

Université de Lille 2
Année Universitaire 2015/2016
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

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

**Soutenue publiquement le 26 mai 2016
Par Mme BERTHELOT Clémence ép. BESSON**

**Féminité, fertilité et cancer du sein :
vers une optimisation de la prise en charge**

Membres du jury :

Président : Cazin Jean-Louis,
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté
de Pharmacie (Université de Lille II)

Assesseur(s) : Dine Thierry,
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université du Droit et de la
Santé de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Rajraji Bouchra,
Pharmacien titulaire, à Wattignies
Bécu Céline,
Pharmacien adjoint, à Grenay



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHARAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie

Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au Professeur Jean-Louis Cazin,

- Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille).
- Docteur des Sciences Pharmaceutiques.
- Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie clinique en cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer de la Région Nord Pas-de-Calais).
- Conseiller ordinal élu à l'Ordre National des Pharmaciens, section H.

D'une part, je vous remercie de m'avoir soutenue pendant tout le cheminement d'écriture de ma thèse et de m'avoir guidée dans son élaboration. Vos conseils, votre rigueur et votre disponibilité m'ont permis de mener ce projet à bien.

D'autre part, les cours que vous avez dispensé, tout au long de mes années d'études, m'ont orientés dans le choix de mon sujet de thèse. Cela m'a permis de travailler dans un domaine que j'apprécie énormément et dans lequel j'ai eu la chance de me spécialiser avec le DUEC d'oncologie que vous supervisez. Soyez assurée de l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Professeur Thierry Dine,

- Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université du Droit et de la Santé de Lille.
- Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres du jury de ma thèse et je vous en remercie. Je vous suis reconnaissante de votre investissement, auprès des étudiants. Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de ma sincère gratitude et de mon respect.

Au Docteur Bouchra Rajraji,

- Pharmacien titulaire de la Pharmacie du Blanc Riez, à Wattignies.

Vous m'avez non seulement fait découvrir le métier de pharmacien d'officine, avec Madame Lembrez, mais surtout, vous m'avez donné l'amour de mon métier et je vous en serez toujours reconnaissante. Mes années passées dans votre officine ont été un réel plaisir et m'ont donné envie de m'installer un jour.

Au Docteur Céline Bécu,

- Pharmacien adjoint à la Pharmacie Boulay, à Grenay.

Je te remercie de ton soutien pendant toutes ces années... Tu as été mon binôme dès nos premiers jours sur les bancs de la faculté et jusqu'à la fin de notre cursus. Je n'oublierai jamais ces années ensemble qui sont gravées à jamais dans mon cœur. Je suis très heureuse que tu apportes aujourd'hui, ton avis sur mon travail.

Au Docteur Audrey Mailliez,

- Oncologue médicale au Centre Oscar Lambret de Lille, dans le département de Sénologie.

Je suis honorée d'avoir eu la possibilité de travailler avec vous sur mon projet. Vous m'avez consacré votre temps et m'avait apporté un grand soutien dans ce travail. L'avis d'un médecin spécialiste en sénologie a été indispensable à l'écriture de ma thèse et je vous en suis très reconnaissante.

A mes parents,

Je vous remercie de m'avoir encouragée, vous avez su m'aiguiller et me motiver tant au niveau de ma vie professionnelle, que de ma vie personnelle. Merci de m'avoir donné la possibilité de voyager, notamment pour mon stage à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, lors de ma cinquième année. C'est grâce à vous que je suis devenue ce que je suis, je vous aime fort.

A mon mari, Louis Besson,

Je suis très heureuse de t'avoir eu à mes côtés depuis nos 17 ans et lors de ce travail pas toujours facile. Tu as su m'aider, me motiver, me corriger mais aussi me faire rire et m'apaiser. Je suis impatiente de réaliser tous nos projets et nos rêves ensemble et cela commence fort cette année. Ton Chabidou qui t'aime éternellement.

A ma sœur Anne-Sarah et mon frère Jean-Vincent,

Nous avons passé de nombreuses années ensemble et voilà que, maintenant, nous volons de nos propres ailes. Je vous aime fort et vous souhaite une vie pleine de bonheur.

A mes amis, les Kinder,

Que dire de vous... merci d'être là, quand je vais bien, quand je vais mal, de me faire rire et de me faire pleurer avec vos bêtises. Vous serez à jamais dans mon cœur mes petits Kinder.

A mon amie, Morgane,

On se connaît depuis maintenant une vingtaine d'année, te voilà encore à mes côtés ! Pendant toutes ces années, tu as toujours été là et je vais certainement devoir encore te supporter pendant un bon nombre d'années...Merci pour ta bonne humeur et ton amitié.

Table des matières

<i>Table des figures</i>	14
<i>Table des tableaux</i>	15
<i>Table des abréviations</i>	16
<i>Table des abréviations</i>	16
INTRODUCTION	18
PARTIE I : La femme et le cancer du sein	21
1.1 Anatomie du sein	22
1.1.1 Les structures mammaires	22
1.1.2 La vascularisation	24
1.1.3 La circulation lymphatique	25
1.1.4 L'innervation.....	26
1.1.5 Synthèse.....	27
1.2 Les carcinomes mammaires	27
1.2.1 Adénocarcinomes <i>in situ</i>	27
1.2.2 Adénocarcinomes infiltrants	29
1.2.3 Classification des tumeurs mammaires.....	30
1.3 La femme jeune et le cancer du sein	33
1.3.1 Facteurs de risque de cancer du sein chez la femme non ménopausée	33
1.3.1.1 Facteurs de risques individuels	33
1.3.2.2 Facteurs de risques environnementaux	36
1.3.2 Le sein dans tous ses états.....	40
1.3.2.1 Le sein : un symbole de féminité.....	40
1.3.2.2 Altérations du sein pendant la maladie	41
1.3.2.3 Reconstruction difficile après les traitements.....	44
1.3.3 Mise en évidence des interactions entre grossesse et cancer du sein	46
1.3.3.1 Effets bénéfiques de la grossesse sur le cancer du sein	46
1.3.3.2 Effets délétères de la grossesse sur le cancer du sein	48
1.3.3.3 Effets délétères du cancer du sein sur la grossesse	51
PARTIE II : La prise en charge du cancer du sein associé à la grossesse comporte-t-elle des spécificités ?	53
2.1 Présentation de la pathologie	54
2.1.1 Epidémiologie	54
2.1.2 Les caractéristiques du CSAG	55
2.1.2.1 Histopathologie.....	55
2.1.2.2 Clinique.....	56
2.1.2.3 Génétique.....	57
2.1.3 Dépistage et diagnostic.....	58
2.1.3.1 Dépistage	58
2.1.3.2 Diagnostic du CSAG	61
2.2 Utilisations et effets indésirables des différents traitements	65
2.2.1 Chirurgie	65
2.2.2 Radiothérapie	66
2.2.3 Chimiothérapie	67
2.3 Une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire	71
2.3.1 Les recommandations	71
2.3.2 Multidisciplinarité.....	73
2.3.3 Les soins de support	75
2.4 Et après l'accouchement ?	77

2.4.1 Suivi du nouveau né et de la mère.....	77
2.4.2 Allaitement	78
2.4.3 La relation avec l'enfant basée sur des témoignages.....	80
PARTIE III : Est-il possible d'envisager une grossesse après un cancer du sein ?	82
3.1 Une vie intime à reconstruire	83
3.1.1 Cancer du sein : un séisme physique et psychologique	83
3.1.2 Cancer du sein et santé sexuelle	84
3.1.3 Des traitements stérilisants	87
3.2 Préservation de la fertilité en cas de cancer du sein: modalités de prise en charge.....	90
3.2.1 Modalités de prise en charge	90
3.2.2 Indicateurs de la fonction de reproduction	92
3.2.3 Méthodes de conservation de la fertilité.....	93
3.2.3.1 Cryoconservation du tissu ovarien (CTO).....	93
3.2.3.2 Cryopréservation ovocytaire et embryonnaire après stimulation ovarienne	95
3.2.3.3 Cryopréservation ovocytaire et embryonnaire après maturation in vitro	96
3.2.3.4 Analogue de la gonadotrophine (GnRH) et oestroprogestatifs	97
3.2.3.5 Folliculogenèse in vitro	97
3.3 Les recommandations et implication du pharmacien d'officine	99
3.3.1 Risques encourus d'une grossesse après un cancer du sein	99
3.3.2 Bilan pré-grossesse et suivi spécifique de la grossesse	102
3.3.3 Rôle du pharmacien d'officine dans le contexte du cancer du sein et des problèmes de fertilité	103
CONCLUSION.....	107
Bibliographie	119

Table des figures

Figure 1 : Les quadrants du sein (5)	23
Figure 2 : Les réseaux vasculaires sous dermique et préglandulaire communiquant par la crête de Duret (5)	24
Figure 3 : Vascularisation de la glande mammaire (5).....	25
Figure 4 : Circulation lymphatique et ganglions de la glande mammaire (5).....	26
Figure 5 : Modèle d'intégration des différents paramètres, clinico-pathologiques, moléculaires, dans la prise en charge du cancer du sein (11)..	33
Figure 6 : Le Score d'Eisinger (22)	58
Figure 7 : Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert avant 14 semaines d'aménorrhée (30).....	73
Figure 8 : Le cycle de réponse sexuelle selon Masters et Johnson (53).....	85
Figure 9 : Proposition de stratégies individualisées de la préservation de la fertilité (58)	99
Figure 10 : Prise en charge du désir de grossesse chez les patientes de moins de 40 ans traitées pour un cancer du sein (27).....	101

Table des tableaux

Tableau 1: Niveau de preuve de chaque facteur de risque (22)	40
Tableau 2 : Examens à pratiquer selon le risque spécifique de chaque patiente (personnel)	61
Tableau 3 : Classification des agents de chimiothérapie selon leur toxicité ovarienne (56).....	88
Tableau 4 : Stratégies pour la préservation de la fertilité: avantages et inconvénients (28).....	98

Table des abréviations

ACI	Aménorrhée Chimio-Induite
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMH	Hormone Antimullerienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
BRCA1(2)	Breast Cancer gene 1(2)
CFA	Compte par échographie des Follicules Antraux
CCI	Carcinome Canalaire Invasif
CCIS	Carcinome Canalaire In Situ
CI	Carcinome Infiltrant
CIS	Cancer In Situ
CLI	Carcinome Lobulaire Invasif
CLIS	Carcinome Lobulaire In Situ
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CSAG	Cancer du Sein Associé à la Grossesse
cTNM	Tumor Node Metastasis, critère clinique
CTO	Cryoconservation du Tissu Ovarien
DDI	Démarche de Détection Individuel
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DO	Dépistage organisé
EGF	Epidermal Growth Factor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAC	5Fluorouracile + Doxorubicine + Cyclophosphamide
FEC	5Fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GNRH	Analogue de la Gonadotrophine
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrope
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCa	Institut National du Cancer
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITG	Interruption Thérapeutique de Grossesse
LH	Hormone Lutéinisante
MUC1	Polymorphism Epithelial Mucin
PAM	Plaque AéroloMamelonnaire
PCB	Polychlorobiphényle
POP	Polluants Organiques Persistants
pTNM	Tumor Node Metastasis, critère anatomo-pathologique
QIE	Quadrant Infério-Externe
QII	Quadrant Infério-Interne
QSE	Quadrant Supéro-Externe
QSI	Quadrant Supéro-Interne
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	Récepteurs aux Estrogènes
ROS	Reactive Oxygen Species
RP	Récepteurs à la Progestérone

RR	Risque Relatif
SBR	Scarff Bloom and Richardson (grade histopronostique)
TAC	Taxotere + Doxorubicine + Cyclophosphamide
TNM	Tumor Node Metastasis
VADS	Voies AéroDigestives Supérieures

INTRODUCTION

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec une incidence de 48 763 cas en 2012. Ce chiffre est en baisse depuis 2005, néanmoins ce cancer reste un fléau de nos jours : c'est toujours la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec près de 11 886 décès par an en 2012 (1).

L'âge moyen de diagnostic du cancer mammaire est de 63 ans, mais 8,4 % des décès par cancer du sein chez la femme concerne celles de moins de 50 ans, donc possiblement en âge de procréer. Le sein est un organe important pour la femme car, il révèle à la fois la féminité, la sexualité, mais aussi la maternité, des valeurs essentielles. Malheureusement, à l'annonce de ce cancer, ces valeurs se retrouvent bafouées autant par les mutilations corporelles que par l'impact psychologique de la maladie. La douceur du sein laisse place à la dureté du nodule.

La femme peut alors se poser de nombreuses questions quant à son désir de grossesse. Quel est le bon moment pour mettre en route une grossesse après l'annonce de la maladie ? Faut-il se dépêcher d'avoir son enfant de peur de devenir stérile avec les traitements ou à l'inverse, doit-on attendre un certain temps après la rémission du cancer du sein alors que le temps passe et que la ménopause approche ? Il existe même la situation très difficile de la femme enceinte atteinte de cancer du sein, on parle alors de Cancer du Sein Associé à la Grossesse (CSAG). Par ailleurs, la femme n'a pas connaissance de l'impact de la maladie sur ses relations intimes (2).

Ces situations sont très inconfortables tant pour les professionnels de santé que pour la femme et sa famille : les mots « naissance » et « cancer » sont difficilement associables. De plus, il va être important d'évaluer le rapport bénéfices/risques de la mère et celui du fœtus tout au long des traitements (3).

Ce sont des situations ambivalentes pour lesquelles la mère et l'équipe médicale vont devoir s'associer pour mettre en place la prise en charge la plus adéquate.

Dans un premier temps, nous expliquerons les bases de la pathologie du cancer du sein et nous décrirons l'impact de la maladie sur l'organe mammaire et les facteurs de risque associés à la maladie.

Nous étudierons par la suite la prise en charge du cancer du sein alors même qu'une grossesse est en cours.

Enfin, nous tenterons d'évaluer les problématiques se posant après la maladie : d'une part, est-il toujours possible de concevoir une grossesse après un cancer du sein ? Nous verrons quelles sont les précautions à prendre notamment au niveau de la fertilité avant les traitements pour préserver son désir de grossesse. D'autre part, nous expliquerons les difficultés intimes rencontrées par les couples.

Au premier abord, il est difficile de positionner le pharmacien d'officine dans cette prise en charge, mais nous verrons qu'il peut être un professionnel de santé indispensable pour aider ces femmes au quotidien.

PARTIE I : La femme et le cancer du sein

1.1 Anatomie du sein

Le sein est un organe important tant au niveau de la féminité que de la sexualité, tant au niveau physiologique que psychologique. C'est un organe pair situé au niveau de la cavité thoracique ; il s'attache au muscle grand pectoral et permet la sécrétion du lait pour l'allaitement. Au niveau anatomique, la base du sein va du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal (4).

1.1.1 Les structures mammaires

Tout d'abord, le sein contient la glande mammaire : c'est une glande exocrine dont le rôle est de fabriquer le lait maternel. Elle est constituée de quinze à vingt lobes dans lesquels on retrouve des lobules comprenant des alvéoles permettant le stockage du lait. Ces lobules vont déverser le lait *via* les canaux galactophores. Ces canaux amènent le lait maternel par des orifices d'abouchement disposés de façon circulaire et bien distincts autour du mamelon, où le lait est expulsé pour l'allaitement de l'enfant.

Le mamelon se situe à l'extrémité du sein et est entouré par l'aréole, ils forment ensemble la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). Le mamelon possède des muscles mamillaires composés de fibres circulaires qui, lors de leurs contractions, projettent le mamelon en avant : on parle de téléthisme. Ceci entre en jeu lors de la lactation.

L'aréole possède des glandes sudoripares permettant une lubrification et une diminution des douleurs ce qui facilite l'allaitement.

De plus, nous avons un tissu de soutien composé principalement de tissu adipeux. La quantité de tissu adipeux dépend de l'âge, de la morphologie et du statut hormonal. On retrouve aussi à ce niveau des vaisseaux et des fibres.

L'anatomie du sein est importante à connaître dans la prise en charge du cancer du sein, notamment pour la chirurgie. Le tissu cutané enveloppant le sein est fin et adhère à la glande mammaire via les ligaments de Cooper qui forment des structures appelées les crêtes de Duret. On trouve aussi la bourse séreuse de Chassaignac qui forme un espace entre la glande mammaire et le muscle grand pectoral. Ces structures peu vascularisées nous permettent la mammectomie : c'est à leur niveau que la chirurgie va s'effectuer car elles évitent d'altérer la

vascularisation de la glande. En revanche, entre la glande et la PAM, il y a très peu de tissu adipeux, la chirurgie y est donc plus difficile (4).

On représente le sein sous différents segments et quadrants. Tout d'abord, les quadrants sont le quadrant : supéro-externe (QSE), supéro-interne (QSI), inféro-externe (QIE), inféro-interne (QII) (5).

Les quatre segments sont :

- le segment I : de la clavicule jusqu'au sillon sus-mammaire
- le segment II : du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM
- segment III : du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire
- segment IV : du sillon sous-mammaire au rebord costal (1)

Ce classement permet de localiser la lésion et d'évaluer l'atteinte, il est largement utilisé en chirurgie.

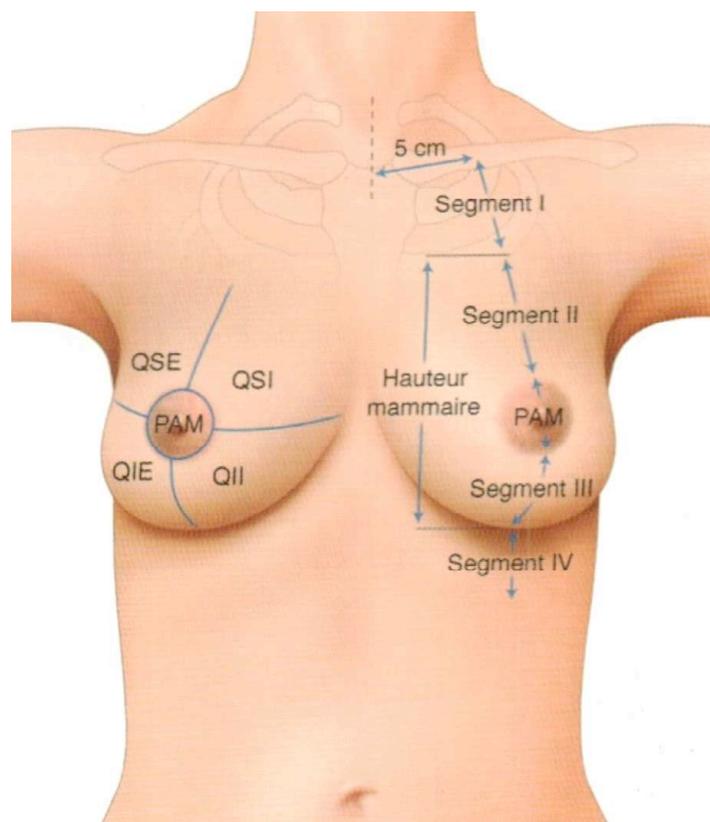


Figure 1 : Les quadrants du sein (5)

1.1.2 La vascularisation

Trois zones vascularisées existent dans le sein :

- le réseau profond ou préglандаire, proche de la glande mammaire.
- le réseau superficiel sous dermique ou cutanéoglandulaire, sous la PAM, il forme un anneau autour de l'aréole.
- le réseau anastomotique via les crêtes de Duret, qui fait le lien des deux premiers réseaux.

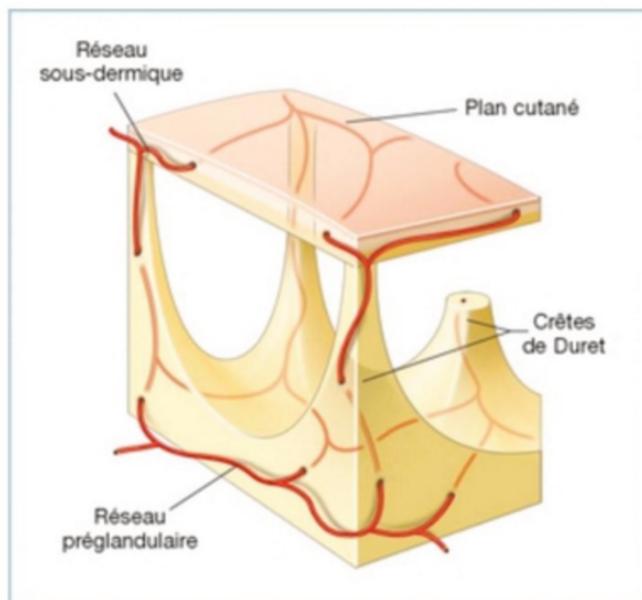


Figure 2 : Les réseaux vasculaires sous dermique et préglандаire communiquant par la crête de Duret (5)

Le sein est alimenté par deux groupes de vaisseaux principaux débouchant de :

- l'artère thoracique latérale
- l'artère thoracique interne ou supérieure.

Il existe d'autres pédicules acheminant le sang, tels que les branches de l'artère acromiothoracique et des artères intercostales postérieures.

Une seule de ces voies peut assurer à elle seule la vascularisation du sein ; par conséquent, lors de la chirurgie, il est nécessaire d'en respecter une pour assurer la continuité de la vascularisation.

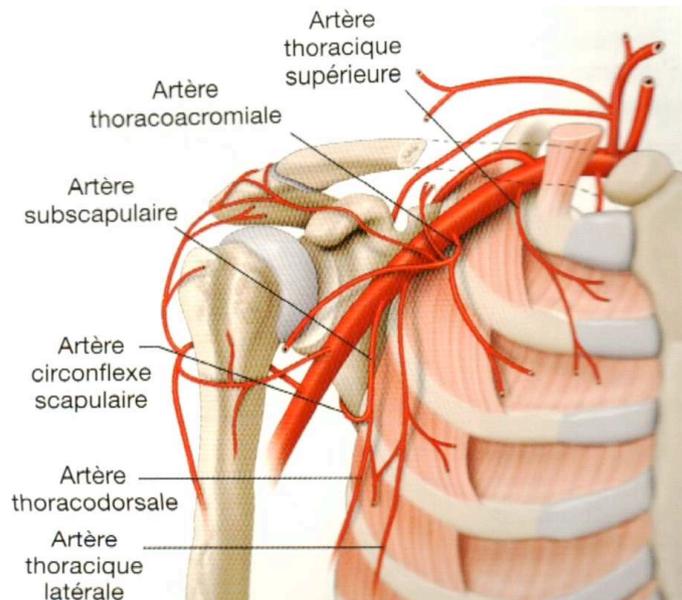


Figure 3 : Vascolarisation de la glande mammaire (5)

1.1.3 La circulation lymphatique

Le réseau lymphatique est très important à connaître dans le cancer car la tumeur l'utilise pour se disséminer dans le corps et former des métastases. Il est constitué de ganglions lymphatiques et de vaisseaux reliés entre eux qui transportent les déchets, la lymphe et les cellules du système immunitaire. La tumeur peut passer dans ces vaisseaux puis dans les ganglions lymphatiques et va ensuite se loger dans d'autres tissus ce qui provoque des métastases (4).

Trois réseaux lymphatiques existent au niveau du sein (5) :

- un plexus dermique au niveau cutané,
- un plexus sous dermique, plus profond situé au niveau des lobes
- un plexus au niveau de l'aréole, on parle de réseau péri-aréolaire ou de cercle de Sappey qui sert de lien entre les deux premiers réseaux.

Il existe des collecteurs pour le drainage de la lymphe, dont les principaux sont les ganglions axillaires au creux de l'aisselle. Ils sont les plus proches du sein et donc souvent les premiers atteints. On utilise la classification de Berg qui propose trois étages ganglionnaires pour ces ganglions :

- niveau I : sous le bord externe du petit pectoral
- niveau II : en arrière du petit pectoral
- niveau III : au dessus du bord interne du petit pectoral.

Ceci est très utilisé par les chirurgiens pour le curage mammaire.

Puis il y a les collecteurs accessoires avec les ganglions :

- sus-clavulaires (homolatéraux), au dessus de la clavicule
- sous-clavulaires, sous la clavicule
- mammaires internes, à l'intérieur du sternum et autour du thorax

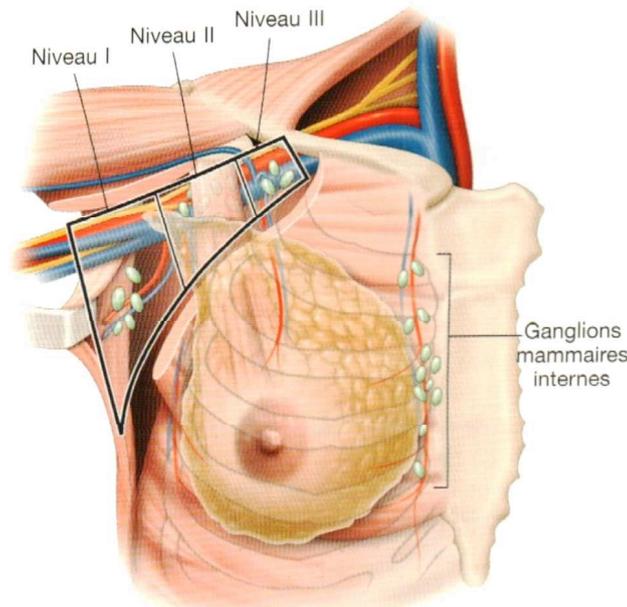


Figure 4 : Circulation lymphatique et ganglions de la glande mammaire (5)

On parle souvent de ganglion sentinelle lors de cancer du sein. C'est le ganglion susceptible d'avoir été atteint le premier par la tumeur. Il peut être situé à différents endroits (ganglion axillaire, ganglion mammaire interne...) et il permet la circulation vers les autres ganglions. Il est généralement seul, mais il peut aussi y en avoir plusieurs. Il est indépendant de la localisation de la tumeur et est repérable par injection. Son étude permet d'avoir une idée sur l'expansion du cancer.

1.1.4 L'innervation

L'innervation mammaire comporte elle aussi un réseau superficiel et un réseau profond reliés entre eux. Les nerfs la composant possèdent de nombreuses ramifications au niveau de la plaque aérolo-mamelonnaire, une zone reconnue pour sa haute sensibilité. Lorsque ces nerfs sont excités, ils provoquent l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores pour l'allaitement. Ce réseau explique aussi la composante douloureuse qu'il existe lors d'une lésion cancéreuse.

1.1.5 Synthèse

Le sein est donc une unité cutanée et glandulaire. Sa structure mixte explique les grandes variabilités de consistance et de densité observées. Il existe des variations individuelles, mais aussi des modifications en fonction de l'âge et des individus. Les cellules de ce tissu sont donc amenées à se multiplier régulièrement et donc dégèrent plus facilement en cancer. On observe des réseaux vascularisés et lymphatiques riches, qui permettent une bonne irrigation du sein mais ce système explique aussi la dissémination métastatique rapide en cas de tumeur. Nous allons voir quelles sont les tumeurs retrouvées au niveau du sein.

1.2 Les carcinomes mammaires

Il existe différentes tumeurs du sein. Elles sont classées selon certains critères anatomopathologiques, comme l'architecture des cellules tumorales, leur degré de multiplication, leur agressivité, leur différenciation et la forme du noyau des cellules. On utilise alors une classification pour caractériser l'agressivité du cancer et apporter les traitements appropriés. Nous étudierons, ici, uniquement les tumeurs de la glande mammaire. Il existe, plus rarement, d'autres types de cancer au niveau du sein, mais qui ne touche pas la glande mammaire. Nous avons par exemple les sarcomes, que l'on peut retrouver dans différents tissus et organes (6).

1.2.1 Adénocarcinomes *in situ*

Adénocarcinome vient de « adéno » qui se rapporte à la glande (la glande mammaire ici) et de « carcinome » qui signifie un cancer touchant les cellules épithéliales. C'est donc un cancer au niveau du tissu glandulaire, avec atteinte des cellules épithéliales. Parmi ces cancers, on en retrouve se développant au niveau des canaux galactophores, les carcinomes canaux, ou dans les lobules, les carcinomes lobulaires. Les cancers touchant les canaux galactophores sont les plus fréquents.

Il existe deux types d'adénocarcinomes (7).

Tout d'abord, nous avons les carcinomes *in situ* (CIS). Ils représentent 10-15% des adénocarcinomes. Cette appellation signifie que le cancer présent, dans les lobules ou les canaux, reste à l'intérieur de ces structures et n'a pas dépassé la

membrane basale donc n'a pas envahi d'autres parties du corps. On le dépiste dans 85 % des cas par mammographie. On parle donc de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ou de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) selon sa localisation.

Le CCIS est le plus fréquent, il représente 8 à 9 CIS sur dix. Son diagnostic s'établit parfois par un nodule palpable ou une anomalie du mamelon (ex: écoulement séro-sanglant) mais seulement 10 % des CCIS possèdent des signes cliniques. La mammographie permet de détecter ces carcinomes *in situ* qui forment des microcalcifications en imagerie.

Il existe une lésion nommée la Maladie de Paget. Elle est dans 82 à 100 % des cas associée à un cancer de la glande mammaire. C'est un CCIS de haut grade qui se développe dans les canaux galactophores et qui peut se disséminer jusqu'à la plaque aérolo-mammaire pour envahir l'épiderme. Il peut aussi se développer dans les tissus profonds du sein. On peut voir apparaître un prurit et une rougeur du mamelon ou de l'aréole puis la formation d'une croûte ressemblant à de l'eczéma qui peut évoluer en ulcération suintante avec un écoulement mamelonnaire séreux ou sanguin. Le relief du mamelon disparaît petit à petit... Cette lésion cutanée évolue de façon chronique, multifocale et unilatérale. Les cellules pagétiques sont caractéristiques avec une grande taille et un gros noyau irrégulier, elles sont retrouvées au microscope. Son diagnostic se fait par grattage aérolo-mamelonnaire ou « biopsie-punch »*. Il touche plus souvent les femmes de 50 à 70 ans et non les jeunes adultes. Cela représente 1 à 3 % des tumeurs mammaires et le traitement est chirurgical. Le diagnostic différentiel doit être fait avec différentes pathologies dont la principale est l'adénome érosif du mamelon. C'est une tumeur bénigne dont on fait le diagnostic différentiel par la présence d'anticorps anti-actine positifs en immunohistochimie qui sont négatifs lors de la maladie de Paget. L'eczéma doit aussi être éliminé. Il est généralement bilatéral, évolue par crise et régresse sous corticothérapie ce qui n'est pas le cas de la Maladie de Paget. Il est aussi à différencier d'un mélanome et de la maladie de Bowen* dont les caractères communs sont l'évolution chronique et unilatérale de la lésion (8).

Le CLIS (ou néoplasie lobulaire *in situ*) est plus rare et sa prise en charge est particulière. Il n'est jamais palpable et est retrouvé de façon fortuite à la biopsie. Il est difficile de l'identifier à la mammographie d'où la découverte à la biopsie. Cette lésion est plutôt considérée comme un facteur de risque de cancer du sein plutôt qu'un

* *Maladie de Bowen : cancer intra-épidermique se caractérisant par un épaississement de la couche cornée.*

* *Biopsie punch: prélèvement du tissu par un punch biopsie à usage unique.*

précurseur d'une tumeur invasive, environ 70 % des patientes ne développeront pas de cancer infiltrant (qui ne dépassera pas la membrane basale). Cette tumeur implique une surveillance à l'aide de biopsies ou parfois d'une ablation de la tumeur. On le retrouve plus fréquemment avant la ménopause.

1.2.2 Adénocarcinomes infiltrants

Il existe aussi des carcinomes infiltrants (CI), soit des cancers qui ont envahi et dépassé la membrane basale. On parle alors de cancers canaux et lobulaires infiltrants (CCI et CLI). Il y a rupture de la membrane et invasion des tissus adjacents. Les risques de métastases et d'atteinte ganglionnaire sont élevés via le système lymphatique et sanguin vu précédemment.

Les carcinomes canaux infiltrants sont les plus fréquents avec 8 cas sur 10 CI. Les carcinomes lobulaires infiltrants eux ne représentent que 5 à 15 % des cancers infiltrants. Les adénocarcinomes infiltrants deviennent des adénocarcinomes métastasés lorsqu'ils se propagent vers les autres organes via les ganglions.

D'autres cancers infiltrants existent, mais sont plus rares :

- Le cancer médullaire est un carcinome infiltrant qu'on retrouve souvent chez les femmes de moins de 50 ans. Il est souvent associé à une forme génétique de cancer et représente 1 % des cancers infiltrants.

- Le cancer mucineux ou cancer colloïde se caractérise par la sécrétion de mucus par les cellules cancéreuses. Il touche généralement les femmes de 60 à 70 ans et représente 2 % des cancers infiltrants.

- Le carcinome tubuleux est un cancer infiltrant généralement de petite taille. Il est rare qu'il atteigne les ganglions axillaires. On le reconnaît grâce à son aspect atypique au microscope, avec des cellules en forme de tubules. Il touche souvent les femmes de 55 ans et plus et est retrouvé dans 1 à 2 % des cancers infiltrants du sein.

Ces trois carcinomes sont infiltrants mais généralement de meilleurs pronostics que les autres cancers canaux et lobulaires infiltrants.

- Le carcinome papillaire, en revanche, peut être infiltrant ou *in situ*, on le retrouve dans 1 à 2 % des cancers infiltrants. Il touche le plus souvent les personnes de plus de 74 ans (6).

1.2.3 Classification des tumeurs mammaires

Il est capital de classer les tumeurs du sein, car ceci permet d'adapter la thérapeutique, d'orienter le pronostic et d'évaluer la meilleure réponse aux différents traitements pour les futures patientes.

Depuis longtemps, on utilise la classification TNM, une classification histopronostique qui permet d'évaluer le stade de la tumeur ainsi que la meilleure stratégie thérapeutique ([Annexe 1](#)). C'est un système international proposé par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) : la lettre T signifie "Tumeur", ceci caractérise la taille et l'extension de la tumeur, elle est suivie d'un chiffre de 0 à 4, 0 étant l'absence de tumeur et 4 étant la lésion la plus étendue. La lettre N correspond à "Node" qui en anglais veut dire "ganglion". Le chiffre suivant N, allant de 0 à 3, indique l'atteinte ganglionnaire. Enfin, la lettre M pour "métastase", suivie du chiffre 0 ou 1 selon la présence de métastases ou non. On voit aussi dans cette classification les termes pTNM ou cTNM, cela signifie que la classification a été faite en fonction des critères anatomo-pathologiques ("p") ou cliniques ("c"). pTNM permet une meilleure estimation du pronostic car l'évaluation est effectuée en post-chirurgie alors que la classification cTNM est proposée avant le traitement, à l'examen clinique. Après avoir évalué les critères TNM, on peut alors connaître le stade de la tumeur. Il existe 4 stades : le stade I, de pronostic favorable au stade IV, de mauvais pronostic. La taille de la tumeur a un rôle dans le pronostic de tous les cancers du sein : plus elle est grande, plus le cancer est grave mais ceci a été contredit dans diverses études comme celle de Wo et al. dans laquelle il explique l'existence des tumeurs de petites tailles ayant un fort potentiel métastatique (6,9).

La classification histopronostique d'Elston-Ellis complète la classification TNM et permet de connaître l'agressivité du cancer. Il se fait selon trois grades du moins agressif au plus agressif (SBR I, II et III) et dépend de différents critères :

- le grade nucléaire
- l'absence ou présence de nécrose
- la différenciation architecturale des cellules carcinomateuses
- la taille des lésions
- la distance des lésions par rapport aux berges d'exérèse chirurgicale
- la localisation des microcalcifications par rapport aux lésions tumorales.

On attribue donc un grade pour chaque lésion. Il existe trois grades : I, II et III, sans connotation d'évolution.

Le grade I concerne les lésions de bas grade. Elles sont caractérisées par des cellules tumorales de petite taille, avec des noyaux de taille uniforme, une chromatine régulière et un nucléole très petit. Elles sont espacées au minimum de deux espaces lobulaires ou de deux sections de canaux galactophores. Ces lésions ne sont pas associées à une nécrose.

Le grade III ou lésion de haut grade, possède des cellules très atypiques avec des architectures hétérogènes, elles comportent aussi des noyaux de haut grade, irréguliers, une chromatine irrégulière et de gros nucléoles. On y trouve souvent du tissu nécrosé.

Le grade II ou lésion de grade intermédiaire se retrouve au milieu de ces deux grades, avec des noyaux ni de bas grade ni de haut grade (6,10).

Néanmoins, les lésions carcinomateuses sont encore peu connues à ce jour et nécessitent un système de classification plus objectif en y intégrant d'autres critères, notamment biologiques. De plus, cette classification histo-pronostique ne s'applique qu'aux lésions invasives.

Une nouvelle classification a vu le jour avec une approche génomique : il est mis en place une analyse des gènes codant pour les protéines des cellules atteintes par la tumeur. On distingue plusieurs atteintes tumorales :

- une atteinte des cellules luminales présentes dans la lumière du canal et des lobules ou des cellules épithéliales tapissant la lumière.

- une atteinte des cellules myoépithéliales disposées autour de la lumière du canal et des lobules, proche de la membrane basale ou des cellules basales elles mêmes.

Ces cellules expriment des protéines ainsi que des récepteurs différents ce qui a permis de classer 4 types de cancers du sein :

- Cancers du sein luminaux : ils se caractérisent par l'expression des récepteurs aux oestrogènes (RE), à la progestérone (RP) et des gènes associés à leur expression. On distingue deux sous-types, le sous type luminal A qui a pour expression RE+ et/ou RP+, HER2- et un taux faible de p53. Il est sensible à l'hormonothérapie seule. Il est de faible grade tandis que l'autre sous-type luminal B est de plus haut grade histologique, donc de moins bon pronostic avec comme

caractéristiques : RE+ et/ou RP+ (exprimés plus faiblement), et comporte une surexpression du gène HER2+. C'est un sous type sensible à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie. Ces deux sous-types sont retrouvés dans 70 à 80 % des cas et restent de bas grade SBR I.

- Cancers du sein HER2-like : leur profil comporte une amplification du gène HER2 présent sur le chromosome 17q12 et la surexpression de l'oncoprotéine Her2 qui appartient à la superfamille des récepteurs à l'Epidermal Growth Factor (EGF). Ces cancers peuvent aussi exprimer les récepteurs aux estrogènes (RE+) ou à la progestérone (RP+). On retrouve, dans deux tiers des cas, la mutation d'un gène de maintien du génome, le TP53. On y retrouve les carcinomes infiltrants de grade SBR II et III. Ces cancers représentent environ 25 % des cas. Ils sont sensibles aux molécules de thérapie ciblée anti-HER2 (Herceptin, Tyverb).

- Cancers de type basal : ils n'expriment ni les récepteurs aux hormones ni le gène HER2, on parle alors de cancers "triple négatifs" (RE-, RP-, HER2-) mais ils expriment d'autres gènes des cellules basales et dans 80 % le gène TP53 est muté. Ils représentent environ 10 à 20 % des cancers du sein et sont de grade SBR III. On retrouve dans cette famille, certains cancers associés à mutation BRCA1 ainsi que les cancers canaux infiltrants. Ils sont sensibles à la chimiothérapie.(11,12).

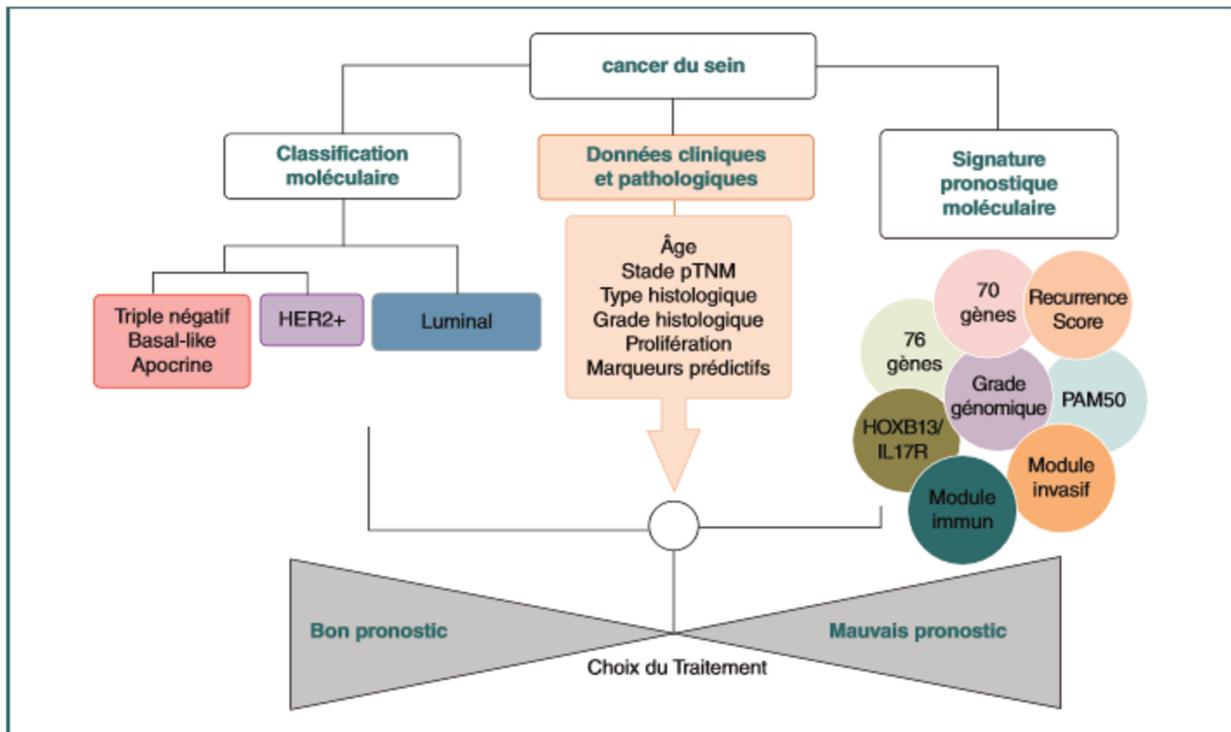


Figure 5 : Modèle d'intégration des différents paramètres, clinico-pathologiques, moléculaires, dans la prise en charge du cancer du sein (11).

On peut donc voir qu'il existe différents cancers avec des critères cliniques, biologiques, immunohistochimiques et moléculaires différents, correspondant à des prises en charge différentes. La clinique reste le pilier de choix du traitement et la classification moléculaire permet d'améliorer la prise en charge pour un traitement plus spécifique.

L'annonce d'un cancer n'est jamais facile, et celui du cancer du sein chez la femme l'est encore moins, notamment chez la femme jeune, en âge de procréer. Il existe un risque de rechute et l'espoir d'une grossesse est compromis à l'annonce d'un cancer du sein. Il est donc important qu'elle préserve sa poitrine.

1.3 La femme jeune et le cancer du sein

1.3.1 Facteurs de risque de cancer du sein chez la femme non ménopausée

1.3.1.1 Facteurs de risques individuels

On évalue le Risque Relatif (RR) encouru pour chaque situation, soit le risque de développer un cancer du sein par rapport à une population non concernée par ce risque que l'on peut retrouver dans le tableau de l'HAS (Annexe 2).

Tout d'abord, l'âge est un facteur de risque de cancer du sein : la grande majorité des cancers mammaires sont retrouvées chez les plus de 50 ans. Il touche une femme sur 250 à 30 ans contre 1 sur 30 à 70 ans. Le sexe est aussi un des facteurs de risque démontré de cancer mammaire, en effet, seul 1 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez des hommes. Les antécédents personnels de cancer du sein invasif augmentent le risque de développer un cancer du sein controlatéral (atteinte de l'autre sein). Il existe néanmoins un biais à ce résultat car les femmes ayant pour antécédent un cancer du sein sont plus suivies que les femmes sans antécédents de cancers mammaires. Les antécédents de cancers pédiatriques, gynécologiques, du rein, de l'urètre, de la thyroïde, les mélanomes et la maladie de Hodgkin pourraient aussi influencer le risque d'apparition d'un cancer du sein. Ceci s'expliquerait notamment pour la maladie de Hodgkin par l'irradiation thoracique ou pour le cancer de la thyroïde avec l'iode radioactif mais ceci reste discuté. Les antécédents de cancer du sein invasif dans la famille montrent une augmentation prouvée du risque de cancer du sein. S'il existe un cancer invasif chez un parent du premier degré (mère, père, frères et sœurs), le RR est de 2 et il est supérieur à 4 si deux parents du premier degré ont eu un cancer du sein avant 45 ans. Le risque familial est d'autant plus important que le cancer mammaire est apparu chez de nombreuses personnes de la famille et déclaré à un jeune âge (6).

D'une part, on observe dans cette pathologie une importance de l'impact héréditaire : une femme sur 450 porterait une anomalie génétique type BRCA. Il existe d'autres anomalies génétiques associées au cancer du sein peu connues à ce jour. Cela concerne 5 à 10 % des cancers du sein et peut posséder différents degrés de sévérité. L'hypothèse d'un gène majeur à transmission autosomique dominante a été mise en évidence dans le modèle de Claus (13). Deux gènes ont alors été identifiés dans les années 1994-1995 : BRCA1 et BRCA2 par le modèle BRCAPRO qui met en évidence les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 dans certains cancers du sein. Ces deux mutations augmentent le risque de cancer du sein à un âge précoce (avant 50 ans), c'est le risque familial le plus péjoratif (6). Chen et Parmigiani retrouvent respectivement 57 % et 49 % de risque de cancer du sein pour les mutations BRCA1 et BRCA2 (14). Ces mutations interviennent aussi dans le cancer de l'ovaire. Selon une publication de l'HAS, le risque de cancer du sein est augmenté de 25 à 40 % chez les femmes de moins de 45 ans ayant la mutation

BRCA1 et de 7 à 20 % lors de mutation de BRCA2. De plus, le risque de cancer controlatéral est augmenté de 4 à 6 % et de 2 à 4 % respectivement pour la mutation BRCA1 et BRCA2 (6). D'autres gènes sont aussi impliqués mais moins connus comme par exemple les gènes ATM, TP53, CHEK2.

De plus, il a récemment été montré que des polymorphismes nucléotidiques pourraient être en cause dans l'augmentation du risque de cancer du sein familial (RR de 1,2). Il existe aussi des syndromes génétiques exceptionnels comme celui de Peutz Jeghers, Li Fraumeini, Cowden, ou l'ataxie-télangiectasie qui augmenteraient le risque de cancer du sein.

Il est important de définir le risque héréditaire dans les familles à haut risque pour adapter le suivi et éventuellement proposer une chirurgie prophylactique.

D'autre part, le risque histologique existe. Il se caractérise par la présence d'une ou plusieurs lésions mammaires bénignes, mais qui peuvent à terme développer un cancer du sein. Les lésions vont de l'hyperplasie atypique en passant par le carcinome *in situ* au carcinome invasif (canalaire ou lobulaire) avec un RR de 2 à 4. Le risque encouru dépend de la taille de la lésion, de la présence de cellules atypiques... Les carcinomes *in situ* (lobulaires et canaux) augmentent le risque de cancer de sein de 8 à 10 alors que les atteintes fibrokystiques ont un RR de 1,7 à 2,1 et les lésions proliférantes non atypiques de 1,2 à 1,4.

La densité mammaire reste un facteur discuté, mais il aurait un rôle dans la déclaration d'un cancer du sein avec un RR > 2. Elle se caractérise par le pourcentage de tissu dense (épithélial ou conjonctival) dans le sein. Elle renferme bien souvent de l'eau et des graisses. Elle varie selon de nombreux facteurs : l'âge, l'imprégnation hormonale, le nombre de grossesse, le jour du cycle, ... On considère qu'au dessus de 75 %, c'est une densité mammaire élevée (6,15).

Enfin, le risque hormonal endogène a un impact sur le cancer du sein. Le sein subit de grandes modifications lors des différentes étapes de la vie d'une femme: la puberté et la grossesse sont les principaux changements qui provoquent une prolifération des cellules mammaires et le rendent vulnérable face au cancer. Ce risque est augmenté par :

- une puberté précoce : les premières règles chez une jeune fille de moins de 12 ans augmentent le risque de 20 % par rapport aux jeunes filles dont le début des règles commence après 14 ans.

- une ménopause tardive

- la nulliparité : on considère que le risque diminue de 5 à 10 % par grossesse.

- la pauciparité *

- une première grossesse tardive car le risque de cancer du sein augmente avec l'âge. L'âge de première grossesse est de plus en plus élevé, au delà de 30 ans, le RR est de 1,67.

- la stérilité

Il représente chacun un RR de 1,1 à 2 selon l'HAS. Ceci repose sur le fait que l'exposition aux œstrogènes est plus longue or ils favoriseraient le développement des tissus mammaires et donc la prolifération cellulaire avec une plus grande exposition au risque tumoral. En revanche, la progestérone aurait un effet protecteur. Ceci reste controversé. L'avortement aurait aussi un impact, mais ceci reste très discuté ; en revanche, l'allaitement serait un facteur protecteur, il diminuerait le risque de 4.3 % par année d'allaitement (16).

La pilule contraceptive hormonale aurait un RR de 1,1 à 2 selon le rapport de l'HAS (6). L'IARC a publié en 2007 un rapport d'un groupe d'expert ayant colligé différentes études au niveau mondial que les combinaisons d'œstro-progestatifs augmentaient le risque de cancer du sein. Ce risque dépend de l'âge du début de prise et de la durée d'utilisation. Dix ans après l'arrêt du traitement, le risque redeviendrait équivalent à celui d'une femme n'ayant pas pris d'œstro-progestatif. Ces médicaments sont classés comme carcinogène du groupe 1 (6,15).

1.3.2.2 Facteurs de risques environnementaux

Nous développerons ici tous les facteurs de risque liés à l'environnement, dont certains sont modulables.

Dans un premier temps, l'alimentation et le mode de vie peuvent se révéler être des facteurs de risque de cancers de façon générale et notamment de cancer du sein. L'intrication de différents facteurs posent souvent des problèmes d'évaluation de l'impact de chacun pris séparément. Le régime alimentaire est mis en cause dans une étude concernant les migrations de population. Le Japon possède un faible taux de cancer du sein ; or, il a été démontré que les Japonaises émigrées aux Etats Unis comportent un risque quasi identique d'être atteintes d'un cancer mammaire que les américaines. Les lipides sont mis en cause, notamment les graisses animales (RR de 2 à 4), car ils joueraient un rôle dans l'élévation du taux d'œstradiol sanguin, les oméga-3 auraient en revanche un rôle protecteur. La sédentarité et l'obésité

* *Pauciparité: le fait d'avoir accouché moins de 2 fois, en opposition à la multiparité qui implique le fait d'avoir accouché un nombre supérieur ou égal à 2 fois.*

augmenteraient également la prévalence des cancers ainsi que la consommation d'alcool. Le tabagisme actif, comme passif, augmenterait le risque de cancer du sein. L'INSERM, grâce à la cohorte européenne EPIC (17), a mis en évidence un risque de 16 % de déclarer un cancer du sein lorsque l'on fume et 10 % lorsque le tabagisme est passif. De plus, il a été montré que plus on fume jeune, (donc avant une première grossesse), plus le risque est élevé, mais l'HAS le classifie comme "non significatif" par manque de preuves (6,17). Le travail de nuit augmenterait aussi le risque de cancer du sein, car cela perturberait nos rythmes biologiques, avec une diminution de la sécrétion de la mélatonine et par conséquent l'augmentation de la synthèse des œstrogènes. Il est classé comme facteur probablement carcinogène (15).

L'irradiation mammaire est mise en cause dans l'implication de cancer du sein : lors de l'accident à Hiroshima, l'étude « Life Span Study » a évalué le sur risque de cancer du sein chez les femmes en 1950 et en 1990 à Hiroshima et Nagasaki. La tumeur mammaire est la seconde tumeur solide la plus retrouvée, après celle de la vessie. Un excès de risque relatif de cancer du sein comparé à une population non irradiée est de 1,7 pour une dose de 1 Sv, or il a été retrouvé des doses de l'ordre de 6 Sv (18).

L'implication de l'irradiation médicale reste controversée dans l'apparition des cancers du sein ; elle représenterait 0,4 à 1 mSv par an par personne. En ce qui concerne l'irradiation du sein, la radiothérapie ainsi que la mammographie sont concernées. Le tissu mammaire est un organe très radiosensible et le traitement par radiothérapie, notamment lors de cancers chez l'enfant, a montré son impact dans l'augmentation du risque de cancer secondaire du sein même si ce n'est pas le plus retrouvé (les leucémies sont les plus fréquentes). Différents critères sont importants pour évaluer ce risque : une dose élevée, un grand volume irradié, un âge précoce d'irradiation sont des facteurs augmentant le risque relatif de cancer du sein induit par la radiothérapie. La diminution du fractionnement des doses pourraient aussi être un facteur favorisant. La tumeur apparaît généralement dans la zone irradiée, soit le thorax, ou à proximité en moyenne 15 ans après le premier traitement. L'irradiation mammaire a un effet initiateur plutôt que promoteur : si elle intervient lors du développement mammaire, elle augmente le risque de cancer du sein. Ainsi, avant 14 ans, le risque est significativement plus élevé ; en revanche, après 30 ans le

risque n'est plus significatif. On considère que, chez les moins de 30 ans, le tissu mammaire est radiosensible et le sur-risque est non négligeable. Le risque relatif de développer secondairement un cancer du sein est de 35 % à 40 ans, contre 12,4 % pour la population générale pour une dose de 20 Gy ou plus. Il est à noter que les patientes porteuses de mutations génétiques (notamment BRCA1 ou BRCA2) paraissent plus radiosensibles que les femmes sans mutation lorsque le traitement par radiothérapie est effectué. Aucune étude n'a évalué le risque relatif selon les différents rayonnements utilisés (photons, ...).

La mammographie se base sur les rayons X ; cet examen pourrait donc entraîner un sur risque de cancer car ces rayons provoquent des cassures de l'ADN. Les cellules lésées non réparées pourront alors devenir mutantes et proliférer anormalement. L'arrivée de la mammographie numérique a permis de diminuer les doses de rayons X ce qui est essentiel, car, avec le dépistage organisé du cancer du sein, cet examen est très régulièrement pratiqué. Néanmoins, son impartialité est remise en cause dans les cancers radio-induits. Il est donc nécessaire que les médecins régulent son utilisation, en prenant compte du risque personnel de chaque patiente et de leur âge (19,20).

Enfin, les perturbateurs endocriniens seraient en cause dans l'acquisition de cancer du sein hormonodépendant. En effet, l'augmentation de l'incidence ces vingt dernières années et la répartition dans le monde des cancers du sein ne peuvent être expliquées seulement par les facteurs de risques reconnus. L'incidence du cancer du sein est nettement supérieure dans les continents développés comme l'Amérique du Nord, l'Europe, mais est plus faible en Afrique ou en Asie. Les xénoœstrogènes (molécules mimant l'œstrogène avec des activités similaires ou au contraire anti-œstrogène) sont les plus incriminés. De part leur action mimétique de l'œstrogène, ils entraîneraient une sensibilisation du tissu mammaire aux œstrogènes endogènes et augmenteraient donc le risque de cancer hormonodépendant. De plus, de part leur propriété lipophile, ils s'accumuleraient dans le tissu graisseux et donc au niveau du sein. On les retrouve par exemple dans les solvants, les cosmétiques, les médicaments, mais surtout dans les pesticides (organochlorés dont le DDT, PCB, dioxines, bysphénol A, phtalates, triazine). L'étude effectuée en 2007 en Argentine par Munoz del Toro montre un phénomène intéressant, la présence des pesticides organochlorés dans le tissu adipeux du sein,

autour des tumeurs. Nous sommes donc régulièrement en contact avec ces substances, notamment par le biais des objets, des traitements et surtout de l'alimentation (21).

Il existe des phyto-œstrogènes alimentaires qui sont des xéno-œstrogènes naturels, comme le soja. Son impact dans le cancer du sein reste un mystère. Ils augmenteraient le risque de cancer du sein selon des études alors qu'au contraire dans d'autres études, ils auraient un rôle préventif du cancer mammaire. Les premiers se basent sur la composition des protéines de soja qui contiennent des isoflavones œstrogéniques et anti-gonadotropes qui mimeraient l'action de l'œstrogène. Les autres se basent, par exemple, sur l'alimentation asiatique: elle est très riche en soja, or leur taux de cancer du sein dans la population est très bas.

On peut donc dire que la relation entre ces substances et le cancer du sein n'est pas encore prouvée (notamment pour le DDT et le PCB). De plus, l'interdiction de certaines substances, comme le DDT dans certains pays, n'aurait pas permis une diminution des cancers du sein. Il est donc nécessaire d'approfondir les recherches sur ces molécules en prenant en compte certains facteurs, tels que la bioaccumulation dans la chaîne alimentaire, la fenêtre d'exposition (la période de croissance et de développement chez le fœtus et les enfants sont les moments les plus à risque), l'impact de l'association de ces molécules (on parle de POP, Polluants Organiques Persistants).

L'HAS a regroupé dans un tableau le niveau de preuve de chaque facteur à ce jour:

<p>Cas n°1 : Après étude, le facteur de risque pressenti n'est pas associé à la survenue du cancer du sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Consommation d'aliments et de boissons (café, thé, tomate, pamplemousse) ⊗ Tabagisme ⊗ Prothèses en silicone
<p>Cas n°2 : Après étude, il n'existe pas de preuve robuste du lien entre le facteur de risque analysé et la survenue du cancer du sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Taille des seins ⊗ Densité mammaire élevée après la ménopause <i>(seule une échographie mammaire complémentaire peut être réalisée par le radiologue devant des difficultés d'interprétation de la mammographie en raison de l'effet masquant de la densité sur la détection des lésions)</i> ⊗ Port de soutien-gorge ⊗ Déodorant ⊗ Travail de nuit
<p>Cas n°3 : Après étude, le facteur de risque est associé à une augmentation modeste ou modérée du risque de survenue du cancer du sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Lésions mammaires prolifératives non atypiques et lésions non prolifératives ⊗ Consommation d'alcool ⊗ Consommation de viandes grasses ⊗ Ne pas avoir mené de grossesse à terme ⊗ Grossesse tardive ⊗ Traitement hormonal substitutif ⊗ Prise de contraception hormonale ⊗ Diabète de type 2 ⊗ Obésité

Tableau 1: Niveau de preuve de chaque facteur de risque (22)

Toute femme a donc des raisons de s'inquiéter quant à la santé de ses seins, tant par les facteurs de risques individuels existants que par les facteurs de risque environnementaux, parfois peu connus. Mais le tissu mammaire, lui même, subit au cours de son évolution de nombreuses modifications, avec des successions de multiplications cellulaires, qui expliquent qu'il soit plus touché que les autres tissus par le cancer.

1.3.2 Le sein dans tous ses états

1.3.2.1 Le sein : un symbole de féminité

Le sein est généralement représenté comme un organe sensible, doux, qui nous rappelle différentes valeurs. Tout d'abord, il nous renvoie à la notion de maternité :

c'est en effet par le sein que l'allaitement se fait. Il crée un lien étroit entre le bébé et la mère et procure un sentiment de sécurité et de don, *via* cette nourriture existentielle pour le nourrisson. On lui attribue aussi un symbole de fécondité.

De plus, il a une composante de séduction et de sexualité : le sein est un organe sexuel secondaire, mais c'est une zone très érogène pour de nombreuses femmes. Ceci est un symbole plus récent qui n'est pas forcément vrai pour tous les peuples : certains peuples considèrent le sein comme une mamelle qui ne sert qu'à allaiter l'enfant et en aucun cas ce serait un organe attirant pour les hommes. En revanche, dans la plupart des populations, le sein est un atout de séduction, de féminité et de sexualité, ce qui le rend intéressant. L'attirance des hommes par la poitrine est une représentation féminine, c'est pourquoi les femmes tiennent tant à cet organe. On peut d'ailleurs voir que le sein est de plus en plus sexualisé : omniprésent dans notre société, en particulier avec les publicités utilisant régulièrement des femmes dénudées, parfaites, avec souvent le sein comme article de séduction. La banalisation des prothèses mammaires pour augmenter le volume des seins montre bien que le sein soit un organe sexuel important.

La combinaison du symbole maternel avec l'attirance sexuelle du sein nous permettent donc d'en déduire que le sein est bien un symbole irréfutable de féminité. Mais aujourd'hui, l'image du sein nous évoque aussi la pathologie cancéreuse, le cancer du sein étant le plus répandu chez la femme. Nous savons tous qu'une femme sur huit aura un cancer du sein dans sa vie. Le symbole du sein s'effondre : nous passons de la sécurité à l'insécurité.

1.3.2.2 Altérations du sein pendant la maladie

La plupart des cancers du sein sont trouvés par autopalpation mammaire des patientes. Elles sentent un nodule dur sous la peau qui les incitent à consulter. Il est généralement peu douloureux au départ, mais il évolue. Chaque cancer est unique et évoluera différemment selon sa localisation. Certains d'entre eux débouchent sur une lésion du sein qui peut devenir douloureuse, grande, visible et/ou déformante. Le sein peut donc être altéré visuellement et être très mal vécu par la patiente qui voit son sein, symbole de maternité et de féminité, défiguré. Le cancer mammaire est donc une souffrance psychologique et physique.

C'est une pathologie effrayante, même si le pronostic est généralement bon. Les traitements sont connus pour être difficiles à supporter et mutilants. Ils font par

ailleurs référence à la perte des cheveux, un autre symbole féminin dont la disparition est difficilement acceptable.

Les deux traitements impactant considérablement le sein physiquement sont la radiothérapie et la chirurgie.

Le traitement par radiothérapie est fréquemment utilisé, car il apporte une diminution des récidives locales lorsqu'il est associé à la chirurgie, mais il provoque des lésions retardées telles que : des fibroses cutanées ou sous cutanées, indurées ou non, des déformations, des atrophies, des télangiectasies, des œdèmes, une modification de la coloration ou de la pigmentation du sein. Ceci s'expliquerait notamment par la théorie des cellules souches: elles sont éliminées par irradiation, lors du renouvellement de l'épiderme. Les cellules matures ne sont donc pas remplacées et sont lésées. Mais ceci n'explique pas toutes les réactions tardives ; on pense donc que lors de l'irradiation, des facteurs sont produits comme les ROS (reactive oxygen species), des radicaux libres qui altèrent les cellules. Le système immunitaire pourrait aussi être en cause. Généralement, on considère qu'il y a trois phases lors de lésions tardives par radiothérapie.

Tout d'abord, il existe une pré-fibrose 6 à 24 mois après le traitement qui se caractérise par des rougeurs ou douleurs locales.

Il s'ensuit une phase de constitution : la fibrose se forme avec des signes d'induration non douloureux et non inflammatoires pendant quelques années.

Enfin, l'état de phase tardive apparaît 3 à 5 ans après le traitement, avec une anomalie de pigmentation et une atrophie .

Leurs incidences globales varient selon les études et la pratique. L'étude de Murphy et al., citée dans la publication de Doré et al., nous montre un taux de fibrose post-radique à 5 ans de 11 %, tandis que les médecins l'évaluaient en pratique à 8 % (23). Dans l'étude d'Ishiyama et al, 65 % des femmes décrivent une anomalie de fermeté et 19 % de modifications de couleurs (23,24).

L'évaluation de ces séquelles esthétiques se fait au moins six mois après le traitement par différentes échelles comme la "Four point scale" ou l'échelle de l'EORTC avec une évaluation photographique et par IRM. L'évaluation par la patiente est elle aussi très importante.

Cette toxicité dépend de différents facteurs : le volume mammaire, la radiosensibilité individuelle, la tumeur et le traitement instauré. Il est à noter qu'il faut

aussi prendre en compte le traitement du patient, car certaines molécules sont radiosensibilisantes.

Pour diminuer ces séquelles, il est primordial de faire un travail préventif. Il est nécessaire de respecter les doses de radiothérapie, ainsi que leur fractionnement. Des techniques de modulation d'intensité comme la RCMI ou l'irradiation partielle, permettent de réduire le risque. De plus, la patiente doit éviter les facteurs favorables à la fibrose radio-induite : la consommation excessive d'alcool et de tabac, le diabète, l'hypertension artérielle déséquilibrée, ainsi que les traumatismes ou les infections au niveau mammaire. En curatif, on peut utiliser des crèmes émollientes ou encore un traitement oral par des antioxydants, la pentoxifylline et la vitamine E pendant six mois (23). On peut voir ici l'importance que le pharmacien a quant à la prévention de ces facteurs de risque, avec la vérification des substances radiosensibilisantes et le conseil de différents produits, comme les crèmes réparatrices utilisables après une radiothérapie ou à l'inverse, les substances qu'il ne faut pas employer. Certains laboratoires de dermocosmétiques proposent dorénavant des formations pour le personnel officinal sur les produits à proposer aux patients lors de traitements anticancéreux. Un soutien homéopathique peut aussi aider les femmes à diminuer les brûlures liées à la radiothérapie. Par exemple, les souches *Apis mellifica* 15CH et *Belladonna* 9CH peuvent être proposées à raison de 5 granules de chaque avant et après chaque séance de radiothérapie, à répéter jusqu'à 6 fois par jour en cas de rougeur. On peut aussi associer *Radium bromatum* 15CH 5 granules par jour, un mois après la fin de la radiothérapie.

La mastectomie est la technique chirurgicale permettant d'enlever la partie du sein atteinte par la maladie. Selon l'atteinte et le risque d'atteinte du sein controlatéral, elle peut être uni ou bilatérale et partielle, avec l'ablation d'une partie du sein ou totale avec la disparition complète du sein. Dans tous les cas, c'est la perte d'un organe externe. C'est un traitement efficace, parfois même utilisé en prophylaxie dans les familles à haut risque de cancer du sein, notamment lors de la présence de mutations génétiques *BCRA1* et/ou *BCRA2*, mais la perte de l'organe est difficile à accepter tant pour la femme que pour le conjoint. C'est un geste mutilant, tant au niveau physique que psychologique. Il est à noter qu'une mastectomie partielle n'est pas forcément moins bien vécue qu'une mastectomie totale : ceci est spécifique à chaque femme, tout comme la mastectomie uni ou bilatérale. Certaines femmes

préféreront conserver, une symétrie alors que d'autres préféreront la chirurgie la plus petite possible. Après cette ablation, la femme peut alors décider de faire une reconstruction mammaire (25).

1.3.2.3 Reconstruction difficile après les traitements

Lors de la déformation du sein par la chirurgie ou de l'atteinte cutanée par la radiothérapie, il y a de nombreux paramètres difficiles à gérer pour la femme. Il faut tout d'abord accepter que le sein soit lésé. Après cette acceptation, il est alors possible d'avoir recours à une reconstruction pour le bien-être de la patiente et améliorer sa qualité de vie. Physiquement, la femme perd confiance en elle, car elle se sent défigurée. Le symbole même de la féminité est touchée et avant la reconstruction, il faut établir un bilan psychologique, qui permet de vérifier que la patiente a accepté le deuil de son sein. En effet, la reconstruction est bien souvent plus difficile que la mastectomie, car l'ablation est considérée par les patientes comme une fatalité, qu'elles doivent accepter pour vaincre le cancer. En revanche, la reconstruction consiste en une deuxième chirurgie : un prélèvement de tissu de la paroi abdominale ou du grand dorsal est pris pour mettre au niveau du sein. Une prothèse peut aussi être utilisée. La femme doit donc subir une deuxième mutilation, avec une nouvelle cicatrice. De plus, elle survient après les traitements, lorsque tout est sensé être terminé. La patiente réalise alors les mutilations de l'ablation qu'elle n'a pas toujours acceptée. Seulement un tiers des patientes sont satisfaites de l'état mammaire après traitement. Il est important d'envisager toutes les possibilités pour permettre à la femme de retrouver son sein (24). Il faut analyser la vision de la patiente sur sa cicatrice et d'évaluer si elle est prête à supporter la reconstruction mammaire à l'aide de prothèse ou non. Elle doit alors être envisagée pour que la femme puisse se reconstruire à son tour, ainsi que sa famille (25). Dans certain cas, cette reconstruction peut être effectuée directement après la mastectomie.

La qualité de la reconstruction dépend surtout de la qualité de la peau et de la chirurgie. Le choix de la reconstruction mammaire par prothèse dépend de nombreux critères : volonté de la patiente, soutien familial, croyances. Il n'existe pas de limites d'âge, mais il existe des contre indications à la reconstruction mammaire, comme des lésions métastatiques, ou trop évolutives, ou un état psychologique non équilibré. Il existe trois signes qui prouvent que la femme n'est pas prête à une reconstruction :

- le signe du miroir : la patiente ne peut plus se regarder dans le miroir
- elle ne peut plus se toucher à l'endroit de la mastectomie
- elle n'arrive pas à se montrer à son conjoint.

Dans ces cas là, un psychologue ou un oncopsychologue peut intervenir.

Il existe différentes techniques de reconstruction: la pose de prothèse ou la technique par lambeaux, avec un morceau de tissu abdominal ou du grand dorsal. Une technique se développe : le lipomodelage. Elle consiste en un transfert de graisse prélevée sur les cuisses ou le ventre que l'on appose à la région mammaire après purification. Dans tous les cas, elle provoque une grande fatigue et des douleurs qui peuvent durer jusqu'à 3 mois après l'opération. Elle nécessite une hospitalisation, qui dure 3 à 5 jours, ainsi qu'un arrêt de travail.

Le résultat peut être vérifié après trois à cinq mois. Il se peut que le résultat soit mitigé : un durcissement ou une asymétrie du sein peut apparaître malgré la pose de prothèse. La durée de vie de la prothèse est limitée. La pose d'une prothèse n'est en aucun cas un facteur de risque de récurrence de cancer du sein et elle ne gêne ni la chimiothérapie ni la radiothérapie, même si cette dernière est déconseillée après la pose de prothèse car elle altère la qualité de la reconstruction.

Il s'ensuit une douleur psychologique, qui s'ajoute à la douleur physique : après un cancer du sein, la femme a souvent un sentiment de dégoût envers sa poitrine. Différents témoignages nous informent sur la vision des femmes après traitements : elles ne veulent plus toucher leurs seins, parfois même, elles ne supportent plus que leurs bébés, enfants ou conjoint s'approchent de la poitrine, car elle représente la maladie. Ceci est très difficile pour la vie intime du couple qui en souffre constamment. Certaines pensent aussi qu'elles n'allaiteront plus jamais. On voit donc l'impact psychologique qu'a la pathologie du sein (25, 26).

Les patientes ne sont pas toujours bien informées quant à la difficulté de la reconstruction mammaire. Le pharmacien d'officine possède un rôle majeur d'informations chez ces patientes à la sortie de l'hospitalisation. Par exemple, il peut avertir de la fatigue, des douleurs et des troubles de la sensibilité du sein que la reconstruction peut provoquer pendant plusieurs années. Les cicatrices diminuent généralement au bout d'un an. Après l'hospitalisation, la patiente ne doit pas pratiquer d'activité physique et sexuelle le premier mois. Le plus important sera de préciser que la femme devra s'adapter à son nouveau sein. Le pharmacien d'officine possède un rôle essentiel, car il est maintenant amené à délivrer des prothèses

mammaires externes, tout comme les implants capillaires. Sous forme d'entretiens pharmaceutiques, le pharmacien a un rôle majeur dans le choix de la prothèse et de son entretien à domicile. Il peut aussi, lors de ces rencontres, être à l'écoute et informer la patiente sur ses questions liées à la pathologie et rassurer. Malheureusement, peu d'hôpitaux se mettent en relation avec les pharmacies d'officine qui proposent la dispensation de prothèses mammaires. Pourtant, il paraît indispensable qu'ils connaissent les pharmacies détentrices du personnel formé pour orienter et améliorer la prise en charge des patientes.

Le sein est donc un organe qui est précieux pour la femme. Sa reconstruction est donc très souvent envisagée après un cancer du sein, mais elle est aussi difficile physiquement que psychologiquement. Chez la femme jeune, le cancer du sein est encore plus inconcevable car, hormis la perte de l'organe, elle a bien souvent le désir d'être mère ou d'avoir d'autres enfants alors qu'on lui annonce une maladie effrayante. Elle repousse donc bien souvent la conception. Mais existe-t-il réellement un impact du cancer du sein sur la grossesse ?

1.3.3 Mise en évidence des interactions entre grossesse et cancer du sein

Le cancer du sein a un impact sur la femme, mais l'inverse est aussi vrai. Par exemple, la grossesse a un impact sur la maladie. Pour tout oncologue, la grossesse est connue pour protéger du cancer du sein, alors qu'au premier abord, on pourrait penser l'inverse au vue des modifications hormonales que provoquent la grossesse. En effet, il est montré que plus une femme est enceinte jeune et plus elle a d'enfants, moins de risque elle a de déclarer un cancer du sein. Néanmoins, il ne faut pas négliger le biais du "healthy mother effect" qui pourrait expliquer ce phénomène. Nous allons donc ici présenter les différentes notions qui expliqueraient ce phénomène (27–29).

1.3.3.1 Effets bénéfiques de la grossesse sur le cancer du sein

Différenciation cellulaire

Le principal effet protecteur de la grossesse sur le cancer mammaire est tout d'abord lié à l'augmentation de la différenciation des cellules des unités ductulo-lobulaires sous l'action de la progestérone (et un peu de l'œstrogène). Ainsi, le nombre de cellules indifférenciées diminuent ; or ce sont elles les plus sensibles aux

carcinogènes. Des études menées chez les rates ont démontré l'action de la progestérone, mais aussi des œstrogènes sur la différenciation cellulaire et sur la diminution du risque carcinogène.

De plus, une autre étude menée chez des rates non gravides chez lesquelles il a été administré de l'HCG (human chorionic gonadotropin ou hormone chorionique gonadotrope humaine), a montré une diminution de l'initiation et de la progression des tumeurs mammaires avec même un arrêt de la prolifération des carcinomes intracanalaires et *in situ*.

Russo et al. a proposé une classification de la différenciation des cellules allant de 1 à 4, 1 étant le plus faible état de différenciation des cellules et 4 le plus élevé (30). Il a ensuite établi deux sous types de cellules dans la différenciation lobulaire 1 : SC1, sensibles aux carcinogènes et SC2 réfractaires aux carcinogènes. Il a démontré que chez la femme nullipare et ayant eu un cancer du sein, le taux de SC1 est plus élevé alors que chez la femme ayant accouché ou allaitante, le taux de SC2 est supérieur. La grossesse favoriserait donc les cellules réfractaires aux carcinogènes (31).

Un autre mécanisme a été mis en évidence : la grossesse aurait une signature génomique spécifique sur l'épithélium mammaire.

L'involution mammaire

Pendant la grossesse, le pool de cellules augmente considérablement, accompagné de modifications de la matrice extracellulaire, mais à la fin de la grossesse et pendant l'allaitement, on observe une involution de la glande mammaire qui fait chuter le nombre de cellules et dégradent les composants de la matrice extracellulaire. Ceci permet donc une épuration des cellules, notamment les cellules indésirables cancéreuses. Chez une femme nullipare, ces cellules malades persistent et ne sont pas éliminées, ce qui augmente le sur-risque de cancer du sein (31).

L'allaitement

L'allaitement a un effet bénéfique sur le cancer du sein. D'une part, il permet la diminution de l'ovulation et le maintien d'un niveau bas d'œstrogène dans le cycle menstruel comparé au cycle sans présence d'allaitement. D'autre part, le lait, riche en matière grasse, excrète les molécules lipophiles, comme les carcinogènes ou xénoœstrogènes, qui se fixeraient au niveau mammaire. Leur élimination serait

favorisée par la lactation. Une étude menée en Asie (32) a montré que les femmes n'allaitant que du sein droit, avaient quatre fois plus de risque d'avoir un cancer du sein gauche que du droit.

MUC1/PEM

MUC1 ou Polymorphism Epithelial Mucin est une protéine transmembranaire, ayant des propriétés de mucine, présente en faible quantité au niveau des cellules épithéliales normales des canaux et des lobules mammaires. Lors d'une cancérisation des cellules épithéliales mammaires, celles-ci voient leur nombre de MUC1 augmenter, il en est de même lors de la lactogénèse. Le fœtus lui aussi, en possède beaucoup. Si cette protéine se retrouve dans la circulation générale de la mère, elle permet la formation d'anticorps antiMUC1 qui vont reconnaître la surexpression MUC1 au niveau des cellules épithéliales mammaires et induire la lyse de ces cellules. Elle confère donc une certaine immunisation et est d'ailleurs en expérimentation dans un vaccin contre le cancer du sein ciblant le grp68 (27–29,31,33).

La grossesse protège du cancer du sein à long terme, mais on observe une augmentation du risque de cancer du sein dans les trois ou quatre années suivant une grossesse menée à terme. Ceci induit que des processus d'oncogénèse se forment. Il existe donc aussi des effets délétères de la grossesse qui peut favoriser le cancer du sein.

1.3.3.2 Effets délétères de la grossesse sur le cancer du sein

Multiplication cellulaire

Au moment de la grossesse, l'activité hormonale agit sur les cellules épithéliales et stromales mammaires induisant leur prolifération de façon considérable. Si une cellule tumorale est présente, sa prolifération de manière anarchique sera favorisée. Si une cellule initiée (possédant une mutation génétique) est présente, son développement va favoriser d'autres altérations génétiques (par exemple les mutations), qui pourront provoquer la survenue de cellules cancéreuses (28).

Pour proliférer, une tumeur épithéliale a besoin d'un environnement favorable à son développement. Les cellules cancéreuses modifient le stroma au niveau mammaire pour se multiplier et envahir les tissus voisins. Elles vont, *via* l'activation de protéines stromales, agir sur les cellules endothéliales présentes dans le stroma

qui vont obtenir un caractère invasif et induire l'angiogenèse. Ceci permettra aux tumeurs de survivre grâce à un apport de nutriments et d'oxygène. Ainsi, lors de la grossesse, un remodelage de la matrice extracellulaire, ainsi que l'altération de la membrane basale des unités-ductulobulaires, favorisent la dissémination des cellules cancéreuses. Ceci explique l'augmentation du risque de cancer du sein les trois à quatre années après la grossesse.

L'hypertrophie lobulaire provoquée par la grossesse autorise la formation de nouveaux canaux et lobules. Une diminution du tissu conjonctif interlobulaire leur laisse de la place et permet aussi un engorgement vasculaire.

On observe aussi une différenciation de l'épithélium en épithélium sécrétoire. Au premier trimestre, la réorganisation commence, mais ce n'est qu'au deuxième trimestre que l'épithélium sécrétoire se forme. Ces sécrétions se trouvent dans le cytoplasme des cellules épithéliales en grande quantité, ce qui permettra la lactation. Au troisième trimestre, le colostrum se forme avec des gouttelettes lipidiques siégeant dans le cytoplasme des unités lobulaires.

Système hormonal

Le sein possède des tissus très hormonodépendants ; les trois hormones impliquées sont principalement l'œstrogène, la progestérone et la prolactine (29,34). Les cycles ovulatoires exposent le sein à des alternances de sécrétion d'œstrogène et de progestérone, dès la puberté. Elles sont aussi sécrétées lors de la grossesse, tout comme la prolactine. Cette dernière permet la différenciation des cellules mammaires lors de la grossesse et la lactation. On a cru longtemps que l'œstrogène était le principal facteur dans la pathologie mammaire et que la progestérone au contraire s'opposait aux actions de l'œstrogène. Il semblerait que ces deux hormones aient en fait une action synergique. Eisen, lors d'expériences sur des souris mutées sans récepteurs à la progestérone a montré que l'injection d'œstradiol amenait des kystes, des fibroses et des tumeurs mammaires (34). Lors de l'injection de progestérone, ceci inhibait la formation des tumeurs. Comme l'on a pu le voir auparavant, la grossesse préviendrait du risque de cancer du sein par rapport aux femmes nullipares, mais il existe des variations dans le temps. Quelques années suivant la grossesse, le risque de cancer du sein augmente transitoirement. Ceci serait expliqué par la multiplication des cellules et le système hormonal. Puis ce risque diminue avec les années pour s'annuler 15 ans après. Les hormones

sécrétées en grande quantité pendant la grossesse auraient un impact dans la cancérogenèse.

L'œstradiol est sécrétée principalement par les ovaires, mais aussi par les glandes surrénales et lors de la grossesse, par le placenta. Au niveau mammaire, elle permet le développement de la poitrine de la puberté à la ménopause en stimulant les canaux galactophores ainsi que les lobules et augmente le dépôt de tissu adipeux dans les seins. L'œstrogène, de façon physiologique, permet d'affirmer les caractères sexuels féminins en se fixant aux récepteurs aux œstrogènes des cellules. Ainsi, lorsqu'un cancer du sein se déclare, les cellules du sein devenant des tumeurs, gardent leurs récepteurs aux œstrogènes. La présence des hormones favorise donc la croissance des cellules cancéreuses exprimant des récepteurs aux œstrogènes positifs (RE+). De plus, l'œstrogène induit la libération de facteurs de croissances et de cytokines qui pourront agir sur toutes cellules possédant leur récepteur spécifique et ceci n'a aucun lien avec le statut de la cellule à posséder les RE. Une étude a donc mis en évidence que l'œstrogène aurait tout de même une influence sur les tumeurs à RE-. L'œstrogène a donc une action promotrice pour la multiplication des cellules épithéliales (34).

La progestérone est une hormone permettant, en association avec l'œstrogène, le développement des seins et la préparation à la lactation. De la même façon, elle possède des récepteurs impliqués dans la prolifération des cellules épithéliales. Elle peut donc promouvoir le développement de cellules cancéreuses possédant ces récepteurs.

Mais de nombreuses études sont contradictoires à ce sujet. De plus, il est difficile de connaître le rôle de chaque hormone car leurs actions sont bien souvent combinées.

Enfin, les variations du taux de mélatonine et d'insuline pendant la grossesse seraient susceptibles d'avoir les mêmes effets (29,30,33,34).

Système immunitaire

Le système immunitaire est considéré comme immuno-tolérant lors de la grossesse. En effet, ceci est nécessaire à l'implantation du fœtus ainsi qu'à son développement. De plus, il ne rejette pas le placenta, qui est pourtant un corps étranger. Un cancer peut alors se développer, sans être réellement contrecarré par l'immunité de la patiente. Il y aurait une baisse de l'activité anti-tumorale des lymphocytes T4 (29,30).

Attention, le risque de cancer du sein est plus élevé les années suivant la grossesse, mais cela ne veut pas dire que la grossesse crée le cancer. Celui-ci, en fait, est déjà présent. Une tumeur d'environ 1cm signifie qu'elle est déjà présente depuis 5 à 7 ans. La grossesse ne fait donc qu'accélérer la déclaration de la maladie, en activant la multiplication des cellules tumorales préexistantes.

1.3.3.3 Effets délétères du cancer du sein sur la grossesse

De nombreuses études ont montré que le cancer ne passait pas la barrière fœtoplacentaire et que, par conséquent, le fœtus n'avait pas plus de risque de déclarer un cancer que les autres nouveaux nés. Une étude suédoise (28) a mis en évidence que cette population de nouveaux nés avait cependant un taux plus élevé de bébés prématurés. Ceci s'explique notamment par le déclenchement volontaire de l'équipe médicale de la grossesse, lorsque la femme nécessite des soins de chimiothérapie ou de radiothérapie pour lesquels la grossesse est contre-indiquée.

En ce qui concerne le déroulement de l'accouchement, cette même étude a observé un retard de croissance associé à un faible poids du nourrisson à la naissance, une augmentation du nombre d'accouchement par césarienne ou par extraction instrumentale. Néanmoins, il n'a pas été observé de difficultés néonatales supplémentaires. Au vu de tous ces éléments, il est donc préférable de suivre de façon très rapprochée la grossesse d'une femme ayant comme antécédent un cancer du sein en particulier en fin de grossesse et pendant le travail (28)

On peut donc dire qu'il existe de nombreux cancers avec des degrés d'invasion différents, mais que, chez la jeune femme, ils sont souvent plus agressifs et difficiles à traiter. Tant au niveau physique que psychologique, la femme est déstabilisée et son désir de grossesse se voit souvent être différé. Le pharmacien est donc là pour la soutenir ces patientes, et ce d'autant qu'il a de plus en plus à faire à ce cas en ville, avec la sortie de la réserve hospitalière de nombreux anticancéreux par voie orale et de soins de support. Il est donc primordial qu'il connaisse les bases de la pathologie, ses facteurs de risque et les recommandations à suivre, tant au niveau médicamenteux que de la prise en charge. Comme cela a été mis en place pour la pathologie de l'asthme ou pour les médicaments antivitamines K, il serait intéressant de proposer aux patientes des entretiens pharmaceutiques à l'officine dans lesquels le traitement et la pathologie seraient expliqués. Il pourrait aussi permettre de faire

connaître aux patientes les différentes structures qui existent pour la soutenir et l'aider au quotidien (associations de patients, centres d'aide...). Des thérapies complémentaires, comme l'homéopathie, la sophrologie et d'autres médecines douces, pourraient être proposées. Ces entretiens réguliers permettraient au long cours d'apporter un soutien aux patientes, de les rassurer tout en vérifiant la conciliation médicamenteuse.

Le pharmacien a aussi un rôle dans la prévention des facteurs de risque de cancer du sein, qui, par ailleurs, sont nombreux. Ces femmes ont donc besoin de conseils en ce qui concerne l'impact du cancer sur l'organe mammaire et comment le préserver. De plus, le sein, organe majeur pour la femme, doit être suivi correctement. On observe une augmentation des cancers du sein chez les femmes jeunes, peut être parce qu'ils sont détectés plus tôt avec le dépistage organisé. Le pharmacien d'officine doit les aider au dépistage et les orienter vers les structures ou les sources d'information fiables et reconnues par la communauté scientifique.

Le pharmacien, en revanche, voit bien plus rarement le cas du cancer du sein associé à la grossesse.

PARTIE II : La prise en charge du cancer du sein associé à la grossesse comporte-t-elle des spécificités ?

2.1 Présentation de la pathologie

2.1.1 Epidémiologie

Le CSAG ou PABC pour les Anglo-saxons (Pregnancy Associated Breast Cancer) est l'apparition d'un cancer du sein chez une femme enceinte ou qui se déroule au cours des douze mois suivant l'accouchement. Cela représente 250 à 750 cas par an en France, selon les études, soit 0,2 à 3,8 % des cancers du sein ; (cette variation s'explique par des critères d'inclusions différents, notamment sur l'âge des patientes) (3).

C'est une situation rare, qui touche près d'1 grossesse sur 3000 à 1 sur 10 000, mais, en raison des grossesses de plus en plus tardives dans les pays industrialisés, l'incidence du CSAG est en constante augmentation. En effet, plus la personne est âgée, plus elle a de risque de déclarer un cancer du sein: on observe bien un pic de CSAG entre 30 et 39 ans, avec un âge moyen à 34 ans. Dans l'étude de Van Calsteren (30,35), sur 215 patientes enceintes et atteintes d'un cancer, le CSAG a été retrouvé dans 46 % des cas. On considère, au vue des études, que le CSAG correspond environ à 30 % des cancers déclarés chez la femme en âge de procréer. C'est donc le cancer le plus fréquent lors de la grossesse. En revanche, les CSAG n'ont pas augmenté parmi les cancers du sein.

Le cancer du sein est généralement de "bon" pronostic car, d'une part, le dépistage est de plus en plus précoce et d'autre part, nous avons en main un arsenal thérapeutique en constante amélioration. Mais chez la femme enceinte, il existe des difficultés de dépistage et les traitements sont parfois déconseillés voire contre-indiqués pour cause de tératogénicité. Le CSAG est généralement un cancer de stade plus évolué pour lequel les recommandations et les prises en charge du cancer du sein chez la femme nullipare sont inadaptées. Malheureusement, ces évaluations sont certainement sous estimées car peu d'études sont mises en place. Il serait nécessaire de combiner d'avantage de données pour améliorer les recommandations (30,36).

2.1.2 Les caractéristiques du CSAG

2.1.2.1 Histopathologie

Chez la femme enceinte, on retrouve les mêmes types de cancers et aux mêmes proportions que chez une femme nullipare de même âge. Les carcinomes canaux infiltrants sont les plus retrouvés et les cancers inflammatoires plus rares. Environ 20 % des CSAG se déclarent pendant la grossesse, le reste au postpartum.

La majorité des tumeurs sont de haut grade, de stade plus avancé et plus agressif qu'un cancer non associé à la grossesse. Les études de Beadle et al. et Largillier et al. (30) montrent que les tumeurs sont plus volumineuses et plus avancées dans les CSAG que dans les cancers du sein non associés à la grossesse. Mais ceci n'est lié qu'à l'âge de la patiente et non à la grossesse car, à âge égal, on retrouve de la même façon des cancers de mauvais pronostic. De plus, la femme, comme les professionnels de santé, ne pense pas tout de suite au cancer du sein chez la femme jeune ; donc le diagnostic est tardif. Le cancer se développe rapidement et le rend plus agressif, car les cellules du sein ne sont pas encore différenciées et se multiplient rapidement à cet âge.

Certaines particularités existeraient : on retrouverait plus d'atteinte ganglionnaire dans les CSAG avec 47 à 89 % des cas (30). Toutes les études comparant l'atteinte ganglionnaire chez les femmes atteintes d'un cancer du sein non associé à la grossesse par rapport à celle des femmes atteintes de CSAG retrouvent une proportion plus grande d'anomalie ganglionnaire dans le groupe atteint de CSAG. Ceci s'expliquerait par le fait que les CSAG sont plus agressifs et qu'ils sont diagnostiqués tardivement. Le pronostic est plus péjoratif chez une femme enceinte atteinte d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire comparé à la femme non enceinte avec le même type de cancer, mais, lorsque ce cancer n'envahit pas les ganglions, le pronostic est identique dans les deux cas (30). Les études menées par Génin et al. (30) montrent que les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux (aux œstrogènes et à la progestérone) sont moins fréquentes dans les CSAG, alors que les tumeurs associées à une surexpression de HER2 sont supérieures comparé à la population générale (31% contre 16% dans les cancers du sein non associés à la grossesse). Les cancers triples négatifs semblent aussi plus fréquents (36,37).

2.1.2.2 Clinique

Au niveau clinique, les lésions mammaires malignes de la femme enceinte ou allaitante se rapprochent de celles de la femme non enceinte ou non allaitante. On retrouve le plus souvent une masse sensible par autopalpation. Il se peut parfois que cela soit un écoulement sanglant ou une rétraction du mamelon, voire une inflammation du sein. Les formes multifocales et/ou bilatérales sont plus fréquentes dans les CSAG, alors que ce n'est pas le cas pour les formes inflammatoires. Toute anomalie de ce type chez la femme enceinte ou au postpartum doit alerter et nécessite des examens complémentaires pour écarter tout risque de CSAG.

Mais il existe aussi des lésions bénignes du sein retrouvées dans le cadre de la grossesse qu'il faut différencier de la tumeur maligne.

- Le fibroadénome est la tumeur la plus fréquente pendant la grossesse. C'est une masse mobile et dure qu'on ne touche pas pendant la grossesse, sauf si elle tend à augmenter de volume. Une cytologie peut alors être effectuée pour écarter le CSAG. C'est une lésion à surveiller de près.

- L'adénome lactant, qui se caractérise par une masse indolore et mobile, se déclare souvent au troisième trimestre. Il peut devenir douloureux et dur lorsqu'un infarctus est associé. Il peut être caractérisé en immuno-histochimie, car il fixe fortement la protéine S100.

- L'infarctus mammaire apparaît pendant la grossesse ; il est provoquée par une hémorragie ou une nécrose dans le tissu mammaire ou dans une masse préexistante. Elle est très difficile à déterminer et est souvent douloureuse. On peut bien souvent suspecter cette lésion d'être cancéreuse, car elle peut s'associer à un ganglion axillaire.

- Le galactocèle est un kyste rempli de lait qui apparaît souvent après l'accouchement. C'est généralement une masse indolore tout comme l'hamartome. Ces deux lésions prouvent leur caractère bénin lors de la ponction d'un liquide graisseux.

On peut parfois aussi avoir des pathologies fibrokystiques ou inflammatoires comme des mastites ou des abcès qui doivent être différenciées du CSAG.

- Enfin, la gigantomastie, une maladie rare provoquant une hypertrophie démesurée des seins doit être diagnostiquée. L'échographie, la mammographie et la

cytologie permettent de différencier ces lésions bénignes de tumeurs malignes (30,36).

2.1.2.3 Génétique

Un tiers des CSAG possède un risque héréditaire intermédiaire, voire élevé. Ils possèdent des caractéristiques spécifiques en terme de génétique. Une étude multicentrique japonaise (30) a montré que, dans les CSAG, on retrouve trois fois plus de cancer héréditaire que dans la population générale. Selon une étude suédoise, les femmes portant la mutation du BRCA1 et/ou BRCA2 sont plus susceptibles de déclarer un CSAG que la population nullipare, la mutation du gène BRCA1 étant la plus impliquée ([OR] : 3,9, [IC] 95 % : 1,4-10,8 pour une mutation BRCA1 contre [OR] : 1,9 , [IC] 95 % : 0,5-7,0] pour BRCA2) (30). Ceci reste en partie lié au fait que les cancers exprimant ces mutations sont souvent déclarés à un jeune âge, qui peut donc se produire lors d'une grossesse. Pour rappel, nous avons vu, dans la première partie, que les risques de cancer du sein et de l'ovaire sont augmentés chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1 ou BRCA2 (40% vs 10% pour la population générale) (13). En tant que professionnel de santé, il est donc important d'inciter les patientes à faire une consultation d'oncogénétique lors de CSAG pour permettre de détecter l'anomalie génétique, si elle existe. Les consultations d'oncogénétique permettent d'identifier le (ou les) gène(s) de prédisposition responsables du cancer du sein chez les familles à risque. Grâce à ces résultats, on peut alors prévenir les membres de la famille de l'anomalie, effectuer un dépistage en prévention et trouver le traitement le plus adapté pour lutter contre la tumeur (19). L'entretien permet souvent d'établir l'arbre généalogique de la famille, puis un logiciel analyse les données pour en déduire le risque de la personne. On considère une femme à haut risque si on a au moins trois cas de cancer du sein dans la famille ou si on a seulement deux cancers du sein, mais dont un a touché les deux seins (cancer bilatéral) ou si un cancer est apparu chez une personne de moins de 40 ans. Voici le score largement utilisé de nos jours et recommandé par l'HAS pour indiquer ou non la consultation d'oncogénétique :

Le Score d'Eisinger	
Le score d'Eisinger est un score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux, validé pour l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il permet également de graduer le risque de cancer du sein en l'absence de mutation.	
Antécédents familiaux	Cotation
Mutation BRCA1 ou 2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3
Résultats	
Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle).	
Interprétation :	
Score = 5 ou plus : excellente indication	
Score = 3 ou 4 : indication possible	
Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible	
Sources : Eisinger F., Bressac B., Castaigne D., Cottu P.H., Lansac J., Lefranc J.P., et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bull Cancer 2004;91(4):219-37.	

Figure 6 : Le Score d'Eisinger (22)

Il est à noter que, dans le cadre d'un cancer du sein héréditaire, une grossesse précoce ne s'est pas révélée protectrice du développement du cancer du sein ; les données restent contradictoires à ce sujet.

On peut donc voir qu'il existe quelques différences entre un cancer du sein se déclarant chez la femme enceinte ou allaitante et chez la femme nullipare. Néanmoins, la plus grande différence dans la prise en charge de ces pathologies réside dans le dépistage et le diagnostic.

2.1.3 Dépistage et diagnostic

2.1.3.1 Dépistage

Avec l'augmentation des cancers du sein en France, le dépistage organisé (DO) du cancer du sein s'est mis en place dès 2001, en suivant les recommandations nationales et internationales. Ce dépistage prévoit la prise en charge de la mammographie des deux seins tous les deux ans pour les femmes de 50 à 74 ans. Le pharmacien d'officine se doit de vérifier que ses patientes participent à ce dépistage. En 2012, le taux de participation en France est estimé à 52,2 %, avec de nombreuses disparités sur le territoire (38). Il est à noter que les facteurs

socioéconomiques jouent un rôle majeur dans la participation à ce dépistage (39). Des études (20) ont montré une diminution jusqu'à 30 % des cancers du sein grâce au DO mais d'autres études (20,38), au contraire, n'évoquent aucun impact, voire même une nocivité. Les problèmes majeurs rencontrés sont, en premier lieu, le sur-diagnostic des cancers du sein pour des lésions parfois bénignes. Une publication récente parue dans le British Medical Journal (20), reposant sur les 25 dernières études, fait état d'un impact nul sur la mortalité et d'un sur-diagnostic estimé à 22 %. Un sur-diagnostic entraînerait donc un « sur-traitement », ceci pose donc des problèmes économiques mais surtout éthiques. Les traitements donnés provoquent une morbidité, avec parfois de lourds effets indésirables. L'effet psychologique de l'annonce de la maladie est important ainsi que les modifications sociales qui s'ajoutent: problèmes d'assurance, perte d'emploi...(20).

Mais qu'en est-il pour les femmes de moins de 50 ans ? Elles peuvent, à leur initiative ou celle du gynécologue, effectuer un dépistage : c'est la démarche de détection individuelle (DDI). On estime à 30 % le nombre de femmes de 40 à 49 ans ayant recouru à la DDI (38). Elle doit être proposée aux femmes symptomatiques ou celles susceptibles de déclarer un cancer du sein (risque familial, antécédents personnels de cancer...). Une femme ayant déjà eu un cancer du sein avec mutation BRCA1 ou BRCA2 a un risque de cancer du sein controlatéral augmenté : il faut donc lui proposer ce dépistage (6). On dit souvent que lorsqu'il existe un risque familial de cancer du sein, il faut commencer le dépistage 5 ans avant la date de déclaration du cancer chez la parente. La surveillance mammographique peut être conseillée à l'âge de 35 ans pour les risques majeurs, avec généralement un examen clinique et une mammographie annuelle. L'IRM mammaire peut aussi être proposée à 30 ans de façon annuelle.

Il n'existe malheureusement pas de recommandations à ce jour au niveau de la DDI. Ceci peut susciter quelques interrogations. Cette pratique est difficile à étudier, car il existe peu de traçabilité de ces actes ; leur nombre et leur fréquence restent inconnus à ce jour, par conséquent, certaines femmes et prescripteurs pourraient en abuser. L'HAS a émis des recommandations quant à la place de la mammographie et ses indications, *via* une étude publiée en 2014 (16,40,41). Il existe des résultats incorrects, de faux positifs et de faux négatifs. Un résultat faux positif amène la patiente à un stress augmenté lié au diagnostic qui devra, par ailleurs, établir des tests complémentaires souvent invasifs comme la biopsie.

L'EUROSCREEN (20) a mis en évidence 17 à 20 % de rappel de patientes suite à un faux diagnostic positif. En France, le risque est moindre, car il existe une deuxième lecture immédiate. Le risque de faux positifs est d'environ 1,3 %, alors que celui de faux négatifs est de l'ordre de 1,5‰ (20). Le taux de cancer d'intervalle (cancer négatif à la première mammographie, mais qui se révèle dans l'intervalle des deux ans entre deux mammographies) est de 1,5 ‰. Enfin, un risque plus accru de cancers radio-induits a été démontré.

La femme à haut risque de cancer du sein et voulant procréer pourra par conséquent effectuer un DDI avant sa grossesse. Pour les autres, de façon générale, elles sont bien suivies par leur gynécologue et leur médecin traitant qui détecteront rapidement si anomalie il y a au niveau mammaire. La balance bénéfices/risques n'est donc pas établie pour la DDI et l'HAS aimerait faire converger le DO et la DDI pour une meilleure qualité d'évaluation et de traçabilité de ses actes médicaux. Le Groupe de Réflexion sur l'Ethique du Dépistage (GRED) et l'Institut National du Cancer (INCa) ont mis en avant des éventuelles améliorations possibles à ce dispositif (38).

L'HAS a donné les situations dans lesquels un dépistage spécifique doit être initié (22) :

- Cas 1 : antécédent personnel de cancer du sein invasif ou de carcinome canalaire *in situ*
- Cas 2 : antécédent d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*
- Cas 3 : antécédent de radiothérapie thoracique (irradiation thoracique médicale à haute dose pour maladie de Hodgkin);
- Cas 4 : antécédents familiaux de cancer du sein avec un score d'indication à la consultation d'oncogénétique ≥ 3 selon le score d'Eisinger en l'absence de mutation génétique identifiée dans la famille.

Dans ces cas, l'HAS préconise les protocoles en fonction de:

- l'âge de début de dépistage
- les examens de dépistage à mettre en œuvre
- la fréquence de ces examens
- la durée du suivi spécifique

<u>Antécédents</u>	<u>Examens à pratiquer</u>
<u>Cas 1</u>	<p>Examen clinique : tous les 6 mois pendant 2 ans après la fin du traitement, puis 1 fois par an</p> <p>Mammographie : 1 fois par an, bilatéral ou unilatéral ± échographie</p> <p>IRM : non</p>
<u>Cas 2</u>	<p>Examen clinique : tous les ans</p> <p>Mammographie : tous les ans pendant 10 ans, puis tous les 2 ans jusque 50 ans ± échographie</p> <p>IRM : non</p>
<u>Cas 3</u>	<p>Examen clinique : tous les ans pendant 8 ans après la fin de l'irradiation</p> <p>Mammographie : une fois par an ± échographie</p> <p>IRM : tous les 8 ans après la fin de l'irradiation</p>
<u>Cas 4</u>	<p>A risque très élevé :</p> <p style="padding-left: 40px;">A partir de 20 ans : tous les 6 mois</p> <p style="padding-left: 40px;">A partir de 30 ans : suivi annuel par mammographie, IRM ± échographie</p> <p>A risque élevé : la surveillance doit démarrer 5 ans avant le diagnostic de la parente</p> <p style="padding-left: 40px;">Avant 50 ans : mammographie ± échographie ± IRM tous les ans</p> <p style="padding-left: 40px;">Après 50 ans : dépistage organisé soit une mammographie tous les 2 ans</p>

Tableau 2 : Examens à pratiquer selon le risque spécifique de chaque patiente (personnel)

2.1.3.2 Diagnostic du CSAG

Le CSAG est une des rares urgences en sénologie : il est donc nécessaire de le dépister rapidement. Il est souvent difficile à diagnostiquer pour différentes raisons. En effet, l'augmentation de la taille des seins et la modification du tissu glandulaire, plus dense et hétérogène, empêchent une bonne visibilité à la mammographie et provoquent des confusions lors de palpation. L'hypervascularisation, la mastopathie fréquente et l'engorgement mammaire rendent aussi difficiles les examens, que ce soit l'autopalpation ou ceux avec imagerie. Le sein a par ailleurs souvent un aspect nodulaire lors de la grossesse ; les nodules peuvent donc être de diverses natures,

malins ou non. De plus, la femme et les professionnels de santé pensent rarement à une tumeur lors de la grossesse, ce qui rend le cancer invasif, car il est pris en charge trop tardivement. De nombreux témoignages de femmes inquiètes font part de l'alerte qu'elles ont donné à leur gynécologue, qui, devant la rareté de l'évènement n'ont pas poursuivi les examens. Quatre vingt pourcents des masses retrouvées lors de la palpation pendant la grossesse sont généralement bénignes. Ce n'est pas parce qu'une situation est rare qu'elle n'arrive jamais : il est donc primordial que, devant toute alerte d'une lésion anormale du sein, chaque professionnel de santé, dont le pharmacien, renvoie la patiente vers les gynécologues pour faire des examens complémentaires. Le délai diagnostique est estimé de 9 à 15 mois, ce qui élève le risque de cancer avancé par rapport aux femmes nullipares (36,42).

Interrogatoires

L'interrogatoire est l'un des piliers du diagnostic de CSAG. Pour rappel, un tiers des CSAG ont un risque familial intermédiaire, voire élevé. Il permet d'établir les antécédents familiaux et personnels de cancer, en particulier de cancer du sein et les antécédents gynécologiques (puberté précoce, traitements hormonaux, mort *in utero*, enfants prématurés...). On peut donc établir les facteurs de risque de la patiente. Le praticien orientera alors vers l'examen approprié pour la patiente. Il est à noter que toute patiente ayant des antécédents de cancer du sein ou possédant les mutations BRCA1 ou BRCA2 nécessite un bilan préconceptionnel détaillé, avec notamment un bilan sénologique effectué moins de 4 mois avant les tentatives de conception pour éviter d'avoir un cas de CSAG. Ce bilan prévoit notamment un examen clinique poussé et une IRM mammaire (43).

Examens cliniques

L'autopalpation

La découverte de la tumeur est, dans 90 % des cas, établie par autopalpation de la patiente. Cette technique est à recommander chez la femme enceinte et allaitante.

La présence d'une masse, d'adénopathie axillaire, d'atteinte cutanée, d'un écoulement mammaire unilatéral souvent hémorragique doit alerter. Le médecin généraliste et/ou le gynécologue doivent en être avertis. Il est du devoir des professionnels de santé, y compris le pharmacien d'officine, d'expliquer la technique

d'autopalpation du sein (Annexe 3). Toute masse présente de plus de 2 à 4 semaines nécessite d'être analysée.

L'échographie

Une échographie sera réalisée systématiquement. Elle permet de détecter les tumeurs solides et d'en apprécier leur taille et leur nombre. Sa sensibilité est de 95 % et sa spécificité de 89 %. L'échographie chez la femme enceinte ou allaitante est le premier examen à effectuer. Si celle-ci est positive, la mammographie est à discuter.

La mammographie

La mammographie est l'examen de choix chez la femme pour diagnostiquer un cancer du sein (19). Sa sensibilité est de 60 % et sa spécificité de 94 %. C'est une technique irradiante, générant environ 1 à 4 mSv. En raison des irradiations qui peuvent atteindre le fœtus, on l'utilise très peu chez la femme enceinte. Néanmoins, certains médecins la recommandent systématiquement, car, dans de nombreuses études, elle est contributive, notamment lorsque les lésions sont irrégulières et suspectes à l'échographie. Elle pourra donc être réalisée, mais avec un tablier de plomb sur le ventre tout au long de l'examen. Les résultats seront de moins bonne qualité que chez une femme nullipare, en raison de la densité mammaire qui diminue de 70 % la sensibilité de l'examen. L'imbibition mammaire gravidique ne permet pas toujours un diagnostic correct des tumeurs malignes. En revanche, lors de l'allaitement, la sensibilité de la mammographie reste la même que celle d'une femme non enceinte. Elle est à prévoir devant toute suspicion de tumeur.

L'IRM

Une IRM n'est pas systématiquement effectuée chez la femme enceinte, mais elle est envisageable si l'on recherche un cancer multifocal. Elle peut être faite avec ou sans injection. L'injection de gadolinium permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen ; il n'a pas montré d'effets délétères chez la femme enceinte ou allaitante mais il est retrouvé en forte concentration dans le placenta. Il est aussi associé à un risque d'atteinte rénale grave ; il est donc préférable de faire l'IRM sans injection ou avec MultiHance® ou Dotarem®, pour lesquels aucune fibrose systémique rénale n'a été signalée. L'IRM permettra de déterminer le traitement adapté (chirurgie ou chimiothérapie néoadjuvante) (44).

Examens anatomopathologiques

Lorsque la mammographie est négative en présence d'une masse indolore, des études histologiques et cytologiques sont à effectuer pour en déterminer l'origine. Une biopsie percutanée (macro ou microbiopsie) peut être faite au niveau du tissu lésé. Il peut être prélevé sous contrôle d'une mammographie (on parle de biopsie stéréotaxique) ou sous échographie (c'est alors une biopsie échoguidée). Elle permet d'analyser la nature de la tumeur. Le diagnostic histologique n'est pas altéré lorsque l'examen est effectué chez la femme enceinte. Le diagnostic cytologique par ponction peut aussi être utilisé, mais la biopsie est préférée de nos jours pour détecter un cancer du sein. Ceci s'explique car, chez la femme enceinte, il existe souvent une hyperplasie lobulaire, avec une hétérogénéité de la taille des cellules et, parfois, une hypertrophie du nucléole. De plus, la prolifération massive des cellules mammaires entraîne des faux positifs ; tout ceci altère le résultat de la ponction. Si un diagnostic histologique par microbiopsie est prévu, la femme allaitante devra stopper l'allaitement pour éviter les hématomes et les fistules liés aux gestes.

Bilan d'extension

Tout bilan d'extension est possible chez la femme nullipare, uniquement si les contre-indications sont respectées. Les métastases sont généralement retrouvées au niveau des poumons, des os ou du foie. Chez la femme enceinte, une radiographie du thorax et une échographie abdominopelvienne pourront être envisagées. Les autres examens sont déconseillés. On évitera notamment la scintigraphie et les scanners, sources d'irradiation pour le fœtus. Une échographie du foie peut être utilisée.

Une scintigraphie peut être effectuée lors de la suspicion de métastases osseuses. Elle n'est pas contre indiquée lors de la grossesse, mais il faut en évaluer le rapport bénéfices/risques, car le fœtus est irradié faiblement (0,0063 Gy au niveau de l'utérus, 0,0046 Gy pour un fœtus de 8 semaines d'aménorrhée et 0,0023 Gy à 18 SA). Cet examen peut être effectué après l'accouchement.

Il n'y a aucune indication à procéder une tomographie par émission de positons (TEP) dans le cancer du sein chez la femme enceinte (36,42).

On peut donc dire que le diagnostic d'un CSAG repose sur l'échographie et la microbiopsie, ainsi qu'une éventuelle mammographie avec une protection en plomb

abdominal. L'échographie et la mammographie sont complémentaires : dans les études de Langer et al. (36), la mammographie a rattrapé certains faux négatifs de l'échographie et inversement. Les bilans d'extension doivent être choisis avec précaution. L'expression du CSAG en imagerie ne révèle pas de caractéristiques particulières ; la lésion est le plus souvent une masse irrégulière associée ou non à des microcalcifications.

2.2 Utilisations et effets indésirables des différents traitements

2.2.1 Chirurgie

La chirurgie mammaire a longtemps été contre indiquée lors de la grossesse, mais aujourd'hui, elle est utilisée, même si elle reste plus compliquée à réaliser que chez une femme non enceinte. En effet, comme nous avons pu le voir dans la première partie, le sein, lors de la grossesse, subit de franches modifications : le tissu est plus dense et plus vascularisé, ce qui rend difficile la chirurgie. On définit le besoin, ou non, d'une chirurgie ou d'un traitement conservateur selon la taille de la tumeur, le risque de rechute locale (fréquent dans les CSAG) et le risque de multifocalité. La mastectomie et la tumorectomie sont toutes les deux possibles. En revanche, la reconstruction mammaire sera effectuée après la grossesse, car la taille des seins varie lors de la grossesse. L'acte chirurgical est toujours associé à la radiothérapie.

Il existe aussi la chirurgie axillaire par curage ganglionnaire ou par la technique du ganglion sentinelle, moins pratiquée que la première. La technique du ganglion sentinelle a longtemps été controversée en ce qui concerne son utilisation lors de la grossesse, car elle implique la présence d'éléments tératogènes comme le technicium (Tc99m) ou le bleu patenté. Les deux produits paraissent non toxiques pour le fœtus ; néanmoins, le bleu patenté n'a toujours pas l'AMM chez la femme enceinte. Le Tc99m s'est révélé peu irradiant selon les études de Spanheimer et al. sur des femmes atteintes de cancer du sein: la dose délivrée à l'utérus est moins élevée que la dose d'irradiation naturelle journalière (30). Cette technique est majoritairement effectuée dans les cancers du sein dont le risque d'envahissement est inférieur à 10 %, lorsque la taille de la tumeur est inférieure à 20 mm ou que le cancer est unifocal. Mais, dans les CSAG, généralement, le cancer est de mauvais pronostic et l'envahissement ganglionnaire présent chez la moitié des patientes. Le traitement de référence reste donc le curage axillaire, car il est plus approprié dans

ce type de cancer invasif et à tumeur plus grande. Il est à noter que les anesthésiants utilisés ne sont pas tératogènes.

Le risque de récurrence, très élevé dans cette population de femme jeune, doit toujours être analysé avec précaution. Il sera nécessaire, pendant l'opération, de vérifier le rythme cardiaque fœtal (RCF) à partir de la vingt quatrième semaine d'aménorrhée et de l'interpréter selon les dispositifs instaurés pour la chirurgie: les anesthésiques peuvent modifier le RCF. En postopératoire, il faudra vérifier l'absence de contractions par tocométrie externe, dont les douleurs peuvent être masquées par les antalgiques. Lors de cet acte chirurgical, le risque de thrombose veineuse est important, d'autant plus chez la femme enceinte ; elle se verra donc injecter des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) (44).

La chirurgie est indiquée tout au long de la grossesse, ainsi qu'au postpartum (30,45).

2.2.2 Radiothérapie

La radiothérapie est contre indiquée lors du premier trimestre dans le CSAG. La toxicité de l'irradiation chez la femme enceinte a notamment été mise en évidence lors des événements tragiques de Nagasaki et Hiroshima. On a observé une augmentation de la prévalence des microcéphalies, ainsi que des retards mentaux chez les enfants. D'autres effets indésirables ont été observés : une augmentation des morts *in utero* lors d'une irradiation entre la conception et le dixième jour, des malformations et anomalies du système nerveux central entre le dixième jour et jusqu'à 8 semaines. Au delà, on retrouve moins de malformations congénitales (45).

La radiothérapie reste contre indiquée au deuxième et troisième trimestre. De 8 semaines jusqu'au terme, on retrouve, certes, moins de malformations, mais elles restent possibles. Des études ont estimé la dose reçue par le fœtus lors d'irradiation de la zone mammaire: elle serait 0,5 à 0,15 Gy pour une radiothérapie de 5 Gy chez le fœtus. Cette exposition est plus élevée en fin de grossesse, car le fœtus est plus proche de la zone mammaire : un tablier de plomb est donc nécessaire pour protéger le fœtus. Néanmoins, il reste contre indiqué tout au long de la grossesse ; de même, l'irradiation d'une autre partie du corps doit être évitée, car nous n'avons à ce jour pas assez de données.

Elle s'effectuera donc au postpartum, de façon retardée, ce qui n'entraînera pas de préjudices au pronostic maternel (30,44,45).

Les recommandations européennes de cancérologie (44), dans leur communiqué d'août 2010, estiment néanmoins que la radiothérapie peut être initiée chez la femme enceinte si et seulement si elle a pour objet de changer la décision thérapeutique ou la pratique clinique. Ils estiment que les effets indésirables apparaissent lors d'une séance de radiothérapie pour des doses supérieures à 0,1-0,2 Gy. Or, la radiothérapie est bien dessous de 0,1 Gy. De plus, le fait de fractionner les doses semble moins agressif qu'une dose forte, ainsi, utilisée raisonnablement, il semble que la radiothérapie pourrait être utilisée au premier et deuxième trimestre. Au troisième trimestre, la dose reçue par le fœtus semble dépassée ce seuil. La décision doit être prise avec la famille et une équipe multidisciplinaire, pour prendre en compte tous les bénéfices et risques que cette décision engendre (44).

2.2.3 Chimiothérapie

L'utilisation de la chimiothérapie chez la femme enceinte reste peu connue et nous avons peu de recul sur les schémas de prise en charge. On sait, en revanche, qu'un CSAG nécessite une adaptation des traitements par rapport au cancer du sein de la femme nullipare, car il existe de nombreuses modifications physiologiques impactant sur la pharmacocinétique des molécules.

La grossesse est, tout d'abord, une situation physiologique particulière. Pour accueillir le fœtus et le faire naître à terme, le corps doit se préparer et s'adapter à l'arrivée du nouveau-né. On observe donc une diminution de l'absorption des médicaments lors de la grossesse avec une diminution de la motilité intestinale (liée en grande partie à la progestérone). On remarque aussi une hémodilution, avec une diminution du taux d'albumine et d'hémoglobine. L'albumine est la protéine plasmatique majeure dans le transport des molécules et, en raison de cette hypoalbuminémie, la forme libre des médicaments va donc être favorisée par rapport à la forme liée aux protéines plasmatiques. La distribution des médicaments sera donc majorée, avec une augmentation de l'action, voire de la toxicité des molécules. La forte présence d'œstrogènes dans le sang agit aussi sur la diminution de l'albuminémie dans le sang.

L'activité métabolique peut être augmentée ou diminuée au cours de la grossesse, amenant des fluctuations de dose des médicaments : par exemple, le métabolisme oxydatif hépatique augmente.

Le débit sanguin, quant à lui, augmente, ainsi que la volémie. L'action cardiaque est donc modifiée, ce qui a un impact sur les organes du corps: au niveau du rein, le débit de l'artère rénale augmentera ce qui amènera une élévation de la filtration glomérulaire. On pourra donc observer une augmentation de l'élimination des médicaments excrétés par voie rénale. La relation concentration-temps est donc modifiée ; or, c'est précisément ce paramètre qui définit l'activité des anticancéreux , notamment les agents cytotoxiques.

Le placenta possède un rôle intéressant dans la pharmacocinétique des médicaments: c'est le seul organe capable de se développer sans envahir les tissus humains, expulsé sans problème en fin de grossesse. C'est une zone d'échanges très importante entre la femme et le fœtus ; on la considère comme une glande endocrine, car c'est là que siègent les hormones, telles que la bêta HCG, la progestérone ou l'œstradiol. Mais ce n'est pas une barrière, car il n'obtient sa structure définitive qu'au quatrième mois. Il laisse passer les molécules selon le gradient de concentration, ou selon la loi de Fick pour les molécules de bas poids moléculaires (< 600kDA). Les molécules passant plus facilement le placenta sont celles qui sont lipophiles, de bas poids moléculaire, non ionisées et peu liées aux protéines plasmatiques. En fonction de l'âge gestationnel, la perméabilité du placenta se modifie. Plus il augmente, plus la surface d'échange grandit, donc plus la vascularisation du placenta et les échanges augmentent. De plus, l'épaisseur du placenta a tendance à diminuer. A la fin de la grossesse, le fœtus est donc beaucoup plus exposé aux médicaments.

Tout ceci a donc des impacts sur la prise médicamenteuse, notamment des anticancéreux. On peut prendre l'exemple du méthotrexate qui peut être stocké dans le liquide amniotique et provoquer un effet réservoir avec une toxicité augmentée (30,46).

Les agents cytotoxiques sont les molécules pour lesquelles nous avons le plus de recul. N'ayant pas d'essai clinique chez la femme enceinte, les praticiens établissent les mêmes doses chez la femme enceinte et non enceinte dans le traitement du cancer du sein. De nombreux cytotoxiques possèdent les caractéristiques favorables au passage de la barrière fœtoplacentaire. Selon certaines études, on considère qu'une molécule passant le liquide céphalorachidien passera la barrière fœtoplacentaire. Parmi les agents cytotoxiques, on retrouve, dans la famille des

alkylants : le busulfan, le cyclophosphamide et la procarbazine, chez les antimétabolites, le 5-fluorouracile. A l'inverse, le méthotrexate passe difficilement le LCR. Les anthracyclines semblent être des molécules de sécurité lors de la grossesse, alors que les taxanes sont moins documentés. La toxicité de la chimiothérapie ne dépend pas seulement de la molécule cytotoxique utilisée, mais aussi de l'âge gestationnel, la dose et la durée.

Dans les 2 à 4 premières semaines de grossesse, la chimiothérapie va conduire soit à l'arrêt de la grossesse ou à sa continuité, car l'organogenèse est très faible: c'est la loi du tout ou rien. Après cela, le premier trimestre a un fort potentiel d'organogenèse, les cytotoxiques sont donc très actives: le risque tératogène est estimé à 10 % pour une monothérapie et 20 % pour une polychimiothérapie. La chimiothérapie est donc contre indiquée au premier trimestre, ne sera pas utilisée avant les 14 premières semaines de grossesse (44).

Au deuxième et troisième trimestres, seul le système nerveux et les gonades ne sont pas complètement matures : la cytotoxicité est donc moindre et le traitement par chimiothérapie est autorisée. On observe néanmoins de rares effets indésirables, tels que le retard de croissance intra utérine, la mort foétale *in utéro*, la prématurité de l'accouchement et la myelosuppression transitoire foétale. On évitera de les administrer 2 à 4 semaines avant l'accouchement pour éviter le risque de neutropénie congénitale. Des effets indésirables retardés sont aussi observés comme les troubles oculaires, le déficit intellectuel, la stérilité et le défaut de maturation du système nerveux central. Les études d'Aviles et al. (44)n'ont pas montré plus d'anomalies chez les 86 enfants exposés in utéro aux chimiothérapies que chez les enfants non exposés, en revanche, Van Casteren et al. (44) ont montré sur une plus petite population (10 enfants) quelques incidents cardiaques et neurologiques.

Il existe aussi des risques chez la mère comme la myelosuppression transitoire et la ménopause précoce ; ceci s'applique en particulier lors d'un traitement chez les femmes de plus de 30 ans (30,45).

Les médicaments les plus renseignés sont le méthotrexate, le cyclophosphamide et la doxorubicine dans les études de Berry et al. et de Ring et al. (30). Leurs données sur une petite cohorte de patientes enceintes traitées par chimiothérapie n'ont apparemment pas montré d'excès de risque de malformations du fœtus ou de troubles lors de la grossesse. Ces études n'étant pas françaises, elles nécessitent

d'être adaptée à la prise en charge hexagonale. En effet, les oncologues français utilisent l'épirubicine à 100mg/m², alors que, dans ces études, c'est la doxorubicine à 50mg/m². L'épirubicine 100mg/m² n'ayant pas montré d'effet délétère par rapport à la doxorubicine 50mg/m², nous pouvons dire que l'épirubicine est un traitement de choix du CSAG, n'ayant révélé aucune toxicité cardiaque.

A l'inverse, certaines molécules ont montré des effets indésirables, comme les sels de platine. On retrouve avec ceux-ci des troubles auditifs, ainsi que des malformations cardiaques et cérébrales. Il a été démontré que 57,5 % ± 14,2 % de la dose de platine est retrouvée dans le placenta. Les taxanes ont fait l'objet d'une étude dans leur utilisation en traitement de différents cancers chez la femme enceinte. Il n'apparaît pas de réelles preuves d'une tératogénicité de cette famille de molécules, pilier de la prise en charge du cancer du sein ; néanmoins, les données sont restreintes.

On peut donc dire que tout cytotoxique sera utilisé après le premier trimestre de grossesse. A ce jour, les molécules pour lesquelles le risque de tératogénicité et fœtotoxicité semble le plus faible sont les anthracyclines (épirubicine: 4,0 ± 1,6 % de la dose retrouvé dans le placenta et doxorubicine: 7,5 ± 3,2 %), le méthotrexate, le cyclophosphamide (25,1 ± 6,3 %) et les taxanes (docétaxel: non détecté, paclitaxel: 1,4 ± 0,8 %). La prise en charge du CSAG repose sur les mêmes protocoles que ceux du cancer du sein hors grossesse ; ainsi le FEC 100 (5-Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) peut donc être utilisé. Néanmoins, le CSAG reste un cancer plus agressif et se développe dans un corps en pleine modification physiologique : on peut alors se demander si le traitement est réellement optimal. Des études pharmacodynamiques complémentaires sont nécessaires (30,44,45).

L'hormonothérapie par tamoxifène chez la femme enceinte suscite de nombreuses inquiétudes. En effet, cette molécule est similaire au diéthylstilbestrol (Distilbène®), molécule connue pour ces effets cancérigènes chez les jeunes filles, jusqu'à trois générations après sa prise, avec un risque de cancer du col de l'utérus. Il est donc nécessaire d'approfondir les recherches sur son impact lors de la grossesse, notamment sur les générations ultérieures. Le tamoxifène est donc à stopper lors d'une grossesse avérée, car certaines études ont montré des malformations craniofaciales, des syndromes de Goldenhar*, des ambiguïtés génitales et des séquences de Pierre Robin*. Si une femme continue son traitement sans savoir

* Syndrome de Goldenhar : malformations rare avec une hypoplasie mandibulaire avec une asymétrie faciale et des malformations auriculaires, oculaires et vertébrales.

* Séquences de Pierre Robin : triade associant une malformation de la mandibule, une déficience lingual et une fente palatine

qu'elle est enceinte, ceci n'indique pas une interruption thérapeutique de grossesse (ITG), mais la famille doit être prévenue du risque possible de malformations congénitales (44).

L'effet des thérapies ciblées sur la grossesse est méconnue, car ce sont des traitements trop récents. Sept publications(30) nous font état de 3 cas d'oligoamnios ou d'anamnios, sans malformations avérées. Des atteintes de l'épithélium rénale, riche en expression HER2/neu, ont été retrouvées. L'action sur le liquide amniotique serait due à l'action anti-VEGF, un facteur de croissance qui régule la production de ce liquide. Les molécules utilisées ont été le trastuzumab (Herceptin®) et lapatinib (Tyverb®). On évitera donc de donner ces traitements chez la femme enceinte. Malheureusement, ces traitements ne sont donc pas utilisés de façon optimale car ils sont indiqués lors de la présence d'une mutation HER2, fréquent dans les CSAG ; de plus, le traitement devant être instauré le plus rapidement possible, on perd donc de l'efficacité du produit (30,44).

La femme enceinte doit connaître les médicaments qu'elle peut utiliser lors de la grossesse, que ce soit pour son cancer du sein ou pour sa grossesse. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui doit renseigner ces femmes et il ne manquera pas de rappeler les sources d'informations utiles comme le Centre de Référence sur les Agents Tératogène (CRAT), le numéro des pharmaciens de gardes, le site du réseau cancer du sein associé à la grossesse ...

2.3 Une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire

2.3.1 Les recommandations

Certains médicaments étant contre-indiqués pendant la grossesse, il est alors nécessaire de proposer un plan de prise en charge du CSAG. Cette pathologie reste rare, mais, lorsqu'elle se présente, il faut savoir réagir rapidement, car le but est de concilier le terme de la grossesse sans risque pour le fœtus et le traitement du cancer du sein de façon optimale, sans retard de prise en charge. Tout au long de cette analyse, les rapports bénéfices/risques chez la femme et le fœtus doivent être confrontés.

Au premier trimestre, seule la chirurgie est possible. Si elle ne suffit pas au traitement, la prise en charge sera alors retardée et peut altérer le pronostic maternel

; l'ITG peut être proposée. Cette situation concerne les femmes atteintes d'un cancer avancé, à caractère agressif, ayant besoin rapidement d'une chimiothérapie, contre-indiquée au premier trimestre de grossesse. La mère est alors prévenue des risques de complications et décide d'accepter ou de refuser l'ITG. En revanche, au deuxième et troisième trimestres, il n'y a pas d'indication à l'ITG.

Il existe des recommandations internationales qu'il est nécessaire de connaître pour la bonne prise en charge de la femme atteinte d'un cancer du sein pendant la grossesse. Des arbres décisionnels ont donc été mis en place pour harmoniser les pratiques (30). Ces arbres tiennent compte du stade de la grossesse et des caractéristiques de la ou les tumeurs. On peut donc voir que le traitement par chirurgie est le traitement incontournable du CSAG, auquel cas on expose la patiente à un risque de retard thérapeutique. Une radiothérapie sera possible après la grossesse. Si une chimiothérapie est nécessaire, le protocole FEC 100 sera appliquée, comme pour le cancer du sein chez la femme non enceinte avec 4 à 6 cures après le premier trimestre. Une échographie doit être faite avant chaque cure, selon les recommandations européennes de cancérologie (44).

Enfin, après la grossesse, le traitement pourra être poursuivi par hormonothérapie ou par thérapie ciblée. Le CSAG, dans le cadre d'une déclaration de la maladie dans l'année qui suit la grossesse, sera traité comme le cancer du sein de la femme nullipare. Néanmoins, certaines précautions seront nécessaires pour l'allaitement.

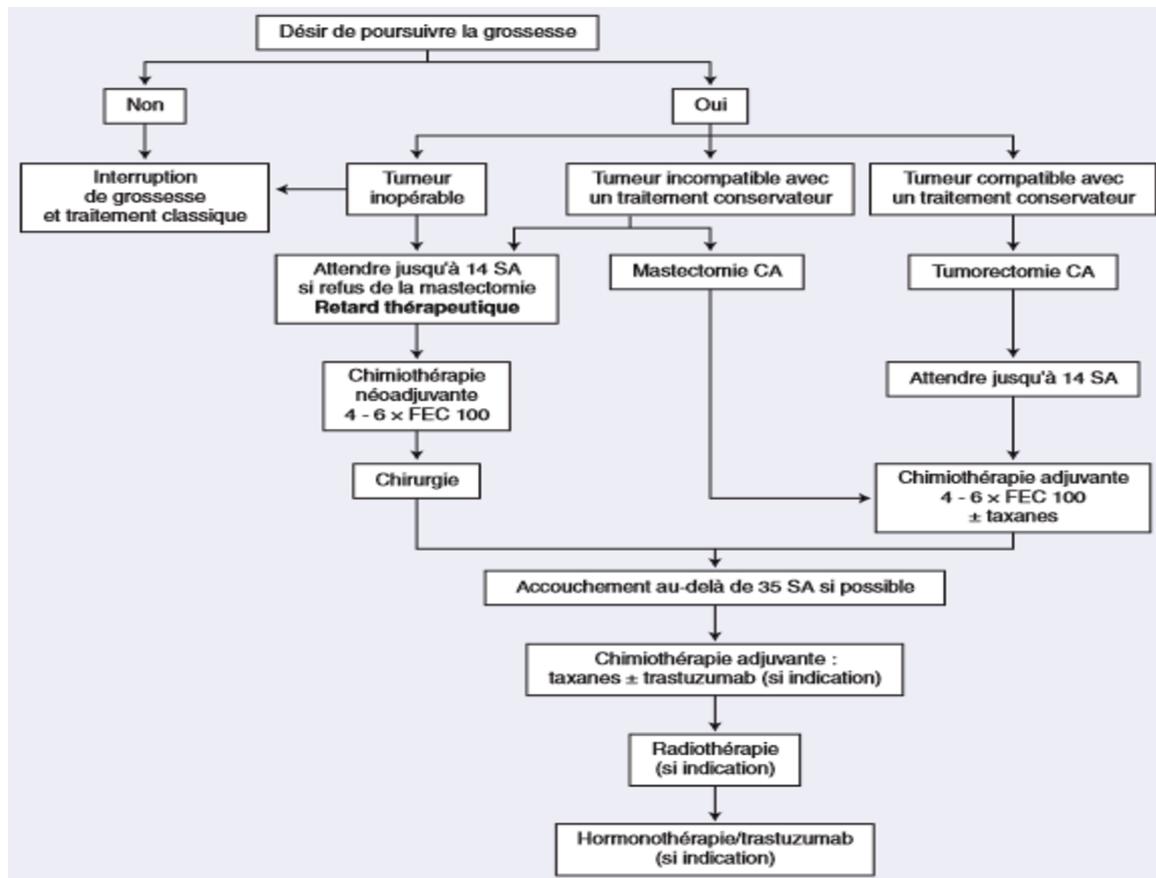


Figure 7 : Arbre décisionnel de la prise en charge en cas de cancer du sein découvert avant 14 semaines d'aménorrhée (30)

2.3.2 Multidisciplinarité

Les différents Plan Cancer, dont le dernier (2014-2019), ont permis la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire, que ce soit à l'hôpital comme en ville. Nous avons vu naître par exemple le Réseau Régional de Cancérologie (RCC du Nord-Pas-de-Calais) en 2004, qui a permis aux différents professionnels de santé d'intervenir et d'interagir pour améliorer la prise en charge de leurs patients. Ceci permet aussi des protocoles de prise en charge identiques quel que soit l'établissement dans lequel la personne est traitée. Des outils informatiques ont aussi permis le partage d'informations, comme le Dossier Médical Partagé (DMP) ou le Dossier Communiquant en Cancérologie (DCC). La France a donc tout mis en œuvre pour favoriser l'interdisciplinarité entre professionnels de santé (47).

Dans la prise en charge d'un CSAG, différents acteurs participent. Tout d'abord, nous avons les professionnels de santé, principalement l'oncologue et le

gynécologue. Tous deux sont les acteurs principaux de la coordination des soins : ils doivent coopérer pour établir le bon déroulement du suivi et du traitement de la patiente. Les examens et les traitements doivent donc être validés par ces deux praticiens, car ils n'ont pas souvent les mêmes attentes lors de la prise en charge d'un CSAG. Le but principal du cancérologue va être de prendre les meilleures décisions pour lutter contre le cancer de la femme, tandis que le gynécologue étudiera la balance bénéfices/risques du fœtus. Mais il faut aussi les opinions d'autres professionnels de santé, que l'on retrouve dans les réunions de concertations disciplinaires (RCP), indispensables à la cancérologie. Ceux sont des réunions au cours desquelles de nombreux professionnels de santé se retrouvent pour discuter d'un patient et optimiser sa prise en charge. Les chirurgiens, les anesthésistes, les radiothérapeutes, les infirmiers, les anatomo-pathologistes, les radiologues, les sages femmes et les pharmaciens y sont conviés. Un oncopsychologue pourra aussi être présent : c'est un élément essentiel dans la prise en charge d'un CSAG, bien souvent difficile à gérer émotionnellement, tant par la femme que par les soignants ou la famille. Il pourra aider ces personnes tout au long du parcours de soin (42).

Les pédiatres interviennent après l'accouchement, pour mettre en place les modalités de suivi de l'enfant à naître.

A l'hôpital, la prise en charge multidisciplinaire est largement répandue, mais ceci est plus difficile en ville. Une équipe multidisciplinaire de ville nécessite un Réseau, dans lequel chaque professionnel de santé s'inscrit et communique *via* de nombreuses interfaces: internet, e-mail, téléphone, réunions, courrier...

Que l'on soit pris en charge à l'hôpital ou en ville, il est possible de contacter des associations de patients, qui sont très importantes pour permettre aux familles d'être écoutées et de les reconforter. Les plateformes, telles que les Espaces Ressources Cancers (ERC), en ville, ou les AIRE cancers à l'hôpital, sont à proposer systématiquement aux patientes. Ses structures apportent des informations pertinentes, de l'écoute et de l'accompagnement, tant pour les proches que les malades, tant pendant les traitements qu'après. Elles permettent une réinsertion socioprofessionnelle et familiale plus facile.

Un réseau spécialisé pour le cancer pendant la grossesse a vu le jour en 2008 : c'est le "centre de référence cancer et grossesse" (48). Il dispose d'un site internet, dédié aussi bien aux professionnels de santé qu'aux patients. C'est une des missions

du pharmacien d'officine que de proposer aux patients ces structures qui pourraient l'aider.

Il est à noter que, pour la femme et le professionnel de santé, c'est une association antinomique que celle du cancer et de la grossesse ; il est donc nécessaire d'entreprendre une prise en charge multidisciplinaire pour garder le contrôle de la situation, ne pas se laisser dépasser par les événements et ne pas hésiter à déléguer si cette situation est trop dérangeante pour le professionnel de santé (30).

2.3.3 Les soins de support

Les antalgiques ne sont pas tous utilisables chez la femme enceinte. La paracétamol peut être utilisé à raison de moins de 3 grammes par jour et d'un gramme par prise. Les AINS sont formellement contre indiqués au premier et troisième trimestre ; de façon générale, on admet que les AINS sont contre-indiqués tout au long de la grossesse. L'aspirine est formellement contre-indiquée au troisième trimestre et ne sera pas utilisé les autres trimestres. En revanche, lors de l'allaitement, les concentrations passant dans le lait sont très faibles. Le paracétamol, certains AINS (ibuprofène, flurbiprofène, celecoxib,...) et l'aspirine peuvent être utilisés. Ils seront pris de préférence après l'allaitement. Les agents morphiniques ne sont pas contre indiqués pendant la grossesse ; néanmoins, ils ne sont pas sans effet pour le fœtus et les pédiatres doivent être dûment avertis de leur utilisation, car le risque de détresse respiratoire ou de syndrome de sevrage sont possibles à la naissance et nécessitent une prise en charge particulière. Lors de l'allaitement, il est préférable de suspendre le traitement.

Les biphosphonates sont contre indiqués pendant la grossesse et l'allaitement, car ils sont à l'origine de sous développement fœtal, d'anomalies osseuses et d'hypocalcémie chez l'animal et l'homme. Ils ne pourront donc pas être utilisés si la chimiothérapie induit des troubles osseux (44,49).

Les anti émétiques utilisés pour lutter contre les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie peuvent être possibles. Tout d'abord, selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), la métopimazine peut être utilisée avec précaution pendant la grossesse mais à éviter pendant l'allaitement.

Le métopropramide est autorisé pendant la grossesse, sauf au troisième trimestre, connaissant le risque de syndrome extrapyramidal à la naissance. Avec le recul, aucun effet n'est à signaler lors de son utilisation pendant l'allaitement.

La dompéridone a montré une toxicité chez l'animal, mais ne semble pas avoir d'effet tératogène chez l'homme ; elle peut donc être utilisée, même si on préférera le métopropramide. En ce qui concerne l'allaitement, la dompéridone a été retrouvée dans le lait maternel à raison de moins de 0,1 % et pourrait donc être à risque de toxicité cardiaque ; néanmoins le recul permet de nous dire qu'à dose ponctuelle, il ne semble pas avoir d'effets toxiques.

Les sétrons n'ont à ce jour pas mis en évidence d'effet tératogène chez l'animal et l'homme mais n'ayant pas eu d'études assez vastes à ce sujet, il est préférable de l'éviter. En revanche, il est déconseillé lors de l'allaitement (50).

L'aprépitant possède très peu de recul quant à ses effets tératogènes et fœtotoxiques ; il est donc fortement préférable de l'éviter pendant la grossesse et l'allaitement (il est excrété dans le lait chez les rates allaitantes).

Les corticoïdes peuvent être utilisés, mais sont déconseillés au premier trimestre car d'une part, ils traversent le placenta et d'autre part, dans une ancienne étude (51), il s'est avéré qu'ils pourraient être responsables de fentes labiales lors de son utilisation au premier trimestre, ce qui a été réfuté dans une l'étude de Hviid et al (2011). On préférera l'hydrocortisone ou la méthylprednisolone à la dexaméthasone ou bétaméthasone. D'autres effets, comme des troubles de l'attention, sont évoqués. Dans le traitement des nausées et vomissements, il est donc préférable de l'éviter, même pendant l'allaitement (49,51).

Les facteurs de croissance semblent sans danger pour le fœtus. Néanmoins, il y a peu de cas dans la littérature ; par conséquent, il vaut mieux rester prudent quant à leur utilisation pendant la grossesse. Les agents stimulants de l'érythropoïétine sont déconseillés, non pas qu'ils soient tératogènes, mais qu'ils augmentent fortement le risque thromboembolique déjà élevé en cas de grossesse et de cancer. En prévention de la neutropénie fébrile, les facteurs de croissance granulocytaires peuvent être utilisés, sinon ils sont à éviter (44,45,49).

Il a été signalé, dans certaines études, que les femmes enceintes auraient moins d'effets indésirables liés à la chimiothérapie que les personnes non enceintes.

Dans tous les cas, la prise en charge d'une femme atteinte de cancer du sein pendant la grossesse nécessite d'être faite dans une unité obstétrique à haut risque, de niveau C3. Avant chaque cure, le fœtus bénéficiera d'une évaluation morphologique et de sa croissance. Une évaluation cardiaque pourra aussi être ajoutée. La femme devra être attentive à toute contraction forte se déroulant après les cures.

L'accouchement se déroule de la même façon qu'une femme non atteinte d'un cancer du sein. Il sera parfois provoqué pour optimiser la prise en charge de la femme enceinte, si celle-ci nécessite d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. On évitera le déclenchement de l'accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée et pas moins de 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie, ce qui évitera l'aplasie maternelle ou fœtale ainsi que le risque d'hémorragie à la délivrance. Le nombre de césariennes est plus important chez les femmes atteintes d'un cancer du sein associé à la grossesse que dans la population générale, mais ceci ne semble pas lié à la maladie ; l'accouchement doit souvent être déclenché et cela nécessite donc une césarienne. Le type d'accouchement est établi selon les indications obstétricales utilisées dans la population générale. On préférera un accouchement par voie basse si les traitements doivent être poursuivis au postpartum, car la mère est rétablie plus rapidement, ce qui évite les retards de traitement. Il est nécessaire d'effectuer un suivi du placenta pour vérifier l'absence d'invasion de cellules tumorales, même si cela n'est généralement pas le cas. C'est un phénomène non spécifique au CSAG, mais au vue du contexte particulier, il est préférable d'effectuer une analyse anatomopathologique (44).

2.4 Et après l'accouchement ?

2.4.1 Suivi du nouveau né et de la mère

Le nouveau né, à la naissance, doit subir différents examens. Un hémogramme de contrôle permet de vérifier l'absence d'aplasie médullaire congénitale qui peut apparaître lorsque la mère a été traitée par chimiothérapie lors de la grossesse. Il faut souligner que cette absence de production de moelle osseuse est réversible. Après, la prise en charge du nourrisson reste la même que celle d'un nourrisson né de mère non malade, mais le pédiatre devra néanmoins être plus vigilant. Il va être important de vérifier les fonctions gonadiques et endocriniennes pouvant être affectées par le CSAG, car ces organes se développent plus

tardivement. Les fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes peuvent aussi être touchées. Par la suite, un suivi cancérologique et hématologique est nécessaire.

L'enfant grandissant continuera un suivi particulier cancérologique et hématologique, même s'il n'est pas prouvé qu'un enfant né de mère atteinte de cancer pendant la grossesse ait plus de risque d'avoir un cancer que les autres enfants. Le suivi de l'enfant dépend aussi des traitements utilisés lors de la prise en charge du CSAG : l'utilisation d'une chimiothérapie tératogène ou fœtotoxique avérée, les dosages, le nombre de cures, l'utilisation de la radiothérapie,... Par exemple, nous savons que l'anthracycline est cardiotoxique et passe la barrière placentaire : il est donc nécessaire de faire un suivi échographique chez le nouveau-né. De plus, ceux sont souvent des bébés fragiles, car souvent prématurés : ils sont donc plus à risque d'infections. Certaines études (29) ont montré quelques effets indésirables possiblement dus aux chimiothérapies: des troubles rénaux et hépatiques expliqués par la circulation des molécules persistantes chez l'enfant ou des toxicités digestives et des problèmes infectieux. Ceci n'est pas démontré pour le moment.

Le suivi des enfants nés de mères atteintes de cancer du sein pendant la grossesse ou l'année après la grossesse est méconnue. Peu d'articles ont traité le sujet, par conséquent le suivi est plutôt bref. Néanmoins, il subsiste quelques interrogations à ce sujet tant au niveau des effets gonadiques, thyroïdiens que nerveux. En effet, ce dernier n'est pas encore totalement mature après l'organogenèse ; les traitements pourraient donc interférer sur ses capacités. Il n'a pas été démontré de troubles particuliers du système nerveux central ou de comportement chez ces enfants par rapport aux enfants nés de mère sans pathologie cancéreuse lors de la grossesse .

La mère appliquera le même suivi qu'une femme atteinte de cancer du sein (29,42).

2.4.2 Allaitement

Au cours de l'allaitement, il existe des traitements contre-indiqués, tels que la chirurgie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie, car ces molécules passent dans le lait. Il faudra donc arrêter l'allaitement maternel dans ces cas là. Si le traitement le permet, l'allaitement peut être continué, car la montée de lait ne diminue pas le pronostic maternel dans le cancer du sein, il pourrait même

l'améliorer (42). Une étude menée en Asie (32) montre que des femmes ayant allaitées du sein droit ont quatre fois plus de risque d'avoir un cancer du sein gauche, celui qui n'a pas allaité, que du sein droit. Cela s'expliquerait par le fait que lors de la période d'allaitement, le sein diminue ses cycles ovulatoires, il élimine les substances carcinogènes et le tissu mammaire se différencie, ce qui limite la prolifération cellulaire. Mais ceci reste controversé : une méta analyse de 2002 (32) montre que les données sont trop divergentes, même s'il apparaît une légère diminution du risque de cancer du sein après l'allaitement sur une longue période (4,3 % par année). Ceci reste valable pour les femmes porteuses de mutation BRCA1 ou BRCA2. En revanche, il a été montré qu'une mère porteuse de mutation BRCA1 possède une diminution de production lactée : 75 % des femmes arrêteraient l'allaitement suite à un défaut de production de lait, contre 36 % dans la population générale. En règle générale, les femmes ayant allaité après un cancer du sein trouvent leur qualité de vie améliorée et le recommandent aux autres patientes. Même si peu d'études ont été menées à ce sujet, les professionnels de santé peuvent proposer l'allaitement maternel quand celui-ci est possible chez les femmes avec des antécédents de cancer du sein (32).

Néanmoins, l'allaitement après un CSAG ne doit pas être choisi en fonction de ses probables effets sur le risque de cancer du sein, mais sur les qualités essentielles qu'il apporte. Cela représente un lien important entre la mère et l'enfant. De plus, l'allaitement offre une qualité de lait inégalable et apporte tout ce qui est nécessaire au bébé, en particulier des composants du système immunitaire. Or, lors de CSAG, on a souvent à faire à des enfants prématurés dont le système immunitaire peut être défaillant. Il est donc important de favoriser l'allaitement maternel, d'autant plus qu'il améliore la qualité de vie des mères avec une réduction pondérale plus rapide. Enfin, l'allaitement maternel serait un facteur protecteur contre la dépression au postpartum. Ceci serait donc bénéfique chez ces femmes qui ont connu de grandes difficultés psychologiques liés à la maladie.

Tous les arguments sont en faveur de l'allaitement maternel, mais les femmes ont souvent peur que, via l'allaitement, elles transmettent la maladie à leurs enfants. On peut donc dire que lorsque l'allaitement est possible, il faut fortement le conseiller. En revanche, les mères ne peuvent souvent pas allaiter, car les traitements dont elles bénéficient le contre indiquent.

2.4.3 La relation avec l'enfant basée sur des témoignages

Après l'accouchement, même si la femme a son mari et ses proches, elle se retrouve souvent seule pour s'occuper de son bébé et, en même temps, elle doit lutter contre la maladie et poursuivre les traitements du cancer. Elle ne profite donc pas de son enfant comme elle le souhaiterait ; les mères dont l'enfant n'est pas leur premier voient une différence dans leur disponibilité avec cet enfant, dans leur comportement ou dans leur relation avec lui. C'est alors que ces femmes soulèvent de nombreuses questions et cherchent des explications ; elles assimilent donc parfois la maladie à la naissance ce qui, en réalité, n'a rien avoir : la femme est atteinte de la maladie du cancer du sein, associée à la grossesse que par malchance. Aucuns de ses faits et gestes ne peut expliquer cela et il est dur pour ces femmes de le comprendre. De plus, la relation avec l'enfant semble parfois plus particulière. Nous allons voir différents extraits de témoignages qui illustrent ce propos. Ces extraits sont tirés du livre "Une rencontre impensable" d'Anne-Françoise Lof, qui s'est penchée sur cette pathologie particulière. Elle nous propose quatre témoignages puis tente, grâce à l'aide de différents spécialistes, dont le Docteur Marc Espié, de proposer la prise en charge la plus adaptée à la situation et soulève toutes les problématiques rencontrées (26).

Tout d'abord, on retrouve souvent, chez les femmes atteintes de CSAG, une sensation de culpabilité. Elles cherchent à connaître les causes ayant pu déclencher la maladie. Certaines revoient leur hygiène de vie, leur régime alimentaire... ou d'autres, comme le médecin généraliste de Marie, expliquent que la patiente a dû subir un traumatisme plus jeune, ce qui a provoqué la multiplication des cellules cancéreuses, car elle n'a aucun antécédent de cancer du sein dans sa famille. En réalité, il n'y a pas de facteurs prédictifs de cancer du sein associé à la grossesse et cette pathologie reste idiopathique.

De plus, les femmes ressentent souvent un malaise avec l'enfant né ; elles ne savent pas comment réagir : le garder tout le temps auprès de soi ou le mettre à la crèche pour lui éviter de voir les effets des traitements ; faut-il lui parler ou non de la maladie ? Il est vrai qu'en vue des témoignages les enfants réagissent différemment, mais généralement les mères ont le sentiment qu'ils ressentent la maladie, les cycles de cures de chimiothérapie et leur comportement, ainsi que leur humeur, varient en fonction de la période. Certains enfants apparaissent alors très faciles et les femmes

l'interprètent comme un désir de l'enfant qui veut leur faciliter la vie. A l'inverse, certaines femmes ont trouvé que leur enfant, dès qu'il s'approchait de la mère ou du sein, se mettait à pleurer... Il est souvent difficile pour la mère d'établir un lien affectif normal avec l'enfant, de peur de lui avoir donné une maladie ou de peur de ne pas pouvoir assez bien s'occuper de lui. Ainsi, des femmes trop fatiguées par les traitements et la maladie n'arrivent pas à jouer avec leurs enfants et ne peuvent même pas les porter. Il s'installe donc une certaine distance difficile à combler. Il s'impose alors des difficultés d'organisation au quotidien: il faut pouvoir à la fois aller à l'hôpital se faire traiter, puis récupérer après les traitements et s'occuper de son bébé... Par exemple, l'une d'elle avait des difficultés d'organisation, sachant que son mari travaillait loin et qu'elle devait continuer à travailler pour subvenir au besoin de la famille. Elle ne voulait pas emmener son enfant lors de ses cures de chimiothérapie pour lui épargner l'hôpital et elle avait de grandes difficultés à s'occuper de lui à la maison à cause de la fatigue. A contre cœur, elle a donc dû le confier à la crèche. Parfois, on se rend compte que le rythme et les difficultés imposées par les traitements ne permettent pas toujours aux femmes de s'occuper de leurs enfants comme elles l'avaient imaginé. Il faut donc qu'elles fassent des concessions sur des envies qui leur tenait à cœur (faire le bain, donner à manger, jouer avec l'enfant...).

On peut donc voir qu'après l'accouchement, de nombreuses problématiques se posent, que ce soit au niveau de l'organisation, des relations ou d'ordre psychologique. Mais les relations difficiles entre la femme, sa fertilité et le cancer du sein peuvent se retrouver dans un tout autre contexte que le cancer du sein associé à la grossesse. Lorsque les traitements du cancer mammaire sont terminés, il est légitime de se questionner sur le devenir de sa fertilité : sera-t-il possible de tomber enceinte ? Malheureusement, c'est un sujet peu abordé, car la préoccupation principale de la femme et des professionnels de santé est bien souvent de traiter la maladie.

PARTIE III : Est-il possible d'envisager une grossesse après un cancer du sein ?

Après le traitement d'un cancer du sein, la femme est mise à rude épreuve ; elle doit alors se reconstruire dans de nombreux domaines et faire face à de grandes difficultés. Avec les progrès thérapeutiques, le recul de l'âge de la première grossesse et l'augmentation des couples recomposés, la question d'une grossesse après un cancer du sein est de plus en plus fréquente. Soixante dix pour cent des patientes de moins de 45 ans exprimeront le désir d'une grossesse après les traitements. Cette envie de concevoir ne doit pas être laissée de côté. Plusieurs sujets doivent être abordés avec le couple, notamment l'effet gonadotoxique des chimiothérapies, les techniques de préservation de la fertilité, la santé sexuelle après la maladie, le risque de récurrence de la maladie cancéreuse, le délai d'abstention entre le traitement du cancer et le déroulement de la conception et de l'allaitement. Pour prévoir cette grossesse, il est primordial d'anticiper les effets indésirables des traitements et qu'une équipe multidisciplinaire s'occupe de la patiente. Il est, bien sûr, possible d'envisager une grossesse après un cancer du sein, mais il faut se soucier du devenir de la fertilité de la patiente bien avant le début des traitements (27).

3.1 Une vie intime à reconstruire

3.1.1 Cancer du sein : un séisme physique et psychologique

À l'annonce de cette maladie, la patiente sait qu'un cancer est de mauvais pronostic et que les traitements sont lourds. Ceci est une réalité pour tout type de cancer. Ce qui vient s'ajouter à la terreur de la maladie est celle de la perte de l'organe : le sein. Nous avons vu auparavant que le cancer du sein est une maladie effrayante, tant par les mutilations physiques que psychologiques. Selon l'étude récente du Docteur Vanlerenberghe et ses collègues du Centre Oscar Lambret (52), les plaintes et craintes des patientes sont parfois sous-estimées par les professionnels de santé. Ils ont donc questionné les patientes ainsi que les conjoints : les femmes expliquent alors ressentir un total désarroi après les traitements qui compliquent leur quotidien : des contraintes vestimentaires, une crainte de perdre la prothèse en public... La patiente n'a donc plus confiance en elle et ne se sent plus désirable, d'autant plus que ces troubles sont accompagnés des effets indésirables des traitements: alopecie, douleurs, nausées et troubles sexuels, ainsi que des bouffées vasomotrices et une prise de poids lors d'un traitement par

hormonothérapie. Elle a tout simplement peur d'être rejetée et abandonnée à cause de ces effets indésirables dégradants.

De plus, la maladie provoque chez la femme de la culpabilité et une réactivation des traumatismes qu'elle aurait subi auparavant : la perte d'un être cher, une agression, un viol... On considère souvent le cancer du sein comme un séisme : il donne de nombreuses fissures qu'il faudra colmater pour éviter que tout ne s'effondre.

On comprend très bien qu'avec tout ceci, l'intimité du couple soit délaissée et qu'il soit parfois difficile de la réintégrer. La santé sexuelle est importante : à l'heure actuelle, le cancer du sein représente un tiers des cancers chez les femmes en âge de procréer, soit des femmes qui ont des rapports sexuels. Deux tiers des patientes estiment que la pathologie et ses traitements ont altéré leur vie intime. C'est donc important de prendre en compte l'altération de la sexualité dans la prise en charge d'un cancer du sein (28,52,53)

3.1.2 Cancer du sein et santé sexuelle

Après les traitements du cancer du sein, le système hormonal de la femme est altérée; il s'ensuit donc de nombreux troubles sexuels. On retrouve chez plus de 90 % des patientes des sécheresse vaginales, une baisse de la libido, des dyspareunies (douleurs lors de l'acte sexuel), une anhédonie sexuelle (perte du plaisir, même lors de l'orgasme) voire d'une anorgasmie (difficulté d'atteindre l'orgasme). Dans une étude récente (52), il est montré que 50,2 % des patientes présentent une baisse du désir après un traitement par cancer du sein. Il n'a été montré aucune relation entre les traitements et cette baisse du désir : ces difficultés seraient donc surtout d'ordre psychologique. Les professionnels de santé, y compris les pharmaciens, confrontés à cette problématique, peuvent se servir d'un outil simple inventé par Masters et Johnson, les premiers à avoir proposé des études de sexologie. De leurs travaux est sortie une courbe expliquant l'acte sexuel (Figure 8).

Le cycle de réponse sexuelle

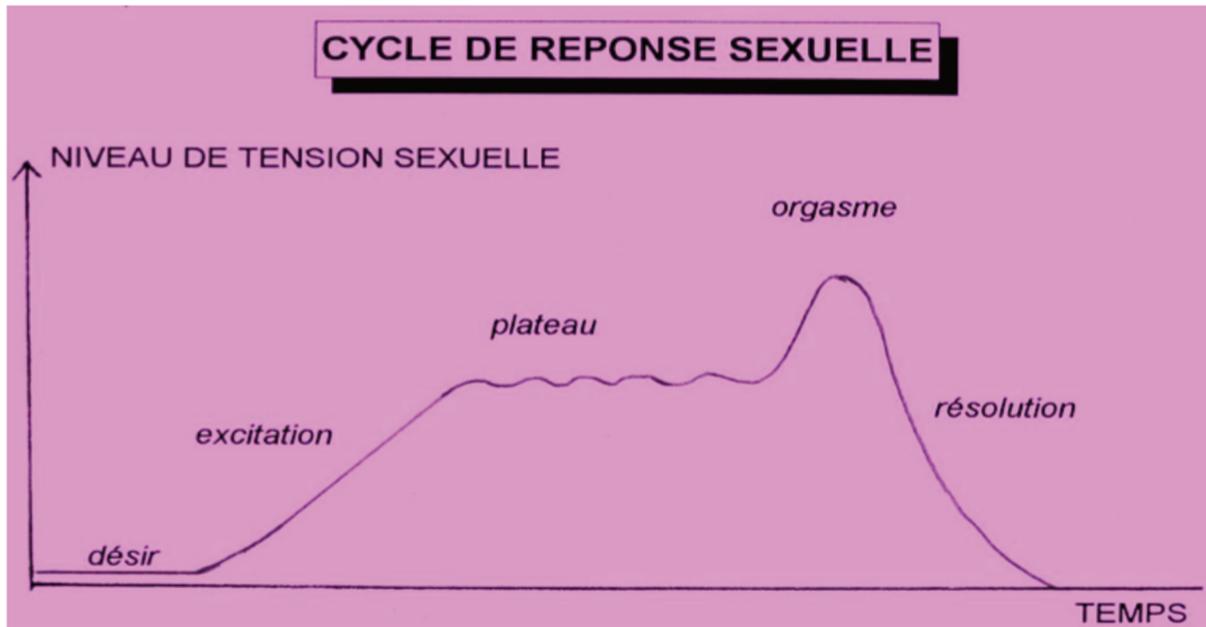


Figure 8 : Le cycle de réponse sexuelle selon Masters et Johnson (53)

Elle permet bien d'identifier là où se positionne le problème et sur quoi le couple doit travailler pour retrouver une santé sexuelle. On distingue cinq phases : le désir, l'excitation, le plateau, l'orgasme et la résolution ; pour chaque étape, il y a des traitements différents. On voit donc bien que le désir n'est pas l'excitation, on peut avoir du désir mais si l'excitation n'est pas là, l'acte sexuel ne peut avoir lieu. Un traitement lubrifiant, bien souvent proposé aux femmes, ne servirait alors à rien.

On entend souvent chez ces femmes des pensées comme "je ne suis plus désirable, la preuve il ne vient plus vers moi... c'est à cause de ma cicatrice écœurante". Ceci reflète bien souvent la peur d'être rejetée par le conjoint. La femme refuse souvent la nudité après les traitements et préfère avoir des rapports sexuels avec des vêtements, ne supporte plus les caresses ou les contacts avec la poitrine. Ces difficultés, que la femme combat chaque jour après les traitements du cancer du sein, se répercutent sur la santé mentale de la femme ainsi que sur sa sexualité et le bien-être du couple. De plus, on entend parfois, que ce soit de la part de la patiente ou du partenaire, des croyances infondées telles que : "l'acte sexuel va la fatiguer et elle ne pourra pas se soigner correctement", "l'acte sexuel est traumatique pour le sein" ou encore "cela va réactiver le cancer". Ceci cache souvent un désordre psychologique qui altère la sexualité du couple. Lors des traitements, il est normal

que le couple soit déstabilisé, car ils vivent au rythme des traitements et des visites médicales. La sexualité n'est donc pas au rendez-vous : le lien d'attachement qui uni le couple est défaillant, mais, généralement, la cohésion du couple est retrouvée progressivement après les traitements.

De plus, le conjoint doit bien souvent répondre à un rôle différent dans le foyer: il doit soutenir sa partenaire, s'occuper des tâches quotidiennes et accepter les difficultés sexuelles de Madame. Il existe deux réactions opposées qui peuvent se produire chez le partenaire : l'attachement hyperactif ou hypoactif. Le premier consiste en un lien de maternité envers la patiente, une relation père-mère ou malade-soignant s'installe ; il est alors difficile de retrouver sa place dans le couple et de rétablir des liens érotiques. A l'inverse, l'attachement hypoactif est un total détachement du partenaire qui ne va pas sembler s'investir dans le traitement de la maladie, va s'occuper l'esprit et ne poser aucune question. C'est une technique de défense pour tenter de retrouver son rythme de vie d'avant cancer : ceci est alors perçu comme de l'indifférence pour la femme qui n'éprouve alors plus de désir sexuel.

Le cancer du sein altère les relations conjugales en agissant donc au niveau anatomique, fonctionnel et psychologique. Les thérapies de couple ou des séances avec un sexologue sont un bon moyen pour reposer les fondements et éviter d'abîmer le lien qui existe entre les deux concubins. Il est donc nécessaire que l'équipe médicale initie le sujet de la sexualité avec le couple, un climat de confiance et d'ouverture d'esprit doit se faire à ce niveau. La plupart des patientes reprochent aux professionnels de santé de ne pas assez renseigner sur les questions de fertilité et de sexualité. Par ailleurs, il serait nécessaire de parler "des annonces du cancer du sein" plutôt que "de l'annonce du cancer", car on voit bien qu'il n'y a pas que la maladie qui est annoncée, mais beaucoup d'autres problèmes sous jacents.

Il faut comprendre aussi que la multitude d'examens consistant à scruter les parties intimes contribuent à la "désensualisation" du sein : un organe érotique devient un lieu de souffrance que tout le monde examine sans pudeur. Il existe maintenant de nombreux outils pour aider les professionnels de santé comme par exemple des formations spécifiques que l'on retrouve au Centre Oscar Lambret pour le personnel (53), des livres, des études, des congrès mais aussi les associations de patients.... L'AFSOS a publié une aide à la prise en charge de la santé sexuelle dans le cadre du cancer (52,54), mais les retours d'expérience montrent que, encore de

nos jours, il est difficile d'aborder la santé sexuelle avec les professionnels de santé (55). Il faut expliquer aux patientes que la sexualité doit être perçue comme quelque chose à prendre et non comme quelque chose à donner ou à subir. De plus, il faut que le couple accepte que l'acte sexuel soit différent d'avant les traitements. On peut aussi combiner cette prise en charge avec les médicaments ; par exemple, pour une sécheresse vaginale, il est possible d'utiliser des lubrifiants à base d'eau (52,53).

3.1.3 Des traitements stérilisants

Soixante à 80 % des patientes sous chimiothérapie pour cancer du sein ont une insuffisance ovarienne prématurée. Les chimiothérapies du cancer du sein ont bien souvent comme effets indésirables de provoquer une altération de la fertilité qu'elle soit partielle ou totale, précoce ou tardive. Il est donc important de prendre en compte la stérilité induite par les traitements. Les principaux traitements stérilisants sont la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie (la chirurgie, dans le cadre du cancer du sein, n'intervient pas dans l'infertilité). L'action toxique se fait au niveau de la réserve ovarienne de la patiente : chaque femme possède un stock de follicules primordiaux plus ou moins important. Ces follicules sont ceux qui pourront un jour donner un ovocyte et mener à bien une grossesse. Cette réserve n'est pas renouvelable : lorsqu'elle est altérée, on a une diminution de la fertilité, voire une stérilité.

Les molécules stérilisantes utilisées en chimiothérapie provoquent une atrophie des ovaires, une fibrose avec un remaniement du stroma et des vaisseaux, ainsi qu'une diminution irréversible de la réserve de follicules primordiaux par apoptose. On parle d'insuffisance ovarienne précoce lorsqu'elle apparaît lors des traitements. Elle n'est pas toujours visible, car les cycles menstruels peuvent rester présents. Le signe clinique est souvent une aménorrhée chimio-induite (ACI) transitoire, avec absence de menstruation qui dure plus 6 mois. Elle peut être précoce, tardive, transitoire ou définitive. On parle alors de ménopause chimio-induite, si elle dure plus de 2 ans après la fin des traitements. On estime que l'apparition de cette aménorrhée est le signe d'un vieillissement d'environ de 10 ans de la réserve ovarienne, que la chimiothérapie soit plus ou moins associée à la radiothérapie. Dans tous les cas, elle correspond à des lésions ovariennes irréversibles et l'âge de la ménopause sera plus précoce que prévu. Cette toxicité dépend de nombreux facteurs :

- la susceptibilité individuelle : le stock de follicules primordiaux de départ peut être plus ou moins important, un faible stock sera donc plus susceptible d'entraîner une infertilité.

- l'âge de la patiente : les femmes de plus de 40 ans ont un taux d'aménorrhée chimio-induite supérieur.

- le type et la dose d'anticancéreux utilisés (y compris la dose cumulée) : certaines chimiothérapies sont plus ou moins toxiques sur les gonades. On peut considérer la gonadotoxicité des produits de chimiothérapie en trois catégories (Tableau 3) :

Gonadotoxicité élevée	Gonadotoxicité modérée	Gonadotoxicité faible ou nulle
Agents alkylants	Adriamycine (doxorubicine)	5-Fluorouracil
Busulfan (Busilvex [®] , Myleran [®])	Cisplatine	Bléomycine
Chlorambucil (Chloraminophène [®])	Paclitaxel	Méthotrexate
Cyclophosphamide		Vincristine
Melphalan (Alkéran [®])		
Procarbazine (Natulan [®])		

Tableau 3 : Classification des agents de chimiothérapie selon leur toxicité ovarienne (56)

Tous ces agents cytotoxiques détruisent les follicules en croissance, ce qui provoque une aménorrhée de quelques mois, mais certaines molécules, comme les agents alkylants, attaquent aussi les follicules primordiaux. La réserve de follicules est alors épuisée et conduit à une ménopause précoce, voire une stérilité immédiate. Par exemple, le protocole FEC-100 contient le 5-fluorouracile, l'épirubicine et le cyclophosphamide. Il est associé à un risque d'aménorrhée chimio-induite de 8 à 13 % sous 40 ans et de 57 à 71 % au delà de 40 ans.

Les taxanes sont très souvent utilisés chez les femmes jeunes atteintes de cancer du sein car, lorsqu'ils sont associés aux anthracyclines, ils améliorent la survie sans récurrence et la survie globale. Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit d'un cancer avec envahissement ganglionnaire, mais en revanche, ils augmentent le risque d'aménorrhée chimio-induite (51,4 % pour le groupe TAC contre 32,8 % pour le groupe FAC). Le cisplatine possède un odds ratio de 1,77 et a donc aussi un effet sur la réserve ovarienne des patientes. Les vinca-alcaloïdes ont un odds ratio de 1, mais provoquent des aneuploïdies qui pourraient altérer la réserve ovarienne. La gonadotoxicité des anthracyclines n'a pas été démontrée et peu de données sont disponibles sur l'effet du trastuzumab sur la fertilité. La chimiothérapie induirait une

levée des mécanismes inhibiteurs destinés à maintenir en quiescence les follicules primordiaux ; l'entrée en croissance des follicules les rendraient encore plus chimiosensibles (56).

Un autre traitement impacte la fertilité de la femme : c'est l'irradiation mammaire. La radiothérapie diminue le stock de follicules primordiaux contenant les ovocytes, ce qui peut donc engendrer une insuffisance ovarienne prématurée. Cette toxicité dépend de la dose, du fractionnement et de l'âge de la patiente : plus la personne est âgée, plus l'atteinte est sévère. On considère qu'une dose inférieure à 20 Gy provoque la mort de 50 % des ovocytes.

Il faut prendre en compte la dose stérilisante mise en place selon l'âge : c'est la dose pour laquelle 97,5 % des patientes possèdent des dysfonctionnements ovariens (57).

Le tamoxifène est aussi mis en cause dans l'altération de la fertilité. Néanmoins, nous avons peu de recul à ce sujet. Il est impératif que les patientes aient une contraception mécanique lors du traitement. Le gros problème de l'hormonothérapie, c'est qu'elle provoque un énorme retard de début de la conception : le traitement dure 5 ans pour le tamoxifène et il faut attendre trois mois en plus après l'arrêt du tamoxifène pour sa totale élimination avant de concevoir une grossesse (58).

Il est à noter qu'il n'y a pas seulement l'impact direct des traitements sur la réserve ovarienne qui donnent des troubles de la fertilité ; d'autres altérations peuvent apparaître, comme des troubles hormonaux, un défaut de qualité des gamètes, des troubles d'implantation pouvant conduire à des fausses couches et des anomalies fœtales. La pathologie cancéreuse, elle-même, serait en cause dans les troubles de fertilité, mais ceci reste contradictoire selon les études (27). Enfin, le vieillissement ovarien physiologique s'accroît avec les années, alors que la grossesse est retardée avec la maladie. Il est donc nécessaire d'évaluer l'altération des traitements sur la fertilité, car c'est un enjeu majeur de nos jours et que cette aptitude doit être préservée (27,56,57).

Les molécules et les traitements étant combinées, il est parfois difficile de connaître le degré d'implication de chaque traitement dans l'infertilité, d'autant plus que les protocoles tendent à être de plus en plus complexes avec des dosages, des

molécules, des posologies et des modes d'utilisations variés. Par ailleurs, il est très difficile d'analyser la fonction de la reproduction, car aucun suivi spécifique n'est fait après les traitements au niveau de la fertilité. Le cancer provoque, en plus, une altération de l'état général avec du stress et de l'hyperthermie, qui peuvent à eux seuls provoquer une baisse de la fertilité. Les dyspareunies, les troubles du désir, les déficits hormonaux et l'atteinte de l'image corporelle lors d'une chirurgie ne vont pas aider à la conception. L'âge du diagnostic est par ailleurs important car un cancer influence ses choix de fertilité : 77 % des femmes atteintes d'un cancer veulent avoir un enfant, contre 90 % dans la population générale. La peur, la dépression et les questionnements après la maladie influent donc sur la fertilité. C'est donc dans une situation difficile qu'un enfant peut être conçu. Pour toutes ces raisons, la femme n'est donc pas dans un contexte propice à la conception, que ce soit à l'annonce du diagnostic, pendant les traitements ou après la rémission. Néanmoins, pour les femmes jeunes, la question se pose d'une éventuelle grossesse après la maladie et il est alors difficile pour la femme de se projeter dans l'avenir. Elle doit donc être informée des procédures à mettre en œuvre pour une future grossesse (57).

3.2 Préservation de la fertilité en cas de cancer du sein: modalités de prise en charge

Le but des traitements anticancéreux ne reposent plus de nos jours uniquement sur la survie sans récurrence ; la qualité de vie après les traitements intervient, notamment la préservation de la fertilité. Soixante dix pour cent des femmes de moins de 45 ans souhaitent procréer après leurs traitements du cancer du sein. Il faut 6 à 24 mois pour le retour à la normale des cycles menstruels après la fin de la chimiothérapie. Lorsque la patiente a donc déjà perdu quelques années avec la maladie et les traitements, il est nécessaire d'optimiser la préservation de la fertilité pour une conception réussie le plus rapidement possible. Toute femme en âge de procréer, devant prendre des traitements gonadotoxiques, doit obligatoirement être adressée à un spécialiste en oncofertilité.

3.2.1 Modalités de prise en charge

La notion de préservation de la fertilité est apparue dans les années 70 avec la conservation des spermatozoïdes pour la préservation de la fertilité masculine; la

conservation ovocytaire n'a fait son apparition que dans les années 90. Selon les conditions relatives aux droits des patients et des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques de l'Assistance Médicale à la Procréation assistée (AMP), toute patiente se doit d'être informée de façon éclairée sur les techniques de préservation de la fertilité. Une consultation est toujours initiée le plus tôt possible dans le parcours de soin, pour permettre à la patiente d'utiliser toutes les techniques de préservation de la fertilité, mais aussi de lui laisser un délai de réflexion. Ce rendez vous se fait *via* une plateforme de préservation de la fertilité facilement accessible par téléphone. Un questionnaire sera établi sur les désirs de conception de la femme et par la suite, une échographie pelvienne transvaginale et des dosages hormonaux sériques seront effectués pour étudier la fonction ovarienne de la patiente. Il est important d'anticiper cette question au moment du diagnostic car ,après les traitements, il est malheureusement trop tard. Le consentement écrit est recueilli avant la conservation et reconfirmé tous les ans par le centre de conservation ; il s'assure ainsi de la volonté de la patiente à poursuivre la démarche. Ces frais de conservation et de congélation d'ovocytes et des tissus germinaux ne sont pas inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale, mais ils restent pris en charge (57).

Il existe différentes méthodes de préservation de la fertilité utilisées : elles correspondent à des critères bien établis par la Loi de Bioéthique du 6 août 2004, modifiée en 2011 (56). Ce choix tient compte de :

- l'âge de la patiente, un ovaire prépubertaire était plus résistant qu'un ovaire post-pubertaire ; ceci serait expliqué par une folliculogenèse plus active chez les jeunes alors que, les femmes plus matures, on observe un déclin de leur réserve ovarienne. De plus, les femmes jeunes ont un taux de réversibilité plus élevé. L'aménorrhée chimio-induite (ACI) est plus fréquente chez les femmes de plus de 40 ans. De plus, 10-25 % des femmes de moins de 40 ans, contre 90 % des femmes de plus de 40 ans, ont une ménopause précoce après les traitements.

- l'évaluation de la réserve ovarienne
- le type de cancer
- la dose et les traitements envisagés: le cyclophosphamide et les taxanes ont par exemple une toxicité ovarienne importante.

- le délai possible avant le commencement des traitements : il permet de savoir si une stimulation ovarienne est possible pour retarder le moins possible le

début des traitements. Par exemple, lors de chimiothérapie néo-adjuvante, une stimulation ovarienne est impossible, ceci permet d'adapter la technique de préservation de la fertilité.

- la présence d'un partenaire : lors de la présence d'un partenaire, la congélation d'embryons est possible.

- l'existence d'un projet de grossesse : c'est la femme qui doit prononcer son désir de grossesse ou non, qu'il soit actuel ou prévu ultérieurement (56).

La technique utilisée est donc adaptée au profil de la patiente. De façon pluridisciplinaire, la méthode la plus adaptée doit être choisie au regard des textes réglementaires et des avancées des recherches : l'oncopédiatre, l'oncologue, le gynécologue, l'oncopsychologue, ainsi que le biologiste sont des piliers indispensables à cette démarche. De plus, l'équipe médicale doit appuyer ces spécialistes au quotidien, en engageant la discussion avec les patientes. Depuis quelques années, les progrès sont considérables dans l'information des patientes au diagnostic sur l'infertilité iatrogène, mais il est notifié certains manquements notamment par les patientes. Par ailleurs, certaines patientes sont parfois indécises quant à leur souhait de fonder une famille et il faut accepter que la patiente adopte la position "wait and see" et refuse la préservation de la fertilité. Il faut s'aider de support à remettre aux femmes pour appuyer ces propos. L'agence de la biomédecine et l'INCa se sont engagés à proposer un programme d'information pour les professionnels de santé, les patientes et son entourage (27,56,57).

3.2.2 Indicateurs de la fonction de reproduction

Malheureusement, il est difficile d'évaluer l'action de la chimiothérapie sur la fertilité. A ce jour, deux indicateurs de référence sont utilisés pour suivre la qualité de la fertilité de la femme : on évalue le nombre d'ovocytes par le taux d'hormone antimullérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) par échographie. L'AMH est une hormone sécrétée par les follicules depuis leur tout premier stade et ne dépendrait pas de la sécrétion de FSH, car elle est sécrétée par des follicules basaux dont le développement ne dépend pas de la FSH. L'AMH ne varie pas en fonction du cycle menstruel et c'est le seul marqueur ayant diminué avec l'âge et la diminution des follicules dans l'étude de Vet et al. en comparaison à la FSH, l'estradiol et l'inhibine B qui n'ont pas varié. De plus, elle a montré sa corrélation avec

l'intensité de la réponse à la stimulation ovarienne. Le dosage de l'AMH dans le sang est effectué par un test ELISA ultrasensible, le taux d'AMH étant de l'ordre du nanogramme. On considère que lorsque le taux d'AMH est inférieur ou égal à 1,26 ng/mL, le nombre d'ovocytes pouvant être prélevé est inférieur ou égal à 4. Les follicules antraux sont des follicules comportant un antrum de 2 à 9 mm qui seraient directement corrélés au nombre de follicules aptes à produire la FSH lors de la stimulation ovarienne. Ils serviront aussi lorsque la patiente éprouvera le désir d'une grossesse, mais ils ne peuvent pas prédire une grossesse ; ils n'évaluent que le nombre d'ovocytes ou de follicules viables pouvant prétendre à une éventuelle grossesse.

Auparavant, on utilisait le dosage de la FSH, mais il s'est montré inefficace, car il n'est pas en relation avec le nombre de follicules primordiaux. Malheureusement, la présence ou non des menstruations ne reflète pas l'activité ovarienne. Il a été démontré que certaines patientes qui conservaient leurs règles pendant les traitements souffraient quand même d'anomalie de la réserve ovarienne (56). Il serait intéressant de trouver des marqueurs cliniques pouvant déterminer la toxicité sur la fonction de reproduction lors des traitements. Il se développe des marqueurs subcliniques de toxicité de chaque molécule de chimiothérapie. De plus, on peut penser que les susceptibilités génétiques de chaque patiente, via les cytochromes p450c, auraient un rôle prédictif dans le dysfonctionnement ovarien précoce. L'analyse de l'ADN pourrait donc orienter l'évaluation de la reproduction des patientes (56).

3.2.3 Méthodes de conservation de la fertilité

3.2.3.1 Cryoconservation du tissu ovarien (CTO)

La CTO consiste en un prélèvement de tissu ovarien par coelioscopie en pratiquant, soit une ovariectomie, soit des biopsies ovariennes. Il est possible d'évaluer la richesse en follicules des prélèvements et de vérifier leur état au microscope optique, ainsi que l'absence de métastases par immuno-histochimie. Ils doivent être amenés le plus rapidement possible dans une solution de conservation à 4°C pour éviter les lésions par les radicaux libres : on entre en période d'ischémie chaude. Des cryoprotecteurs empêchent la formation de cristaux et de dépôts de sodium intracellulaires, lors de la cryoconservation, qui pourraient léser les tissus. Le cortex

ovarien, riche en follicules primordiaux, est séparé de la médullaire et des fragments de 1cm² sont ensuite découpés et congelés dans des cryotubes plongés dans l'azote liquide à -196°C. Quand les prélèvements doivent être utilisés, on utilise un bain-marie à 25°C pour les décongeler : c'est la deuxième période d'ischémie chaude, qui doit être la plus réduite possible. On réinsère ensuite, par coelioscopie, les morceaux de tissu dans l'ovaire controlatéral restant ou la fossette ovarienne, seuls endroits qui permettront une grossesse spontanée. On parle de greffe orthotopique, mais il existe une greffe hétérotopique qui implique la mise en place des tissus greffés en sous cutané, au niveau de l'avant bras ou de l'abdomen (c'est une pratique permettant de contrôler la cancérisation du greffon car le tissu ovarien est composé de nombreux facteurs angiogéniques (VEGF,...)). La fonction ovarienne est rétablie 6 mois après la greffe, mais, parfois, la restauration hormonale est insuffisante, une complémentation hormonale est donc souvent proposée.

Ainsi, on garde des follicules primordiaux viables et non atteints par les agents gonadotoxiques. Les premières expériences ont débuté en 1995 (56), mais depuis la loi de bioéthique de 2004, toute personne peut bénéficier de cette prise en charge si des traitements gonadotoxiques sont susceptibles d'altérer la fertilité, comme les agents alkylants à haute dose ou l'irradiation corporelle totale ou pelvienne. Il existe une liste des indications à la CTO dont le cancer du sein fait partie.

C'est une technique intéressante, car elle ne nécessite pas de stimulation ovarienne qui retarderait le début des traitements. Elle est donc utilisée lors de chimiothérapie néoadjuvante. Elle permet aussi de garder un taux d'œstradiol physiologique. De plus, elle peut être utilisée chez les femmes pubères comme non pubères et permet d'obtenir un grand nombre de follicules à n'importe quel moment du cycle. C'est une technique en plein essor, que l'on privilégie lorsque le traitement prévu altère fortement la fertilité, comme l'utilisation d'agents alkylants à fortes doses. L'inconvénient de cette technique est que c'est un acte chirurgical qui s'ajoute dans la prise en charge des patientes. De plus, le risque de réintroduction d'un cancer chez une femme en rémission n'est pas négligeable. Elle est utilisable à tout âge, mais elle n'est pas recommandée après 35 ans car, lors de la greffe du tissu, il existe une perte en follicules, leur nombre étant fortement diminué chez ces patientes, ceux restant ne seront pas assez nombreux pour envisager une éventuelle grossesse. Ce risque est d'autant plus grand lors de rémission d'un cancer du sein métastatique ou lobulaire (57–59).

3.2.3.2 Cryopréservation ovocytaire et embryonnaire après stimulation ovarienne

La technique de conservation d'ovocytes matures nécessite une stimulation ovarienne avant les traitements pour augmenter les chances de prélever des ovocytes. On utilise, pour le recrutement folliculaire, l'association de la FSH et des antagonistes de la GnRH (GnRHa), ce qui permet le déclenchement de l'ovulation, mais limite le risque d'hyperstimulation. Le dosage de gonadotrophine est choisi en fonction du dose de l'AMH et du CFA, en sachant que la pathologie cancéreuse, de par l'hypercatabolisme qu'elle provoque, diminue bien souvent la réponse folliculaire. La stimulation ovarienne dure 12 à 15 jours et peut être initiée à n'importe quel moment du cycle. Un dosage de la LH est généralement effectué le lendemain de la stimulation ovarienne afin de vérifier l'efficacité du traitement. Il est possible que certaines patientes ne répondent pas aux GnRHa; on utilise alors une injection d'hCG. La méthode de stimulation ovarienne tend à se diversifier, car les substances actuellement utilisées augmentent de façon considérable le taux d'œstradiol, ce qui amène les praticiens à être réticents à les utiliser, étant donné l'impact des œstrogènes dans le cancer du sein. De nouvelles méthodes sont encore à l'état d'expérimentation, comme la combinaison de la FSH et du létrozole ou du tamoxifène pour freiner l'augmentation des œstrogènes (28,59). Le létrozole donnerait des taux d'œstradiol plus bas et serait préféré mais le laboratoire reste réticent quant à son utilisation dans ce domaine, au vue des risques de malformations congénitales. Une étude n'a montré aucune augmentation significative de la récurrence du cancer lors d'une stimulation ovarienne seul ou avec létrozole (28). Le létrozole serait donc débuté le deuxième ou troisième jour du cycle à la dose de 5 mg/j, 2 jours après, l'injection de la FSH aurait lieu puis celle des GnRHa 5 à 6 jours après le début de la stimulation. Il est donc nécessaire d'avoir de plus amples recherches sur ces nouveaux protocoles (28,59).

Le prélèvement des ovocytes s'effectue 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par ponction transvaginale échoguidée sous anesthésie locale ou générale. Les ovocytes recueillis sont alors maturés *in vivo* grâce à l'injection de FSH. La congélation d'ovocytes entiers est effectuée par une technique dite ultra rapide de "vitrification" : on provoque une diminution rapide de température et on ajoute une forte concentration de cryoprotecteurs pour éviter la formation de cristaux

de glace qui altèreraient les ovocytes. Puis, une FIV doit être réalisée après les traitements. L'avantage de cette technique est qu'elle peut être utilisée chez les femmes jeunes, célibataires. Mais ils existent aussi des inconvénients : tout d'abord, elle retarde les traitements de 2 à 3 semaines à cause de la stimulation ovarienne. De plus, on évite de l'utiliser lors de cancers hormonodépendants, qui représentent près de 60 % des cancers du sein, car l'hyperœstrogénie provoquée aurait un impact négatif sur le pronostic du cancer. On l'utilise après la chirurgie et avant la chimiothérapie adjuvante. Chez les femmes de plus de 35 ans la stimulation ovarienne est moins efficace que chez les femmes jeunes ; ceci s'explique par la baisse du stock de la réserve ovarienne au départ chez les femmes plus âgées. La méthode de vitrification ne serait pas la plus efficace, car des microthrombus locaux diminueraient la durée de vie du greffon. Seule une centaine de naissances ont vu le jour par cette technique.

Mais, au lieu d'une vitrification, il est possible de féconder les ovocytes et de congeler les embryons. La capacité de l'embryon à survivre dans la congélation possède des taux de survie de 35 à 90 % et un taux d'implantation de 8 à 30 %. La viabilité des embryons dépend de leur nombre et de la qualité des embryons après décongélation. C'est une technique largement utilisée chez les couples infertiles. Dans le cadre du cancer, c'est une technique envisageable chez les patientes en âge de procréer, ayant un partenaire, sans tumeurs hormonodépendantes, dont le traitement peut être retardé de 2 à 3 semaines et désirant une grossesse au moment du diagnostic par FIV. On ne peut donc pas l'appliquer chez des patientes prépubères (car il y a un risque de lésions des gamètes) et dans les cancers mammaires hormonodépendants (RE+ et/ou RP+). En revanche, une question éthique se pose : le conjoint doit être le même après les traitements... On établit bien souvent une consultation avec un psychologue pour vérifier la stabilité du couple. Dans ce cadre de prise en charge, on cherche à préserver la fertilité du couple et non de la femme (57–59).

3.2.3.3 Cryopréservation ovocytaire et embryonnaire après maturation *in vitro*

La conservation d'ovocytes immatures nécessite une maturation *in vitro* des ovocytes avant congélation. On prélève par ponction transvaginale échoguidée des ovocytes immatures qui peuvent être mûrés *in vitro* 24 à 48 heures après dans un milieu contenant de la FSH, de la LH, du sérum décomplémenté de la patiente et du sérum

hépariné. Seuls les ovocytes maturés pourront être fécondés pour permettre une cryopréservation ovocytaire ou vitrifiés. Cette technique peut être proposée seulement lors de la présence d'un conjoint. Son avantage est qu'elle ne nécessite pas de stimulation ovarienne au préalable et n'augmente pas le taux d'œstradiol : elle peut donc être utilisée dans les cancers hormonodépendants et les cancers agressifs dont la prise en charge doit être rapide. Mais cette technique a donné très peu de naissances : il est donc recommandé d'associer la technique de conservation du tissu ovarien (57,58).

3.2.3.4 *Analogue de la gonadotrophine (GnRH) et œstroprogestatifs*

Cette technique permet de bloquer la gamétogenèse et de réduire la sensibilité des cellules germinales aux chimiothérapies grâce à des agonistes de la GnRH ou des œstroprogestatifs. Les analogues de la GnRH sont utilisés en cas de cancer du sein hormonodépendant, tandis que les œstroprogestatifs sont contre-indiqués dans les cancers du sein. Ces derniers sont moins efficaces que les analogues de la GnRH. Lorsque le taux de gonadotrophine augmente, le recrutement folliculaire diminue et il permet de mettre au repos les ovaires en conservant le stock folliculaire. Cette technique a été pensée après avoir vu la moindre toxicité des traitements chez les enfants, mais elle reste très controversée. Les mécanismes d'action de la GnRH ne sont pas encore tous élucidés, mais elle aurait aussi un rôle dans l'activation de molécules anti-apoptotiques intragonadiques, telle que la sphingosine-1-phosphate. L'avantage est qu'elle ne nécessite ni de stimulation ovarienne, ni de chirurgie et elle a une action contraceptive avec absence de règles, mais elle possède des effets indésirables comme les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et parfois un déficit en minéralisation osseuse (57–59).

3.2.3.5 *Folliculogenèse in vitro*

Actuellement, la folliculogenèse n'est faite qu'*in vivo* après greffe du tissu ovarien. L'idée est venue d'une folliculogenèse *in vitro* pour éviter la réintroduction d'un second cancer. Les ovocytes immatures des fragments de cortex ovarien congelés seraient alors maturés *in vitro* et utilisés par la suite pour une fécondation *in vitro*. Ceci permettrait d'éviter une stimulation ovarienne et d'éviter le report de début du

traitement. De plus, elle pourrait être utilisée pour les cancers hormonodépendants. Mais la maturation *in vitro* n'est pas encore maîtrisée et reste à l'état de recherche. Le tableau récapitule les différentes méthodes de prise en charge de la préservation de la fertilité (57).

Techniques	Avantages	Inconvénients
FIV avec congélation d'embryons	Efficacité	Nécessite un partenaire ou un donneur Lorsque le sperme de donneur n'est pas utilisé, les embryons sont légalement détenus par les deux partenaires Risques potentiels liés à l'induction de l'ovulation
Cryopréservation d'ovocytes matures	Ne nécessite pas de partenaire ni de donneur	Peut retarder le début du traitement Risques potentiels liés à l'induction de l'ovulation Peu de grossesses décrites
Cryopréservation d'ovocytes immatures et maturation <i>in vitro</i>	Ne nécessite pas de partenaire ni de donneur Pas d'induction de l'ovulation pour les jeunes filles Pas de retard au traitement Couplage possible à la cryopréservation	En cours d'expérimentation Peu de grossesses décrites
Cryopréservation du cortex + greffe	Ne nécessite pas de partenaire ni de donneur Facile Efficace Pour les très jeunes filles Pas de délai Pas d'induction de l'ovulation	Peu de grossesses décrites Risques théoriques de cancérisation/métastases Traitement chirurgical
Analogues GnRH pendant la chimiothérapie	Ne nécessite pas de partenaire ni donneur Facile Pas de délai Non invasif	Efficacité non prouvée Syndrome climatérique Diminution potentielle de l'efficacité de la chimiothérapie ?

FIV : fécondation *in vitro*.

Tableau 4 : Stratégies pour la préservation de la fertilité: avantages et inconvénients (28)

Malheureusement, en cas de perte totale de sa fertilité après les traitements et/ou de la non efficacité des méthodes détaillées auparavant, la patiente n'a pas d'autre choix que la fécondation *in vitro* avec don d'ovocytes ou l'adoption. La fécondation *in vitro* est très encadrée en France par la Loi de bioéthique et seules les femmes ayant déjà eu un enfant, âgées de moins de 37 ans et en bonne santé, peuvent donner leurs ovocytes. Cette démarche est volontaire, gratuite, anonyme et en aucun cas la donneuse ne pourra être affiliée à l'enfant à venir. Le délai d'attente est généralement de 2 à 4 ans. Il existe le principe du don relationnel, qui permet au couple de recruter la donneuse. Cette démarche permet d'augmenter le gain de temps tout en respectant l'anonymat car la donneuse augmentera la source d'ovocytes, mais n'ira pas forcément chez le couple qui la choisit. La réussite d'un transfert d'1 ou 2 embryons est compris entre 20 et 30 %, en France, toute anomalie

de fertilité confondue. Cet écart s'explique à cause des caractéristiques de la donneuse et de la receveuse (âge, santé...). Malheureusement les procédures étant lourdes et longues en France, les couples se tournent souvent vers l'étranger, l'Espagne le plus souvent.

On voit donc que différentes techniques existent et qu'il est important d'en informer la patiente. On peut aussi combiner les différentes techniques pour augmenter les chances de voir une grossesse se produire après la rémission du cancer. Les méthodes les plus utilisées à ce jour sont la congélation d'ovocytes matures et la cryoconservation du tissu ovarien. Ces méthodes devraient bénéficier de grandes évolutions dans les années à venir (28,56–59).

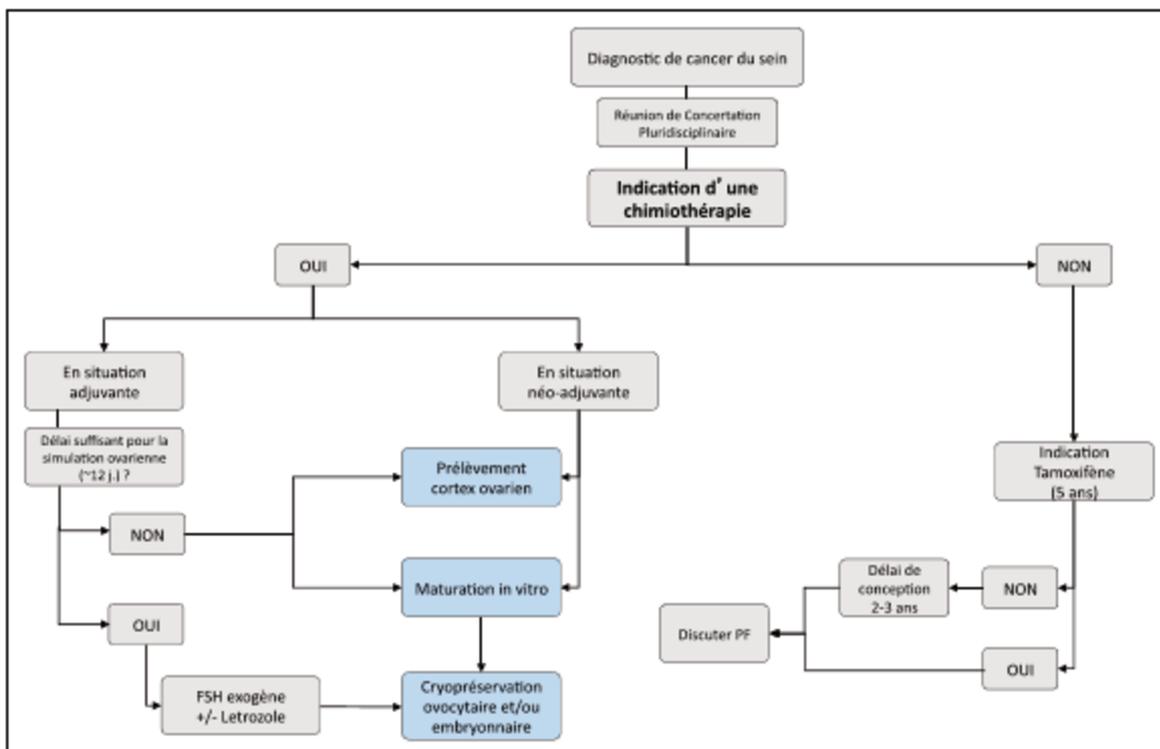


Figure 9 : Proposition de stratégies individualisées de la préservation de la fertilité (58)

3.3 Les recommandations et implication du pharmacien d'officine

3.3.1 Risques encourus d'une grossesse après un cancer du sein

Avant d'entreprendre une grossesse, le couple doit avoir toutes les informations nécessaires sur les risques encourus. Tout d'abord, il a été montré un risque plus élevé de fausse couche lors d'une grossesse après traitement par cancer

du sein, mais quels sont les facteurs à l'origine de ces fausses couches : est-ce le cancer et/ou les traitements ? Il serait probable qu'après les modifications hormonales apportées par les traitements, le maintien de la gestation soit plus difficile. Dans l'étude de Dalberg et al. (28), un sur risque d'accouchement prématuré avant 32 semaines d'aménorrhée, de retard de croissance avec faible poids à la naissance et d'accouchement par césarienne ou par extraction instrumentale ont été retrouvés. Néanmoins, il n'a pas été observé de difficultés néonatales supplémentaires. Au vu de tous ces éléments, il est donc préférable de suivre de façon très rapprochée la grossesse d'une femme ayant comme antécédent un cancer du sein en particulier en fin de grossesse et pendant le travail (28).

De plus, il est difficile pour la femme de se reconstruire après un cancer du sein et de prévoir une grossesse, car elle sait que le risque de rechute du cancer mammaire est présent à tout moment. Comme nous l'avons vu dans la première partie, la relation entre le cancer et la grossesse n'est pas sans risque: le taux élevé d'estrogène pendant la grossesse est un facteur de risque de récurrence du cancer du sein et provoque une diminution de la survie globale. A contrario, il a aussi été démontré dans des études rétrospectives qu'une grossesse après cancer du sein n'entraîne pas plus de risque de récurrence et la grossesse aurait même un rôle protecteur, via MUC-1.

On pourrait donc penser qu'il est nécessaire d'établir un délai d'abstention pour éviter le plus possible un cancer mammaire pendant la grossesse que l'on retrouve dans le Tableau 10 (27,28,43).

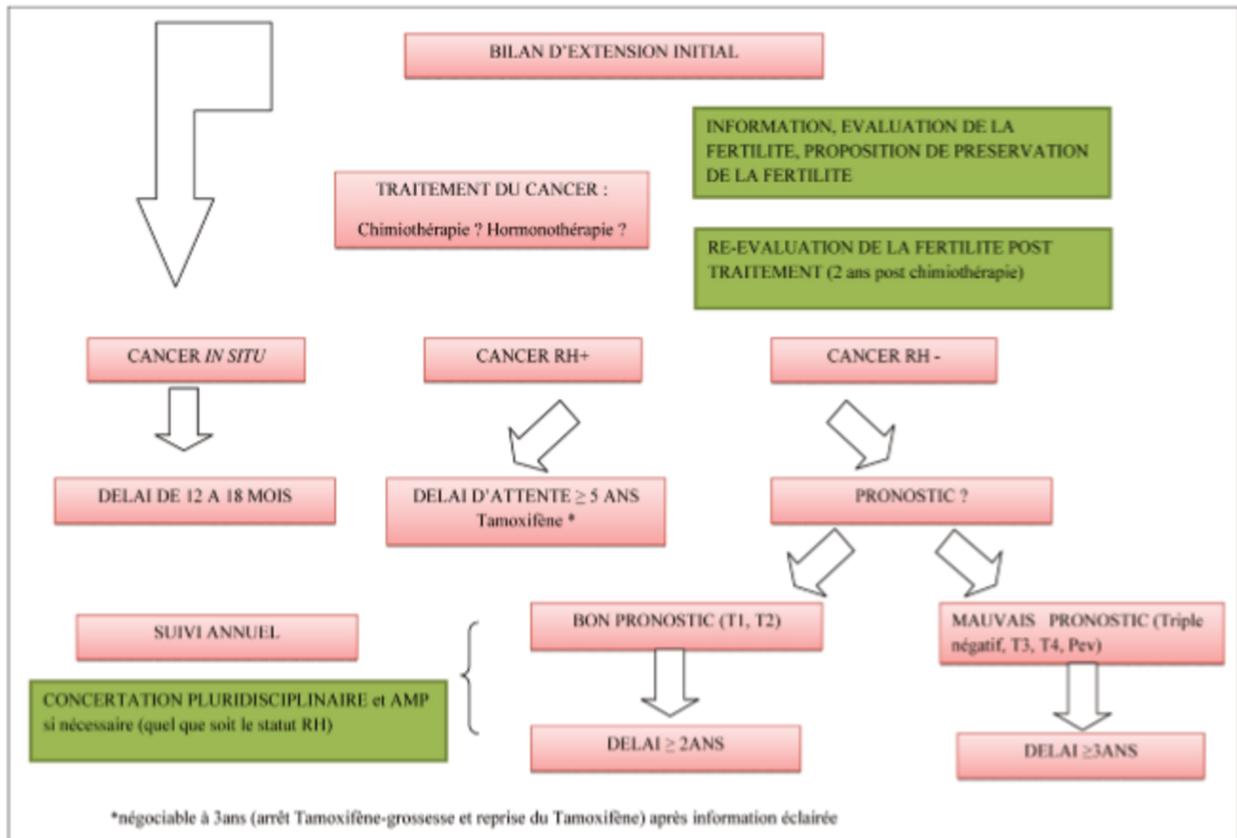


Figure 10 : Prise en charge du désir de grossesse chez les patientes de moins de 40 ans traitées pour un cancer du sein (27)

A l'heure actuelle, les débats sur le délai d'abstention entre la fin des traitements du cancer du sein et le début d'une grossesse persistent. Selon le Royal College of Obstetricians and Gynecologists (27), ce délai est différent selon le type de cancer, néanmoins la durée retenue est d'attendre au moins 2 ans après la fin des traitements pour démarrer une grossesse. Il peut être de 5 ans si le cancer est de stade III et lors d'un stade IV ; il est vivement recommandé de ne plus concevoir, car ils sont très agressifs et une grossesse avec ce type de cancer peut être létale. Le statut hormonal est aussi important : chez une patiente ayant un cancer RH- (récepteurs hormonaux négatifs), on préférera un délai d'abstention de 5 ans, car 95 % des rechutes de ces cancers se produisent dans les 5 ans après rémission. En revanche, lorsque l'on a un statut RH+, 50 % des rechutes apparaissent avant 5 ans et 50 % après. De plus, elles reçoivent généralement un traitement par tamoxifène, qui est contre-indiqué lors d'une grossesse : un délai de 5 ans est donc souvent demandé et il faut attendre trois mois après l'arrêt du tamoxifène. Il n'est pas rare que ces femmes demandent l'arrêt du traitement pour pouvoir concevoir, car une femme sans enfant dont le cancer débute à 25 ans, qui va suivre un traitement par

tamoxifène de 5 ans, voit la possibilité de pouvoir concevoir s'amoinrir. Une autre étude récente (27) a montré que, dans les 6 à 24 mois après la fin des traitements du cancer du sein, le risque de récurrence diminuait de façon non significative, alors que cela était significatif au delà de 24 mois. Il est donc recommandé dans la littérature d'attendre au moins 24 mois avant le début d'une grossesse. Néanmoins, personne ne peut empêcher un couple de concevoir un enfant : il est donc très arbitraire de proposer un délai d'abstention car un risque est toujours présent, même si celui-ci est diminué après 2 ans car le pic métastatique est passé. Si la femme décide de procréer au bout d'un an, personne ne peut l'empêcher (27,28).

Il faut plutôt raisonner en terme de gamétogenèse. Après les traitements, il faut 3 semaines pour éliminer totalement les médicaments de chimiothérapie ; c'est alors que la gamétogenèse reprend normalement mais il faut attendre encore 6 mois pour que celle-ci conduisent à un embryon viable. Le délai minimal serait donc de 6 mois après les traitements.

3.3.2 Bilan pré-grossesse et suivi spécifique de la grossesse

Après un cancer du sein, les patientes doivent continuer d'être suivies régulièrement: tous les 6 à 12 mois dans les trois premières années. Elles doivent effectuer une mammographie qui ensuite se déroule une fois par an. Des examens cliniques sont aussi très réguliers.

Avant le démarrage de la conception, il est primordial d'effectuer un bilan d'extension de la maladie pour écarter tout risque de récurrence de cancer du sein pendant la grossesse. Un examen clinique avec palpation mammaire, ainsi que les examens suivants, seront à pratiquer : échographie mammaire, mammographie, possible IRM mammaire, ainsi que des imageries de localisation de métastases possibles du cancer du sein : une échographie du foie, une radiographie des poumons ou un scanner thoracoabdominopelvien. S'il y a eu utilisation d'anthracyclines lors de la chimiothérapie, il est nécessaire de réaliser une échographie cardiaque en raison de leur toxicité sur cet organe, qui pourrait être amplifiée lors de la grossesse, sachant que le risque d'insuffisance cardiaque et d'accidents vasculaires telle que l'éclampsie est augmentée.

Il est obligatoire d'essayer une grossesse spontanée avant d'avoir recours à l'AMP. Dans tous les cas, le suivi pendant la grossesse reste le même que celui d'une grossesse normale, mais avec des suivis beaucoup plus réguliers

d'autopalpation. Si une anomalie est retrouvée, on préférera l'échographie mammaire à la mammographie pour éviter l'irradiation du fœtus et une biopsie écho-guidée pourra être réalisée. Une grossesse après un cancer du sein n'est pas prise en charge par les maternités de niveau 3 et ne relève pas d'un suivi particulier.

Après la grossesse, l'allaitement reste possible ; il n'a pas été démontré de lien entre la récurrence de cancer et l'allaitement. Néanmoins, de nombreuses patientes ne peuvent allaiter en raison des traitements utilisés : la chirurgie mutilante du sein, notamment lors de mastectomie ou lorsque le mamelon est altéré, peut être à l'origine d'une impossibilité d'allaiter. La chirurgie conservatrice peut elle aussi rendre la lactation impossible par ligature des canaux galactophores. Le sein controlatéral peut alors être utilisé.

La radiothérapie provoque une fibrose, voire une sténose des canaux galactophores, et diminue les capacités d'allaitement du sein, ainsi dans une étude rétrospective de 53 cas (27), seulement 34 % des femmes après traitement par radiothérapie peuvent allaiter. Les études ayant analysé l'allaitement après un cancer du sein montrent un réel engouement pour les femmes à continuer l'allaitement, même si celles-ci ne peuvent le faire qu'avec un sein unique (27,28).

3.3.3 Rôle du pharmacien d'officine dans le contexte du cancer du sein et des problèmes de fertilité

Tout d'abord, le pharmacien a la possibilité et le temps de sensibiliser les femmes atteintes de cancer du sein aux problématiques de fertilité et de sexualité. Nous devons sensibiliser les jeunes femmes désirant encore des enfants à la nécessité de la conservation d'ovocytes ou de tissu ovarien avant les traitements. Et même si elle ne désire pas à cet instant être mère, il est important de les informer, sachant qu'il sera peut être trop tard après les traitements. Il existe encore 20 à 30 % d'entre elles qui aimeraient plus d'informations en ce qui concerne les conséquences des traitements sur la descendance et sur la préservation de la fertilité. Lors de la dispensation des médicaments destinés à la stimulation ovarienne, on peut aussi engager la discussion sur les craintes qu'ont les patientes.

De plus, une de nos missions est de conseiller et de rassurer : nous pouvons donc être à l'écoute de ces femmes, notamment lors des entretiens, pour pose de prothèses mammaires ou capillaires. Ces entretiens permettent uniquement d'établir les mesures et de proposer différentes prothèses pour améliorer la qualité de vie

(prothèses adhérentes, prothèses se dissimulant dans le soutien-gorge, prothèses pouvant être utilisées dans l'eau...). On y évoque aussi l'entretien des prothèses au quotidien. Chaque patiente a le droit à une prise en charge par an pour une prothèse. Le pharmacien est donc déjà inscrit dans la prise en charge des femmes atteintes de cancer du sein avec ces entretiens avec une formation effectuée par les laboratoires commercialisant ces prothèses. Mais son rôle reste bien souvent méconnu et s'arrête à la prise de mesure et à l'essayage des prothèses.

D'autres mesures pourraient donc se développer en pharmacie d'officine, notamment avec des formations plus spécifiques, pour proposer des pharmaciens spécialisés dans le domaine de la cancérologie. Il pourrait alors être la référence en terme de qualité de vie avec des conseils sur les soins dermocosmétiques, la qualité de vie, la fertilité qui seraient des points abordés lors d'entretiens pharmaceutiques. L'utilisation d'une procédure de suivi en officine serait un bon moyen pour le pharmacien de pouvoir amorcer toutes ces questions délicates *via* des entretiens pharmaceutiques. Une fiche, comme celles utilisées lors des entretiens pharmaceutiques de l'asthme ou des AVK, pourrait permettre de guider le pharmacien et d'engager la conversation avec le patient. L'entretien vérifierait à la fois la compréhension du traitement, la conciliation médicamenteuse et l'absence d'effets indésirables, mais il permettrait aussi d'évaluer la qualité de vie, élément indispensable dans la prise en charge des cancers de nos jours. Il serait donc intéressant de proposer cette démarche aux pharmaciens d'officine. Des documents et un questionnaire guide seraient délivrés dans toutes les officines et une formation s'imposerait pour aiguiller les pharmaciens dans l'approche à adopter ([Annexe 4](#)). Il est bien sûr évident qu'il faut encadrer ce protocole avec l'accord de la CNIL et du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens pour valider la méthode. Cette pathologie concernant les femmes jeunes, il est évident que les applications sur Smartphone ou autres outils technologiques seraient des accessoires indispensables au suivi de ces femmes. L'application " Check yourself ", créée en 2014 par la fondation Keep a breast, avec comme présidente Marixtu Darrigrand, a permis aux femmes de pratiquer l'autopalpation de façon efficace au quotidien. Malheureusement, elle reste peu connue du grand public alors que c'est un très bon moyen de prévention du cancer du sein. Or la prévention est une des missions du pharmacien ; il serait très

simple de proposer à l'officine ce type d'application facile à utiliser ou des livrets explicatifs.

Il est nécessaire de parler de la sexualité, qui est un problème évident après un cancer du sein tout comme pour d'autres cancers (cancers gynécologiques, cancers des VADS, cancers digestifs...) avec tact. Il n'y a d'ailleurs pas d'âge pour en parler : chaque personne est concernée, qu'elle soit en âge de procréer ou non. La ménopause ne signifie pas l'arrêt des relations sexuelles. Il est nécessaire d'expliquer que les relations intimes, avec le ou la partenaire, seront différentes d'avant l'apparition de la maladie, mais cela ne veut pas dire qu'elles vont s'arrêter. Il faut juste trouver de nouvelles pratiques et de nouvelles façons de préserver ses relations intimes. Cela peut par exemple être par des caresses, l'utilisation d'autres parties du corps...Le pharmacien doit donc pouvoir amorcer cette discussion délicate avec les patients qui, bien souvent, n'osent pas poser les questions au médecin. Il a été démontré que le pharmacien reste un professionnel de confiance pour les patients (60); il peut donc faire parler les patientes et leurs partenaires pour tenter de désamorcer des difficultés pouvant parfois sembler insurmontables.

Le pharmacien doit pouvoir renvoyer les patientes vers des spécialistes lorsqu'il ne pense plus être assez compétent : des sexologues, des psychologues ou des socioesthéticiennes peuvent aider à la reprise d'une vie normale après un cancer du sein. Il doit aussi donner les coordonnées d'associations d'aide comme "Vivre comme avant" , une association de bénévoles situés dans toute la France et composée d'anciens malades atteints de cancer. Ils rencontrent les patients pour les soutenir et les aider. Ils font partie intégrante de la prise en charge des femmes atteintes par un cancer du sein.

Il faut aussi lutter contre les croyances infondées du type "le rapport va peut être réactiver un cancer" ou "mon sein est fragile, il ne faut pas le toucher". Le professionnel de santé doit soutenir sa patiente, la comprendre et l'inciter à prendre soin d'elle. Bien souvent les femmes atteintes d'un cancer du sein refusent toute activité qu'elles pratiquaient avant pour se détendre ; or, c'est justement à ce moment qu'elles en ont le plus besoin: sophrologie, activité physique modérée, séance de massage, spa...

Le pharmacien a donc un rôle d'écoute, de conseils et de prévention qui sont des missions déjà connues du grand public, mais qu'il faut encore améliorer avec l'utilisation des nouvelles technologies. L'arrivée des entretiens pharmaceutiques permet aux pharmaciens d'officine de totalement s'inscrire dans la prise en charge du cancer du sein chez la femme jeune, non pas comme le distributeur des médicaments, mais comme un professionnel de santé de suivi de la qualité de vie après la pathologie, car c'est bien souvent après les traitements que les patientes se retrouvent seules.

CONCLUSION

La prise en charge du cancer du sein est maintenant protocolisée et bien connue mais ce cancer devient malheureusement de plus en plus présent chez les femmes jeunes et ceci amène de nombreuses difficultés. Le cancer du sein représente un tiers des cancers chez les patientes en âge de procréer et plus de 70 % des patientes de moins de 45 ans atteintes de cancer du sein souhaitent avoir un enfant (28).

Les grossesses étant de plus en plus tardives, les cas particuliers de cancer du sein associé à la grossesse (CSAG) augmentent. Le traitement reste le même qu'un cancer du sein, hors contexte de grossesse. Néanmoins, ils existent des recommandations bien identifiées ; un suivi gynécologique régulier lors de la grossesse reste l'atout indispensable à la prise en charge efficace de ces cancers. Il est important que toute lésion douteuse du sein lors des examens de contrôle nécessite un examen approfondi. L'espérance de vie de la femme et de l'enfant à venir restent favorables. On ne retrouve pas plus de cancer chez ces enfants que les autres et peu d'anomalies ont été retrouvées chez les nouveaux nés: aplasie médullaire réversible et prématurité sont les plus courants. Les enfants devront eux aussi suivre des examens réguliers.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence d'autres impacts du cancer du sein chez la femme jeune : il altère la féminité, la fertilité et la sexualité, tant par son impact physique que par son impact psychologique, ce qui diminue la qualité de vie des patientes. Le sein a une place inestimable dans le cœur des femmes. Si la femme ne se sent plus féminine ou perd son désir de devenir mère, ceci donne bien souvent lieu à des désordres psychologiques que la femme ne pourra résoudre seule. Aujourd'hui, nous savons bien traiter les cancers du sein, l'enjeu de demain est donc de résoudre les problèmes de fertilité et de sexualité que la maladie et les traitements engendrent.

Les professionnels de santé, dont le pharmacien d'officine, doivent davantage coopérer pour subvenir à ce problème. La multidisciplinarité est extrêmement importante dans la prise en charge du CSAG, mais aussi dans les questions de fertilité. Les oncologues, les gynécologues, les pédiatres, les psychologues et bien d'autres doivent s'entraider pour proposer la prise en charge la plus complète et

optimale possible. Le pharmacien d'officine pourrait être un acteur essentiel à ajouter. Il est déjà présent pour sensibiliser les patientes lors des contacts au comptoir, lors de la dispensation de médicaments liés à la pathologie, mais aussi dans le contexte d'amélioration de la qualité de vie après les traitements lorsqu'il propose des entretiens pharmaceutiques pour pose de prothèses mammaires ou d'implants capillaires. D'autres mesures pourraient se développer en pharmacie d'officine, notamment avec des formations plus spécifiques, pour proposer des pharmaciens spécialisés dans le domaine de la cancérologie.

A l'heure actuelle, de nombreuses patientes se plaignent encore du manque d'informations quant aux troubles de la fertilité après les traitements du cancer du sein. Cinquante pour cent n'auraient pas intégré la notion de préservation de la fertilité au moment de signer le consentement vis-à-vis des traitements alors que celui-ci explique les problèmes de stérilité. Il est donc important de ne pas négliger cette partie de la prise en charge et de l'optimiser. Un autre axe de travail serait de multiplier les sources d'informations de façon préventive sur les questions de fertilité, car, à l'arrivée du cancer du sein, tout se bouscule chez la femme et il est bien souvent difficile de faire des choix aussi importants en si peu de temps. Le pharmacien d'officine s'inscrit donc totalement dans ces pistes d'amélioration de prise en charge de la fertilité de la femme atteinte de cancer du sein. L'utilisation d'applications sur smartphone ou de livrets à proposer à l'officine seraient d'excellents moyens de prévention, notamment chez les femmes à haut risque de cancer du sein. De nombreuses évolutions sont donc envisageables dans la pratique du pharmacien d'officine dans le cadre du cancer du sein, notamment chez la femme jeune.

Annexe 1 (6)

Gradation et stadification des cancers du sein



Grade histopronostique des cancers du sein d'Elston-Ellis

Grade	Descriptif	Score
I	Tumeurs les moins agressives	3, 4 ou 5
II	Grade intermédiaire entre les grades 1 et 3	6 ou 7
III	Tumeurs les plus agressives	8 ou 9

Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères ci-après :

Critère	Note attribuée		
	1	2	3
Architecture [†]	La tumeur contient beaucoup de structures bien formées		La tumeur contient peu ou pas du tout de structures bien formées
Noyau [‡]	Les noyaux de la tumeur sont petits et uniformes		Les noyaux de la tumeur sont gros et leur taille et leur forme varient
Activité mitotique [†]	Les cellules de la tumeur se divisent lentement : faible nombre de mitoses		Les cellules de la tumeur se divisent rapidement : important nombre de mitoses

† : En devenant cancéreuse, la cellule perd progressivement sa fonction d'origine, elle se développe plus rapidement que les cellules non cancéreuses et change d'apparence. On dit alors qu'elle est indifférenciée, c'est-à-dire qu'elle a perdu toutes ses caractéristiques d'origine. Plus une cellule cancéreuse ressemble aux cellules normales (elle est dite alors bien différenciée), moins elle est agressive. Plus une cellule s'est modifiée par rapport aux cellules normales (elle est dite alors indifférenciée), plus elle est agressive.

‡ : En devenant cancéreux, le noyau de la cellule peut changer de taille et de forme.

† : Plus une cellule cancéreuse se divise rapidement et plus le risque de propagation du cancer dans l'organisme augmente. Ce critère est étroitement lié au nombre de cellules qui se divisent.

Stadification des cancers du sein

Stade	Descriptif
0	Carcinomes du sein <i>in situ</i> (NOM0) : <ul style="list-style-type: none"> cancer canalaire <i>in situ</i> (CCIS) ; cancer lobulaire <i>in situ</i> (CLIS).
	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
I	Carcinome infiltrant dont le diamètre est ≤ 2 cm (T1, N0, M0)
II	Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est > 2 cm, sans envahissement ganglionnaire (T2 ou T3, N0, M0)
	Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm avec 1 à 3 ganglions envahis (T0 à T2, pN1, M0)
IIIA	Cancer du sein infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm (T0, T1, T2) avec soit : <ul style="list-style-type: none"> 4 à 9 ganglions envahis ou avec présence de métastases de la chaîne ganglionnaire mammaire interne apparente (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2a) ; sans ganglion axillaire envahi, mais avec présence de métastases dans la chaîne ganglionnaire mammaire interne (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2b).
	Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis \pm ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne
Stade IIIB	Cancer du sein infiltrant quelle que soit sa taille (T4) avec envahissement de la paroi thoracique, ou de la peau, ou des deux
	Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis \pm ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne
Stade IIIC	Cancer du sein infiltrant, quelle que soit sa taille (T1, T2, T3, ou T4), avec atteinte ganglionnaire (N3) définie par : <ul style="list-style-type: none"> plus de 10 ganglions axillaires envahis et atteinte des ganglions sous-claviculaires et/ou sus-claviculaires ; atteinte conjointe des ganglions axillaires et mammaires internes.
Stade IV	Cancer du sein métastatique, quelle que soit sa taille (T) et l'atteinte ganglionnaire (N), avec métastases à distance (os, poumons, ganglions lymphatiques éloignés du sein)

Tumeur primaire (T)

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente (la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur)
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 mic	Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	1 mm < microinvasion ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	5 mm < microinvasion ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	1 cm < microinvasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflammatoire

Ganglions régionaux (N)

Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 (i-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
N0 (i+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
N0 (mol-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR)
N0 (mol+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases (M)

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Annexe 2 (6)

Risque relatif de cancer du sein en fonction du facteur de risque



L'estimation du risque relatif associé aux facteurs étudiés est présentée dans le tableau ci-dessous avec une borne basse et une borne haute pour tenir compte des résultats des différentes études. Les facteurs sont présentés par ordre décroissant de niveau de risque.

Facteur de risque	Risque relatif (RR)*		Commentaires
	estimation basse	estimation haute	
Âge	> 4,0	> 4,0	> 50 ans versus < 50 ans
Carcinome canalaire <i>in situ</i>	> 4,0	> 4,0	
Carcinome lobulaire <i>in situ</i>	> 4,0	> 4,0	
DDT (dichlorodiphényl-trichloroéthane)	> 4,0	> 4,0	Pesticide organochloré
Continent de naissance	> 4,0	> 4,0	Amérique du Nord versus Asie, Afrique
Antécédent personnel de cancer du sein invasif	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	Y compris risque de cancer sur le sein controlatéral
Antécédents familiaux de cancer du sein invasif	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	RR de l'ordre de 2 en cas d'antécédent chez un parent au 1 ^{er} degré et RR > 4 si deux parents au 1 ^{er} degré avant 45 ans
Hyperplasies atypiques	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	
Densité mammaire après la ménopause	2,0 < RR ≤ 4,0	> 4,0	Densité mammaire élevée versus faible selon les classifications utilisées
Irradiation thoracique médicale à haute dose	2,0 < RR ≤ 4,0	2,0 < RR ≤ 4,0	Maladie de Hodgkin, radiothérapie
Graisses de viande	2,0 < RR ≤ 4,0	2,0 < RR ≤ 4,0	
Radiations ionisantes	1,1 < RR ≤ 2,0	2,0 < RR ≤ 4,0	
Autres lésions mammaires (sans atypie)	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Lésions proliférantes sans atypie
Traitement hormonal substitutif de la ménopause	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Risque augmenté avec la durée, la dose et les traitements estrogéniques associés à des progestatifs
Nulliparité	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Nulliparité versus multiparité
Âge de la ménopause	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	> 55 ans versus < 55 ans
Âge des premières règles	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	< 12 ans versus > 14 ans
Âge à la première naissance de l'enfant	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	> 30 ans versus < 30 ans
Alcool	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Consommations versus pas de consommation
Risque augmenté avec la consommation			
Sédentarité	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Diabète type 2	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Catégorie socioéconomique	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Haut niveau de revenu versus revenu plus faible
Personnel navigant	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Antibiotiques	1,0 < RR ≤ 1,1	2,0 < RR ≤ 4,0	
Obésité après la ménopause (IMC)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	
Contraception hormonale orale	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	
Autres expositions hormonales endogènes (estrogène, androgènes)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Après la ménopause : 5 ^e quintile versus 1 ^{er} quintile
Exposition hormonale <i>in utero</i> (androgènes)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Mesurée par des variables proxy
Lieu de résidence	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Urbain versus rural
Exposition <i>in utero</i> au diéthylstilbestrol	1,0 < RR ≤ 1,1	1,0 < RR ≤ 1,1	
Autres graisses	NS	1,1 < RR ≤ 2,0	



Facteur de risque	Risque relatif (RR)*		Commentaires
	estimation basse	estimation haute	
Supplémentation en multivitamines	NS	1,1 < RR ≤ 2,0	
Avortement	NS	NS	Pas d'association démontrée
Caractéristiques associées à la grossesse	NS	NS	Pas d'association démontrée
Rapport taille / hanches	NS	NS	Pas d'association démontrée
Taille poitrine	NS	NS	Pas d'association démontrée
Traitements de l'infertilité	NS	NS	Pas d'association démontrée
Syndrôme métabolique	NS	NS	Pas d'association démontrée
Ovaires polykystiques	NS	NS	Pas d'association démontrée
Schizophrénie	NS	NS	Pas d'association démontrée
Antidépresseurs	NS	NS	Pas d'association démontrée
Statines	NS	NS	Pas d'association démontrée
Régimes alimentaires	NS	NS	Pas d'association démontrée
Café et thé	NS	NS	Pas d'association démontrée
Tomates	NS	NS	Pas d'association démontrée
Pamplemousse	NS	NS	Pas d'association démontrée
Soja	NS	NS	Pas d'association démontrée
Tabagisme	NS	NS	Pas d'association démontrée
Tabagisme passif	NS	NS	Pas d'association démontrée
Supplémentation en Oméga 3	NS	NS	Pas d'association démontrée
Supplémentation en folates	NS	NS	Pas d'association démontrée
Champs électromagnétiques	NS	NS	Pas d'association démontrée
Pesticides	NS	NS	Pas d'association démontrée
Herbicides	NS	NS	Pas d'association démontrée
Stress psychosocial et événements de la vie	NS	NS	Pas d'association démontrée / pas de conclusion possible
Port de soutien-gorge	NS	NS	Pas de conclusion possible
Prothèse en silicone	NS	NS	Pas d'association démontrée
Déodorant	NS	NS	Pas d'association démontrée
Biphosphonates	0,5 ≤ RR < 0,91	0,91 ≤ RR < 1,0	Alendronate, étidronate : pas de relation dose-réponse démontrée
Allaitement	0,91 ≤ RR < 1,0	0,91 ≤ RR < 1,0	Allaitement prolongé > 1 an cumulé pour tous les enfants
Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	0,5 ≤ RR < 0,91	0,91 ≤ RR < 1,0	
Obésité avant la ménopause	0,5 ≤ RR < 0,91	0,5 ≤ RR < 0,91	
Pré-éclampsie	0,5 ≤ RR < 0,91	0,5 ≤ RR < 0,91	
Molécules interagissant avec la synthèse estrogénique (tamoxifène, raloxifène)	0,5 ≤ RR < 0,91	0,5 ≤ RR < 0,91	Cancers exprimant les récepteurs hormonaux
Supplémentation en vitamine D	0,5 ≤ RR < 0,91	0,5 ≤ RR < 0,91	Dosage sanguin : dernier quartile versus premier quartile
Supplémentation en calcium	0,5 ≤ RR < 0,91	0,5 ≤ RR < 0,91	
Metformine	0,25 ≤ RR < 0,5	0,5 ≤ RR < 0,91	
Ovariectomie	0,25 ≤ RR < 0,5	0,25 ≤ RR < 0,5	Ovariectomie bilatérale prophylactique avant 45 ans

NS : non significatif

Interprétation du risque relatif (RR) : Si RR > 1, le facteur de risque augmente le risque de cancer du sein ; si RR < 1, le facteur de risque diminue le risque de cancer du sein ; si RR = 1, le facteur étudié n'est pas un facteur de risque de cancer du sein (risque non significatif).



Annexe 3 (61)



1) Devant le miroir, placez vous les bras levés de face puis de profil pour vérifier toute déformation. Puis pressez le mamelon pour confirmer l'absence d'écoulement mammaire.



2) Passez la main opposé sur le sein de façon à palper de la partie externe au mamelon pour distinguer toute grosseur.



3) Continuez le geste avec des mouvements circulaires sur tout le sein.



4) Puis parcourez le sein de haut en bas et terminez en vérifiant l'absence de nodules entre le sein et l'aisselle.

**ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE : SUIVI PERSONNALISE DE LA PATIENTE
JEUNE ATTEINTE DE CANCER DU SEIN**

LA PATIENTE

Initiales : Nom du pharmacien :.....
Age : Nom du médecin traitant :
Situation maritale :
Enfants :

Date du premier entretien :
Date des entretiens suivants :
.....
.....
.....
.....
.....

Antécédents personnels médicaux/Allergies :
.....
.....
.....

Antécédents personnels chirurgicaux :
.....
.....
.....

Antécédents familiaux :
.....
.....
.....

PATHOLOGIE

Type de cancer :
.....

Traitements instaurés :
Chirurgie : OUI NON
Si oui préciser (mastectomie, tumorectomie, reconstruction effectuée ou envisagée) :
.....
.....
Radiothérapie : OUI NON

Médicaments : OUI NON

Si oui, lesquels

.....
.....
.....

Autres médicaments :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Effets indésirables des médicaments:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Avez-vous rencontré des associations dans le cadre de votre pathologie :

.....
.....

LA VIE QUOTIDIENNE

Douleur : OUI NON

Ou ? :.....

Fatigue : OUI NON

Difficultés rencontrées : OUI NON

Si oui, lesquelles :

.....
.....
.....

Travail : OUI NON

Si oui, existe-t-il des difficultés :

Loisirs :

.....

PSYCHOLOGIE

Voulez-vous parler des troubles psychologiques que la pathologie peut engendrer ?

OUI NON

.....

.....

.....

.....

.....

SANTE SEXUELLE (évolution de la relation)

Souhaitez-vous discuter des troubles intimes éventuels que la pathologie peut induire ?

OUI NON

.....

.....

.....

.....

.....

PROJET MATERNITE

Voulez-vous que nous abordions le sujet de la fertilité ?

OUI NON

Désir de grossesse : OUI NON

Informations quant aux problèmes de fertilité avant l'instauration des traitements :

OUI NON

Si oui, lesquelles :

.....

.....

.....

Une grossesse est-elle envisagée maintenant ? :

OUI NON

Si oui, existe-t-il des difficultés :

OUI NON

Lesquelles et quels moyens ont été mis en œuvre?

.....

.....

.....

.....

Compte rendu entretien n°

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Compte rendu entretien n°

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Compte rendu entretien n°

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Compte rendu entretien n°

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Compte rendu entretien n°

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Bibliographie

1. Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.
2. Institut national du cancer. Les Cancers en France Edition 2013.2014;(1):28-32.
3. Langer A, Mohallem M, Chérel P. Cancer du sein et grossesse : revue de la littérature. *Imag Femme*. 2013;23(2):116–8.
4. Espié M. Le sein. *Erès*.2007;(1):38-53.
5. Fitoussi A. Chirurgie du cancer du sein : Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction. Elsevier Masson; 2011;(1):2-9.
6. HAS. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Dépistage et prévention du cancer du sein. 2015;2-8.
7. Faure C. Carcinome canalaire *in situ* du sein. In: Mignotte H, editor. *Maladies du sein* (2e édition). Paris: Elsevier Masson; 2011 [cited 2014 Nov 26]. p. 117–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294705434000131>
8. Geffroy D, Doutriaux-Dumoulin I, Labbe-Devilliers C, Meingan P, Houdebine S, Sagan C, et al. Maladie de Paget du mamelon et principaux diagnostics différentiels. *J Radiol*. 2011;92(10):889–98.
9. Wo JY, Chen K, Neville BA, Lin NU, Punglia RS. Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2619–27.
10. Les grades du cancer [Internet]. [cited 2015 Nov 5]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
11. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? *Bull Cancer*. 2015;102(6, Supplement 1):S34–46.
12. La classification moléculaire. [cited 2015 Nov 5]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-classification-biomoleculaire.html>
13. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Imag Femme*. 2014;24(2):97–104.
14. Jégu M, Der AS, Morcel K, Abadie C, Fritel X, Levêque J. Cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations constitutionnelles délétères BRCA1&2 et reproduction : revue de la littérature. *J Gyn Obs Biol Reprod*. 2015;44(1):10–7.
15. Centre Léon Bérard. Cancer du sein. 2015 [cited 2016 Jan 21]. Available from: <http://www.cancer-environnement.fr/144-Sein.ce.aspx>

16. HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Volet 1. 2012;(5):35-60.
17. Cancer du sein : le tabagisme passif aussi nocif que l'actif. [cited 2014 Dec 5]. Available from: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/cancer-du-sein-le-tabagisme-passif-aussi-nocif-que-l-actif>
18. Telle-Lamberton M. Données épidémiologiques sur le cancer du sein radio-induit. Rev Ep Santé Publ. 2008;56(4):235-43.
19. Boyer B, Balleyguier C. Quand prescrire une mammographie avant 40ans ? Imag Femme. 2013;23(2):50-5.
20. Ceugnart L, Taïeb S, Deghaye M. Controverses sur le dépistage du cancer du sein par mammographie : quelles informations donner aux femmes ? Imag Femme. 2014;24(2):92-6.
21. De Jaeger C, Voronska E, Fraoucene N, Cherin P. Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. Méd Long. 2012;4(2):75-92.
22. HAS. Cancer du sein: quel dépistage selon vos facteurs de risque ? Questions / réponses. 2014;3-9.
23. Doré M, Hennequin C. Séquelles esthétiques de la radiothérapie adjuvante dans le traitement conservateur du cancer du sein localisé. Cancer/Radio. 2012;16(5-6):462-9.
24. Dieng MM, Dem A, Fannan A, Kasse A, Diouf D, Gaye P, et al. Évaluation des séquelles esthétiques mammaires après traitement conservateur des cancers du sein. Cancer/Radio. 2013;17(5-6):616.
25. Ho Quoc C, Delay E. Reconstruction mammaire après mastectomie. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2013;42(1):29-39.
26. Lof A. Cancer et maternité, l'impensable rencontre. Erès.2012; 17-152.
27. Margulies A-L, Selleret L, zilberman S, Thomassin Nagara I, Chopier J, Gligorov J, et al. Grossesse après cancer du sein : pour qui et quand ? 2015;
28. Margulies A-L, Berveiller P, Mir O, Uzan C, Chabbert-Buffet N, Rouzier R. Grossesse après cancer du sein : mise à jour des connaissances en 2012. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2012;41(5):418-26.
29. Trojani C. Le cancer du sein pendant la grossesse : conséquences maternelles, obstétricales, fœtales et néonatales de la prise en charge. 2013;123.
30. Genin A-S, Bourdet-Tréfoux A, Mir O, Selleret L, Uzan S, Rouzier R. Cancer du sein associé à la grossesse. EMC - Gyn. 2010;5(4):1-15.
31. Mathelin C, Youssef C, Brettes J-P, Rio M-C. Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein. Gyn Obs Fertil. 2007;35(5):449-56.

32. Goetz O, Burgy C, Langer C, Doyen C, Mathelin C. Allaitement après cancer du sein : enquête auprès des professionnels de santé hospitaliers en Alsace. *Gyn Obs Fertil.* 2014;42(4):234–9.
33. Begel M-A. Analyses des différentes interactions possibles entre grossesse et cancer du sein. Etudes concernant les connaissances des équipes officinales à ce sujet. Thèse. 2012;(1):1-32.
34. Plu-Bureau G, Touraine P, Kuttenn F. Sein et hormones. <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traite/sgy00-22228>. [cited 2015 Sep 23]; Available from: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/12132/resultatrecherche/67>
35. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):683–9.
36. Langer A, Mohallem M, Berment H, Ferreira F, Gog A, Khalifa D, et al. Masse mammaire chez une femme enceinte. *J Radiol Diagn Interv.* 2015;96(5):496–506.
37. Genin A-S, Lesieur B, Gligorov J, Antoine M, Selleret L, Rouzier R. Pregnancy-associated breast cancers: do they differ from other breast cancers in young women ? *Breast Edinb Scotl.* 2012;21(4):550–5.
38. Papin-Lefebvre F, Moutel G, Duchange N, de Montgolfier S, Sancho-Garnier H, Jullian O, et al. Dépistage organisé du cancer du sein en France : pour une optimisation de l'information. *Rev Ep Santé Pub.* 2014;62(2):109–17.
39. Berger F, Doussau A, Gautier C, Gros F, Asselain B, Reyat F. Impact du statut socioéconomique sur la gravité du diagnostic initial de cancer du sein. *Rev Ép Santé Pub.* 2012;60(1):19–29.
40. HAS. Recommandations de santé publique. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Synthèse. 2014;1-25.
41. HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Volet 2. 2012;(3)12-15.
42. Dabrowiecki V, Vanlemmens L. Cancer du sein et grossesse : prise en charge et place de la sage-femme dans le diagnostic. *Rev Sage-Femme.* 2010;9(6):264–78.
43. Bonneau C, Maulard A, Selleret L, Daraï E, Rouzier R. Cancer et grossesse. In: Benachi A, Luton D, Mandelbrot L, Picone O, Ed. *Pathologies maternelles et grossesse*. Elsevier Masson; 2014. p. 441–6.
44. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2010;46(18):3158–68.
45. Bourdet-Tréfoux A, Genin A-S, Mir O, Selleret L, Uzan S, Rouzier R. Cancer du sein associé à la grossesse : traitement. *Imag Femme.* 2010;20(3):145–50.

46. Dine T. Médicaments et grossesse, cours de iatrogénie médicamenteuse. Cours de 4ème année. Faculté de pharmacie. Université de Lille. 2012-2013.
47. Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019. 2014;59-84.
48. Centre de référence cancer et grossesse. [cited 2016 Mar 29]. Available from: <http://www.cancer-grossesse.aphp.fr>
49. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):570–9.
50. Ferreira E, Gillet M, Lelièvre J, Bussièrès J-F. Ondansetron use during pregnancy: a case series. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012;19(1):1–10.
51. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Can Med Assoc J*. 2011;183(7):796–804.
52. Vanlerenberghe E, Sedda A-L, Ait-Kaci F. Cancers de la femme, sexualité et approche du couple. *Bull Cancer* . 2015;102(5):454–62.
53. Vanlerenberghe E. Formation Cancer et sexualité. Centre Oscar Lambret. 2015.
54. AFSOS. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support, Cancer, vie et santé sexuelle. 2010 [cited 2016 Jan 21]. Available from: www.afsos.org.
55. AFSOS. Référentiel cancer et fertilité. 2013;12-40.
56. Gauthier T, Piver P, Durand L-M, Donadel L, Pech J-C, Roux C, et al. Chimiothérapie et préservation de la fertilité. 2010;(39):786-793.
57. Agence de la Biomédecine, Institut national du cancer. Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité. Etat des connaissances et propositions. 2012;17-53.
58. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? *Bull Cancer*. 2015;102(5):443–53.
59. Decanter C, Gligorov J. Congélation d’embryons ou d’ovocytes avant chimiothérapie pour cancer du sein. *Gyn Obs Fertil*. 2011;39(9):501–3.
60. Ifop - Les Français et la pharmacie. [cited 2016 May 1]. Available from: http://www.ifop.com/?option=com_publication&type=poll&id=2673
61. Dépistage. [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www.soscancerdusein.org/sos-cancer-du-sein-depistage-33.html>

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : BERTHELOT ép. BESSON

Prénom : Clémence

Titre de la thèse : Féminité, fertilité et cancer du sein : vers une optimisation de la prise en charge

Mots-clés : grossesse et tumeurs, sein--cancer, tumeurs du sein, complications, conseils à l'officine, éducation du patient, médicaments, effets indésirables, soins de support, allaitement, psychologie, chimiothérapie, santé sexuelle, fertilité

Résumé :

Le cancer du sein représente l'un des cancers les plus fréquents à ce jour, avec une prise en charge protocolisée. Mais, c'est également un cancer qui apparaît chez des femmes jeunes, chez lesquelles l'altération de la qualité de vie est très importante. La féminité est touchée, la sexualité est altérée et la fertilité diminuée. Ceci est le résultat de la pathologie, mais aussi des traitements utilisés.

Par ailleurs, le cas particulier du cancer du sein associé à la grossesse est de plus en plus fréquent, puisque l'âge moyen de la première grossesse est de plus en plus tardif. L'enjeu est d'optimiser la prise en charge, ainsi que la qualité de vie, de ces patientes, notamment grâce à la pluridisciplinarité.

Le pharmacien s'inscrit totalement dans ce contexte, car il est amené à promouvoir le dépistage, à dispenser les traitements de stimulation ovarienne et l'hormonothérapie. Mais surtout, il est maintenant amené à proposer des entretiens pharmaceutiques pour pose de prothèses mammaires ou capillaires. Il pourrait donc, lors de ces rencontres, être le garant de la conciliation médicamenteuse, de l'information et de la préservation de la qualité de vie des patientes. Un suivi régulier après les traitements serait alors possible, notamment grâce au pharmacien.

Membres du jury :

Président : Cazin Jean-Louis,
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté
de Pharmacie (Université de Lille II)

Assesseur(s) : Dine Thierry,
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université du Droit et de la
Santé de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Rajraji Bouchra,
Pharmacien titulaire, à Wattignies
Bécu Céline,
Pharmacien adjoint, à Grenay