chez l'homme.

Dans les différentes séries publiées de cancer du sein masculin, souvent peu d'informations sont notées concernant les antécédents familiaux. Cependant, un cancer du sein ou d'un autre type chez des parents proches est parfois retrouvé dans des proportions non négligeables. Ainsi, CRICHLLOW, dans son analyse collective relève 10 femmes avec un cancer du sein parmi les proches de 79 cas de cancer du sein masculin (12,6%) et 13 autres types de néoplasie chez les parents de 83 hommes atteints (15,6%) (21). De même, DONEGAN retrouve dans les familles de ses 27 cas de cancers du sein, 25% d'antécédents de néoplasie autre et 11,1% d'antécédents de cancers du sein et SEITZINGER, en 1990, respectivement 35% et 13% (28, 85). Dans notre étude, aucun antécédent familial de néoplasie n'a été signalé.

Par ailleurs, les études de cas-témoins concluent à une liaison significative entre le cancer du sein chez l'homme et les facteurs génétiques (13, 59, 66). LENFANT, quant à lui, pense qu'on ne peut rejeter la possibilité d'un biais d'information familiale car des personnes affectées par une maladie particulière tendent à recueillir des informations plus précises concernant la survenue de cette même maladie chez des proches, que des personnes indemnes (59).

Enfin, dans une des familles décrite par EVERSON, trois mastectomies sous-cutanées prophylactiques ont été réalisées (sein controlatéral du père atteint et seins de ses deux fils), mettant en évidence une hyperplasie canalaire bénigne. EVERSON évoque une tendance familiale à la prolifération de l'épithélium intracanaire pouvant prédisposer à la malignité, mais aucune étude n'est venue depuis, confirmer cette hypothèse (31).

Le rôle de l'hérédité est donc encore au stade de présomptions pour le cancer du sein masculin et sera probablement difficile à affirmer étant donné la faible incidence de cette affection.

D'après GO et LYNCH, la transmission héréditaire du cancer du sein se ferait sur le mode autosomique dominant. Il serait intéressant de rechercher des mécanismes non spécifiques au sexe. A cet effet, des études d'hétérogénéité génétique et de linkage pourraient être contributives (56).

3- ASSOCIATION A UNE AUTRE NEOPLASIE.

Etant donné la rareté du cancer du sein chez l'homme, plusieurs auteurs ont suggéré une éventuelle prédisposition à la maladie cancéreuse en général, chez les hommes développant ce cancer.

Pouvant appuyer cette hypothèse, l'association du cancer du sein à une autre néoplasie chez l'homme a été retrouvée dans 5% (73, 92) à 21% des cas (96). Cependant, la moyenne d'âge souvent haute des hommes atteints peut en partie expliquer cette incidence élevée de second cancer (notamment lorsqu'il s'agit d'un cancer cutané), mais certains pourcentages sont malgré tout étonnants (YAP : 21%, GADENNE : 13%, LANGLANDS : 12,5%). Parmi nos 18 cas, 4 ont présenté une deuxième néoplasie (22%) dont une concerne la sphère digestive (anaplasie gastrique).

La localisation de la deuxième néoplasie est très variable selon les études. Certains auteurs ont signalé une association plus fréquente avec des cancers de la sphère digestive. LANGLANDS en 1976 étudiant 302 cas de cancer du sein masculin retrouve une néoplasie associée dans 29 cas (9,6%) dont 12 sont des cancers du colon ou du rectum (55). VANDERBILT (93) relève la coexistence de cancers mammaire et gastrique chez trois hommes sur 52 cas de cancer du sein (5,7%). Dans une série de 257 cas, 26 cancers associés (10%) sont notés dont 9 développés dans la sphère digestive (83).

Les autres localisations souvent citées sont la peau et la prostate reflétant surtout l'âge élevé de la population.(5, 38, 58, 68). Dans ce dernier cas surtout, il est parfois difficile de déterminer si la tumeur mammaire est une métastase de l'autre tumeur ou vice-versa. Ainsi, HULTBORN, sur 166 cas, retrouve 9 cas de cancers du sein et de la prostate associés dont 4 cas sont classés à la relecture, comme métastases mammaires du cancer de la prostate (49).

L'association à une autre néoplasie de 88 cas de cancers du sein masculin a été comparé avec celle de 241 femmes porteuses d'un cancer du sein.(55) Chez les hommes,

une telle association est retrouvée dans 9,6% des cas et chez les femmes seulement dans 3,3% des cas, avec preuve histologique dans tous les cas. L'auteur conclut que la probabilité de développer un second cancer est dépendante du sexe puisque ce fait est plus souvent trouvé chez l'homme que chez la femme. Cependant, chez la femme, SCHOENBERG et SCHOTTENFELD trouvent une augmentation significative de l'incidence des néoplasies du colon, de l'ovaire et du corps utérin pour l'un, de ces deux derniers, de la thyroïde et du larynx pour l'autre.(68).

Par ailleurs, YAP (96) comparant à l'intérieur de sa population de 84 cancers du sein masculin, les patients avec (18 cas) ou sans néoplasie associée (66), remarque l'existence plus fréquente chez les premiers d'antécédents familiaux de cancer du sein et d'autre néoplasie (61% contre 26% pour les antécédents familiaux d'autre néoplasie).

Ainsi, la multiplicité des tumeurs malignes et l'association fréquente à un syndrome de Klinefelter permettent de soulever l'hypothèse de prédispositions génétiques particulières (36).

4- SYNDROME DE KLINEFELTER.

Bien que des cancers du sein aient été rapportés chez de vrais hermaphrodites, une fréquence augmentée de cette affection n'est notée, parmi les désordres de la différenciation sexuelle, que dans le syndrome de Klinefelter.

Le syndrome de Klinefelter (décrit en 1942) est caractérisé par une atrophie testiculaire, une azoospermie, un faible développement des caractères sexuels secondaires, une gynécomastie et une sécrétion augmentée des gonadotrophines urinaires. Le degré de gynécomastie est inversement corrélé avec les facteurs eunuchoïdes (51). Les seins des hommes porteur d'un syndrome de Klinefelter peuvent montrer non seulement une hypertrophie mais parfois la formation d'acini et de vrais lobules, ressemblant ainsi fortement aux seins de la femme. Par ailleurs, la chromatine sexuelle est positive et il s'agit d'une polygonosomie par X surnuméraire dont le caryotype le plus fréquent est 47 XXY.

Le premier cas de cancer du sein chez un homme porteur d'un syndrome de Klinefelter a été décrit par BAUER et ERICKSON en 1955 (81). L'association d'une haute incidence du cancer du sein avec le syndrome de Klinefelter a été évoquée à la suite du rapport de JACKSON en 1965, l'auteur retrouvant 3 cas de syndromes de Klinefelter parmi 21 cancers du sein masculin. Estimant l'incidence du syndrome de Klinefelter dans

la population masculine à 1/400, JACKSON conclue que l'incidence du cancer du sein associé avec ce syndrome est 66,5 fois plus élevée que chez les hommes indemnes et très proche de l'incidence de cette affection chez les femmes (51).

SCHEIKE, en 1973 ajoutant à ses résultats ceux des 4 séries publiées jusqu'alors (SCHOTTENFELD en 1963, JACKSON en 1965, NADEL en 1967 et HARNDEN en 1971), retrouve une incidence du cancer du sein de 0,9% chez les patients ayant un syndrome de Klinefelter, soit 20 fois l'incidence de cette affection chez l'homme normal et 1/5 de celle chez la femme.(81). Par ailleurs, une association cancer du sein-syndrome de Klinefelter est notée dans 3,7% des cas (9 sur 242 au total).

Depuis 1965, dans certaines séries de cancers du sein masculin, un dépistage systématique de ce syndrome par frottis buccal à la recherche d'un corpuscule de Barr puis par caryotype en cas de positivité, a été réalisé (13, 36, 55, 81) :

**TABLEAU XIX : Fréquence du syndrome
de KLINEFELTER dans 4 études.**

AUTEURS	ANNEE	NBRE DE CAS	SD. DE KLIN.
Scheike (81)	1973	242	9 (3,7%)
Langlands (55)	1976	54	2 (3,7%)
Gadenne (36)	1982	73	2 (2,7%)
Casagrande (13)	1988	72	2 (2,8%)

En combinant les résultats de toutes ces séries comportant un dépistage depuis 1963, on retrouve une association cancer du sein-syndrome de Klinefelter dans 3,4% des cas (15 sur 441).

L'explication de cette haute incidence n'est pas encore bien précisée mais plusieurs facteurs peuvent être impliqués, essentiellement l'anomalie chromosomique, le déséquilibre hormonal et la gynécomastie.

Pour certains auteurs, les hommes atteints de syndrome de Klinefelter auraient une certaine propension à développer d'autres tumeurs malignes (7, 36). GADENNE retrouvant deux syndromes de Klinefelter parmi ses 73 cas de cancers du sein, remarque que ces deux hommes ont, en plus, une autre néoplasie associée (7). La pathologie tumorale particulièrement riche de ces malades serait rapportée à la présence d'un chromosome X inactivé (36).

Pour d'autres, cette haute incidence pourrait être liée au statut hormonal anormal du syndrome de Klinefelter, cet état hormonal étant lui même probablement lié à la

constitution génétique, en particulier au chromosome sexuel (51). Le taux de gonadotrophines hypophysaires est en général élevé dans le syndrome de Klinefelter. Les taux de testostérone total et plasmatique libre et la clairance métabolique de testostérone et d'estradiol peuvent être faibles tandis que les concentrations plasmatiques d'estradiol sont normales ou élevées. Toutefois, JOHNSEN, en 1964, suggère que le mécanisme inhibiteur feed-back des testicules sur l'hypophyse dépendrait de la sécrétion apocrine des spermatides pendant la spermatogénèse. Ainsi, des facteurs autres que génétiques pourraient intervenir en altérant ou inhibant la méiose (en particulier, cryptorchidie et maladie testiculaire) ou en gênant le mécanisme de feed-back lui-même (notamment obstruction des canaux par une hernie ou un traumatisme) (51).

5- GYNECOMASTIE.

Le rôle de la gynécomastie comme facteur prédisposant du cancer du sein chez l'homme est loin de faire l'unanimité.

Cause la plus commune d'hypertrophie mammaire masculine, la gynécomastie n'est pas vraiment une tumeur mais plutôt une hyperplasie fibroépithéliale associée à des modifications dégénératives du tissu conjonctif et rarement à la formation d'acini. Une gynécomastie palpable asymptomatique est souvent retrouvée chez l'homme normal (36% pour NUTTALT et 32% pour CARLSON) (79). Très commune à la puberté, l'incidence de la gynécomastie augmente avec l'âge. Ceci s'explique par un excès d'activité oestrogénique résultant, chez l'homme après 65 ans, d'une diminution de la fonction testiculaire avec des taux abaissés de testostérone sérique en présence de concentrations d'oestrogènes normales ou même élevées.

L'association cancer du sein-gynécomastie a été rapportée avec une fréquence très variable, en partie à cause des différences de critères utilisés pour l'évaluation de l'existence d'une gynécomastie (clinique, histologique etc...) (79).

Parmi 265 cancers du sein masculins, SCHEIKE retrouve un antécédent de gynécomastie dans 10 cas et une gynécomastie clinique à l'admission dans un seul cas. La recherche de signes histologiques de gynécomastie a pu être réalisée dans 79 cas, révélant 21 gynécomasties microscopiques (soit 27%). Il conclut alors que rien ne prouve l'existence d'une relation étiologique entre la gynécomastie et le cancer du sein mais que l'association des faits suivants permet d'envisager la gynécomastie comme une lésion précancéreuse (82) :

- La découverte d'atypie sévère de l'épithélium canalaire chez certains patients ayant une gynécomastie et un cancer du sein.
- La moyenne d'âge plus basse dans les cas de cancers du sein associés à une gynécomastie : la moyenne d'âge trouvée pour l'ensemble des 265 cas était de 64,8 ans, celle des 21 patients avec gynécomastie de 55,4 ans.
- Le sex ratio plus élevé (1/15) du cancer du sein et la faible moyenne d'âge des malades dans des zones où la gynécomastie est très fréquente (Egypte).
- Enfin, la fréquence fortement augmentée de cancer du sein chez les patients ayant un syndrome de Klinefelter dans lequel la gynécomastie est courante.

HELLER note également l'existence de signes microscopiques de gynécomastie dans 40% des 70 cas de cancers du sein où une étude histologique était possible. Cependant, contrairement à l'étude de SCHEIKE, la prévalence de la gynécomastie est trouvée relativement identique chez les sujets de moins de 65 ans et chez ceux de plus de 65 ans (46).

Une association hautement significative a été retrouvée entre cancer du sein chez l'homme et antécédent d'hypertrophie des seins, ce dernier étant signalé par 10 patients sur un total de 52 cas. Cependant, les auteurs précisent que, ces données étant basées sur une information anamnétique, l'association observée peut être due à un biais de mémoire (62).

Cependant, CRICLOW ne relève que 17 gynécomasties parmi 625 cas de cancers du sein (21). De plus, dans plusieurs grandes séries, aucune gynécomastie n'est signalée (36, 72, 92).

Chez un de nos patient dont l'atteinte est bilatérale, le premier diagnostic évoqué était une gynécomastie, ce sont les examens paracliniques qui ont permis de rectifier le diagnostic.

Les résultats sont donc assez discordants, mais même dans les études donnant des fréquences non négligeables, aucune preuve d'une transition entre gynécomastie et cancer du sein n'a été trouvée (46, 82). En fait, il est possible qu'un environnement hormonal perturbé, spécialement une hyperœstrogénie qui peut aboutir au développement d'une gynécomastie, ait aussi un rôle promotionnel dans la transformation maligne du tissu mammaire de l'homme et dans le développement ultérieur d'une maladie cliniquement manifeste.

6- FACTEURS HORMONAUX.

La stimulation cyclique hormonale du sein chez la femme est considérée comme un facteur important dans l'induction du cancer du sein. L'absence d'une telle stimulation peut, en partie, expliquer la faible incidence comparative de cette affection chez l'homme.

Le rôle de facteurs hormonaux, en particulier des estrogènes, a cependant été évoqué fréquemment dans la genèse du cancer du sein chez l'homme, mais ne peut être affirmé avec certitude pour l'instant.

a- Origine des estrogènes chez l'homme.

Chez l'homme normal, estrone et 17β estradiol sont en partie sécrétés par le testicule et en partie produits par la transformation de leurs précurseurs androgéniques : testostérone et D 4 androstènedione.

Le 17β estradiol circulant est d'origine entièrement testiculaire, provenant pour 50% de la sécrétion testiculaire et pour 50% de la transformation périphérique de la testostérone.

La production d'estrone est plus complexe, 70% venant de la transformation périphérique de delta 4 androstènedione (d'origine corticosurrénalienne surtout), 10% de la sécrétion testiculaire et 15 à 20% de la transformation périphérique de 17β estradiol. L'estrone circulante est donc, d'une part d'origine testiculaire (environ 50%), d'autre part d'origine corticosurrénalienne (12).

Ainsi, une production élevée d'estrogènes peut être due, soit à une sécrétion importante testiculaire, soit à une augmentation de la transformation périphérique de leurs précurseurs.

b- Action des estrogènes sur le tissu mammaire de l'homme.

Les estrogènes ont, sans aucun doute, un effet important sur le tissu mammaire masculin : une hypertrophie des galactophores et le développement d'acini et de vrais lobules comme dans le sein de la femme, ont été notés à plusieurs reprises après administration d'estrogènes.

Le sein de l'homme reste atrophique tant que le taux des estrogènes reste bas et que celui des androgènes (antiestrogènes) reste normal, mais si ce rapport bascule, la stimulation glandulaire est constante, donnant la gynécomastie (comme dans l'andropause, voire dans le syndrome de Klinefelter).

c- Perturbation du métabolisme hormonal.

De nombreuses situations peuvent perturber l'équilibre du rapport estrogènes-androgènes créant ainsi un état d'hyperestrogénie relative.

- En 1842, STERN note que 4 hommes décédés par cancer du sein à Vérone entre 1760 et 1839, étaient des moines. CLEMMESSEN, en 1951, revoyant l'observation de STERN, évoque le rôle d'une carence androgénique due au jeûne chez ces moines. Il attribue également à la malnutrition le développement fréquent d'une gynécomastie et parfois d'un cancer du sein chez les prisonniers de la seconde guerre mondiale (15, 29).

- Les affections hépatiques chroniques sont connues pour altérer le métabolisme des estrogènes et des androgènes. EL GAZAYERLI attribue la relativement haute incidence du cancer du sein en Egypte à un hyperestrogénisme secondaire à une fibrose hépatique bliharzienne, responsable d'un catabolisme insuffisant des estrogènes (29).

Des études de cas-témoins ont retrouvé un risque élevé, mais toujours non statistiquement significatif pour la cirrhose hépatique et la lithiase biliaire (59), les affections hépatiques chroniques en général (13) et l'alcoolisme chronique (66). La présence de lithiases biliaires pourraient traduire l'existence d'une hyperestrogénie latente. En effet, quelques preuves expérimentales ont suggéré que les estrogènes induiraient des modifications dans la composition de la bile : chez des rats traités par des estrogènes, on observe une baisse de la concentration d'acides biliaires avec une concentration de cholestérol biliaire inchangée, pouvant favoriser la formation de lithiases.

Les résultats sont plutôt discordants d'une étude à l'autre, puisque OLSSON (66) ne note aucun antécédent hépatique parmi ses cas de cancers du sein et CASAGRANDE (13) aucune différence dans la consommation d'alcool entre ses cas et ses témoins. MABUCHI, quant à lui, confirmant les résultats de SCHOTTENFELD et KELLER, ne

trouve aucune association significative de ce cancer que ce soit avec la consommation d'alcool ou avec un antécédent hépatique (62).

- Plusieurs études ont impliqué une association entre cancer du sein et anomalies testiculaires :

* SCHOTTENFELD, en 1963, note une fréquence élevée d'antécédent d'orchite infectieuse chez ses 53 cas de cancers du sein masculins comparés avec deux groupes de témoins (cancer du colon et gynécomastie). MABUCHI confirme l'importance des facteurs testiculaires en retrouvant une association significative entre cancer et antécédent d'infection ourlienne survenue après l'âge de 20 ans. 8% des 52 cas de cancers du sein étudiés présentait une histoire d'orchite ourlienne, alors qu'aucun témoin n'en signalait. Cette étude montre également une association entre cancer du sein et lésion testiculaire antérieure, presque statistiquement significative (62).

* Une prévalence augmentée du cancer du sein chez l'homme est aussi notée chez les hommes employés dans les hauts fourneaux, les aciéries et les laminoirs donc exposés à de hautes températures environnantes.(59,62). Ces hautes températures pourraient induire, d'après TURNER, des lésions testiculaires.

* Des tératocarcinomes et choriocarcinomes testiculaires producteurs d'hormones, sont souvent associés à une gynécomastie. LYALL décrit un cas de choriocarcinome disséminé avec gynécomastie bilatérale dans laquelle les canaux contenaient des zones de modification anaplasique qui " en un endroit avait évolué au stade de néoplasie définitive" (21).

- L'obésité, surtout à 30 ans, est le seul facteur de risque statistiquement significatif retrouvé par CASAGRANDE comparant 73 cas de cancers du sein et 73 témoins indemnes.(13). En effet, d'après cette étude, un homme pesant plus de 90kg à 30 ans aurait cinq fois plus de risque de cancer du sein qu'un homme pesant moins de 60kg. L'association est beaucoup moins significative pour le poids retrouvé 5 ans avant le diagnostic et le poids maximum atteint au cours de la vie. Bien que ses résultats ne sont pas statistiquement significatifs, MABUCHI remarque également que les cas de cancer du sein à 25 ans et 40 ans pèsent respectivement 3,5 et 2,7kg de plus que les témoins (62). Cette association s'explique pour CASAGRANDE, par l'association existant entre le poids et le taux d'estrogènes. Le taux d'estrogènes est corrélé positivement avec le poids du corps chez l'homme et le taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) diminue avec l'augmentation du poids du corps, si bien que, quelque

soit le taux d'estrogènes, une quantité plus importante est biodisponible chez l'homme obèse.(13).

- LENFANT-PEJOVIC observe dans son étude cas-témoins, un risque élevé, mais non significatif de cancer du sein pour les hommes hyperthyroïdiens, ceci par augmentation des taux d'estradiol sérique et de la production d'estrogènes à partir des précurseurs circulants (59). SCHOTTENFELD et MABUCHI ne retrouvent pas cette association.(62)

- Parmi les traitements induisant ou suspectés d'induire des taux élevés d'estrogènes ou de prolactine, la prise de Digitaline est significativement plus fréquente chez les cas de cancers du sein que chez les témoins dans l'étude de LENFANT-PEJOVIC.(59). L'utilisation d'Isoniazide est également notée plus souvent mais de façon non significative. Par contre, CASAGRANDE ne relève aucune différence statistiquement significative pour tous les traitements connus ou suspectés d'induire une gynécomastie et OLSSON ne signale une différence significative que pour les phénothiazines et dérivés associés à une augmentation de la prolactine (13, 66).

- Plusieurs auteurs ont étudié le profil endocrinien des hommes porteurs d'un cancer du sein mais les résultats sont assez discordants.

* Profil hormonal sérique : CALABRESI a mis en évidence chez 17 patients porteurs de cancer du sein, des concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone et d'estriol significativement plus élevées que chez 17 témoins d'âge identique, et une diminution du taux de 17 β estradiol (et à un degré moindre d'estrone et d'estriol) après orchidectomie chez les 3 patients traités ainsi. Par contre, il ne note aucune différence quant aux taux de testostérone et de D4 androstènedione.(12). De même, dans une étude sud-africaine, NIRMUL retrouve une concentration sérique d'estradiol significativement plus haute chez sept noirs et un asiatique ayant un cancer du sein (79).

Par contre, RIBEIRO, dans une étude de 10 cas de cancers du sein et de 31 témoins, ne relève aucune modification statistiquement significative des taux sériques d'estradiol et de testostérone.(73) Aucune différence significative n'est trouvée par CASAGRANDE, sur 30 cas de cancer du sein et 54 témoins sains de même âge, que ce soit pour les concentrations sériques d'estradiol, d'estrone, le pourcentage d'estradiol libre, la concentration de SHBG ou les taux de testostérone ou de prolactine.(13)

BALLERINI, dans une étude récente de 1990, dosant les taux circulants de 17 β estradiol, testostérone, dehydroépiandrosterone-sulfate, prolactine, LH et FSH, et SHBG conclue lui aussi à l'absence de différence significative entre les deux groupes de 10 cas et de 10 témoins non atteints.(6). Plusieurs explications ont été suggérées pour cette discordance entre les résultats : la méthodologie employée, le faible nombre de patients, le choix des témoins ou même des variations ethniques (73).

*Estrogènes urinaires et études dynamiques du métabolisme estrogénique.

Tandis que DAO et EVERSON (31) rapportent des taux élevés d'estradiol, estrone et estriol urinaires, CASAGRANDE ne retrouve aucune anomalie (13). Décrivant deux familles comportant 6 cas de cancers du sein masculin, EVERSON note ces taux élevés chez un des hommes atteints et deux hommes non atteints (31).

Les résultats de l'étude de ZUMOFF suggèrent que la transformation métabolique des estrogènes est perturbée dans le cancer du sein masculin. En effet, il obtient des taux urinaires plus élevés d'estriol mais une excrétion plus faible d'estrone, 2-hydroxyestrone et 2-méthoxyestrone, en utilisant de l'estradiol radioactif marqué (79).

Cependant, une seconde étude du métabolisme estrogénique de 19 cas de cancers du sein réalisée par SCHEIKE ne montre aucune anomalie. Ce dernier suggère que la discordance des résultats peut être expliquée par la présence parmi les 6 cas de cancers du sein de ZUMOFF, de 3 patients ayant des complications cardiopulmonaires alors que ses propres cas étaient en bonne santé, en général (79).

d- Rôle des estrogènes exogènes.

Le rôle néfaste de l'apport d'estrogènes dans le cancer du sein chez l'homme a été suggéré à la suite d'expérimentations animales : LACASSAGNE, en 1932 puis BURROWS, en 1935 ont montré l'apparition d'un cancer de la mamelle chez la souris mâle après administration d'estrogènes (33).

Depuis, des cas isolés de cancers du sein survenant après estrogénothérapie pour cancer de la prostate ont été rapporté, notamment des cancers du sein bilatéraux après traitement prolongé par Diéthylstilbestrol (47). Cependant, des tumeurs mammaires développées chez des hommes traités par estrogènes pour cancer de la prostate se sont révélées être des atteintes secondaires du sein altéré par les estrogènes.(22).

Dans l'enquête de CHASE, en 1960, parmi 17 169 cancers de la prostate traités par estrogènes, seulement 2 patients ont développé un cancer du sein à distance.(77). De même, CRICHLLOW, en 1976 sur 5000 sujets traités par estrogènes pour cancer de la

prostate, ne trouve que 7 cancers du sein dont 4 sont des métastases du cancer de la prostate (52). Le relativement grand nombre de sujets sous estrogènes pour cancer de la prostate et la rareté du cancer du sein va à l'encontre d'un rôle significatif des estrogènes exogènes dans la génèse du cancer du sein masculin. Cependant, il faut reconnaître que la durée de la survie après mise en route de l'estrogénothérapie, peut être insuffisante pour permettre au cancer du sein de se développer.

Plus convaincant et souvent cité est le rapport de SYMMERS en 1968, l'auteur décrit l'apparition remarquablement précoce (30 ans), de cancer du sein chez deux frères transsexuels 5 ans après orchidectomie, pénectomie et estrogénothérapie intensive locale et générale afin d'induire des caractères sexuels secondaires féminins (89). Récemment, en 1988, PRITCHARD rapporte un cas identique chez un homme de 45 ans développant un cancer du sein 10 ans après traitement (22).

De façon anecdotique, LENFANT-PEJOVIC, dans son étude de cas-témoins note une plus haute proportion de cancer du sein chez les bouchers, manipulateurs d'estrogènes utilisés pour le bétail et les poulets et probablement plus grands consommateurs de viande que la population générale (59).

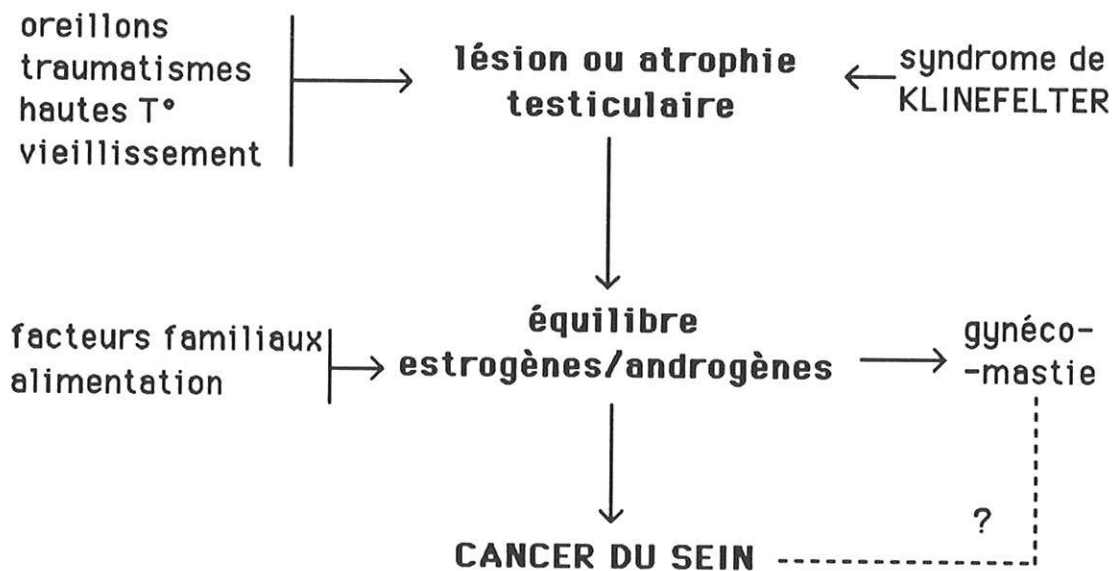
e- Rôle de la prolactine.

L'hypothèse d'une relation entre cancer du sein chez l'homme et augmentation de la prolactine est très récente puisqu'elle était inconnue jusqu'en 1984. C'est à cette date que OLSSON rapporte le cas d'un homme avec une gynécomastie développant un cancer du sein bilatéral 37 ans après un traitement pour adénome à prolactine et l'existence, dans une série, de taux élevés de prolactine chez 5 hommes sur 15 ayant un cancer du sein (66). Il suggère alors l'importance des facteurs gonadiques et hypophysaires dans le développement de cette affection. Dans son étude de cas-témoins en 1988, il retrouve une association significative entre cancer du sein et d'une part la prise de traitement connu pour augmenter les taux de prolactine, d'autre part un antécédent de traumatisme crânien (seul facteur de risque isolé par SHY pour le prolactinome).

La suspicion du rôle de la prolactine dans le développement du cancer du sein masculin est donc très récente et des études ultérieures sont nécessaires pour mieux le préciser.

En conclusion, les résultats concernant l'importance des facteurs hormonaux dans la génèse du cancer du sein masculin sont assez contradictoires. Toutefois, les succès cliniques de l'hormono-thérapie permettent d'évoquer une hormonodépendance de cette tumeur et la découverte de récepteurs hormonaux souvent positifs dans le tissu tumoral semble confirmer cette hypothèse.

MABUCHI a schématisé le rôle des facteurs hormonaux dans le développement du cancer du sein chez l'homme de la façon suivante (62) :



Dans notre étude, plusieurs patients présentent des situations susceptibles d'être associées à une hyperestrogénie mais aucune de ces situations n'est retrouvée de façon frappante.

7- RADIATIONS IONISANTES.

L'exposition de femmes à des radiations ionisantes d'origine diverse (bombes atomiques, radiothérapie, radioscopies répétées) conduit à une incidence élevée de cancer du sein (22).

Chez l'homme, quelques cas de cancers du sein chez des hommes ayant eu une irradiation antérieure ont été rapportés. CRICHLLOW, dans son analyse collective en 1972, retrouve 5 cas de cancers du sein apparus 20 à 25 ans après irradiation (21). THOMPSON, en 1979 publie le cas d'un homme développant un cancer du sein 30 ans après irradiation dans l'enfance pour ostéosarcome métastatique et, dans sa revue de la littérature, retrouve 8 cas de cancers du sein décrits après irradiation pour des raisons diverses (hypertrophie du thymus, lymphome médiastinal, gynécomastie prépubertaire). Il remarque que, chez tous ces patients, le cancer du sein survient environ 3 décennies plus tôt que chez les hommes non irradiés (90).

En 1983, LI, parmi 910 patients ayant survécu à un cancer dans l'enfance, compte 4 sujets ayant développé un cancer du sein, (3 femmes et un homme) 7 à 30 ans après l'irradiation. Il conclut que l'exposition aux radiations après l'âge de 10 ans semble augmenter le risque de cancer du sein ultérieur, mais les données sont insuffisantes pour mettre en évidence une relation dose-effet (60).

MACKENZIE est le premier à publier des résultats montrant une incidence augmentée du cancer du sein chez la femme après radioscopie répétée pour tuberculose pulmonaire. COHEN décrit le cas d'un homme avec cancer du sein suivant des radioscopies répétées pour tuberculose pulmonaire (17). Les études de cas-témoins de LENFANT-PEJOVIC et CASAGRANDE montrent une association entre cancer du sein et antécédent de tuberculose, associé à des radioscopies répétées (13, 59).

8- FACTEURS VIRAUX.

Si expérimentalement, le virus de BITTNER ou MMTV a été reconnu comme agent étiologique du cancer de la mamelle chez la souris, le rôle d'un virus dans la genèse du cancer du sein, tant chez l'homme que chez la femme, est encore à l'étude actuellement (41).

9- FACTEURS GEOGRAPHIQUES.

Des cas de cancers du sein chez l'homme ont été rapportés partout dans le monde et son incidence géographique est, en général, parallèle à celle de ce même cancer chez la femme, c'est à dire bien plus élevée dans les îles Britanniques et en Amérique du Nord qu'au Japon et en Finlande.

Alors que la proportion de cancer du sein masculin sur l'ensemble des cancers du sein varie relativement peu (de 0,5 à 2%) dans les pays dits industrialisés (pays nordiques, Europe et USA), elle apparaît plus élevée et plus fluctuante en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient :

- Nigéria : 2,4% (3)
- Ouganda : 4,8% (8)
- Egypte : 6,4% (29)
- Zambie : 15% (8)
- Iran : 5,7% (33)
- Inde : 3,2% pour GUPTA et 4,6% pour NAPGAL (49).
- Japon : 0,28 à 1,5% (63).

Aucune explication convaincante n'a été trouvée à ces chiffres assez élevés. La faible incidence du cancer du sein chez les femmes japonaises étant souvent attribuée à un mariage précoce, de multiples grossesses, à l'allaitement et à un taux élevé de natalité, EL-GAZAYERLI s'étonne que, malgré la présence de ces mêmes facteurs en Egypte, l'incidence de cette affection soit haute chez la femme égyptienne. Il suggère alors le rôle possible de l'hyperoestrogénie due à la fibrose hépatique développée dans la bilharziose, maladie fréquente en Egypte (30 à 70% selon les auteurs) (29).

10- RACE ET RELIGION.

Quelques études ont évoqué une incidence relativement haute du cancer du sein chez les juifs aux USA et en Israël, tant chez l'homme (2,3/100000) que chez la femme et au contraire faible dans la population japonaise (0,1-0,6/100000 chez l'homme) (62).

Ainsi, dans son étude de cas-témoins, MABUCHI, en 1985, retrouve une proportion significativement plus importante de juifs parmi les cas de cancers du sein que parmi les témoins (62). De même, HOLLEB, NEWILL et SCHOTTENFELD signalent une incidence apparemment élevée de décès par cancer du sein chez les hommes juifs. Toutefois ces trois études concernent en grande partie une même population, celle de New-York, rendant moins significatifs ces résultats (21).

Ces incidences très différentes du cancer du sein dans les deux sexes chez les juifs et les japonais s'accorderaient avec la notion que des facteurs étiologiques

communs, tel le régime alimentaire, seraient présents à la fois chez l'homme et la femme (62).

Quant à la race, les informations sont peu nombreuses. D'après MOSS, le cancer du sein masculin serait moins fréquent chez les sujets noirs (85), mais les statistiques africaines tendraient à montrer le contraire.

KELLER, en 1967, à partir d'une étude de cas-témoins, ne retrouve aucune association de l'affection avec des facteurs raciaux, géographiques, religieux ou professionnels (22, 62).

Beaucoup trop de données (environnementale, géographique etc...) interfèrent dans l'évaluation de la race et de la religion comme facteurs de risque et les différentes études, peu nombreuses, sont souvent discordantes reflétant les difficultés à préciser les facteurs épidémiologiques d'une maladie rare.

11- HABITUDES DE VIE ET STATUT MARITAL.

Comparant la consommation d'alcool et de tabac et le statut marital chez les cas de cancers du sein et les témoins, MABUCHI, en 1985, et CASAGRANDE, en 1988, ne trouvent aucune différence significative (62, 13). Il en est de même pour la consommation de café et de thé (62).

Dans notre étude, une intoxication tabagique est retrouvée dans 22% des cas et une intoxication éthylique dans 11% des cas.

Par ailleurs, plusieurs patients dans notre série, ont en commun une hypertension artérielle ou une affection prostatique. En fait, ces affections traduisent surtout l'âge élevé des patients.

II- CLINIQUE.

A- Circonstances de découverte.

Le signe révélateur est, dans la majorité des cas, une masse mammaire indolore, sous-aréolaire découverte par le patient lui-même. Dans quelques cas, cette masse est découverte fortuitement lors d'un examen médical systématique (21).

La masse peut être isolée (67,4% et 47% des cas dans les séries de YAP et TREVES) ou associée à un cortège de symptômes :

- Des modifications du mamelon (écoulement, rétraction, ulcération, eczéma) très fréquentes (10 à 29%), parfois isolées révélant le cancer dans 12,9% des cas dans la série de TREVES (92) et dans 11,4% pour SCHEIKE (83).

- Une ulcération cutanée.

Rarement, le premier symptôme initial était constitué par une adénopathie axillaire ou des signes d'envahissement métastatique (douleurs osseuses révélatrices dans un seul cas pour HULTBORN) (49).

Seulement 2 cas de cancers occultes révélés par une adénopathie axillaire isolée ont été décrits dans la littérature (21).

TABEAU XX : Principaux signes révélateurs dans quelques études.

Symptômes initiaux	TREVES (92) 146 cas -1955	YAP (96) 87 cas -1979	RIBEIRO (73) 301 cas -1985	HULTBORN(49) 167cas-1987
masse mammaire	78,8%	86,2%	81%	72,4%
atteinte mamelon	25%	39%	10%	12,6%
ulcération cutanée	5,3%	9%	6%	3%
mastodynie	0	2%	4%	4,2%
adénopathie axillaire.	2,3%	2%	0	0

Un nodule a été le signe initial chez 71% de nos patients. Chez un patient, c'est une métastase pulmonaire qui a inauguré la maladie.

B- Délai 1er symptôme- diagnostic.

Malgré la petite taille de la glande mammaire de l'homme rendant une tumeur éventuelle plus rapidement palpable que chez la femme, le délai entre 1er symptôme et diagnostic est classiquement décrit plus long chez l'homme. Ainsi, MAUSNER, en 1969 à Philadelphie, rapporte de longs délais de diagnostic chez 77% des hommes par rapport à 60% chez les femmes et un délai de plus d'un an est retrouvé chez 33% des hommes et 25% des femmes (22).

WAINWRIGHT, en 1927, note un délai moyen de 2,4 ans sur 342 cas mais remarque qu'environ la moitié des patients (46,6%), consulte dans la première année (95).

Le délai moyen retrouvé par CRICHLLOW dans son analyse collective de 1228 cas, est de 18 mois ; cependant, sur les 587 cas rapportés depuis 1951, il remarque que le délai a considérablement diminué avec une moyenne de 10 mois (21). RIBEIRO, dans son étude de 301 cas, retrouve également un délai moyen de 18,5 mois de 1941 à 1961 et de 11 mois de 1961 à 1983 (73).

HELLER (46) confirme également cette prise en charge plus précoce avec les années :

- Avant 1960, sur 39 patients, 44% sont traités dans les trois mois suivant le premier symptôme et 41% plus d'un an après ;
- Après 1960, sur 58 patients, 60% étaient traités dans les trois mois et seulement 21% plus d'un an après.

De nos jours, le diagnostic tend donc à être plus précoce que dans la première moitié du siècle, le délai semble se stabiliser actuellement aux environs de 10 mois (en 1983, AXELSSON : moyenne de 7,9 mois ; en 1988, LEFOR : 14 mois). Cependant, les extrêmes retrouvés sont toujours très éloignés allant de 1 semaine à 15 ans et de 2 semaines à 20 ans (26, 85). De même, dans notre étude ce délai varie de quelques semaines à 10 ans.

Ce délai peut être expliqué en partie par une certaine négligence de l'homme vis-à-vis d'une pathologie considérée comme féminine et par un manque d'information concernant cette affection plutôt exceptionnelle. Nous verrons plus loin que, pour certains, la longueur du délai a un rôle pronostique car souvent associée à un stade avancé de la maladie au moment du diagnostic.

C- Examen clinique.

1- LOCALISATION.

La localisation de la tumeur est centrale, rétro-aréolaire dans 75% à 85% des cas (28, 30, 58, 67, 72), chez 67% des patients dans notre étude.

LEFOR note une localisation centrale dans 84% des cas, supéro-externe dans 13% des cas et supéro-interne dans 3% (58). DONEGAN, comparant 21 hommes et

1879 femmes porteurs de cancer du sein, retrouve une localisation centrale chez 85,7% des hommes et seulement 17,8% des femmes (28). Cette situation centrale plus fréquente est certainement due à la différence anatomique dans le volume de la glande mammaire de l'homme et de la femme (30)..

2- LATERALITE.

Une atteinte prédominante du sein gauche est souvent retrouvée par la plupart des auteurs, tant chez l'homme que chez la femme, sans qu'aucune explication rationnelle ait pu être fournie jusqu'à maintenant.

Sur 1158 patients, 47,7% des tumeurs sont situées dans le sein droit et 50,9% dans le sein gauche c'est à dire un rapport gauche/droit de 1,07, pour 1,11 chez la femme (21). SCHEIKE trouve un rapport de 1,13 dans son étude de 257 cas (83). Quelques rares auteurs ont toutefois noté une prédominance de l'atteinte du sein droit dans leurs études (HULTBORN : 51%, APPELQVIST : 55%, SEITZINGER : 52%). Dans notre étude, 65% des tumeurs sont situées dans le sein gauche

GADENNE signale 5 cancers du sein bilatéraux (7,2%) dont l'âge moyen de survenue de la première tumeur est de 62,4 ans. Ce pourcentage est superposable à celui observée chez la femme par JACQUEMIER (36). Cependant, dans la littérature, la proportion de cancer bilatéral est habituellement plus faible de 0 à 5% des cas suivant les études (22, 46, 83). La fréquence d'une atteinte bilatérale semble donc, un peu plus basse que chez la femme, peut être en rapport avec la survenue à un âge plus avancé du premier cancer chez l'homme.

Malgré le petit nombre de nos patients, l'un d'entre eux a présenté un cancer bilatéral synchrone.

3- SIGNES FONCTIONNELS.

La douleur mammaire est rare et tardive sauf en cas de poussée évolutive associée alors à un syndrome inflammatoire. Le cancer inflammatoire du sein est une variante clinicopathologique qui n'a été retrouvé que de façon occasionnelle chez l'homme. A titre d'exemple, TREVES relève une incidence de cancer inflammatoire voisine de 2% (21).

4- SIGNES CLINIQUES.

A l'examen, on retrouve, le plus souvent, une masse palpable, rétro-aréolaire, indolore, aux limites mal définies. Parfois, il s'agit d'une masse connue depuis longtemps, négligée par le patient et dont des modifications récentes motivent la consultation.

De par leur siège central ou juxta-aréolaire, les tumeurs mammaires chez l'homme, ont une forte tendance à l'infiltration précoce du mamelon, soit par voie intracanalalaire soit, le plus souvent, de façon interstitielle diffuse (70,5% chez l'homme pour 23% chez la femme).

a- Modifications cutanées et mamelonnaires.

Des modifications du mamelon ou de l'aréole sont retrouvées à l'examen dans environ 20% des cas et sont caractéristiques du cancer du sein chez l'homme, ainsi que l'avait remarqué WAINWRIGHT dès 1927 (95). Ceci est une conséquence naturelle de la proximité de la glande mammaire et de la peau sous-jacente.

**TABLEAU XXI : Fréquence des différentes atteintes
mamelonnaires et de l'ulcération cutanée
dans quelques études.**

AUTEURS Atteintes	SCHEIKE 257 cas (83)	CUNHA 44 cas (24)	YAP 87 cas (96)	FALSAFI 114 cas (33)	HULTBORN 166 cas (49)
Rétraction mamelon	33%	29%	22%	13%	10%
Ecoulement mamelon	8%	14%	8%	17,5%	5%
Ulcération mamelon	16%	-	9%	-	16%
Ulcération cutanée	27%	27%	9%	10%	8%

Une ulcération cutanée a été retrouvée chez deux de nos patients.

Lors de l'examen initial, les hommes ayant un cancer du sein se présentent donc avec une maladie localement plus avancée que la femme. Cependant, OURIEL, dans son étude des facteurs pronostiques de 50 cancers du sein masculins, retrouve 46% d'anomalies cutanées associées (ulcération, inversion mamelonnaire ou capiton cutané) mais conclut que la présence de ces dernières n'influence pas significativement la survie (67).

Par ailleurs, un écoulement est noté comme premier symptôme ou symptôme précoce par 80% des patients porteurs d'un cancer du sein. De plus, lorsque l'écoulement est sanglant, il est encore plus péjoratif puisqu'il est associé à un cancer dans 75% des cas (environ 3 fois la fréquence observée chez la femme) (22).

Deux de nos patients ont signalé une émission de sang par le mamelon peu abondant, transitoire ayant précédé l'apparition d'un nodule de quelques mois.

La maladie de Paget du sein se présente sous la forme d'une excoriation ou d'une ulcération du mamelon ou de l'aréole avec ou sans masse palpable sous-jacente et est définie par ses caractéristiques histologiques. Seize cas documentés étaient notés par CRICHLLOW dans sa revue collective (21). GADENNE en relevait 3 cas dans sa série de 73 malades, soit 4%, une masse palpable étant retrouvée le plus souvent à la première consultation (36).

b- Fixation de la tumeur.

De par la faible épaisseur du sein chez l'homme, l'atteinte des plans cutanés superficiels mais aussi musculaires profonds est précoce. Le tableau suivant montre les différents pourcentages de fixation retrouvés dans 3 études.

**TABLEAU XXII : Fixation de la tumeur
dans quelques études.**

AUTEURS	SCHEIKE (83) 257 cas	FALSAFI (33) 114 cas	AXELSSON (5) 39 cas
Fixation cutanée	44%	12%	46%
Fixation paroi thoracique	5%	13%	12,8%
Fixation fascia pectoral	17%	-	2,5%

Une étude comparant 1727 femmes et 19 hommes retrouve 68% des tumeurs fixées à la peau et 20% de fixation du fascia profond parmi les femmes et respectivement 79% et 37% chez les hommes (28).

SCHEIKE attribue cette fixation au délai du diagnostic. Dans son étude, sur 54 tumeurs fixées, le premier symptôme est survenu dans 17% des cas avant 6 mois et dans 53% des cas après un an, alors que parmi 191 tumeurs non fixées, le délai est de moins de 6 mois dans 44% des cas et de plus d'un an dans 42% des cas (83).

c- Taille de la tumeur.

SCHEIKE a étudié la relation entre d'une part la taille tumorale et l'existence d'une ulcération et d'autre part la taille et le délai du diagnostic. La fréquence des ulcérations augmente significativement avec l'augmentation de la taille de la tumeur (sur 39 tumeurs supérieures à 5cm, 23 étaient ulcérées contre seulement 6 sur 58 tumeurs de moins de 2cm). Il conclue à une relation significative entre délai et taille, relation retrouvée également par BLOOM et HAAGENSEN chez la femme (83).

TABLEAU XXIII : Taille clinique tumorale dans quelques études.

AUTEURS	MORIMOTO (63)	GREENING (39)	YAP (96)	SCHEIKE (83)
$T \leq 2$ cm	6 cas (54,5%)	4 cas (14%)	20 cas (23%)	58 cas (24%)
$2 < T \leq 5$	5 cas (45,5%)	18 cas (64%)	33 cas (38%)	142 cas (59%)
$T > 5$ cm	0	6 cas (21%)	12 cas (14%)	39 cas (17%)
non connu	-	-	22 cas (25%)	-

On constate une assez forte prédominance des tumeurs dont la taille est comprise entre 2 et 5 cm. Compte tenu de son petit nombre de cas, l'étude japonaise de MORIMOTO, réalisée en 1990, est difficilement interprétable.

Dans notre étude, toutes les tumeurs étaient inférieures à 3,5 cm.

d- Statut ganglionnaire.

— Il est apprécié en premier lieu par l'examen clinique et constitue un des critères de la classification TNM.

Quelques auteurs ont précisé dans leur étude le statut ganglionnaire selon la classification TNM de 1978, révisée en 1982 que nous avons rappelée dans notre étude des dossiers :

TABLEAU XXIV : Statut ganglionnaire dans 5 études.

AUTEURS STATUT GGL	GREENING (39) 28 cas	ABBES (1) 32 cas	DIGENIS(26) 41 cas	BRUNET(11) 293 cas
N0	36%	28%	49%	33%
N1	32%	41%	29%	34%
N2	32%	6%	12%	18%
N3	0	0	0	0
Nx		25%	10%	15%

On peut noter l'absence d'adénopathies classées N3 et une prédominance de N0 dans l'étude la plus récente de DIGENIS retrouvés également dans notre étude (78% de N0).

Parmi les cas classés N1, ABBES relève 69% de N1b et DIGENIS 100% de N1b.

L'analyse collective de CRICHLLOW (873 cas) retrouve des adénopathies axillaires considérées comme envahies à l'examen chez 54% des patients (21).

Tous les auteurs sont d'accord sur le fait que l'évaluation clinique de l'envahissement ganglionnaire axillaire est souvent inexacte tant chez l'homme que chez la femme :

- Dans l'étude d'OURIEL, l'évaluation clinique est correcte dans seulement 68% des cas avec 37,5% de faux négatifs et 21% de faux positifs (67).

- Pour HELLER, l'impression clinique est favorable dans 74% des cas avec 18% de faux négatifs et 8% de faux positifs (46).

- Dans la série de HULTBORN (49) : 40% de faux négatifs et 36% de faux positifs. Ces derniers pourcentages sont proches de ceux retrouvés chez la femme par JOHNSEN (respectivement 33% et 36%).

Devant l'importance pronostique de l'envahissement ganglionnaire dans le cancer du sein et les erreurs fréquentes de l'examen clinique, la réalisation d'un curage axillaire s'impose, afin de choisir le traitement le plus approprié.

— Atteinte axillaire histologique :

TABLEAU XXV : Fréquence de N+ dans quelques études.

AUTEURS	Nombre de patients	Pourcentage de N+
YAP (96)	46	65%
FALSAFI (33)	58	58%
RAMANTANIS (72)	49	54%
OURIEL (67)	41	53%
CRICHLLOW (21)	170	55%
LEFOR (58)	26	50%
HELLER (46)	81	49%
HULTBORN (49)	91	47%

La combinaison des résultats des 8 séries donne 54% de N+ en moyenne. Un envahissement ganglionnaire histologique est donc retrouvé dans des proportions identiques chez l'homme et chez la femme, autour de 50% des cas. Dans notre étude, nous notons 75% de N+, mais sur 16 patients seulement.

La fréquence de l'atteinte axillaire homolatérale augmente de façon significative avec la taille de la tumeur (46, 49, 96). Ainsi, HELLER note des métastases axillaires chez 35% des hommes ayant une tumeur de moins de 2 cm et dans 74% des cas, pour les tumeurs de plus de 2 cm (46). Le tissu glandulaire du sein de l'homme étant peu abondant, la tumeur a rapidement accès aux lymphatiques cutanés dermiques, au fascia

pectoral et aux chaînes lymphatiques sous-aréolaires. Ainsi, une tumeur de 2 cm peut, de par sa situation, envahir ces trois zones (65).

De même, HELLER remarque une proportion significativement plus grande de N+ dans le groupe de sujets avec un carcinome canalaire infiltrant que chez ceux avec des carcinomes canauxaires infiltrants ayant une composante intracanalair (46).

e- Evaluation de M.

TABLEAU XXVI : Pourcentage de M0, M1 et Mx dans 5 études.

ETUDES	Nbre de cas	M0	M1	Mx
CIATTO (16)	150	95%	5%	0
CHU Lim	18	94,5%	5,5%	
ERLICHMAN (30)	89	79%	9%	12%
BRUNET (11)	293	68%	19%	13%
CUNHA (24)	44	66%	9%	14%

Dans notre étude, un seul patient a présenté des métastases d'emblée, soit 94% de M0. Ainsi, le cancer du sein chez l'homme est rarement métastatique d'emblée.

e- Classification par stades.

A partir de la classification TNM, une classification par stades peut être réalisée.

Le tableau XXVII rapporte la répartition par stades de 4 séries selon la classification TNM de 1978.

La plupart des auteurs retrouvent une prédominance de stade II. Dans notre étude, la majorité des patients (80%) sont classés stade I et II.

TABLEAU XXVII : Pourcentage des différents stades dans 4 études

ETUDES	HULTBORN 166 cas (49)	DIGENIS 37 cas (26)	APPELQVIST 28 cas (4)	CHU Limoges 15 cas
STADE I	10%	11%	18%	33%
STADE II	43%	49%	57%	47%%
STADE III	36%	27%	25%	13%
STADE IV	11%	13%		7%

HULTBORN, comparant les résultats de son étude classés selon la classification UICC de 1959 puis de 1978, remarque une différence importante concernant la division des stades I et II (respectivement 37% et 16% en 1959, 10% et 43% en 1978). Il montre ainsi que, selon la classification utilisée, la répartition par stades peut être différente (49). Il est donc délicat d'interpréter les pourcentages des différentes études, d'autant plus que la classification utilisée est très rarement signalée.

III- PARACLINIQUE.

A- Mammographie.

La mammographie chez l'homme est de réalisation récente et la brièveté du sein masculin rend sa réalisation difficile. Parfois, du fait de la très petite taille du sein, les 2 incidences classiques orthogonales ne peuvent être réalisées, l'incidence oblique externe à 60° étant alors la meilleure.

Le sein masculin normal présente une structure cutanée peu galbée, constituée d'une atmosphère grasseuse radiotransparente homogène sur laquelle on peut voir une trame conjonctive lâche, non systématisée et quelques vaisseaux. Il est limité en avant par une ligne opaque, fine, régulière, de courbure harmonieuse représentant le revêtement cutané. En arrière, se profile le plan du grand pectoral (38).

L'adipomastie des sujets obèses et des adolescents réalise un galbe plus prononcé, parfois très accentué qui correspond à une accumulation de tissu grasseux, le sein conservant sa structure normale. L'observation de ganglions axillaires sous forme d'opacités arrondies ou ovalaires à contours réguliers, petites, homogènes est banale et il

n'existe pas de critère mammographique d'envahissement différenciant les adénopathies des ganglions normaux.

Le carcinome mammaire réalise classiquement (38) :

- Une opacité arrondie ou ovalaire homogène, de siège rétro-aréolaire mais, en général excentrée par rapport au mamelon,
- De taille variable, le plus souvent inférieure à 2 cm,
- A contours irréguliers.
- La peau en regard est habituellement épaissie, souvent rétractée, rarement indemne.
- La rétraction du mamelon est très fréquente dans la localisation rétro-aréolaire habituelle.

D'autres critères radiologiques de malignité, communs à l'homme et à la femme, peuvent être retrouvés :

- Des calcifications de tous les types mais souvent plus grosses que chez la femme, amorphes ou nodulaires, régulières, généralement éparses et peu nombreuses. Selon GOUZIEN (38), elles sont plutôt rares (3 à 5%) ; cependant, certaines séries en retrouvent dans 30% des cas (15, 38) mais le plus souvent, à postériori après étude de la pièce d'exérèse et examen histologique.
- Néovascularisation fréquente (40).
- Plus rarement, l'opacité a des contours franchement stellaires, mais des contours, réguliers, nets ne peuvent faire éliminer le diagnostic de cancer.
- Des signes d'envahissement précoce des plans superficiels ou profonds : prolongements de l'opacité en avant jusqu'au mamelon, œdème réalisant un flou péritumoral.

GROS signale l'existence de faux négatifs dus à l'absence d'opacité tumorale individualisée dans un sein opaque, à des difficultés techniques de réalisation des clichés ou devant une opacité arrondie considérée comme bénigne (gynécomastie) (40). Un examen anatomopathologique est donc indispensable pour avoir un diagnostic de certitude.

Une surveillance mammographique régulière s'impose comme chez la femme, après traitement d'un cancer du sein chez l'homme. DERSHAW a rapporté un cas de cancer impalpable dépisté sur une mammographie de surveillance d'un patient opéré d'un cancer du sein 7 ans auparavant (41).

B- Thermographie.

L'examen thermographique est habituellement positif vu la localisation constamment superficielle du cancer. Les signes suspects de malignité sont les mêmes que chez la femme (40) :

- La découverte d'un foyer hyperthermique ou hot-spot.
- L'hyperthermie globale d'un sein par rapport à l'autre.
- Une différence de température avec le point symétrique supérieure à un certain seuil.

La thermographie est actuellement de moins en moins utilisée compte tenu de son apport négligeable par rapport aux images mammographiques tant chez l'homme que chez la femme.

C- Echographie.

Chez l'homme normal, l'image échographique comprend de la superficie à la profondeur :

- Un liseré de 3 à 4 mm hyperéchogène, régulier correspondant au revêtement cutané.
- Une couche sous-cutanée hypoéchogène constituée de lobules graisseux soulignés par quelques travées fibreuses réalisant un maillage échogène. Les canaux galactophores ne sont pas visibles chez l'homme normal.
- Un plan musculaire d'échogénicité moyenne limité en avant par la ligne hyperéchogène de l'aponévrose du grand pectoral.
- Enfin, le plan des côtes et muscles intercostaux puis de la plèvre (38).

Le mamelon réalise une image nodulaire superficielle, hypoéchogène à limite antérieure nette et limites postérieures et latérales parfois floues.

L'aspect du carcinome mammaire est peu différent de celui de la femme (38). On retrouve les éléments suivants :

- Une plage tissulaire hypodense nettement contrastée par rapport aux structures voisines, de structure hétérogène avec des contours irréguliers et souvent flous.
- L'atténuation postérieure des échos, très inconstante, n'est pas spécifique.

- Une zone péri tumorale hétérogène hyperéchogène également inconstante.

Lorsqu'il existe une gynécomastie associée pouvant masquer la tumeur, il est nécessaire de rechercher des petits signes évocateurs : Rupture architecturale, asymétrie dans l'ombre du mamelon, découverte d'une autre ombre acoustique que le mamelon sans tumeur visible (38).

Du fait de son innocuité, de sa réalisation aisée chez l'homme et de sa sensibilité, l'échographie peut bénéficier de larges indications, en particulier chez les sujets jeunes.

D- Cytoponction.

La biopsie aspiration à l'aiguille fine est un procédé maintenant bien établi dans l'évaluation des masses mammaires chez la femme. Chez l'homme, elle est encore inconstamment employée mais les études récentes de GUPTA et BHAGAT la recommandent comme investigation initiale pour toutes les masses mammaires de l'homme (43, 9). BHAGAT (9) ne retrouvant aucun faux positif et aucun faux négatif, voit en elle un test à la fois sensible et spécifique dans son étude. L'intérêt essentiel est qu'elle permet de distinguer cancer et gynécomastie et que c'est une technique rapide, peu invasive, de faible coût et sans risque.

Cependant, peu d'études ont été réalisées et une confirmation de la certitude diagnostique est nécessaire.

CIATTO a conclu à la haute sensibilité des différents examens complémentaires puisqu'il n'existe aucun faux négatif sur les 15 cytoponctions réalisées, 3,7% de faux négatifs à la mammographie (52 réalisées) et 7,6% sur 13 échographies (16). Dans notre étude également, on note une grande sensibilité de ces examens paracliniques quand ils ont été réalisés.

IV- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Contrairement à la femme, les tumeurs bénignes chez l'homme sont extrêmement rares et essentiellement représentées par les lipomes, les adénomes, les kystes séreux, épidermiques ou sébacés et les galactocèles.

La cause la plus commune de masse bénigne chez l'homme est la gynécomastie qui peut habituellement être reconnue sur l'âge et l'examen clinique : Hypertrophie

symétrique, sensible, discoïde et souvent bilatérale sous le mamelon et l'aréole contrairement au cancer souvent excentré, mal limité, insensible et ferme. Dans les deux cas, il peut exister une adhérence à la peau sous jacente mais une adhérence au fascia pectoral ou des modifications du mamelon sont en faveur d'un cancer.

La mammographie peut être utile pour le diagnostic différentiel. Les difficultés résident dans l'association d'un petit cancer et d'une gynécomastie et dans certaines formes nodulaires pures, unilatérales difficiles à distinguer d'une tumeur (38).

La biopsie aspiration peut être d'un grand apport. Bien que quelques cas de cancers du sein aient été rapportés chez des adolescents, l'extrême rareté de cette affection chez les jeunes rend la biopsie inutile lorsque la lésion a toutes les caractéristiques d'une gynécomastie. Chez l'adulte, le diagnostic différentiel clinique est plus difficile et une biopsie est indiquée au moindre doute.(22).

V- ANATOMOPATHOLOGIE.

A- Classification histologique des tumeurs épithéliales malignes.

La classification de l'OMS de 1981 distingue trois types de tumeurs épithéliales malignes :

1- Non infiltrantes :

- carcinome intracanaulaire ou canalaire in situ
- carcinome lobulaire in situ.

2- Infiltrantes :

- carcinome canalaire infiltrant
- carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaulaire prédominante
- carcinome lobulaire infiltrant
- carcinome mucineux
- carcinome médullaire
- carcinome papillaire
- carcinome tubuleux

- carcinome adénoïde kystique
- carcinome sécrétant (juvénile)
- carcinome apocrine
- carcinome métaplasique :
 - . de type épidermoïde
 - . à cellules fusiformes
 - . de type chondroïde et osseux
 - . de type mixte
- autres

3- Maladie de Paget du mamelon.

Il existe des tumeurs épithéliales et conjonctives mixtes du sein comprenant :

- les tumeurs phyllodes malignes.
- les sarcomes.

B- Types histologiques chez l'homme.

- Tous les types histologiques sont retrouvés chez l'homme. Cependant, le carcinome lobulaire n'a été décrit que très rarement. (16, 85). Cette particularité peut être expliquée par l'absence de véritable différenciation lobulaire dans la glande mammaire de l'homme.

VISFELDT n'observe aucun lobule mammaire dans le parenchyme adjacent de 187 prélèvements de cancers mammaires masculins. Cependant, il remarque quelques formations lobulaires chez un patient ayant reçu un traitement estrogénique prolongé (94). Ainsi, une structure lobulaire peut exister dans le sein masculin lors de gynécomastie et d'estrogénothérapie prolongée.

Un seul cas de carcinome lobulaire in situ a été décrit dans le cadre d'un cancer du sein bilatéral synchrone développé par un patient porteur d'un syndrome de Klinefelter (80).

- Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome canalaire infiltrant plus ou moins différencié. GADENNE (36), parmi 62 adénocarcinomes infiltrants, distingue :

- * adénocarcinome typique : 8%
- * adénocarcinome polymorphe : 61%
- * adénocarcinome atypique : 31%

- Dans notre étude, 94% des tumeurs sont des adénocarcinomes canauxaires infiltrants mais dans 35% des cas, il n'existe pas d'autre précision (6 SAI).

- Les types histologiques particuliers sont retrouvés dans des proportions variables selon les auteurs, avec une prédominance des carcinomes médullaires, papillaires et colloïdes.

TABLEAU XXVIII : Principaux types histologiques dans quelques études.

	Limoges	Crichlow (21)	Gadenne (36)	Heller (46)	Norris (65)	Visfeldt (94)	Brunet (11)
Nombre de cas	18 cas	469 cas	73 cas	97 cas	113 cas	187 cas	283 cas
Intra - canalaire	5,6%	0	7%	5%	7%	0	4,6%
Canalaire infiltrant.	94,4%	86,5%	87%	79%	74%	83,9%	62,1%
Lobulaire	0	0	0	0	0	0	0
Médullaire		7%	3%	0	0	2,1%	0
Papillaire		5%	0	5%	8%	2,7%	0,7%
Colloïde		1%	3%	1%	1%	2,7%	2,1%

Dans 5 études dont celle de Limoges, il existe une assez forte proportion de carcinomes intracanauxaires stricts : 5 à 7%, alors que chez la femme, ils ne représentent que 1,5%. Certains auteurs signalent une proportion importante d'adénocarcinomes canauxaires infiltrants ayant une composante intracanauxaire associée (26, 46).

- Dans une série de 187 cas, VISFELDT et SCHEIKE notent 8 cas de sarcome et remarquent que la fréquence des sarcomes est relativement haute dans les séries où ils sont signalés (HOLLEB : 3%, SACHS : 2,2%). Par ailleurs, les types histologiques sont très variés et leur pronostic apparaît en général, plus favorable que celui des carcinomes (94).

- D'autres types histologiques isolés ont été observés : métastases mammaires d'hypernéphrome et d'adénocarcinome indifférencié d'origine pancréatique (36), localisation de la maladie de Hodgkin (36, 11) et lymphome (11).

- La maladie de Paget du sein : L'hypothèse pathogénique la plus communément acceptée est celle défendue par MUIR . Les modifications de la peau et du mamelon seraient le fait de l'extension à l'épiderme de cellules cancéreuses migrant d'un carcinome intracanalairé sous-jacent par la voie des canaux lactifères. (18)

Son incidence dans le cancer du sein masculin est de 1,4 à 6,25% selon les auteurs (23, 36, 46, 72, 92, 94). Comme chez la femme, la maladie de Paget peut se présenter sous deux formes cliniques :

- * soit des lésions cutanées eczématiformes du mamelon ou de l'aréole associées à une masse palpable sous-jacente,

- * soit des lésions cutanées isolées pouvant exister depuis des années.

Ainsi, toute lésion, même isolée, du mamelon ou de l'aréole impose la réalisation d'une biopsie afin d'éliminer ce diagnostic.

C- Modes d'extension de la tumeur.

1- EXTENSION LOCALE.

Contrairement à la femme chez qui la tumeur est "isolée" pour un temps, par une quantité importante de tissu glandulaire, chez l'homme, la tumeur est très vite en contact avec les structures environnantes, adhérant au fascia pectoral et à la peau et s'ulcérant beaucoup plus tôt.

2- PROPAGATION PAR VOIE LYMPHATIQUE.

Le sein étant donc près de la peau et de la paroi thoracique, les chaînes lymphatiques sont plus courtes, la proximité des relais entraînant une extension ganglionnaire rapide.

Ainsi, l'extension aux ganglions axillaires homolatéraux est fréquente, de 50 à 60% des cas.

Par ailleurs, la localisation habituellement centrale de la tumeur est peut être une explication à l'atteinte plus précoce des chaînes mammaires internes.

3- EXTENSION METASTATIQUE PAR VOIE SANGUINE.

Comme chez la femme, les métastases du cancer du sein touchent l'os, le poumon, la plèvre, le foie, le cerveau et la peau (nodules de perméation).

D- Grade histopronostique : Classification de SCARFF et BLOOM.

C'est pour l'ensemble des carcinomes canaux infiltrants qu'elle présente tout son intérêt.

TABLEAU XXIX : Répartition selon le grade SBR dans quelques études.

AUTEURS	Grade SBR Nbre de cas	SBR I	SBR II	SBR III
CHU Lim.	11 cas	18%	73%	9%
LEICHTY	24 cas	21%	54%	25%
GREENING (39)	26 cas	19%	62%	19%
CUNHA (24)	43 cas	53%	47%	0
VISFELDT (94)	150 cas	29%	54%	17%

On remarque une prédominance de SBR II avec des proportions assez variables de SBR I et III selon les études. L'étude récente de CUNHA en 1990 ne retrouve aucune tumeur SBR III (24), notre étude n'en comprend qu'un seul. En réunissant les résultats des trois autres études de la littérature, moins discordants, on obtient une moyenne de :

SBR I : 23%

SBR II : 57%

SBR III : 20%

Chez la femme, le grade histologique a été noté dans deux grandes séries donnant la répartition suivante :

TABLEAU XXX : Grade SBR chez la femme.(94)

GRADE SBR AUTEURS	NBRE DE CAS	SBR I	SBR II	SBR III
BLOOM & RICHARDSON	1409 cas	26%	45%	29%
SCHIODT	579 cas	19%	59%	22%

La moyenne des résultats de ces deux études donne :

- SBR I : 22,5%
- SBR II : 52%
- SBR III : 25,5%

La comparaison entre hommes et femmes montre une différenciation légèrement plus grande des adénocarcinomes mammaires masculins (SBR I+SBR II= 80% chez l'homme, 74,5% chez la femme.)

E- Récepteurs hormonaux.

Alors que le cancer du sein masculin est connu depuis longtemps comme étant hormono-dépendant, ce n'est qu'en 1974 que WITTLIFF rapporte pour la première fois l'existence de récepteurs cytoplasmiques estrogéniques chez un homme ayant un cancer mammaire. Ceci associé à la rareté de la maladie explique que les études sur les récepteurs hormonaux chez l'homme soient encore peu nombreuses et portent sur un nombre de cas souvent limités.

— CRICHLLOW, en 1990, a regroupé 33 articles publiés de 1973 à 1988 obtenant ainsi 196 cas de cancers du sein masculins dans lesquels les récepteurs hormonaux avaient été dosés (22). Les récepteurs aux estrogènes sont retrouvés positifs dans 85% des 196 cas. D'autre part, sur 65 tumeurs mammaires, 69% expriment des récepteurs à la progestérone. Les taux des récepteurs hormonaux dans les cancers mammaires de l'homme s'avèrent donc fortement positifs.

Les résultats de notre étude sont peu significatifs car le dosage des récepteurs hormonaux est récent. Ils n'ont pu être réalisés que chez 3 patients. Les récepteurs aux

estrogènes sont positifs dans tous les cas, les récepteurs à la progestérone négatifs uniquement chez 1 patient.

— Relation entre taux des récepteurs hormonaux et différents critères :

* Taille tumorale : CONTESSO, en 1977 et PEGORARO, en 1982, ne retrouvent aucune corrélation entre ces deux critères (19,71).

* Type histologique et grade SBR : Aucune liaison entre le taux des récepteurs hormonaux et le grade histopronostique n'a été mise en évidence (19, 35, 71).

Par contre, CONTESSO remarque qu'il existe d'autant plus de récepteurs hormonaux que la tumeur est plus différenciée, c'est à dire que l'importance des différenciations tubuliformes ou des cellules claires est plus grande (19).

* Age du patient : La plupart des auteurs s'accordent pour conclure à l'absence de corrélation significative entre ces deux critères (19, 35, 71, 73). Au contraire, EVERSON (1979) retrouve une corrélation négative significative entre ces deux paramètres (32).

* Autres paramètres : Aucune corrélation n'a été retrouvée pour l'histoire clinique (19), l'envahissement ganglionnaire (19,71), le stade de la maladie (35, 71) pris individuellement et le taux de récepteurs hormonaux.

— Le taux de récepteurs hormonaux dans les gynécomasties :

Alors que le taux des récepteurs est fortement positif dans les carcinomes mammaires de l'homme, l'absence de récepteurs dans les gynécomasties est quasi constante (1 sur 13 pour CONTESSO) ou à des taux limites non significatifs (19, 32).

— Comparaison avec la femme :

Chez la femme, 60 à 70% des carcinomes mammaires possèdent des récepteurs hormonaux cytosoliques dont 47% de récepteurs progestéroniques et 58% de récepteurs estrogéniques. Chez l'homme, ces taux sont nettement plus élevés et selon CONTESSO, ceci pourrait être en rapport avec le caractère plus souvent bien différencié de leurs adénocarcinomes (19).

— Relation entre taux des récepteurs hormonaux et réponse aux traitements hormonaux :

Les données concernant le statut des récepteurs estrogéniques et la réponse à l'hormonothérapie sont encore peu nombreuses. Dans sa revue de la littérature de 1990, CRICHLLOW retrouve une corrélation positive entre taux de récepteurs estrogéniques et réponse au traitement hormonal dans 71% des 66 cas étudiés (22). Toutefois, il n'existe aucune corrélation significative entre la concentration des récepteurs estrogéniques et la durée de la réponse au traitement.

De plus, dans la série d'EVERSON, les patients ayant des taux de récepteurs estrogéniques inférieurs à 30 fmol/mg (positivité à partir de 10 fmol/mg) ne répondent pas à l'hormonothérapie (32).

La nécessité du dosage des récepteurs hormonaux est maintenant fermement établie dans le cancer du sein chez la femme. Il permet la prédiction de la réponse tumorale au traitement hormonal et est ainsi un facteur pronostique (71). Le pourcentage élevé de positivité des récepteurs hormonaux dans les tumeurs mammaires de l'homme confirme leur probable hormonodépendance. Leur mesure doit devenir systématique afin de préjuger de la sensibilité éventuelle au traitement hormonal et de prévoir le pronostic.

VI- TRAITEMENT.

La rareté de la maladie empêche la réalisation d'essais thérapeutiques randomisés, et ce d'autant plus que la prise en charge de ces cancers n'est pas centralisée. C'est donc par analogie avec le cancer de la femme, que le traitement de première intention du cancer du sein masculin s'est pendant longtemps limité à un traitement locorégional radio-chirurgical. Plus récemment, l'essor des traitements généraux (chimiothérapie et hormonothérapie) chez la femme, a amené la plupart des équipes actuelles à proposer ce type de traitement également chez l'homme.

A- Traitement locorégional.

Il n'existe aucun consensus pour le traitement locorégional du cancer du sein chez l'homme : Une chirurgie radicale ou conservatrice associée ou non à une radiothérapie sont les modalités thérapeutiques habituelles.

1- CHIRURGIE.

Elle reste le premier traitement à réaliser chaque fois que possible :

— Opérabilité initiale :

Elle ne semble pas avoir changée de façon significative au cours des années.

En 1941, SACHS note 74% de cancers du sein opérables dans sa série de 264 hommes (22). En 1974, sur 253 patients, SCHEIKE retrouve un taux d'opérabilité de 78% (84). Dans sa revue de la littérature en 1972, CRICHLOW rapporte un taux de 81% de cancers opérables (21).

Plus récemment, dans des séries importantes, un traitement chirurgical a pu être effectué respectivement dans 95% et 71% des cas (30, 73).

Pour GADENNE, les critères d'opérabilité sont les mêmes que pour les adénocarcinomes du sein chez la femme : tumeur classée T1, T2, T3, inférieure à 7 cm, N0 ou N1, Pev0, sans adhérence au pectoral.

— Les différents traitements chirurgicaux et leurs inconvénients :

* Mastectomie radicale définie par HALSTEDT : Elle consiste en l'ablation du sein, des muscles pectoraux (petit et grand) et des ganglions axillaires. L'exérèse du pectoral peut être intéressante dans le cancer du sein masculin où la maladie est parfois localement avancée, de plus un curage mammaire interne peut être associé, facteur non négligeable chez l'homme compte tenu de la localisation presque toujours centrale de la tumeur. Par contre, cette technique est très agressive et souvent invalidante limitant les mouvements du bras et de l'épaule.

* Mastectomie radicale modifiée type PATEY : Elle comporte l'ablation du sein et des ganglions axillaires mais les muscles pectoraux sont préservés. Aucun renseignement n'est obtenu sur l'envahissement éventuel des ganglions mammaires internes et du grand pectoral, mais un curage axillaire est effectué et cette technique est beaucoup moins délabrante. C'est la méthode la plus fréquemment utilisée dans le cancer du sein chez la femme.

* Mastectomie simple : Le sein est enlevé dans sa totalité, les ganglions axillaires et les muscles pectoraux sont conservés. Le plus souvent associée à une radiothérapie postopératoire, l'absence de curage axillaire est un inconvénient dans

cette maladie où l'envahissement ganglionnaire est, comme nous le verrons plus loin, le principal facteur de pronostic.

* Tumorectomie : Seule la tumeur est enlevée. Ce mode de traitement, conservateur par excellence, ne trouve guère sa justification chez l'homme en raison de la moindre valeur symbolique du sein chez ce dernier et du faible volume de la glande.

— Evolution du type de chirurgie :

Quelques auteurs ont comparé les différentes méthodes de traitement chirurgical suivant les périodes de leur étude. Ils constatent une augmentation de l'utilisation des techniques conservatrices (mastectomie simple pour certains, type PATEY pour d'autres) au détriment de la chirurgie radicale. Ainsi, RIBEIRO en 1985 (73), compare l'emploi de la mastectomie radicale (91 patients) et la mastectomie simple associée à une radiothérapie postopératoire (93 patients).

TABLEAU XXXI : Traitements suivant les différentes périodes dans l'étude de RIBEIRO (73) :

PERIODES	MASTECTOMIE RADICALE	MASTECTOMIE SIMPLE + RADIOTHERAPIE
1941-1951	24 patients	5 patients
1952-1961	35 patients	12 patients
1962-1971	17 patients	23 patients
1972-1983	15 patients	53 patients

On remarque une nette augmentation de la réalisation des mastectomies simples suivies de radiothérapie à partir de 1960.

Plus récemment, CIATTO (1990) compare les proportions de mastectomie radicale et mastectomie type PATEY dans une population de 142 patients traités de 1955 à 1989, retrouvant une prédominance de mastectomie type PATEY à partir de 1970 (16).

TABLEAU XXXII : Type de chirurgie dans les différentes périodes dans l'étude de CIATTO (16).

PERIODE	MASTECTOMIE RADICALE	MASTECTOMIE TYPE PATEY
1955-1969	64%	32%
1970-1979	37%	55%
1980-1989	37%	61%

La plupart des auteurs n'ont retrouvé aucune amélioration significative de la survie selon le traitement chirurgical utilisé. Ainsi, RAMANTANIS, en 1980 note les taux de survie à 5 ans pour les différents traitements (72) :

- Mastectomie radicale : 42,9%
- Mastectomie simple : 40,7%
- Tumorectomie : 35%

Le taux de survie est peu différent entre mastectomie radicale et mastectomie type PATEY.

De même, plusieurs études récentes confirment l'absence de différence significative de la survie avec l'un ou l'autre de ces deux traitements (5, 26, 50, 58, 67). Ainsi, pour certains, la mastectomie radicale modifiée type PATEY est le traitement chirurgical de choix dans les cancers du sein chez l'homme, car comportant un curage axillaire, peu invalidante et aussi efficace que la mastectomie radicale (5, 26, 28). Cependant, la mastectomie radicale peut être envisagée en cas d'atteinte évidente du muscle pectoral (58).

HULTBORN, bien que concluant à l'absence d'amélioration de la survie en fonction du traitement chirurgical, signale que 10% des cas traités par mastectomie type PATEY et trouvés N-, ont présenté une récurrence ganglionnaire axillaire alors qu'aucune récurrence ganglionnaire n'était notée dans le groupe des mastectomies radicales (50).

Quant à la mastectomie simple, certains la considèrent comme un traitement possible associée à une radiothérapie surtout chez les sujets de plus de 65 ans car moins traumatisante et avec peu de complications postopératoires (39, 92). Les résultats de la survie obtenue par rapport à la mastectomie radicale ne montrent pas de différence significative. Cependant, l'inconvénient majeur de ce traitement est l'absence de curage axillaire. En effet, ce dernier est essentiel dans la prise en charge du cancer du sein

masculin, l'évaluation clinique de l'envahissement ganglionnaire étant imprécise. Dans la série de HULTBORN, la mastectomie simple est associée à un plus haut risque de récurrence axillaire (50).

Dans notre étude, les 17 patients classés M0 ont pu être opérés d'emblée. Aucune mastectomie radicale n'a été réalisée, dans 76,5% des cas, le geste chirurgical a consisté en une mastectomie de type PATEY. Une tumorectomie a été effectuée chez 4 patients, dans un cas en partie pour une raison esthétique, le patient souhaitant conserver ses mamelons

La mastectomie type PATEY semble donc le meilleur choix, la mastectomie radicale, beaucoup plus délabrante n'ayant pas fait ses preuves en matière de gain de survie. Cependant l'intervention de HALSTEDT a "survécu" plus longtemps chez l'homme que chez la femme, et elle a encore des partisans de nos jours (20, 84, 86).

2- LES GREFFES CUTANÉES :

A propos de la mastectomie radicale, HAAGENSEN écrit en 1971 : "Si le chirurgien sacrifie la peau de façon suffisamment large chez l'homme, il ne peut sans doute pas refermer la plaie sans utiliser une greffe cutanée. La grande majorité des hommes opérés d'un cancer du sein n'ont pas eu de greffes cutanées et la récurrence locale a été très fréquente" (4). Ainsi, les exérèses radicales, surtout des cancers localement avancés, imposent la réalisation de greffes cutanées mais aucune différence n'a été retrouvée dans la fréquence de la récurrence locale ou le taux de survie entre patients greffés ou non (23, 28).

Par contre, dans la série de GREENING (39), sur 15 patients traités par mastectomie radicale, 8 greffes cutanées ont été réalisées. 6 des 15 patients ont présenté une récurrence locale, mais 2 d'entre eux seulement avaient bénéficié d'une greffe cutanée. Aucune récurrence locale n'est survenue chez les 6 autres greffés.

Actuellement, l'intervention de PATEY tendant à supplanter la mastectomie radicale, ces greffes n'ont quasiment plus lieu d'être. Elles peuvent être nécessaires lors de l'exérèse d'une tumeur volumineuse associée à une infiltration locale avancée.

Dans notre étude, un patient ayant présenté des récurrences loco-régionales à répétition, a dû bénéficier d'un lambeau cutané (à partir du muscle grand dorsal) lors d'une ultime récurrence pariétale massive.

3- RADIOTHERAPIE.

L'utilisation des hautes et très hautes énergies a considérablement amélioré les possibilités de traitement locorégional des cancers infiltrants du sein non seulement chez la femme mais aussi chez l'homme. C'est le traitement adjuvant le plus souvent employé en association avec la chirurgie (en préopératoire et surtout en postopératoire). Elle peut être également exclusive en cas de tumeur inopérable.

— Modalités de la radiothérapie chez l'homme.

Elles sont identiques à celles utilisées chez la femme :

* Au niveau de la glande , les doses délivrées sont de 45 à 55 Gy étalées sur 35 à 42 jours à raison de 5 séances par semaine. L'irradiation est le plus souvent réalisée par les rayons gamma du Cobalt

Un surdosage de 10 à 25 Gy peut être nécessaire sur la cicatrice, en cas d'exérèse macroscopiquement incomplète ou pour réduire le volume tumoral d'une tumeur non opérable. Elle sera réalisée par les rayons gamma du Cobalt ou les électrons des accélérateurs de particules.

* Au niveau de la chaîne mammaire interne, il est habituellement délivré une dose de 45 Gy.

* Au niveau des creux axillaires et sus-claviculaires, il sera délivré 40 à 50 Gy.

— Indications.

Pour certains, les indications de la radiothérapie post-opératoire chez l'homme se limitent aux tumeurs associées à un haut risque de récurrence locale, c'est à dire avec envahissement ganglionnaire histologique ou avec une atteinte de la paroi thoracique (26, 33, 48, 65). Elle est délivrée alors à doses prophylactiques (45 à 55 Gy) au niveau de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires satellites (axillaire, sus-claviculaire et mammaire interne).

Cependant, elle devrait être envisagée plus systématiquement en raison de la localisation centrale presque constante de la tumeur mammaire chez l'homme. Le risque d'envahissement des ganglions mammaires internes est alors plus grand. En effet, en cas de ganglions axillaires envahis à l'histologie, les ganglions mammaires internes sont atteints chez 25 à 50% des hommes ayant une lésion centrale ou interne. Lorsque les tumeurs sont N-, il existerait un envahissement des ganglions mammaires internes dans

10 à 15% des cas. De plus, les ganglions mammaires internes doivent atteindre 2 cm de diamètre avant d'être visibles sur une radiographie thoracique.

FALSAFI remarque que la mastectomie radicale suivie de radiothérapie donne la survie la plus importante à 5 et 10 ans quand les ganglions lymphatiques sont indemnes (33).

TABLEAU XXXIII : Survie à 5 et 10 ans en fonction du traitement appliqué dans l'étude de FALSAFI (33).

TRAITEMENT	NBRE DE PATIENTS	SURVIE à 5 ans en %	SURVIE à 10 ans en %
MR + RT N-	8	62,5%	37,5%
MR seule N-	9	55,5%	22,2%
MR + RT N+	15	40%	0
MR seule N+	9	33,3%	0
RT seule	4	25%	0
TOTAL	45	43%	12%

On constate que l'association de la radiothérapie améliore la survie à 5 ans, qu'il y ait envahissement ganglionnaire ou non et la survie à 10 ans uniquement pour les cas N-. Les 4 cas traités par radiothérapie seule étaient inopérables.

ERLICHMAN, en 1984 ne retrouve aucune différence significative dans la survie comparée de 28 patients traités par chirurgie seule et 57 patients traités par chirurgie et radiothérapie. Cependant, le taux d'absence de récurrence locale ("total relapse-free") est meilleur (de façon statistiquement significative) chez ces derniers (30).

DIGENIS ne note aucune amélioration du contrôle local et de la survie totale des patients porteurs de tumeurs classées stade II par l'association d'une radiothérapie postopératoire. Par contre, cette dernière permet une amélioration de l'intervalle libre de maladie et de la survie globale des patients notés stade III, mais de manière non significative statistiquement (car seulement 9 cas de stade III au total) (26).

Une amélioration de la médiane de survie a été notée chez les patients irradiés dans des petites séries (7, 93).

APPELQVIST a comparé les taux de survie de ses patients avec et sans envahissement ganglionnaire histologique avec ceux obtenus par HELLER (46). Il attribue la survie nettement plus longue de son groupe N+ à l'association d'une radiothérapie pré ou post-opératoire avec irradiation des aires axillaires dans 93% des cas alors que l'emploi de la radiothérapie n'est pas noté dans l'étude de HELLER. Il conclue ainsi que la radiothérapie postopératoire est plus importante chez l'homme que chez la femme dans le traitement des cancers du sein (4).

RISSANEN explique également le faible taux de récurrence locale (7,5% par rapport aux 25,9% dans l'étude de SACHS) retrouvé dans son étude par l'emploi de l'association chirurgie-radiothérapie chez tous les patients opérables (77).

- Parmi nos 17 patients M0, 16 ont eu une association chirurgie-radiothérapie. Le seul patient non irradié était N-. Il n'a pas développé de récurrence locale ni à distance.

- La radiothérapie n'a été utilisée comme traitement exclusif que dans quelques cas éparés. Elle est indiquée en cas de tumeur inopérable, les critères d'inopérabilité étant les suivants : contre-indication de terrain, poussée évolutive ou cancer inflammatoire, adénopathie sus-claviculaire ou creux axillaire pris en masse (15).

Par ailleurs, elle est employée dans les récurrences loco-régionales et dans les formes métastatiques osseuses notamment à visée antalgique.

Quelques idées peuvent être retenues malgré les résultats parfois contradictoires des différents auteurs :

- La radiothérapie post-opératoire classique diminue l'incidence des récurrences locales, et augmente l'intervalle libre.
- La radiothérapie semble améliorer globalement la survie des malades, mais pas de manière statistiquement significative.
- Les indications et les modalités de la radiothérapie en fonction de la localisation de la tumeur et de l'atteinte ganglionnaire ne sont pas unanimement admises.

B- Traitement général.

Le traitement de première intention du cancer du sein masculin s'est pendant longtemps limité à l'association chirurgie- radiothérapie. En fait, la maladie est si rare qu'aucun essai thérapeutique ne peut être réalisé de façon correcte d'autant plus que ce traitement n'est jamais centralisé. Ainsi, il est rare que les équipes amenées à prendre en charge de tels patients aient une longue expérience de son traitement.

Il est donc logique que devant ce peu de pratique, le traitement de ce cancer chez l'homme soit calqué sur celui, beaucoup plus étudié de cette même affection chez la femme .

1- CHIMIOTHERAPIE.

— La chimiothérapie adjuvante pourrait être un moyen d'améliorer le pronostic globalement mauvais, du cancer du sein de l'homme (surtout N+). Cependant, le concept relativement récent de la chimiothérapie adjuvante en cancérologie est encore très peu documentée en matière de cancer du sein chez l'homme (22). Le plus souvent, elle est utilisée en association avec le traitement radio-chirurgical.

CIATTO constate que, depuis 1980, 25 de ses patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante, la plupart d'entre eux ayant un envahissement ganglionnaire histologique. Aucun impact sur la survie de ces patients n'a été retrouvé par l'auteur(16). Cette constatation (en contradiction avec les bons résultats de la chimiothérapie adjuvante obtenus chez les femmes) mérite confirmation par de plus amples études.

Dans notre étude, 4 patients ont eu une chimiothérapie initiale associée à un traitement radiochirurgical. Les molécules utilisées sont, comme chez la femme, l'ENDOXAN, le METHOTREXATE, le 5 FU, l'ADRIPLASTINE, la FARMORUBICINE, L'ONCOVIN. La moitié des patients ont récidivé mais compte tenu du petit nombre de cas, aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante.

L'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez l'homme est donc trop récente pour que l'on puisse juger de son efficacité en toute objectivité. Devant les résultats positifs obtenus chez la femme, cette voie mérite d'être mieux explorée chez l'homme.

— La chimiothérapie dans les formes disséminées n'a été utilisée que ponctuellement et le plus souvent sur des tumeurs très avancées et échappant aux autres thérapeutiques. Elle repose, là aussi, sur les mêmes protocoles que ceux employés chez la femme. YAP, en 1980, réalisant 29 essais chimiothérapiques chez 18 patients porteur de cancers du sein métastasés, obtient un taux de réponse globale de 44% (22). RIBEIRO note une réponse à la chimiothérapie chez 8 patients sur 18. Il conclut qu'en raison de ses effets secondaires et de l'âge souvent élevé des patients, la chimiothérapie ne devrait être réservée qu'aux échecs de l'hormonothérapie, traitement de première intention (73).

2- HORMONOTHERAPIE.

L'utilisation de l'hormonothérapie adjuvante chez l'homme repose sur :

- Les résultats prometteurs du traitement hormonal chez la femme.
- Surtout la découverte d'une forte positivité des récepteurs hormonaux chez l'homme confirmant l'hormono-dépendance du cancer du sein masculin.

Exceptionnellement, une hormonothérapie suppressive par castration bilatérale a suivi l'association radiochirurgicale (50, 91). Dans notre étude, un patient a été traité par mastectomie, pulpectomie bilatérale puis radiothérapie, avec un bon résultat (toujours vivant sans rechute après 10 ans) .

— Le traitement hormonal médical adjuvant est basé essentiellement sur les antiestrogènes, notamment le TAMOXIFENE. Ce dernier est caractérisé par sa facilité d'administration et la rareté de ses effets secondaires.

RIBEIRO constate que l'évolution des hommes ayant une maladie stade II et III est plus péjorative que celle des femmes équivalentes, alors que la survie corrigée est identique pour le stade I (73). A partir de 1976, l'auteur a donc instauré un traitement adjuvant par TAMOXIFENE chez tous les patients avec un stade II (N+) ou stade III limité au sein (T3a). Le traitement est débuté après l'association chirurgie-radiothérapie,

pour une durée de 1 an avec une dose quotidienne de 20 mg. Les récepteurs hormonaux se sont révélés positifs dans 7 cas sur 8 dosages réalisés. La survie corrigée à 5 ans (55%) des 23 patients ainsi traités avoisine alors celle de la population féminine équivalente. Elle est de 28% seulement chez les patients stade II et III n'ayant pas reçu d'hormonothérapie adjuvante. Une mise à jour de ces travaux a été publiée en mai 1992. 39 patients traités sont évaluables à ce jour. Une amélioration de la survie statistiquement significative est toujours notée chez les patients traités par TAMOXIFENE. Le taux de survie actuarielle est passé de 44% dans les contrôles historiques (1942-1975) à 61% . La survie sans rechute est également meilleure (56% par rapport à 25%) (76).

Dans une série récente, 2 patients ont reçu du TAMOXIFENE comme traitement adjuvant. Ils sont tous deux en vie sans récurrence 4 et 5 ans après le traitement chirurgical initial (26).

Toutefois, le nombre de cas traités par TAMOXIFENE adjuvant est jusqu'ici très faible. Le TAMOXIFENE, malgré cela, va probablement devenir le traitement adjuvant de 1ère ligne du cancer du sein masculin en cas de positivité des récepteurs hormonaux.

Dans notre étude, 2 patients ont été traités par NOLVADEX en première intention. Malheureusement, l'absence de recul significatif ne nous permet pas de juger de l'efficacité à long terme de ce traitement.

— L'hormonothérapie chirurgicale puis médicale a tout d'abord fait ses preuves dans les formes disséminées des cancers du sein masculin. Une haute proportion de cancers du sein disséminés semble en effet sensibles aux variations hormonales (28).

* Hormonothérapie chirurgicale (suppressive) :

A la suite de l'effet salutaire de la castration démontré par FARROW et ADDAIR en 1942 (34), l'orchidectomie était devenue le traitement de première intention des cancers du sein métastasés chez l'homme. La technique est simple, associée à une faible morbidité mais limitée par le refus fréquent du patient. CRICLOW, dans une analyse collective de 271 patients suivis de 1959 à 1987 retrouve un taux moyen de réponse de 55% (22). Cette technique est tombée en désuétude depuis 1982 à la suite de l'apparition de traitements hormonaux aussi efficaces mais moins "traumatisants".

De même, la surrénalectomie bilatérale (toujours après orchidectomie) bien que donnant un taux de réponse de 74% parmi 38 cas est remplacée actuellement par la surrénalectomie chimique (22).

L'hypophysectomie a été peu utilisée et avec des résultats variables et est également abandonnée de nos jours (54, 64, 91).

* Hormonothérapie médicale (additive). Différents traitements hormonaux ont été tentés.

- Le TAMOXIFENE, chef de file des antiestrogènes a, depuis quelques années (1978), fait son entrée dans le traitement du cancer avancé du sein masculin. Très employé dans le traitement du cancer du sein chez la femme, il a peu d'effets secondaires. Il agit par fixation aux récepteurs estrogéniques, bloquant ainsi la capture des estrogènes par les tissus cibles. En 1980, PATTERSON publie la première étude multicentrique portant sur 31 cas traités par 20 à 40 mg de TAMOXIFENE.(70) Il obtient une réponse objective dans 48% des cas avec une durée moyenne de réponse de 9 mois avec une efficacité au niveau des différentes localisations métastatiques (parties molles, os, poumons, foie).

En 1990, l'analyse de 73 cas (14 publications) montre un taux de réponse des cancers du sein masculin métastatiques égal à 48% (22). Il ne semble pas exister de résistance croisée entre traitement par TAMOXIFENE et orchidectomie (53).

- Les progestatifs : PANUTTI note 5 rémissions objectives sur 6 patients traités par acétate de médroxy-progestérone à haute dose (69). Leur action repose sur un effet anti-tumoral, par freination de la prolifération cellulaire, et un effet général antiestrogénique. Notre étude comporte un exemple de réponse positive aux progestatifs. Un de nos patients, lors d'une deuxième récurrence (métastases pulmonaires et récurrence locale), était encore en rémission complète 6 ans après l'instauration d'un traitement par PRODASONE.

- Les estrogènes (Diéthylstilbestrol) : Ils sont actuellement délaissés devant leur faible efficacité (limitée aux localisations osseuses et des parties molles) (75, 91), le risque d'aggravation de la maladie et leurs effets secondaires importants.

- Les anti-androgènes : Basée sur la stimulation possible de la croissance tumorale par les androgènes et donc l'effet bénéfique éventuel de leur

élimination, l'utilisation de l'acétate de cyprotérone est récente et encore peu documentée. Sur 10 cas, LOPEZ obtient 7 rémissions objectives de durée moyenne de 8 mois et 3 stabilisations de la maladie (61).

- Les analogues de la LH-RH : Déjà utilisés dans le traitement du cancer de la prostate et plus récemment du cancer du sein chez la femme, ils induisent une castration chimique. Des résultats encourageants ont été obtenus avec l'association BUSERELIN-FLUTAMIDE (27) mais des études complémentaires sont nécessaires.

- L'aminoglutéthimide (ORIMETENE) : Il réalise une surrénalectomie chimique et doit être associé à de l'hydrocortisone. Il inhibe la synthèse des stéroïdes surrénaliens et la transformation périphérique des androgènes en estrogènes. La seule étude réalisée à notre connaissance chez l'homme conclut à une efficacité de cette molécule mais seulement après orchidectomie. En effet, l'ORIMETENE à lui seul, n'abaisserait pas suffisamment les taux d'estrone et d'estradiol (45).

Le DFI (Disease-free interval) est un facteur pronostique important de la réponse au traitement hormonal après récurrence. Avec un DFI supérieur à 12 mois, le taux de réponse à l'hormonothérapie est de 59% par rapport à 9% quand le DFI est inférieur à 12 mois (53).

Le TAMOXIFENE est donc le traitement de premier choix dans les formes disséminées du cancer du sein masculin. D'autres molécules sont à l'étude (analogues de la LH - RH, anti-androgènes).

En conclusion :

Le traitement de première intention du cancer du sein chez l'homme repose donc sur :

- La chirurgie, chaque fois que cela s'avère possible : Elle consiste le plus souvent, en une mastectomie type PATEY.
- Une radiothérapie post-opératoire de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires satellites, surtout s'il existe une atteinte ganglionnaire histologique et/ou si la tumeur est centrale ou interne.
- Une hormonothérapie adjuvante si les récepteurs hormonaux sont positifs.
- Ou une chimiothérapie adjuvante en cas de récepteurs hormonaux négatifs.

VII - EVOLUTION.

A- Récidives.

1- FREQUENCE.

La rechute concerne plus de la moitié des patients tous stades confondus, nous verrons les facteurs pronostiques qui influencent la fréquence des récurrences.

TABLEAU XXXIV : Fréquence des récurrences dans quelques études.

AUTEUR	ERLICHMAN (30)	YAP (96)	AXELSSON (5)	CHU Lim.
NBRE DE CAS	89 cas	84 cas	31 cas	16 cas
TAUX DE RECURRENCE	51,7%	57%	51,6%	43,7%

2- INTERVALLE LIBRE.

RIBEIRO estime que, le plus souvent, les récurrences locales surviennent dans les 3 ans suivant la chirurgie, quel que soit le traitement chirurgical (73). HULTBORN et SPENCE retrouvent un intervalle libre moyen avant récurrence locale de 30 et 31 mois avec une médiane de 20 et 18 mois (50, 88). Dans notre étude, 3 patients ont présenté une récurrence loco-régionale, 2 d'entre eux avant 3 ans. L'intervalle libre moyen est de 32 mois.

Le délai moyen entre le diagnostic initial et la survenue de métastases varie de 36 à 39 mois avec une médiane de 31 mois (50, 88). Dans la série de HULTBORN, 90% des patients ayant présenté une récurrence locorégionale ont développé des métastases au bout d'un an (50). L'intervalle libre moyen dans notre étude est de 37 mois.

3- LOCALISATION.

Dans une série de 81 cas, 49% des patients ont présenté une récurrence locorégionale (88). Elle est située le plus souvent sur la paroi thoracique (57,5%) et au niveau des aires ganglionnaires axillaires homolatérales (22,5%).

Dans notre série, un patient a présenté de multiples récurrences étendues au niveau thoracique antérieur. On note par ailleurs une récurrence axillaire et un nodule cutané apparu sur la cicatrice de tumorectomie.

Les métastases à distance atteignent en premier lieu les os, le poumon et quelquefois la peau (39% dans la série d'ERLICHMAN). Dans notre étude, l'atteinte osseuse est prédominante et toujours inaugurale du processus métastatique.

TABEAU XXXV : Principales localisations métastatiques.

SITE	ERLICHMAN (30)	YAP (96)	SPENCE (88)	CHU Lim.
Nombre de cas	46	76	45	6
Os	59%	41%	33%	83%
Poumon	30,5%	41%	17%	50%
Plèvre	15%	20%		33%
Foie	0	18%	4%	
Peau	39%			33%
Cerveau	6,5%	7%	1%	

4- SURVIE AVEC RECIDIVE.

ERLICHMAN retrouve une survie actuarielle à 5 ans de 44% après récurrence locorégionale ou à distance (30). La survie médiane selon la localisation de la rechute a été notée par APPELQVIST (4):

- Récurrence locale : 7 ans et 4 mois.
- Récurrence régionale : 3 ans et 3 mois.
- Métastases : 10 mois.
- Toutes localisations confondues : 2 ans et 5 mois.

La survie à 5 ans après récurrence est de 67% dans notre série. Ce taux ne peut être significatif puisqu'il est calculé sur 6 patients seulement.

B- Pronostic.

1- SURVIE.

Le pronostic du cancer du sein chez l'homme a longtemps été considéré comme sombre, en particulier beaucoup plus mauvais que chez la femme. WAINWRIGHT (95), au terme de sa revue collective en 1927, rapporte un taux catastrophique de survie brute à 5 ans de 19%. Au fil des années, des taux légèrement plus élevés (de 20 à 30%) ont été retrouvés mais toujours plus faibles que ceux notés chez la femme.

En fait, une comparaison du pronostic entre l'homme et la femme n'est possible que si deux facteurs essentiels sont pris en compte :

- Les décès par maladie intercurrente sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme au même âge
- Le cancer du sein survient à un âge plus avancé chez l'homme que chez la femme.

Afin de pallier à ces biais, on calcule le plus souvent les taux de survie relative ou de survie corrigée. Ce dernier exclut les décès par maladie intercurrente. La survie relative quant à elle ne tient compte que des décès par cancer par référence à la population générale. Les taux de survie ainsi corrigés sont à peu près identiques chez l'homme et chez la femme comme en témoignent les résultats suivants publiés par BRUNET (11):

**TABLEAU XXXVI : Taux de survie relative
chez l'homme et chez la femme.(11).**

SURVIE	1 an	3 ans	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans
HOMMES	80,3%	58,8%	49%	37,5%	32,7%	43,8%
FEMMES	85,1%	57,5%	44,6%	33%	31,3%	38,1%

On constate que le taux de guérison est d'environ 30% chez l'homme comme chez la femme. Il n'y a pas de différence entre les deux sexes dans la survie du cancer du sein sur une période de 20 ans (11). ADAMI retrouve également des courbes de survie semblables chez l'homme et la femme (2). Pour l'un et l'autre, il persiste un excès du taux de mortalité par cancer du sein 10 et 15 ans après le diagnostic.

Le tableau suivant résume les différents taux de survie brute et corrigée ou relative publiés dans la littérature :

TABLEAU XXXVII : Taux de survie dans plusieurs études.

AUTEURS	NBRE DE CAS	SURVIE à 5 ans		SURVIE à 10 ans	
		Brute	Relative	Brute	Relative
Adami (2)	406	50%	*66%	29%	*52%
Ribeiro (73)	301	44%	52%	23%	38%
Brunet (10)	293	39,2%	*49%	23,7%	*37,5%
Scheike (84)	249	36%	*46%	17%	*29%
Hultborn (50)	166	50,6%	*65,4%	29,5%	*51,1%
Yap (96)	84	42%	53%	19,5%	30%
Spence (88)	81	38%	52%	17%	29%
Axelsson (5)	34	38,7%	54,5%	22,5%	36,8%
Appelqvist (4)	29	44%	65%	32%	47%

* : taux de survie relative, les autres taux étant les taux de survie corrigée.

Le taux de survie relative varie donc selon les études, de 46% à 66% à 5 ans et de 37 à 52% à 52% à 10 ans. Le taux de survie corrigée est peu différent variant de 52 à 65% et de 29 à 47%.

Le taux de guérison et la survie actuarielle sont identiques chez l'homme et la femme, tous stades confondus.

2- FACTEURS PRONOSTIQUES.

Le pronostic du cancer du sein masculin dépend d'une grande variété de facteurs, cliniques et histologiques.

a- Envahissement ganglionnaire histologique.

La présence de métastases axillaires à l'examen histologique est le facteur pronostic le plus important. Son rôle est évident si l'on compare les taux de survie à 5 et 10 ans en fonction de l'atteinte ganglionnaire, obtenus par CRICHLOW à partir de 6 séries (22). :

**TABLEAU XXXVIII : Survie à 5 et 10 ans
selon l'envahissement ganglionnaire.**

STATUT N	SURVIE à 5 ans	SURVIE à 10 ans
N-	77%	65%
N+	46%	14%

Ainsi, l'envahissement ganglionnaire histologique du cancer du sein chez l'homme, affecte beaucoup plus la survie à 5 et 10 ans que chez la femme.

HELLER a comparé ses 97 cas de cancers du sein masculin avec une série de 304 femmes porteuses de cancer du sein et en particulier, leur taux de survie en fonction de l'atteinte ganglionnaire (46) :

**TABLEAU XXXIX : Survie chez l'homme
et chez la femme selon N.**

STATUT N	SURVIE à 5 ans		SURVIE à 10 ans	
	Homme	Femme	Homme	Femme
N-	90%	86%	79%	71%
N+	59%	59%	11%	43%

Pour HELLER, l'envahissement ganglionnaire affecte donc essentiellement la survie à 10 ans de l'homme (46).

L'intervalle libre médian et la survie médiane sont nettement différents selon le statut ganglionnaire.

TABEAU XL : Intervalle libre (IL) médian et survie médiane selon N.

STATUT N	IL MEDIAN	SURVIE MEDIANE
N-	97,8 mois	109,2 mois
N+	21 mois	44,6 mois
N1b	12,4 mois	17 mois

IL : Intervalle libre.

Le rôle prépondérant de l'atteinte ganglionnaire dans le pronostic du cancer du sein chez l'homme est admis par tous les auteurs (4, 24, 30, 50, 96), à tel point que HULTBORN (50) déclare :

"Le pronostic d'un patient avec une tumeur de grade histologique de malignité élevée qui n'a pas produit de métastases ganglionnaires axillaires est probablement meilleur que celui d'un patient avec une tumeur de plus faible malignité qui a produit des métastases ganglionnaires axillaires".

b- Taille de la tumeur.

C'est un facteur pronostique reconnu par la plupart des auteurs (4, 24, 30, 50, 65, 67, 84, 96). La taille critique au delà de laquelle le pronostic chuterait de façon significative varie quelque peu selon les études :

- ERLICHMAN et YAP notent une nette diminution des taux de survie à 5 ans des tumeurs de plus de 5 cm comparés à ceux des tumeurs inférieures à 2 cm (respectivement de 70% à 11% et de 53% à 27%). De même, l'intervalle libre et la survie moyenne sont significativement plus courts dans le premier cas. Par contre, aucune différence statistiquement significative n'existe entre les petites tumeurs et celles de taille intermédiaire (30, 94).

- Pour OURIEL, le seuil critique serait une taille de 3 cm avec un taux de survie à 10 ans passant de 54% (<3 cm) à 30% (>3 cm) (67).

c- Grade histologique.

Une corrélation entre grade SBR et pronostic a été décrite chez la femme par BLOOM ET RICHARDSON et retrouvée chez l'homme par VISFELDT.(94) Ce dernier constate une baisse significative du taux de survie à 5 ans d'une part entre les tumeurs SBRI (58%) et SBR II (37%) et d'autre part entre les tumeurs SBR II et SBR III (5%). La corrélation est encore plus prononcée si on étudie la mortalité par cancer du sein :

**TABLEAU XLI : Grade SBR et décès
par cancer du sein à 5 ans (94).**

GRADE SBR	NBRE DE CAS	DECES PAR CANCER à 5 ans
I	23	13%
II	48	54%
III	17	94%

CUNHA, dans une étude récente sur les facteurs pronostiques ne retrouve pas de relation entre grade SBR et survie à 5 ans. Cependant, tous les cas de sa série sont classés SBR I ou II (24).

d- Récepteurs hormonaux.

La présence des récepteurs hormonaux est un facteur pronostique récent mais prometteur, l'hormonosensibilité offrant une arme thérapeutique supplémentaire.

e- Délai du diagnostic.

Le délai entre premier symptôme et diagnostic a été inversement corrélé à la survie.

ROBISON note que les patients vus à des stades favorables cliniquement ont un délai moyen de 10 mois alors que les patients avec des maladies localement ou régionalement avancées ont un délai moyen de 18 mois (78).

De même, APPELQVIST a calculé le taux de survie à 10 ans de ses 29 patients en fonction du délai du diagnostic (4):

- Moins de 3 mois : 100% .
- De 4 à 11 mois : 50% .
- Plus de 1 an : 25%.

En fait, un délai plus long est souvent associé à un stade clinique plus avancé mais pour HELLER, c'est un facteur pronostic imprécis. Le pronostic peut être mauvais pour une tumeur de croissance rapide malgré un délai court et inversement (46).

f- Localisation.

HELLER attribue le faible taux de survie à 10 ans des patients classés stade II dans son étude à la localisation centrale fréquente de la tumeur(46). Cette situation centrale conduit à une fréquence plus élevée d'envahissement des ganglions mammaires internes, de mauvais pronostic (46).

g- Ulcération cutanée.

Certains auteurs considèrent l'existence d'une ulcération cutanée comme un facteur de pronostic défavorable (65, 96).

h- Autres facteurs étudiés.

— *Type histologique.*

Les carcinomes papillaires et les carcinomes in situ ont en général un pronostic plus favorable (65, 84, 93). La maladie de Paget aurait un plus mauvais pronostic chez l'homme que chez la femme (5).

— *Autres facteurs histologiques.*

Une corrélation entre le pronostic et d'autres paramètres histologiques a été recherchée par NORRIS (65) : Degré d'atypie nucléaire, degré d'infiltration lymphoplasmocytaire, contours et type tumoraux, histiocytose sinusale. Il n'existe aucune corrélation avec tous ces facteurs.

Plus récemment, CUNHA note une meilleure survie associée de façon non significative à un faible index mitotique. Par contre, le type de croissance tumorale n'influence pas le pronostic (24).

— Age :

Pour la plupart des auteurs, l'âge de survenue n'est pas un facteur pronostique (2,4, 73, 92).

Au total, le facteur pronostique prépondérant est l'envahissement ganglionnaire histologique. Les récepteurs hormonaux de dosage récent vont probablement avoir un rôle majeur dans les années à venir. Des facteurs cliniques (taille tumorale, délai du diagnostic, localisation, ulcération) et histologiques (SBR) semblent également intervenir dans le pronostic du cancer du sein chez l'homme.

CONCLUSION.

Le cancer du sein est une affection rare et donc mal connue. Son étiologie est encore obscure. Des facteurs essentiellement hormonaux et génétiques ont été incriminés mais leur rôle est loin d'être affirmé.

Certaines des caractéristiques énoncées dès 1927 par WAINWRIGHT sont encore de mise de nos jours : survenue plus tardive, localisation le plus souvent centrale, délai du diagnostic parfois long, atteinte ganglionnaire histologique aussi fréquente que chez la femme, répartition semblable des différents types histologiques en dehors du carcinome lobulaire exceptionnel chez l'homme.

Les examens paracliniques, d'utilisation récente peuvent être d'un grand intérêt, surtout dans le diagnostic différentiel avec les gynécomasties.

Le pronostic, qui était apparu mauvais à WAINWRIGHT, rejoint en fait celui de la femme lorsque l'on prend en compte la survie corrigée, et non pas la survie brute (moins bonne chez l'homme). Le facteur pronostique majeur est l'envahissement ganglionnaire histologique, plus péjoratif que chez la femme du fait de l'anatomie masculine.

Le traitement locorégional repose sur l'association radio-chirurgicale, l'utilisation d'un traitement adjuvant est très récente et peu étudiée.

Evoquée depuis de nombreuses années, l'hypothèse de l'hormonodépendance de ce cancer n'a pu être affirmée jusqu'à maintenant de façon significative par le dosage d'hormones plasmatiques. Toutefois, elle s'est récemment vue vérifiée par la découverte d'une forte positivité des récepteurs hormonaux, plus fréquents que chez la femme. Les nouvelles perspectives thérapeutiques ainsi ouvertes ont donné lieu à quelques essais d'hormonothérapie additive basés sur les antiestrogènes en premier lieu, puis les anti-androgènes et les analogues de la LH-RH avec des résultats prometteurs. L'intérêt de l'hormonothérapie en tant que traitement adjuvant du cancer du sein chez l'homme est probable mais trop peu d'études ont été réalisées à ce jour pour l'affirmer.

Le problème essentiel du cancer du sein chez l'homme est sa rareté empêchant la réalisation d'essais thérapeutiques corrects et conduisant à des attitudes thérapeutiques très hétéroclites et individuelles. Pour pallier à ce biais, la centralisation du traitement de ce cancer pourrait être intéressante.

Un progrès important peut être réalisé cependant par l'information des hommes qui, encore de nos jours, comme on l'a vu dans notre étude, sont ignorants de l'existence d'une telle pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ABBES M., NAMER M., FENICHEL P., ALFONSI J. P. : A propos de 32 cancers du sein chez l'homme. *Rev. franç. Gynéc.*, 1980, 75 (6) : 297-300.

- 2- ADAMI H. O., HOLMBERG L., MALKER B., RIES L. : Long-term survival in 406 males with breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1985, 52 : 99-103.

- 3- AJAYI D. O. S., OSEGBE D. N., ADEMILUYI S. A. : Carcinoma of the male breast in West Africans and review of world literature. *Cancer*, 1982, 50 : 1664-1667.

- 4- APPELQVIST P., SALMO M. : Prognosis in carcinoma of the male breast. *Acta Chir. Scand.*, 1982, 148 : 499-502.

- 5- AXELSSON J., ANDERSSON A. : Cancer of the male breast. *World J. Surg.*, 1983, 7 : 281-287.

- 6- BALLERINI P., RECCHIONE C., CAVALLERI A., MONETA R., SACCOZZI R., SECRETO G. : Hormones in male breast cancer. *Tumori*, 1990, 76 : 26-28.

- 7- BAVAFA S., REYES C. R., CHOUDHURY A. M. : Male breast carcinoma. An updated experience at a veterans administration hospital and review of the literature. *J. Surg. Oncol.*, 1983, 24 : 41-45.

- 8- BEZWODA W.R., HESDORFFER C., DANSEY R., DE MOOR N., DERMAN D., BROWDE S., LANGE M. : Breast cancer in men. Clinical features, hormone receptor status, and response to therapy. *Cancer*, 1987, 60 : 1337-1340.

9- BHAGAT P., KLINE T.S. : The male breast and malignant neoplasms. Diagnosis by aspiration biopsy cytology. *Cancer*, 1990, 65 : 2338-2341.

10- BRUNET M., HUCHER M., BOUTROS F., BERLIE J. : La distribution de l'âge des cancers du sein chez l'homme est-elle bimodale ? *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 1976, 24 : 405-413.

11- BRUNET M. , JANIN M. L., BERLIE J. : Le cancer du sein chez l'homme. *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6 (9) : 721-724.

12- CALABRESI E., DE GIULI G., BECCIOLINI A., GIANNOTTI P., LOMBARDI G. ,SERIO M. : Plasma estrogens and androgen in male breast cancer, *J. Steroid. Biochem.*, 1976, 7 : 605-609.

13- CASAGRANDE J. T., HANISCH R., PIKE M. C., ROSS R. K., BROWN J. B., HENDERSON B. E. : A case-control study of male breast cancer. *Cancer Research*, 1988, 48 : 1326-1330.

14- CHAUVEAU J. M. : Cancer du sein chez l'homme : A propos de 15 cas et revue de la littérature. *Thèse Méd*, 1986, Bordeaux II.

15- CHEVALIER B., BASTIT P., BASTIT Ph. : Le cancer du sein masculin. *Nouv. Presse Méd.*, 1981, 10 (11) : 901-904.

16- CIATTO S., IOSSA A., BONARDI R., PACINI P. : Male breast carcinoma : Review of a multicenter series of 150 cases. *Tumori*, 1990, 76 : 555-558.

17- COHEN R., SCHAUER P. K. : Male breast cancer following repeated fluoroscopy. *Am. J. Méd.*, 1984, 76 : 929-930.

18- COLEY G. M., KUEHN P. G. : Paget's disease of the male breast. *Am. J. Surg.*, 1972, 123 : 444-449.

19- CONTESSO G., DELARUE J. C., GUERINOT F., MAY-LEVIN F., BOHUON C.: Récepteurs aux estrogènes et aux progestogènes en pathologie mammaire chez l'homme. *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6 (22) : 1951-1953.

20- CORTESE A. F., CORNELL G. N. : Carcinoma of the male breast. *Ann. Surg.*, 1971, 173 (2) : 275-280.

21- CRICHLLOW R. W. : Carcinoma of the male breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1972, 134 : 1011-1019.

22- CRICHLLOW R. W. : Male breast cancer. *Surg. Clin. North. Am.*, 1990, 70 (5) : 1165-1177.

23- CRICHLLOW R. W., KAPLAN E. L., KEARNEY W. H. : Male mammary cancer : An analysis of 32 cases. *Ann. Surg.*, 1972, 175 (4) : 489-494.

24- CUNHA F., ANDRE S., SOARES J. : Morphology of male breast carcinoma in the evaluation of prognosis. *Path. Res. Pract.*, 1990, 186 : 745-750.

25- DEMETER J. G., WATERMAN N. G., VERDI G. D. : Familial male breast carcinoma. *Cancer*, 1990, 65 : 2342-2343.

26- DIGENIS A. G., ROSS C. B., MORRISON J. G., HOLCOMB III G. W., REYNOLDS V. H. : Carcinoma of the male breast : A review of 41 cases. *South. Med. J.*, 1990, 83 (10) : 1162-1167.

- 27- DOBERAUER C., NIEDERLE N., SCHMIDT C. G. : Advanced male breast cancer treatment with the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antiandrogen flutamide. *Cancer*, 1988, 62 : 474-478.
- 28- DONEGAN W. L., PEREZ-MERA C. M. : Carcinoma of the male breast. A 30-year of 28 cases. *Arch. Surg.*, 1973, 106 : 273-279.
- 29- EL GAZAYERLI M. M., ABDEL-AZIZ A. S. : On bilharziasis and male breast cancer in Egypt : A preliminary report and review of the literature. *Br. J. Cancer*, 1963, 17 : 566-571.
- 30- ERLICHMAN C., MURPHY K. C., ELHAKIM T. : Male breast cancer : A 13-year review of 89 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1984, 8 : 903-909.
- 31- EVERSON R. B., FRAUMENI J. F., WILSON R. E., LI F. P., FISHMAN J., STOUT D., NORRIS H. J. : Familial male breast cancer. *Lancet*, 1976, 1 : 9-12.
- 32- EVERSON R. B., LIPPMAN M. E., THOMPSON E. B., McGUIRE W. L., WITTLIFF J. L., DE SOMBRE E. R., JENSEN E. V., SINGHAKOWINTA A., BROOKS S. C., NEIFELD J. P. : Clinical correlations of steroid receptors and male breast cancer. *Cancer Research*, 1980, 40 : 991-997.
- 33- FALSAFI A. : Cancer du sein chez l'homme (114 observations). *Ann. Chir.*, 1977, 31 (11) : 957-960.
- 34- FARROW J; H., ADAIR F. E. : Effect of orchidectomy on skeletal metastases from cancer of the male breast. *Science*, 1942, 95 : 654.

- 35- FRIEDMAN M. A., HOFFMAN P. G., DANDOLOS E. M., LAGIOS M. D., JOHNSTON W. H., SIITERI P. K. : Estrogen receptors in male breast cancer : Clinical and pathologic correlations. *Cancer*, 1981, 47 : 134-137.
- 36- GADENNE C., CONTESSO G., TRAVAGLI J. P., ROUESSE J., FONTAINE F. : Tumeurs du sein chez l'homme : Etude anatomo-clinique. 73 observations. *Nouv. Presse Méd.*, 1982, 11 (31) : 2331-2334.
- 37- GOMBE-MBALAWA G., PARAISO D. I., GALIBA E. P. : Fréquence relative des cancers du sein chez l'homme à Brazzaville. *Bull. Cancer*, 1989, 76 : 1039-1040.
- 38- GOUZIEN P., BOURHIS T., BOYER B., GUENEC Y., BRETTE J-P, BELLET M. : Le cancer du sein chez l'homme. *Rev. Im. Méd.*, 1992, 4 : 141-147.
- 39- GREENING W. P., AICHROTH P. M. : Cancer of the male breast. *Br. J. Cancer*, 1965, 19 : 92-100.
- 40- GROS Ch., GAUTHERIE M., BOURJAT P., DALVIT G. : Complémentarité des méthodes physiques dans l'exploration de l'épithélioma mammaire chez l'homme. *Ann. Radiol.*, 1974, 17 (8) : 775-784.
- 41- GUENEAU S. : Cancer du sein chez l'homme : Approche hormonale à propos de 20 cas. *Thèse Méd.*, 1990, Aix-Marseille II, 90 Aix 2 0151.
- 42- GUILLAMET A. : Cancer du sein chez l'homme : A propos de 29 cas, étude de la survie et des facteurs pronostiques. *Thèse Méd.*, 1987, Rennes, 87 Ren 1 2153.
- 43- GUPTA N., COHEN J. L., ROSENBAUM C., RAAM S. : Estrogen receptors in male breast cancer. *Cancer*, 1980, 46 : 1781-1784.

- 44- GUPTA R. K., NARAN S., SIMPSON J. : The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of breast masses in males. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1988, 14 : 317-320.
- 45- HARRIS A. L., DOWSETT M., STUART-HARRIS R., SMITH I. E. : Role of aminoglutethimide in male breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1986, 54 : 657-660.
- 46- HELLER K. S., ROSEN P. P., SCHOTTENFELD D., ASHIKARI R., KINNE D. W. : Male breast cancer : A clinicopathologic study of 97 cases. *Ann. Surg.*, 1978, 188 (1) : 60-65.
- 47- HOWARD R. R., GROSJEAN W. A. : Bilateral mammary carcinoma in the male coincident with prolonged Stilbœstrol therapy. *Surgery*, 1949, 25 : 300-303.
- 48- HUDSON M. J. K., SMART C. J. : Carcinoma of the male breast. *Br. J. Surg.*, 1974, 61 : 440-444.
- 49- HULTBORN R., FRIBERG S., HULTBORN K. A. : Male breast carcinoma I. A study of the total material reported to the Swedish Cancer Registry 1958-1967 with respect to clinical and histopathologic parameters. *Acta Oncol.*, 1987, 26 (4) : 241-256.
- 50- HULTBORN R., FRIBERG S., HULTBORN K. A., PETERSON L. E., RAGNHULT I. : Male breast carcinoma II. A study of the total material reported to the Swedish Cancer Registry 1958-1967 with respect to treatment, prognostic factors and survival. *Acta Oncol.*, 1987, 26 (5) : 327-341.
- 51- JACKSON A. W., MULDAL S., OCKEY C. H., O'CONNOR P. J. : Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter syndrome. *Brit. Med. J.*, 1965, 1 : 223-225.

52- JUNG F., PREVOST P., SIBILLY A. : Le cancer du sein chez l'homme. *Journal Méd. Strasbourg*, 1982, 13(2) : 113-116.

53- KANTARJIAN H., YAP H. Y., HORTOBAGYI G., BUZDAR A., BLUMENSCHN G. : Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Arch. Intern. Med.*, 1983, 143 : 237-240.

54- KRAYBILL W. G., KAUFMAN R., KINNE D. : Treatment of advanced male breast cancer. *Cancer*, 1981, 47 : 2185-2189.

55- LANGLANDS A. O., MACLEAN N., KERR G. R. : Carcinoma of the male breast : Report of a series of 88 cas. *Clin. Radiol.*, 1976, 27 : 21-25.

56- LARAJA R. D., PAGNOZZI J. A., ROTHENBERG R. E., GEORGIOU J., SABATINI M. T., HIRSCHMAN R. J. : Carcinoma of the breast in three siblings. *Cancer*, 1985, 55 : 2709-2711.

57- LECLERCQ G., VERHEST A., DEBOEL M. C., VAN SCHOUBROECK F., MATTHEIEM W. H., HEUSON J. C. : Estrogen receptors in male breast cancer. *Biomedicine*, 1976, 25 : 327-330.

58- LEFOR A. T., NUMANN P. J. : Carcinoma of the breast in men. *N. Y. State J. Med.*, 1988, 88 : 293-296.

59- LENFANT-PEJOVIC M. H., MLIKA-CABANNE N., BOUCHARDY C., AUQUIER A. : Risk factors for male breast cancer: A franco-swiss case-control study. *Int. J. Cancer*, 1990, 45 : 661-665.

60- LI F. P., CORKERY J., VAWTER G., FINE W., SALLAN S. E. : Breast carcinoma after cancer therapy in childhood. *Cancer*, 1983, 51 : 521-523.

61- LOPEZ M. : Cyproterone acetate in the treatment of metastatic cancer of the male breast. *Cancer*, 1985, 55 : 2334-2336.

62- MABUCHI K., BROSS D. S., KESSLER I. : Risk factors for male breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, 74 : 371-375.

63- MORIMOTO T., KOMAKI K., YAMAKAWA T., TANAKA T., OOMINE Y., KONISHI Y., MORI T., MONDEN Y. : Cancer of the male breast. *J. Surg. Oncol.*, 1990, 44 : 180-184.

64- NEIFELD J. P., MEYSKENS F., TORMEY D. C., JAVADPOUR N. : The role of orchiectomy in the management of advanced male breast cancer. *Cancer*, 1976, 37 : 992-995.

65- NORRIS H. J., TAYLOR H. B. : Carcinoma of the male breast. *Cancer*, 1969, 2 : 1428-1435.

66- OLSSON H., RANSTAM J. : Head trauma and exposure to Prolactin-elevating drugs as risk factors for male breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1988, 80 : 679-683.

67- OURIEL K., LOTZE M. T., HINSHAW J. R. : Prognostic factors of carcinoma of the male breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1984, 159 : 373-376.

68- PANETTIÈRE F. J. : Cancer in the male breast. *Cancer*, 1974, 34 : 1324-1327.

- 69- PANUTTI F., MARTONI A., BUSUTTI L., GRAMELLINI M., PIANA E. : High-dose medroxyprogesterone acetate in advanced male breast cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 1982, 66 : 1763-1765.
- 70- PATTERSON J. S., BATTERSBY L. A., BACH B. K. : Use of tamoxifen in advanced male breast cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 1980, 64 : 801-804.
- 71- PEGORARO R. J., NIRMUL D., JOUBERT S. M. : Cytoplasmic and nuclear estrogen and progesterone receptors in male breast cancer. *Cancer Research*, 1982, 42 : 4812-4814.
- 72- RAMANTANIS G., BESBEAS S., GARAS J. G. : Breast cancer in the male : A report of 138 cases. *World J. Surg.*, 1980, 4 : 621-624.
- 73- RIBEIRO G. G. : Male breast carcinoma - A review of 301 cases from the Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester. *Br. J. Cancer*, 1985, 51 : 115-119.
- 74- RIBEIRO G. G. : Tamoxifen in the treatment of male breast carcinoma. *Clin. Radiol.* 1983, 34 : 625-628.
- 75- RIBEIRO G. G. : The results of diethylstilbestrol therapy for recurrent and metastatic carcinoma of the male breast. *Br. J. Cancer*, 1976, 33 : 465-467.
- 76- RIBEIRO G. G., SWINDELL R. : Adjuvant tamoxifen for male breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1992, 65 : 252.
- 77- RISSANEN P. M. : Cancer of the male breast. A report of 40 cases. *Radiol. Clin. Biol.*, 1968, 37 : 129-140.

78- ROBISON R., MONTAGUE E. D. : Treatment results in males with breast cancer. *Cancer*, 1982, 49 : 403-406.

79- ROSE D. P. : Endocrin epidemiology of male breast cancer (review). *Anticancer Research*, 1988, 8 : 845-850.

80- SANCHEZ A. G., VILLANUEVA A. G., REDONDO C. : Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome. A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. *Cancer*, 1986, 57 : 1181-1183.

81- SCHEIKE O., VISFELDT J., PETERSEN B. : Male breast cancer. 3. Breast carcinoma in association with the Klinefelter syndrome. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1973, 81 : 352-358.

82- SCHEIKE O., VISFELDT J. : Male breast cancer. 4. Gynecomastia in patients with breast cancer. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1973, 81 : 359-365.

83- SCHEIKE O. : Male breast cancer. 5. Clinical manifestations in 257 cases in Denmark. *Br. J. Cancer*, 1973, 28 : 552-561.

84- SCHEIKE O. : Male breast cancer. 6. Factors influencing prognosis. *Br. J. Cancer*, 1974, 30 : 261-270.

85- SEITZINGER J. W. : Carcinoma of the male breast. *New Jersey Medicine*, 1990, 87 (10) : 803-809.

86- SIERRA GARCIA A. : Consideraciones a proposito del cancer de mama masculino. A proposito de veinte casos estudiados. *An. R. Acad. Nac. med.* 1990, 107 (3) : 493-508.

87- SPATZ M. W. : Breast cancer in men. *Am. Fam. Physician*, 1988, 38 (1) : 187-189.

88- SPENCE R. A. J., MACKENZIE G., ANDERSON J. R., LYONS A. R., BELL M. : Long-term survival following cancer of the male breast in Northern Ireland. *Cancer*, 1985, 55 : 648-652.

89- SYMMERS W. St. C. : Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. *Brit. Med. J.*, 1968, 2 : 83-85.

90- THOMPSON D. K., LI F. P., CASSADY J. R. : Breast cancer in a man after radiation for metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer*, 1979, 44 : 2362-2365.

91- TREVES N. : The treatment of cancer, especially inoperable cancer, of the male breast by ablative surgery (orchiectomy, adrenalectomy and hypophysectomy) and hormone therapy (estrogens and corticosteroids). An analysis of 42 patients. *Cancer*, 1959, 12 : 820-832.

92- TREVES N., HOLLEB A. I. : Cancer of the male breast. A report of 146 cases. *Cancer*, 1955, 8 : 1239-1250.

93- VANDERBILT P. C., WARREN S. E. : Forty year experience with carcinoma of the male breast. *Surg. Gynécol. Obstet.*, 1971, 133 : 629-633.

94- VISFELDT J., SCHEIKE O. : Male breast cancer. 1. Histologic typing and grading of 187 danish cases. *Cancer*, 1974, 32 : 985-990.

95- WAINWRIGHT J. M. : Carcinoma of the male breast : Clinical and pathologic study. *Arch. Surg.*, 1927, 14 : 836-859.

96- YAP H. Y., TASHIMA C. K., BLUMENSCHN G. R., ECKLES N. E. : Male breast cancer : A natural history study. *Cancer*, 1979, 44 : 748-754.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
HISTORIQUE	13-14
RAPPELS SUR LA GLANDE MAMMAIRE MASCULINE	15-21
I- Embryologie	15-16
II- Anatomie	16-18
A- Constitution	16
B- Vascularisation	17
1- Vascularisation artérielle	17
2- Vascularisation veineuse	17
C- Lymphatiques	17-18
D- Innervation	18
III- Physiopathologie	18-21
A- Action des hormones stéroïdiennes	18-19
B- Action des hormones hypophysaires	19
C- Rappel sur le métabolisme des hormones sexuelles	19-21
1- Lieu de sécrétion	19
2- Anabolisme	20
3- Métabolisme	20
4- Mode d'action	20
5- Catabolisme	20
6- Elimination	21
ETUDE DES DOSSIERS	22-58
I- Objectif	22
II- Population	22

III- Analyse de la population	23-57
A- Age lors du diagnostic	23-25
B- Antécédents et facteurs de risque	25-28
1- Antécédents familiaux	25
2- Traumatisme	25
3- Gynécomastie	26
4- Obésité	26
5- Lithiase vésiculaire	26
6- Intoxication alcoolique-tabagique	26
7- Antécédents cardiaques et pulmonaires	27
8- Syndrome de KLINEFELTER	27
9- Affections prostatiques	27
10- Association à une autre néoplasie	27
11- Radiations ionisantes et hormonothérapie	28
C- Clinique	28-37
1- Circonstances de découverte	29
2- Délai premier symptôme-diagnostic	29-31
3- Signes fonctionnels	31
4- Examen clinique	31-37
a- Modifications mamelonnaires et cutanées	31
b- Localisation	32
c- Latéralité	32
d- Présentation selon la classification TNM	32-37
D- Examens complémentaires	37-38
1- Mammographie	37
2- Echographie	38
3- Cytoponction	38
4- Marqueurs tumoraux	38
E- Histologie	39-42
1- Envahissement ganglionnaire histologique	39-40
2- Types histologiques	40
3- Grade SBR	40-41
4- Récepteurs hormonaux	42
F- Les différents schémas thérapeutiques	42-48
1- Chirurgie seule	42-43
2- Association radio-chirurgicale	43-48
3- Tolérance aux différents traitements	48

4- Efficacité immédiate du traitement	48
G- Evolution des patients M0	48-56
1- Délai moyen de surveillance et devenir	51
2- Survie	51-52
3- Récidive	52-56
a- Intervalle libre	52-53
b- Localisation	53-55
c- Selon le traitement initial	55-56
H- Evolution du patient M1	56
I- Pronostic	57

IV- Conclusions 57-58

REVUE DE LA LITTERATURE 59-126

I- Epidémiologie	63-83
A- Fréquence et sex-ratio	63
B- Incidence et mortalité	63-64
C- Age lors du diagnostic	64-66
1- Moyenne d'âge	64-65
2- Distribution de l'âge	65-66
D- Facteurs de risque	66-83
1- Traumatisme	66-67
2- Antécédents familiaux	67-69
3- Association à une autre néoplasie	69-70
4- Syndrome de KLINEFELTER	70-72
5- Gynécomastie	72-73
6- Facteurs hormonaux	74-80
a- Origine des estrogènes chez l'homme	74
b- Action des estrogènes	
sur le tissu mammaire de l'homme	74-75
c- Perturbation du métabolisme hormonal	75-78
d- Rôle des estrogènes exogènes	78-79
e- Rôle de la prolactine	79
7- Radiations ionisantes	80-81
8- Facteurs viraux	81
9- Facteurs géographiques	81-82

10- Race et religion	82-83
11- Habitudes de vie et statut marital	83
II- Clinique	83-93
A- Circonstances de découverte	83-84
B- Délai premier symptôme-diagnostic	84-85
C- Examen clinique	85-93
1- Localisation	85-86
2- Latéralité	86
3- Signes fonctionnels	86
4- Signes cliniques	87-93
a- Modifications cutanées et mamelonnaires	87-88
b- Fixation de la tumeur	88-89
c- Taille tumorale	89-90
d- Statut ganglionnaire	90-92
e- Evaluation de M	92
f- Classification par stades	92-93
III- Paraclinique	93-96
A- Mammographie	93-94
B- Thermographie	95
C- Echographie	95-96
D- Cytoponction	96
IV- Diagnostic différentiel	96-97
V- Anatomopathologie	97-104
A- Classification histologique des tumeurs épithéliales malignes	97-98
B- Types histologiques chez l'homme	98-100
C- Mode d'extension de la tumeur	100-101
1- Local	100
2- Lymphatique	100
3- Voie sanguine	101
D- Grade SBR	101-102
E- Récepteurs hormonaux	102-104

VI- Traitement	104-117
A- Locorégional	104-111
1- Chirurgie	105-108
2- Greffe cutanée	108
3- Radiothérapie	109-111
B- Général	112-117
1- Chimiothérapie	112-113
2- Hormonothérapie	113-116
 VII- Evolution	 117-125
A- Récidives	117-118
1- Fréquence	117
2- Intervalle libre	117
3- Localisation	117-118
4- Survie avec récurrence	118
B- Pronostic	119-125
1- Survie	119-120
2- Facteurs pronostiques	120-125
a- Atteinte ganglionnaire histologique	121-122
b- Taille	122
c- Grade SBR	123
d- Récepteurs hormonaux	123
e- Délai du diagnostic	123-124
f- Localisation	124
g- Ulcération cutanée	124
h- Autres	124-125

CONCLUSION	126
-------------------	------------

BIBLIOGRAPHIE	127-138
----------------------	----------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 42

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le cancer du sein chez l'homme est une affection rare donc peu connue. Son étiologie est obscure mais des facteurs hormonaux et génétiques ont été incriminés.

Certains aspects sont à peu près semblables dans les deux sexes mais certains éléments comme la localisation centrale, un délai de diagnostic plus long et un âge de survenue plus tardif, l'ont longtemps fait considérée comme de pronostic plus sombre.

L'auteur se propose, à partir d'une série personnelle et d'une revue de la littérature, de mettre en évidence les principales caractéristiques de cette affection chez l'homme.

Le traitement locorégional est basé sur l'association radio-chirurgicale. La notion d'hormonodépendance longtemps évoquée, confortée par la découverte récente d'une forte positivité des récepteurs hormonaux doit conduire à la multiplication des essais d'hormonothérapie adjuvante, encore peu utilisée chez l'homme actuellement.

MOTS CLES : Cancer - sein - homme.