



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

**«Analyse des différentes interactions possibles entre grossesse et cancer
du sein. Etude concernant les connaissances des équipes officinales à ce
sujet »**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Marie-Aline BEGEL**
née le 18 juin 1988 à Epinal (88)

Membres du Jury

Président : M. Pierre LABRUDE, Professeur,
faculté de pharmacie de Nancy

Juges : Mme Anne LESUR, Onco-sénologue,
Centre Alexis Vautrin de Nancy
M. Jean-Louis MERLIN, Professeur,
faculté de pharmacie de Nancy
M. Bernard HIRTZ, Pharmacien
d'officine – Pharmacie Saint Pierre Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique
Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Louis SCHWARTZBROD

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♣	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♣	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAÏ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

<i>ENSEIGNANTS (suite)</i>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Santé publique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>

Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV ☒	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ☒	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Madame Anne LESUR,

Docteur en médecine, onco-sénologue chargée de la coordination sein au Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Tu m'as fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse. Ta compétence et tes connaissances ont suscité beaucoup d'admiration. Je te remercie pour tous tes précieux conseils qui m'ont guidé, du choix de mon sujet de thèse jusqu'à sa soutenance. Merci également pour ton soutien et ton regard bienveillant qui m'a encouragée tout au long de mon travail.

Tu trouveras ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre LABRUDE,

Professeur de Physiologie, Faculté de Pharmacie de Nancy

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Vos précieux conseils et votre conception de la profession de pharmacien ont su m'orienter dans mes choix tout au long de mes études et continueront à me guider dans l'exercice de mon métier.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN,

Professeur de Biologie cellulaire oncologique, Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous me faites l'honneur de participer à l'appréciation de ce travail.

Merci pour votre gentillesse et pour l'intérêt que vous avez su porter à ma thèse malgré votre emploi du temps chargé.

Que ce travail soit l'expression de mon grand respect.

Monsieur Bernard HIRTZ,

Pharmacien d'officine, Nancy

Vous me faites l'honneur de juger mon travail en tant que pharmacien d'officine.

Je suis heureuse de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse. Vous m'avez accompagnée, guidée dans l'apprentissage de mon métier. Pour votre patience et votre professionnalisme, merci.

Que ce travail soit le témoignage de toute ma reconnaissance.

Mademoiselle Ingrid SIEVERS,

Secrétaire coordination sein, Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy

Dans la réalisation de cette thèse je te dois beaucoup. Tu as supporté pendant un an mes appels, mes demandes de rendez-vous impossibles à caser dans l'emploi du temps d'Anne et mes visites surprise dans ton bureau pendant mon externat. Ton sourire et ta bonne humeur m'ont, sans que peut-être tu ne t'en rendes compte, remotivée un peu plus à chaque fois.

Pour tout cela, je te remercie. Avec toute mon affection.

Madame Joëlle GENY,

Pharmacien responsable contenu chez Pharmagest Interactive®

Vous avez su m'apporter une aide précieuse dans mon projet d'enquête en acceptant la diffusion de mon questionnaire à travers la France via le logiciel LGPI.

Pour votre confiance et votre soutien, un grand merci.

A TOUS CEUX QUI ONT PERMIS ET PARTICIPÉ, DE PRÈS OU DE LOIN, A LA RÉALISATION DE
CET OUVRAGE

A mes parents,

A toi Maman, pour ton écoute.

A toi Papa, pour tes conseils.

A vous deux, pour votre implication, vos encouragements et votre soutien sans faille tout au long de mes études, un grand merci. Avec toute ma reconnaissance et mon amour.

A mon petit frère Théophile,

Pour tous les moments de complicité passés ensemble.

J'aurais aimé que tu sois à mes côtés pour ce jour important, mais je sais que, même à l'autre bout du monde, tu seras avec moi par la pensée.

Avec toute mon affection et ma tendresse.

A Jean-Baptiste,

Pour ta patience et tes précieux conseils. Tu as été là à chaque instant et tu as su m'entourer de tout ton amour. A tous nos projets que je n'entrevois pas sans toi.

A mes grands parents,

A Mamie Jeannette et Papi Robert. Votre présence me va droit au cœur.

Avec tout mon amour

A mon filleul, mes cousins, cousines, mes oncles et tantes.

A Pierrette et ses talents d'aquarelliste.

A toute ma famille que j'aime et dont je suis fier.

A tous ceux qui nous ont quitté trop tôt.

Leur souvenir m'accompagne.

A mes amis,

A Emeline et à nos 20 ans d'amitié. Merci d'être là depuis toujours à mes côtés.

A Anne-Pau. Pour ta présence et ton amitié fidèle.

A Didi. Pour ton sourire et ta bonne humeur.

A Juliette. Pour notre complicité.

A Ben. Pour tous les bons moments passés ensemble pendant notre externat et au Saint Séb.

A Simon et à notre amitié qui tient bon malgré le temps qui passe.

A Daum, Alber, Axel, Anne-Laure, Aurely. A tous ceux et celles qui ont su rendre mes années de fac inoubliables

A Anne et Ophélie pour vos précieux conseils et pour tous les bons souvenirs que vous me laissez de la pharmacie Saint Pierre.

A tous ceux qui m'ont fait profiter de leurs connaissances et expériences et qui m'ont appris mon métier.

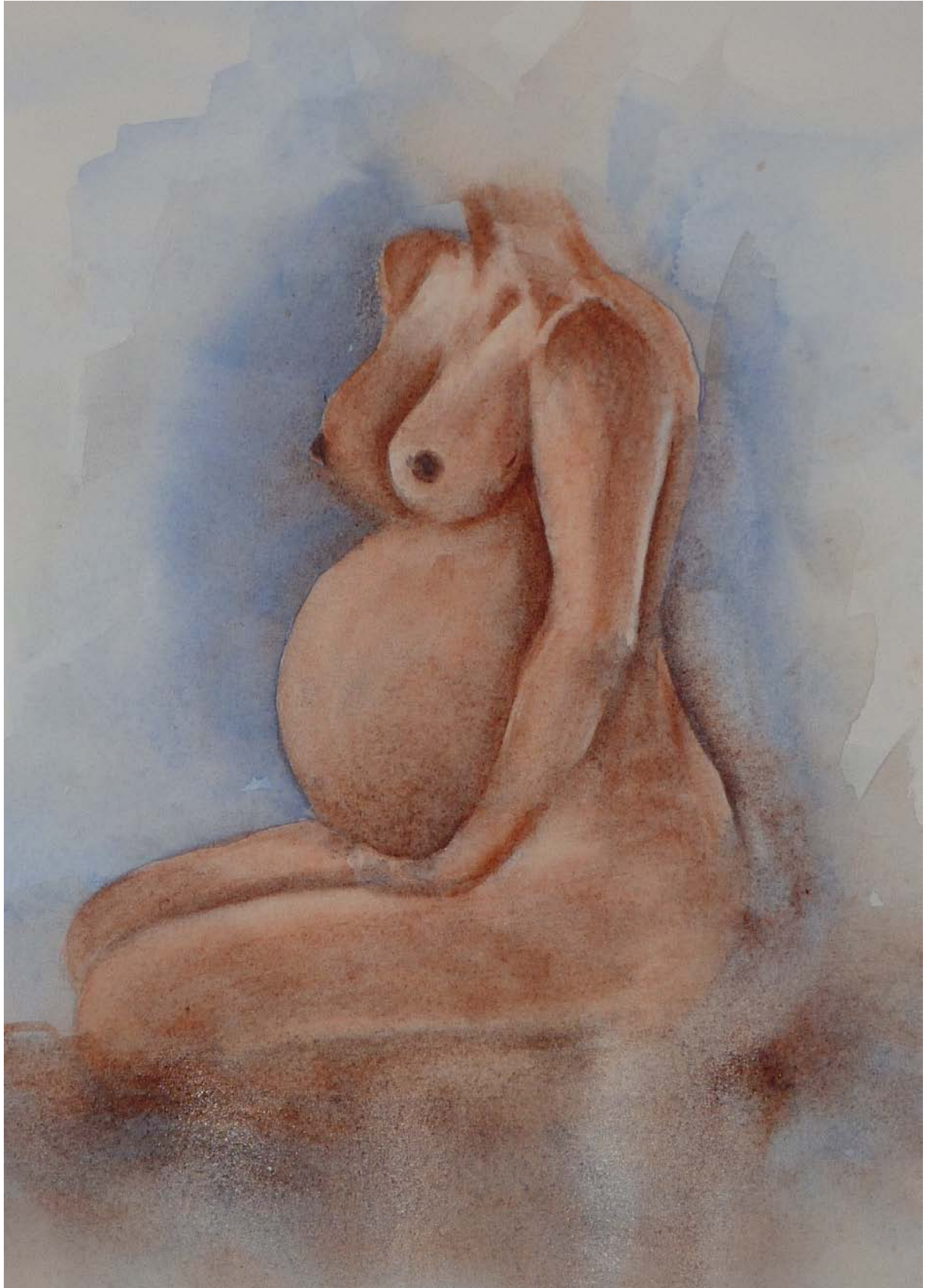


Illustration : Pierrette Bégel

« Le bonheur naît du malheur, le malheur est
caché au sein du bonheur. » Lao-Tseu

Table des matières

Table des figures	18
Table des tableaux	19
Listes des abréviations par ordre alphabétique	20
Introduction	21
1. «Grossesse, allaitement, traitements hormonaux : les choix de la vie d'une femme influent-ils sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein ? »	23
1.1. La prise de contraceptifs	23
1.1.1. La contraception oestro-progestative	24
1.1.2. La contraception progestative seule	25
1.2. La grossesse	27
1.2.1. L'influence d'une grossesse à terme sur le risque de cancer du sein	27
1.2.2. L'influence de l'âge de la grossesse sur le risque du cancer du sein	28
1.2.3. L'influence du nombre de grossesses sur le risque de cancer du sein	28
1.2.4. L'apparition d'anticorps anti-mucine circulants pendant la grossesse.....	29
1.3. L'allaitement	30
1.3.1. L'influence de l'allaitement sur le risque de cancer du sein.....	30
1.3.2. L'influence de la capacité à allaiter sur le risque de cancer du sein	30
1.3.3. L'influence de l'absence des cycles menstruels pendant l'allaitement	31
1.4. La ménopause et la prise d'un traitement hormonal	32
1.4.1. La ménopause.....	32
1.4.2. L'âge de la ménopause	32
1.4.3. L'influence de l'utilisation d'un traitement hormonal.....	32
1.4.4. L'influence du type de traitement	34
1.4.5. L'impact des phyto-oestrogènes utilisés à la ménopause	34
1.4.6. L'influence de la durée du traitement	35
1.4.7. Le type de cancer du sein	35
1.4.8. L'influence de la prise d'un THM sur le dépistage du cancer du sein	36
1.4.9. L'influence des traitements antérieurs.....	36
1.4.10. La stratégie en cas d'antécédent de cancer du sein	36
1.5. Les autres facteurs à prendre en compte	37
1.6. L'enquête	41
2. « Donner la vie après un cancer du sein. » Peut-on envisager une grossesse normale après un cancer du sein ?	53
2.1. Les difficultés rencontrées	53
2.1.1. Les traitements anticancéreux	53
2.1.2. La prise en charge délicate d'une stérilité	54
2.1.3. La crainte	54
2.1.4. La perte de la féminité.....	54
2.1.5. Les perturbations de la vie de couple	55
2.2. Les stratégies	55
2.3. Les effets de la grossesse sur le risque de rechute	57
2.4. La prise en charge	57
2.5. L'allaitement	58
2.6. L'enquête	59
3. « Que se passe-t-il quand une femme déclare un cancer du sein au cours de la grossesse ? »	72

3.1. L'épidémiologie	72
3.2. Le risque génétique	72
3.3. Le diagnostic.....	73
3.3.1. L'examen clinique	73
3.3.2. L'échographie mammaire	73
3.3.3. La mammographie.....	74
3.3.4. L'IRM mammaire	74
3.3.5. Le bilan d'extension.....	74
3.4. L'anatomo-pathologie	75
3.5. Le traitement.....	75
3.5.1. La prise en charge psychologique.....	75
3.5.2. La chirurgie	76
3.5.3. La radiothérapie	76
3.5.4. La chimiothérapie	77
3.6. L'influence du cancer sur le déroulement de la grossesse	77
3.7. L'après grossesse	77
3.7.1. L'accouchement.....	77
3.7.2. L'allaitement.....	78
3.8. La prise en charge	78
3.9. L'enquête	83
Conclusion	87
Annexes.....	88
Bibliographie	97
DEMANDE D'IMPRIMATUR	Erreur ! Signet non défini.

Table des figures

<u>Figure 1</u> : Répartition professionnelle des personnes ayant répondu à l'enquête	42
<u>Figure 2</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 1.....	44
<u>Figure 3</u> : Réponses à la question 1 par catégorie	44
<u>Figure 4</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 2.....	46
<u>Figure 5</u> : Réponses à la question 2 par catégorie	46
<u>Figure 6</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 3.....	48
<u>Figure 7</u> : Réponses à la question 3 par catégorie	48
<u>Figure 8</u> : Pourcentage de bonnes réponses aux questions de la partie 1 en fonction de la catégorie professionnelle	50
<u>Figure 9</u> : Réponses à la question 4 par catégorie	60
<u>Figure 10</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 4.....	60
<u>Figure 11</u> : Réponses à la question 5 par catégorie	62
<u>Figure 12</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 5.....	62
<u>Figure 13</u> : Répartitions des réponses à la question 6 par catégorie	64
<u>Figure 14</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 6.....	64
<u>Figure 15</u> : Estimation moyenne du délai nécessaire entre l'arrêt d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse.....	66
<u>Figure 16</u> : Répartition des réponses à la question 7 par catégorie	68
<u>Figure 17</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 7.....	68
<u>Figure 18</u> : Répartition des réponses à la question 8 par catégorie	70
<u>Figure 19</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 8.....	70
<u>Figure 20</u> : Répartition des réponses à la question 9 par catégorie	84
<u>Figure 21</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 9.....	84
<u>Figure 22</u> : Répartition des réponses à a question 10 par catégorie	86
<u>Figure 23</u> : Répartition moyenne des réponses à la question 10.....	86

Table des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Classification des différents progestatifs (réalisée à partir du Vidal 2012)	26
<u>Tableau 2</u> : Groupe à haut risque et à faible risque de développer un cancer du sein. (Hulk et al., 1995, Lancet).....	38
<u>Tableau 3</u> : Résultats de l'enquête sur « Grossesse et cancer du sein » (collectés du 27 février au 2 mars 2012)	42
<u>Tableau 4</u> : Répartition des réponses à la question 1	44
<u>Tableau 5</u> : Répartition des réponses à la question 2	46
<u>Tableau 6</u> : Répartition des réponses à la question 3	48
<u>Tableau 7</u> : Taux de bonnes réponses aux 3 premières questions	50
<u>Tableau 8</u> : Répartition des réponses à la question 4	60
<u>Tableau 9</u> : Répartition des réponses à la question 5	62
<u>Tableau 10</u> : Répartition des réponses à la question 6	64
<u>Tableau 11</u> : Estimation par catégorie du délai nécessaire entre la fin d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse.....	66
<u>Tableau 12</u> : Répartition des réponses à la question 7	68
<u>Tableau 13</u> : Répartition des réponses à la question 8	70
<u>Tableau 14</u> : Répartition des réponses à la question 9	84
<u>Tableau 15</u> : Répartition des réponses à la question 10	86

Listes des abréviations par ordre alphabétique

CAV : Centre Alexis Vautrin (Vandoeuvre-les-Nancy)

CSAG : Cancer du sein associé à la grossesse

FEC : protocole de chimiothérapie associant Farmorubicine, 5-Fluroro-uracile et Cyclophosphamide

IRM :Imagerie par résonance magnétique

PAC : port-à-cathéter

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SA : semaine d'aménorrhée

THM : Traitement hormonal de la ménopause

Introduction

Au cours des vingt dernières années du XXème siècle, on a pu constater une augmentation de l'incidence du cancer du sein dans tous les pays développés.

Pourtant, cette maladie et ses traitements ne restent que peu enseignés au cours des études de pharmacie. Ce n'est que lors de mon stage d'externat au centre Alexis Vautrin que j'ai appris à mieux connaître cette pathologie multifactorielle et sa prise en charge multidisciplinaire.

J'ai donc voulu réaliser une enquête au sein de plusieurs officines françaises afin d'évaluer les connaissances des pharmaciens et des membres de leur équipe à ce sujet. Cette enquête sera, si l'on peut dire, le fil rouge de cette thèse et nous permettra de faire le point sur le rôle du pharmacien d'officine face aux interrogations et aux idées reçues concernant la grossesse et le cancer du sein.

Dans un premier temps, nous chercherons à savoir si les choix de la vie d'une femme tels que la contraception, la maternité ou encore l'allaitement, influent sur le risque de déclarer un cancer du sein à l'avenir.

Puis, nous nous intéresserons aux cancers du sein des femmes en âge de procréer et nous étudierons la prise en charge de leur désir de maternité ainsi que le déroulement d'une éventuelle grossesse.

Enfin, nous évoquerons le sujet sensible du cancer du sein chez la femme enceinte et nous mettrons en lumière toute la complexité qu'impose leur prise en charge.

PARTIE I :

« Grossesse, allaitement, traitements hormonaux : les choix de la vie d'une femme influent-ils sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein ? »

1. «Grossesse, allaitement, traitements hormonaux : les choix de la vie d'une femme influent-ils sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein ? »

Le cancer du sein concerne aujourd'hui une femme sur huit. J'ai donc voulu savoir si, au delà de la composante génétique héréditaire, le risque de développer un cancer du sein pouvait être majoré par notre mode de vie. J'ai volontairement choisi de ne pas explorer des facteurs tels que l'alimentation ou l'exercice physique dont l'influence est aujourd'hui avérée sur le risque de développer un cancer en général, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Nous nous intéresserons donc au mode de vie de la femme et aux aspects gynécologiques. J'ai réfléchi à ce qui faisait de nous des femmes et surtout à ce qui nous différenciait les unes des autres, ce qui nous différenciait de nos mères, de nos grand-mères. J'ai choisi d'étudier différents critères qui me semblent assez significatifs dans cette étude : la prise ou non de contraceptifs, le nombre de grossesse(s), l'âge de la première grossesse, le fait d'avoir eu ou non des grossesses multiples, le fait d'avoir ou non allaité, l'âge de la ménopause ainsi que la prise d'un traitement hormonal substitutif. L'étude de ces critères nous amènera à trouver une réponse à la question suivante : « Grossesse, allaitement, traitements hormonaux : les choix de la vie d'une femme influent-ils sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein ? »

1.1. La prise de contraceptifs

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle dans laquelle les hormones semblent jouer un rôle essentiel. Dans les années 1970-80, les premières études sur des cellules mammaires en culture supposaient que les oestrogènes représentaient le principal facteur hormonal impliqué dans la pathologie mammaire, tandis que la progestérone s'opposait à cette action. Par la suite, des auteurs ont émis l'hypothèse que la progestérone pourrait avoir un effet synergique de l'oestradiol dans son rôle promoteur sur le risque de survenue de cancer du sein. [1]

Face à toutes ces controverses, il convient de faire le point sur les thérapeutiques progestatives utilisées seules ou en association avec une thérapeutique oestrogénique.

1.1.1. La contraception oestro-progestative

Aujourd'hui en France, 60 % des femmes ayant une méthode de contraception ont opté pour une contraception oestro-progestative soit 6,5 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans. [1] Cette contraception comprend la multitude de pilules qui fleurissent sur le marché, ainsi que les récents dispositifs (anneau vaginal, patch dermique) pour lesquels les doses hormonales délivrées sont comparables à celles de la pilule.

Or, depuis longtemps, l'association contraception oestro-progestative et cancer du sein fait polémique. Si de nombreuses études ont été publiées quant à l'impact de la pilule sur le risque de développer un cancer du sein, elles ne tendent pas toutes vers la même conclusion.

La première étude à avoir semé le trouble est la grande méta-analyse de 1996 : la Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [2]. Elle rassemblait les analyses de 85 études réalisées à travers environ 30 pays du monde. Aucune conclusion formelle n'y était formulée, mais cette méta-analyse mettait en évidence l'existence d'une faible augmentation du risque de développer un cancer du sein sous traitement oestro-progestatif ainsi que pendant les quelques années qui suivaient son arrêt.

Par la suite, les grandes études épidémiologiques n'ont pas permis de confirmer l'existence de ce risque.

L'étude du Royal College of General Practitioners en 2007 [3] conclut à un risque similaire entre les utilisatrices régulières de pilules œstro-progestatives et celles n'ayant jamais pris la pilule. Enfin, l'étude de l'Oxford-FPA montre qu'en cas de carcinome mammaire, l'utilisation préalable d'une contraception hormonale n'augmente pas la mortalité par cancer du sein.

L'analyse de la littérature permet donc de dire que la contraception oestro-progestative n'augmente pas le risque de déclencher un cancer du sein.

L'autre question qui crée la polémique concerne les femmes à risque génétique de cancer du sein porteuses de mutations BRCA1 ou 2. Une récente méta-analyse confirme que mettre ces femmes sous contraception oestro-progestative n'augmente en rien leur risque de développer un cancer du sein. C'est pourquoi, même en cas de mutation authentifiée, la contraception oestro-progestative n'est pas contre-indiquée [4].

Néanmoins, un doute concernant les patientes ayant pris la pilule avant 1975 subsiste. En effet, il s'agissait à l'époque de pilules fortement dosées [5].

Il semble important de rappeler que si l'incidence du cancer du sein est la même dans la population « utilisation régulière de contraception oestro-progestative » et la population « jamais de contraception oestroprogestative », il n'en va pas de même pour tous les cancers. En effet, les femmes sous contraceptif oestro-progestatif présentent un risque diminué de développer un cancer colorectal, endométrial ou ovarien [4].

En conclusion, les données actuelles sont rassurantes quant à l'utilisation de la pilule oestro-progestative. Elle peut être instaurée sans inquiétude en première intention s'il n'existe pas de contre-indication, l'existence d'une mutation BRCA1 ou 2 ne constituant pas un facteur à prendre en compte. En deuxième intention, un progestatif seul peut être proposé.

1.1.2. La contraception progestative seule

En France, les progestatifs oraux peuvent être prescrits pour des douleurs mammaires, des pathologies endométriales, des troubles liés à la périménopause, des maladies bénignes du sein, des syndromes prémenstruels. Mais ils peuvent aussi être prescrits comme contraceptif en cas de contre-indication à la contraception oestro-progestative. Or, il existe une multitude de progestatifs (*Tableau 1*) et tous ne se valent pas.

Progestérogène et assimilés	Dérivés de la progestérogène		Dérivés de la testostérogène		
	Prégnanes	Norprégnanes	Estranes	(13-éthyl) gonanes	Non éthinylés
Progestérogène Utrogestan®	Chlormadinone acétate Luteran®	Démégestone Lutionex®	Ethinodiol diacétate présent dans Demulen®	Norgestrel Stédiril®	DiénoGEST Présent dans Qlaira®, Climodiène®
				Norgestimate Cilest®	
				Norelgestromine Evra®	
Dydrogestérogène Duphaston®	Cyprotérogène acétate Androcur®	Nestorone	Lynestrérogène Orgamétril®	Lévonorgestrel RU-486®	Drospirérogène (présent dans Jasminelle®)
	Médrogestone Colprone®	Nomégestrol acétate Lutenyl®	Noréthynodrel	Désogestrel Cerazette®	
	Médroxyprogestérogène acétate Provera®	Promégestone Surgestone®	Noréthistérone acétate Présent dans Novofemme®	Etonogestrel Nexplanon®	
	Mégestrol acétate Megace®	Trimégestone	Tibolone Livial®	Gestodène Présent dans Carlin®, Méliane®	

Tableau 1 : Classification des différents progestatifs (réalisé à partir du Vidal 2012)

Les données disponibles concernant l'influence de l'utilisation de progestatifs seuls sur le risque de cancer du sein avant la ménopause sont rares.

Une étude publiée en 2007 dans le British Journal of Cancer par l'équipe de Françoise Clavel-Chapelon [6] révèle que les femmes qui ont utilisé pendant plus de 4 ans et demi un progestatif oral seul avant la ménopause voient leur risque de cancer du sein augmenté pendant la durée du traitement, le risque s'estompant à l'arrêt de celui-ci.

Les chercheurs supposent que les progestatifs ont un effet promoteur sur les cellules précancéreuses [6]. Cet effet étant réversible à l'arrêt du traitement quelle que soit sa durée.

Pour conclure, l'utilisation des contraceptifs ne permet pas à elle seule d'expliquer l'augmentation de l'incidence des cancers du sein. Il semble donc essentiel de tenir compte de l'influence de l'arrivée de la pilule dans la vie des femmes sur leur comportement. En effet, la pilule leur a surtout offert la possibilité de choisir. Elle leur permet ainsi de retarder l'âge de la première grossesse et non plus simplement d'espacer les naissances. Nous allons justement voir que le choix de la maternité constitue un facteur important dans le risque de survenue d'un cancer du sein.

1.2. La grossesse

Une grossesse représente un moment de la vie d'une femme où se produit un grand bouleversement hormonal. Le corps jaune puis le placenta produisent des concentrations très importantes d'oestrogènes et de progestérone tout au long de la grossesse. Une relation entre cette imprégnation hormonale et le risque de développer un cancer du sein a été largement étudiée au cours des dernières années.

1.2.1. L'influence d'une grossesse à terme sur le risque de cancer du sein

A la fin des années 1980, une analyse des données épidémiologiques [7] montrait déjà que la grossesse présentait un effet protecteur vis-à-vis du risque de développer un cancer du sein et que ce risque augmentait avec la nulliparité.

Des éléments épidémiologiques et biologiques semblent suggérer une augmentation transitoire du risque de cancer du sein après l'accouchement. En revanche, 15 ans après

l'accouchement, le risque diminue et devient inférieur à celui d'une nullipare. [8]

Cette augmentation transitoire observée dans les trois à quatre années qui suivent un accouchement peut s'expliquer par la stimulation hormonale des cellules initiées et des modifications stromales de la glande mammaire au cours de la grossesse. En effet, au cours de l'involution de la glande mammaire, c'est à dire lorsque la taille du sein régresse, la protéolyse qui a lieu contribue à faciliter l'invasion des cellules cancéreuses et leur dissémination métastatique. La reconstitution des membranes basales et de la membrane extra-cellulaire explique le caractère transitoire de l'augmentation du risque. [8]

1.2.2. L'influence de l'âge de la grossesse sur le risque du cancer du sein

Il semble que, plus l'âge de la première grossesse est élevé, plus ce risque augmente. [8]

Par exemple, d'après C. Freund et al [9], une femme nullipare présente un risque relatif deux fois plus important qu'une femme ayant eu une première grossesse avant l'âge de 20 ans. Pour une femme dont la première grossesse survient après 35 ans, ce risque est de 2,4.

En revanche, après la première grossesse menée à terme, l'âge des autres grossesses a peu d'influence [8].

1.2.3. L'influence du nombre de grossesses sur le risque de cancer du sein

Le risque relatif d'avoir un cancer du sein diminue de 7,0 % à chaque naissance. [9]

Dans la plupart des séries publiées, l'impact des grossesses interrompues, sur le risque de cancer mammaire est nul. On comptabilise donc uniquement les grossesses menées à terme.

Une étude explique que le risque de cancer mammaire semble être moindre chez les femmes qui donnent naissance à des jumeaux comparativement à celles qui ont des naissances uniques sans qu'aucune explication scientifique ne soit avérée. [9]

Autre conclusion étonnante : en juillet 2012, le Figaro publiait les résultats d'une récente étude américaine [10] affirmant que donner naissance à un gros bébé (plus de 3, 750 kg)

serait associé à une production hormonale favorable au développement d'un cancer du sein.

1.2.4. L'apparition d'anticorps anti-mucine circulants pendant la grossesse

La protéine MUC1, est une protéine transmembranaire dont la glycosylation lui confère une structure de mucine. Elle est présente en faible quantité dans les cellules mammaires normales, à l'intérieur des canaux galactophores et des lobules. Son expression augmente dans deux cas : lors de la lactogénèse mais aussi lors de la transformation maligne. Cette MUC1 est également présente chez le fœtus. Son passage dans la circulation maternelle au cours de la grossesse aboutirait à la production d'anticorps antimucines circulants, ceux-ci pouvant contribuer à la lyse de cellules mammaires surexprimant MUC1, c'est à dire les cellules mammaires malignes. [11]

Cette immunisation anti-MUC1 est une des hypothèses pouvant contribuer à expliquer l'effet bénéfique de la grossesse sur le risque de cancer mammaire.

La réduction du risque de cancer mammaire à long terme dû à la première grossesse précoce et à la multiparité est principalement liée à la différenciation gestationnelle des cellules épithéliales mammaires qui sont moins sensibles aux carcinogènes [11].

La multiparité et une première grossesse précoce, c'est à dire avant 25 ans, constituent donc des facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer du sein. Or, il faut bien admettre que ces recommandations sont de moins en moins en accord avec le mode de vie des femmes aujourd'hui. Ces conclusions ont poussé le professeur Valérie Beral à proposer, lors du congrès de San Antonio en 2009, l'idée d'un vaccin hormonal contre le cancer du sein [12]. Cette proposition surprenante paraît aujourd'hui irréaliste mais constitue, peut-être, une piste à explorer pour la suite.

1.3. L'allaitement

En France, le taux d'allaitement en maternité est en hausse. Il est choisi par environ 60% des jeunes mamans. Meilleure source de nutriments pour le nouveau-né, le lait maternel offre également des avantages à la mère de l'enfant. Pourtant de nombreuses controverses concernant l'allaitement et le risque de cancer du sein continuent aujourd'hui à circuler.

1.3.1. L'influence de l'allaitement sur le risque de cancer du sein

D'après C. Freund et al, le risque relatif de cancer du sein diminue de 4,3 % tous les 12 mois d'allaitement [9].

L'allaitement pourrait alors être responsable des deux tiers de la diminution de l'incidence des cancers du sein.

Lorsqu'on s'intéresse à ces études, on observe une grande confusion. Pour la grande majorité, il s'agit d'enquêtes rétrospectives qui contiennent donc des biais importants. On imagine aisément qu'une femme qui déclare un cancer du sein à l'âge de 50 ans puisse se tromper si on l'interroge en détail à propos de l'allaitement de ses enfants qu'elle a eu 20 à 30 ans plus tôt. De plus, il conviendrait de s'entendre sur ce qu'allaiter veut dire. Avoir allaiter une fois suffit-il à dire que l'on a allaité son enfant ou faut-il prendre en considération la durée pendant laquelle cela a été fait ? Parle-t-on d'un allaitement avec ou sans complément ?

Les choses ne sont donc pas aussi simples qu'elles y paraissent.

1.3.2. L'influence de la capacité à allaiter sur le risque de cancer du sein

On peut choisir de prendre le problème à l'envers et de ne pas se demander si les femmes qui n'allaitent pas ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein mais plutôt : « est-ce que les femmes qui déclarent un cancer du sein ont eu des difficultés à allaiter après leur grossesse ? » C'est la question que Yang s'est posée en menant une étude cas-témoins en 1993 [13]. Il en a conclu que le risque de cancer du sein augmentait chez les

femmes n'ayant pas réussi à allaiter.

Une étude de Jernstrom [14] pointe du doigt la mutation BRCA1 qui serait à l'origine d'une faible production lactée et donc à des difficultés d'allaiter. Parmi les femmes porteuses de la mutation BRCA1, 75 % ont arrêté leur allaitement pour des raisons de faible production lactée contre 36 % des femmes non porteuses.

C'est donc le fait de pouvoir ou non allaiter qui pourrait être à l'origine de la diminution du risque de cancer du sein.

1.3.3. L'influence de l'absence des cycles menstruels pendant l'allaitement

L'allaitement réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et maintient un niveau d'oestrogènes plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. Cette diminution de l'imprégnation hormonale pourrait constituer une explication à la diminution du risque de cancer du sein grâce à l'allaitement [9].

1.3.4. L'influence de la composition du lait maternel

En raison de sa composition élevée en graisse, le lait est une voie d'excrétion importante des substances lipophiles. Il a ainsi pu être démontré que les organochlorés, substances carcinogènes présentes dans le tissu mammaire, diminuent chez les femmes ayant allaité leurs enfants. Grâce à l'excrétion de ces carcinogènes stockés dans les cellules adipeuses du sein, le lait pourrait donc participer à la diminution du risque du cancer du sein [15]. L'étude de Ing et al [16] porte sur des femmes du Sud-Est asiatique qui, traditionnellement, n'allaitent qu'à partir du sein droit. Elle a pu démontrer que le risque de cancer du sein chez ces femmes est quatre fois plus grand du côté gauche que du côté droit, sans que l'on sache précisément quels mécanismes sont impliqués dans cette réduction de risque.

De nombreuses publications américaines concernant les religieuses et leur haut risque de cancer du sein vont également dans ce sens [17].

L'allaitement contribue donc à une réduction du risque d'apparition d'un cancer du sein par

différents mécanismes qui ne sont pas tous expliqués.

Cependant, il faut préciser que c'est dans les pays où la durée d'allaitement est très longue que l'effet protecteur a été démontré. Il semble donc difficile d'extrapoler aux populations occidentales tant les facteurs de confusion sont importants [18].

L'allaitement doit donc être encouragé pendant une durée aussi longue que possible, tout en gardant à l'esprit qu'il ne s'agit pas d'un facteur protecteur à 100% vis-à-vis du cancer du sein.

1.4. La ménopause et la prise d'un traitement hormonal

1.4.1. La ménopause

La ménopause correspond à l'arrêt des fonctions des ovaires féminins, la ponte ovocytaire et la sécrétion hormonale. Cela aboutit à une perte de la fertilité ainsi qu'à une carence en oestrogènes et en progestérone. On associe cette carence hormonale à des symptômes tels que les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, l'ostéoporose, une perturbation du métabolisme lipidique. D'autres symptômes comme une dépression, une fatigue ou une prise de poids sont moins spécifiques de cette carence hormonale [19].

1.4.2. L'âge de la ménopause

80% des françaises sont ménopausées entre 45 et 55 ans et l'âge moyen se situe à 51 ans [19].

Si l'âge de la puberté n'influence pas l'âge de la survenue de la ménopause, il semble que plus l'âge des premières règles est faible et plus celui de la ménopause est élevé, plus le risque de développer un cancer du sein est élevé. Cela peut s'expliquer par une imprégnation hormonale plus importante au cours de la vie.

1.4.3. L'influence de l'utilisation d'un traitement hormonal

Cette période peut être difficile à vivre pour une femme et de nombreuses méthodes

existent aujourd'hui pour soulager les symptômes. En effet, l'homéopathie, l'aromathérapie ainsi que la phytothérapie offrent de nombreuses possibilités aux femmes qui veulent éviter la prise d'un traitement hormonal.

L'idée que l'utilisation d'un THM augmente le risque de cancer du sein est assez répandue dans l'esprit des françaises et celles-ci n'acceptent généralement le traitement hormonal qu'en dernier recours, lorsque les autres méthodes ont échoué. Le pharmacien d'officine est souvent confronté aux inquiétudes de ces patientes et doit pouvoir leur apporter un conseil éclairé.

A partir des années 70, médecins et patientes affichaient un profond enthousiasme vis-à-vis du THM qui promettait de résoudre tous les maux de la ménopause. En 1997, une méta-analyse [20] vient mettre en évidence le risque mammaire. Mais c'est seulement en juillet 2002 que la tempête survient, avec les résultats de la WHI (Women's Health Initiative) [21]. Un surplus du risque cardio-vasculaire et mammaire des patientes sous THM est démontré. On parle du « 11 septembre du THM ». La presse s'empare du problème et la panique se propage dans le monde entier.

En août 2003, les résultats de la MWS (Million Women Study) [22] confirment les risques de cancer du sein associés à ces traitements.

L'AFSSAPS réagit alors en décembre 2003 en publiant des recommandations sur la restriction de la prescription du THM [23].

Dix ans plus tard, les spécialistes du THM ont émis de nombreuses critiques quant à la validité de ces études, mettant en évidence des biais de sélection, de surveillance, de confusion. Pourtant, cédant à la panique véhiculée par les médias, nombreuses sont les femmes qui ont choisi d'arrêter leur traitement de la ménopause.

Aujourd'hui, les médecins tendent vers une prescription raisonnée du THM qui évalue la balance bénéfice-risque pour la patiente. Toute femme présente un risque de développer un jour un cancer du sein. En tant que spécialiste du médicament, il convient au pharmacien d'officine d'expliquer à ses patientes que le fait de ne pas prendre de THM ne les protégera pas à 100% du cancer, de la même façon que, en prendre ne les conduira pas à coup sûr vers une tumeur mammaire. En revanche, une chose est sûre, le THM est le traitement le plus

efficace pour maintenir la qualité de vie chez les femmes symptomatiques.

1.4.4. L'influence du type de traitement

S'il existe un sur-risque de cancer du sein chez les femmes utilisant un THM œstroprogestatif, les études ne permettent pas de conclure si un THM par œstrogènes seuls majore le risque de cancer du sein.

De plus, il convient de préciser qu'aux Etats Unis, le THM est à base d'oestrogènes équinés et d'un progestatif, le MPA ou medroxyprogestérone-acétate. En France, en revanche, on utilise très majoritairement le 17 beta-oestradiol par voie orale ou par voie extra-digestive associée le plus souvent à des progestatifs tels que la progestérone micronisée (Utrogestan[®], Ménaelle[®], Estima[®]), la dihydrogestérone (Duphaston[®]) ou les dérivés nor-pregnanes : l'acétate de nomégestrol (Lutényl[®]) ou le promégestone (Surgestone[®]). On ne peut donc pas extrapoler les résultats des études américaines à l'utilisation des THM en France. L'AFSSAPS déplore « le déficit d'études portant sur les effets à moyen et long termes des produits utilisés en France et sur des échantillons de femmes françaises ou européennes » [23].

On dispose malgré tout de l'étude E3N [24]. Cette étude montre qu'avec l'œstrogène utilisé seul, le sur-risque de développer un cancer du sein est minime voire inexistant. En revanche, lorsqu'il est associé à un progestatif de synthèse, le risque de cancer du sein est augmenté de 50 % et ce, quelle que soit la voie d'administration de l'œstrogène.

La combinaison œstrogène/progestérone micronisée semble dépourvue d'effet cancérogène, tout du moins à court terme.

La littérature ne permet donc pas de démontrer de différence selon la voie d'administration, qu'elle soit orale ou extra-digestive, ni selon le schéma d'administration, qu'il soit séquentiel ou continu. Seul le type de progestatif utilisé semble avoir une importance majeure.

1.4.5. L'impact des phyto-oestrogènes utilisés à la ménopause

Parmi les médecines dites douces, on retrouve de nombreuses alternatives au THM. Si leur réputation est meilleure que pour le THM, leur utilisation n'est pas sans risque.

Les traitements par phyto-oestrogènes que l'on retrouve dans de nombreuses spécialités à l'officine, telles que Phytosoya® pourraient présenter les mêmes effets indésirables que les oestrogènes et leur utilisation ne doit pas être banalisée. [23]

On préférera conseiller des préparations sans soja ou sans sauge sclérée c'est à dire sans phyto-oestrogènes en général, tels que Manahé® ou Séréllys®, ou un traitement homéopathique des bouffées de chaleur par *Sanguinaria canadensis* ou *Lachesis mutus*.

Ainsi, le pharmacien d'officine se doit de connaître la composition de ces « médicaments par présentation » dont la publicité fleurit dans les publicités et les revues féminines. Il doit s'assurer que la formulation convient à la patiente. En effet, en cas de contre-indication au THM par antécédent de cancer du sein, il convient d'éviter également les phyto-oestrogènes.

1.4.6. L'influence de la durée du traitement

En 1997, la méta-analyse d'Oxford [20] concluait que l'excès de risque augmentait de 2,3% par année d'utilisation, diminuait à l'arrêt du traitement et disparaissait presque complètement 5 ans après l'arrêt.

Toutes les données s'accordent à montrer que le sur-risque ne persiste pas et que l'effet cesse progressivement à l'arrêt du THM.

1.4.7. Le type de cancer du sein

La méta-analyse d'Oxford [20] permettait de conclure à un risque de cancer du sein invasif plus élevé chez les utilisatrices de THM que chez les non-utilisatrices.

La WHI a affirmé que les tumeurs pouvaient avoir tous les types et présentaient un envahissement ganglionnaire plus important [21].

A l'inverse, la plupart des autres études ont montré qu'il s'agissait plutôt de tumeurs hormono-dépendantes et de bon pronostic qui étaient diagnostiquées sous THM et en particulier des lobulaires ou mixtes.

1.4.8. L'influence de la prise d'un THM sur le dépistage du cancer du sein

Chez 5 à 25 % des femmes, il existe une augmentation de densité mammaire engendrée par la prise d'un THM œstro-progestatif. Cette augmentation conduit à une diminution de sensibilité de la mammographie qui pourrait être responsable d'un retard du diagnostic en cas de cancer du sein.

Un autre élément à prendre en compte est la régularité du suivi gynécologique des femmes sous THM. En effet, un THM impose des consultations fréquentes chez son praticien, ne serait-ce que pour faire renouveler son ordonnance. De plus toutes les polémiques autour de ces traitements ont rendu les médecins extrêmement vigilants. Une femme sous THM serait donc mieux surveillée d'un point de vue mammaire et lui offrirait donc, en théorie, la chance d'un diagnostic plus précoce en cas de cancer du sein.

1.4.9. L'influence des traitements antérieurs

Les études ne permettent pas d'établir une interaction éventuelle entre l'utilisation antérieure d'un progestatif en période de périménopause ou d'une contraception orale et le THM vis-à-vis de la survenue du cancer du sein.

1.4.10. La stratégie en cas d'antécédent de cancer du sein

En parcourant la littérature on note qu'un « effet promoteur » du THM sur les tumeurs mammaires est souvent évoqué. Le THM permet-il alors simplement de révéler des cancers et d'avancer leur diagnostic ou touche-t-il des tumeurs qui seraient restées infra-cliniques ? Ainsi, en France, le THM est formellement contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein.

En cas d'antécédents familiaux liés à la mutation BRCA-1 ou 2, la littérature n'apporte pas d'information suffisante permettant de formuler des recommandations formelles. Mais l'hypothèse de l'existence de cet « effet promoteur » incite à rester prudent.

De la même façon, en cas d'apparition d'un carcinome mammaire in situ ou invasif, le THM doit être interrompu.

Aujourd'hui en France, le THM a toujours mauvaise presse et fait peur, poussant souvent les femmes à refuser catégoriquement un traitement, quitte à devoir supporter jour et nuit leurs bouffées de chaleur comme au temps de leurs aînées. Pour autant, l'absence de traitement hormonal ne signifie pas qu'il n'y a pas de risque de cancer du sein, ce risque augmentant avec l'âge. Il est donc essentiel de connaître précisément l'impact de ces traitements sur le risque de cancer du sein, afin de prendre en compte les avantages et les inconvénients à court et long terme du THM. A noter également que l'effet des phyto-oestrogènes présents sous de nombreuses formes à l'officine ne doit pas être négligé.

1.5. Les autres facteurs à prendre en compte

On a pu constater que les choix de la vie d'une femme au cours de son existence peuvent influencer sur le risque de développer ou non un cancer du sein. Or, il existe d'autres facteurs intra-individuels tels que l'âge des premières règles ou l'âge de la ménopause, qui semblent plus difficiles à contrôler. En 1995 déjà, Hulka s'est intéressé à tous ces facteurs et a publié dans LANCET des groupes de femmes à risque élevé et à risque faible. (*Tableau 2*)

FACTEUR	GRUPE A RISQUE	GRUPE A FAIBLE RISQUE
Risque le plus élevé		
Age	Elevé	Jeune
Pays	Amérique du Nord	Asie, Afrique
Deux parents du 1er degré ayant eu un cancer du sein avant l'âge de 45 ans	Oui	Non
Antécédent personnel de cancer du sein	Oui	Non
Risque élevé		
Hyperplasie Atypique	Oui	Non
Densité nodulaire à la mammographie	> 75 % du volume mammaire	0 % du volume mammaire
Un parent du 1er degré ayant eu un cancer du sein	Oui	Non
Irradiation thorax haute dose	Oui	Non
Ovariectomie avant 35 ans	Non	Oui
Risque patent		
Catégorie socio-économique	Elevé	Basse
Lieu de résidence	Urbain	Rural
Age à la première grossesse à terme	> ou = à 30	< 20
Age aux premières règles	< 12	> 14
Age à la ménopause	> ou = à 55	< 45
Obésité post ménopause	Obèse	Mince
Parité	Nullipare	Multipare
Allaitement	Non	Plusieurs Années
Contraceptifs oraux (pré-ménopause)	Oui	Non
Traitement substitutif	Oui	Non
Taille	Grande	Petite
Antécédent de cancer (endomètre, ovaire ou colôn)	Oui	Non
Consommation d'alcool	Oui	Non

Tableau 2 : Groupe à haut risque et à faible risque de développer un cancer du sein. (Hulk et al., 1995, Lancet)

Concernant les facteurs étudiés précédemment, la classification de Hulka de 1995 mériterait d'être rediscutée. En effet, la contraception oestro-progestative ainsi que la prise d'un traitement hormono-substitutif sont considérés dans ce tableau comme facteurs de risque.

Si l'impact de facteurs tels que l'obésité, la consommation d'alcool ou les antécédents d'autres cancers semble évident, l'influence d'autres facteurs tels que la taille, le lieu de résidence ou la catégorie socio-économique me paraissent plus obscurs.

D'une manière générale, cette étude semble vouloir mettre en évidence le fait que le mode de vie moderne de la femme tend à majorer le risque de cancer du sein. En effet, d'après Hulka, une new-yorkaise de 45 ans en surpoids d'1 mètre 75, réglée à 12 ans, ayant pris la pilule pendant 10 ans, ayant eu un enfant mais ayant choisi de ne pas l'allaiter présente bien plus de risques de développer un cancer du sein qu'une jeune trentenaire asiatique menue d'1 mètre 55 réglée à 14 ans, vivant à la campagne avec ses 3 enfants allaités pendant 10 mois chacun.

S'il est évident que l'incidence du cancer du sein a énormément augmenté au cours des dernières décennies, je ne pense pas qu'il faille prendre cette étude épidémiologique au pied de la lettre. Lorsqu'on observe les facteurs du groupe à risque, on a l'impression qu'il décrit le portrait de la femme d'aujourd'hui. Avant il y avait moins de cancers du sein, les femmes étaient minces, les thérapeutiques hormonales n'existaient pas, elles vivaient à la campagne et avaient le temps d'élever plusieurs enfants et de les allaiter. Aujourd'hui il y a plus de cancers du sein, les femmes ont pris du poids, elles sont plus grandes, elles prennent la pilule, vivent en ville, ont des enfants plus tard ou choisissent de ne pas en avoir, elles n'ont pas le temps d'allaiter leur enfant car elles travaillent. Même s'il y a forcément du vrai dans cette analyse, il me paraît un peu facile de stigmatiser ces profils.

Pourtant, les recommandations de l'Académie de Médecine [25] vont également dans ce sens. Ce bon sens populaire et moralisateur semble être un moyen de donner une seule réponse à une question complexe qui en appelle une multitude. Or, cette unique réponse qui consiste à dire que « c'était mieux avant », est inacceptable car elle remet en cause tous les combats menés par les femmes au cours des dernières décennies tels que le droit à l'avortement, le droit à la contraception, le droit de travailler et de mener une carrière.

La prévalence du cancer du sein a doublé en 20 ans, entre 1980 et 2005 [26]. Pathologie

multifactorielle, le cancer du sein est difficilement imputable à un élément précis. Il faut aussi rappeler que l'espérance de vie des femmes a augmenté au cours des dernières décennies et qu'il est donc normal que le taux de cancer du sein ait également augmenté. Après correction du vieillissement, on retrouve tout de même une augmentation de 79% par rapport à 1980 [26].

Aussi, rappelons l'essor du dépistage dès le début des années 1990 qui a inévitablement abouti à une augmentation des diagnostics de cancer du sein. Cependant, il semble que les choix de la vie d'une femme influent sur le risque de développer un cancer du sein. Pour autant, il est inconcevable de revenir au mode de vie de nos aînées. L'enjeu des prochaines années est avant tout de préciser l'impact de chaque facteur de risque.

1.6. L'enquête

Le mode de diffusion de cette enquête s'est fait par LGPI Global Services, logiciel officinal du groupe Pharmagest® présent dans 7500 officines en France à cette date. Le questionnaire a été mis en ligne du lundi 27 février au vendredi 2 mars 2012. La société Pharmagest Interactive® m'a offert une visibilité exceptionnelle, grâce à laquelle nous avons pu recueillir environ 800 réponses. Parmi elles, certaines étaient incomplètes. Pour l'analyse de cette enquête nous avons donc retenu les 727 formulaires complets.

Ce questionnaire (*Annexe 1*) a été rempli anonymement. A la fin du questionnaire, chaque personne s'est vue remettre un corrigé avec explications (*Annexe 2*).

On peut constater dans le tableau 3 et dans la figure 1 que la catégorie professionnelle la plus représentée est celle des préparateurs en pharmacie. Cette répartition me semble cohérente avec la répartition moyenne des officines françaises.

Le formulaire ne proposait pas de choix multiples. Pour les questions 1 et 2, j'ai donc choisi d'additionner les résultats des bonnes réponses.

Dans les graphiques, les réponses correctes sont représentées en vert alors que les réponses incorrectes sont représentées en rouge. En bleu, apparaissent les « je ne sais pas ».

Pharmacien titulaire	99	14%
Pharmacien assistant	221	30%
Etudiant(e) en pharmacie	49	7%
Préparateur(trice)	315	43%
Apprenti(e) préparateur(trice)	43	6%
727 formulaires valides	727	100%

Tableau 3 : Résultats de l'enquête sur « Grossesse et cancer du sein » (collectés du 27 février au 2 mars 2012)

□

Répartition professionnelle des personnes ayant répondu

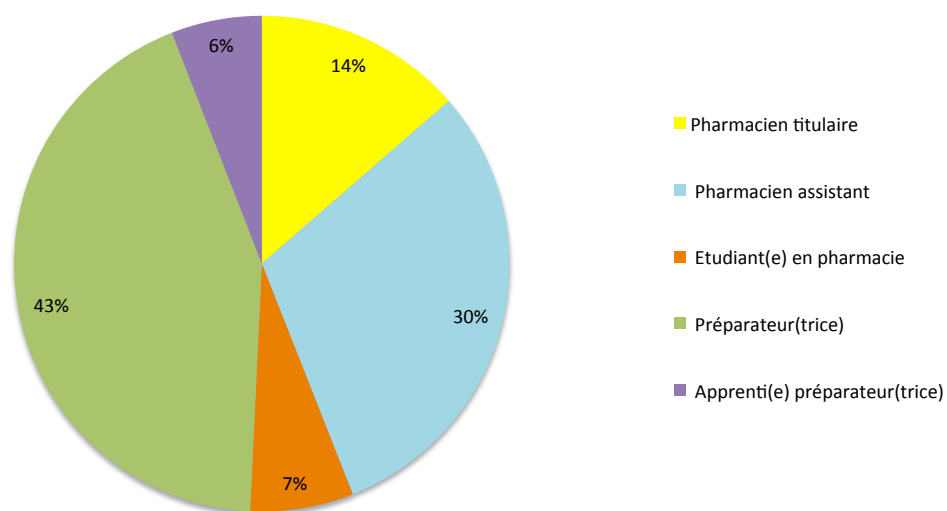


Figure 1 : Répartition professionnelle des personnes ayant répondu à l'enquête

QUESTION 1 : D'après vous, le fait d'avoir eu ou non des enfants influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

1. Oui, je pense que la multiparité augmente le risque de déclarer un cancer du sein.
2. Oui, je pense que la multiparité diminue le risque de déclarer un cancer du sein.
3. Oui, je pense que la nulliparité augmente le risque de déclarer un cancer du sein.
4. Oui, je pense que la nulliparité diminue le risque de déclarer un cancer du sein.
5. Non, je ne pense pas que la parité influe sur le risque de déclarer un cancer du sein.
6. Je ne sais pas.

Le résultat le plus surprenant est, à mon sens, les 37% de personnes qui pensent que la parité n'influe pas sur le risque de développer un cancer du sein. (*Figure 2*)

On constate que cette idée est davantage présente dans l'esprit des préparateurs et des apprentis préparateurs que dans celui des autres catégories.

De plus, on constate que le pourcentage de bonnes réponses est fonction du niveau d'étude. 62% (27+35) de bonnes réponses pour les pharmaciens titulaires, 67% (34+33) pour les pharmaciens adjoints, 42% (20+22) pour les étudiants en pharmacie, 25% (14+11) pour les préparateurs et seulement 18% (9+9) pour les apprentis préparateurs. (*Figure 3*).

Il en va de même quant au taux de « non-réponse ». Seuls 3% des pharmaciens titulaires disent de pas savoir répondre à cette question contre 12% des apprentis, soit trois fois plus. (*Tableau 4*)

Il semble donc que le passage par la faculté de pharmacie sensibilise davantage à cette question.

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
réponse 1	7%	8%	35%	11%	7%
réponse 2	27%	34%	20%	14%	9%
réponse 3	35%	33%	22%	11%	9%
réponse 4	3%	1%	0%	2%	0%
réponse 5	23%	18%	16%	54%	63%
réponse 6	4%	6%	6%	8%	12%

Tableau 4 : Répartition des réponses à la question 1

□

Répartition moyenne des réponses à la question 1

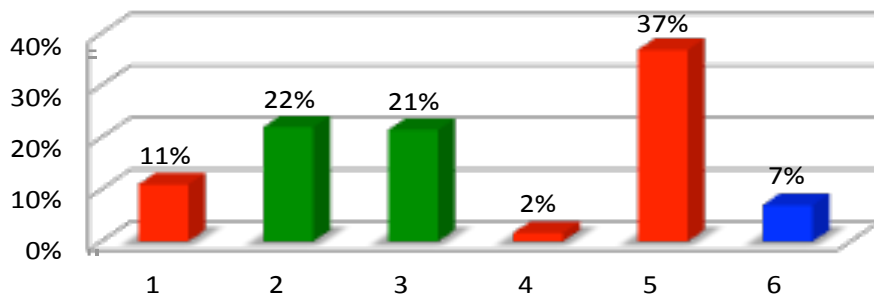


Figure 2 : Répartition moyenne des réponses à la question 1

□

Réponses à la question 1 par catégorie

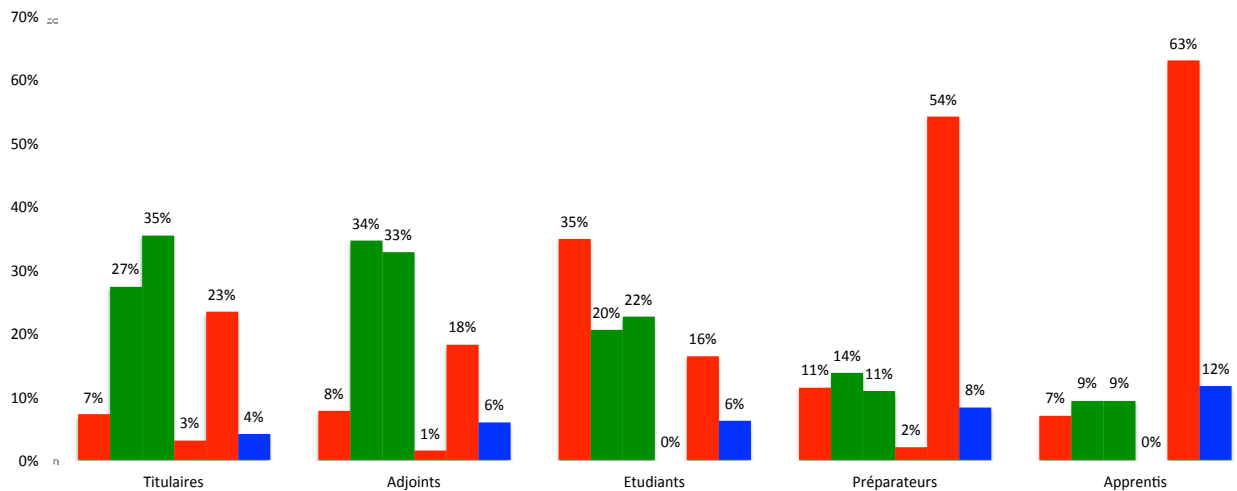


Figure 3 : Réponses à la question 1 par catégorie

QUESTION 2 : D'après vous, l'âge de la première grossesse influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

1. Oui, je pense qu'une première grossesse tardive augmente ce risque.
2. Oui, je pense qu'une première grossesse précoce (avant 25 ans) augmente ce risque.
3. Oui, je pense qu'une première grossesse tardive diminue ce risque.
4. Oui, je pense qu'une première grossesse précoce (avant 25 ans) diminue ce risque.
5. Non, je ne pense pas que l'âge de la première grossesse influe sur ce risque.
6. Je ne sais pas.

Ici encore, un résultat m'interpelle : 46% des personnes sondées estiment que l'âge de la première grossesse n'a aucune influence sur le risque de développer un cancer du sein. (*Figure 4*)

Concernant le taux de bonnes réponses en fonction du niveau d'étude, le constat est le même que pour la question 1. Avec 52% (33+19) de réponses correctes pour les titulaires, 58% (34+24) pour les adjoints, 53% (41+12) pour les étudiants, 29% (21+8) pour les préparateurs et 23% (16+7) pour les apprentis préparateurs (*Figure 5*), l'hypothèse d'une sensibilisation à ce sujet plus importante au cours des études de pharmacie que des études de préparateur semble se confirmer.

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
réponse 1	33%	34%	41%	21%	16%
réponse 2	3%	4%	8%	3%	0%
réponse 3	0%	0%	2%	1%	0%
réponse 4	19%	24%	12%	8%	7%
réponse 5	35%	29%	29%	62%	63%
réponse 6	9%	10%	8%	6%	14%

Tableau 5 : Répartition des réponses à la question 2

□

Répartition moyenne des réponses à la question 2

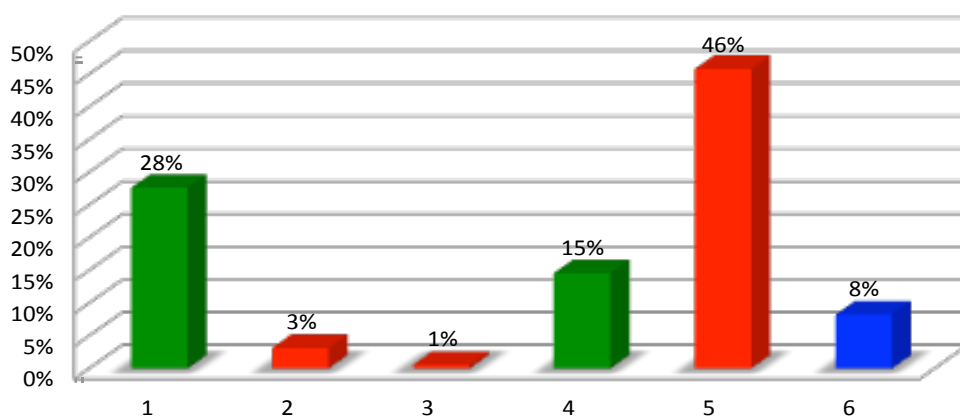


Figure 4 : Répartition moyenne des réponses à la question 2

□

Réponses à la question 2 par catégorie

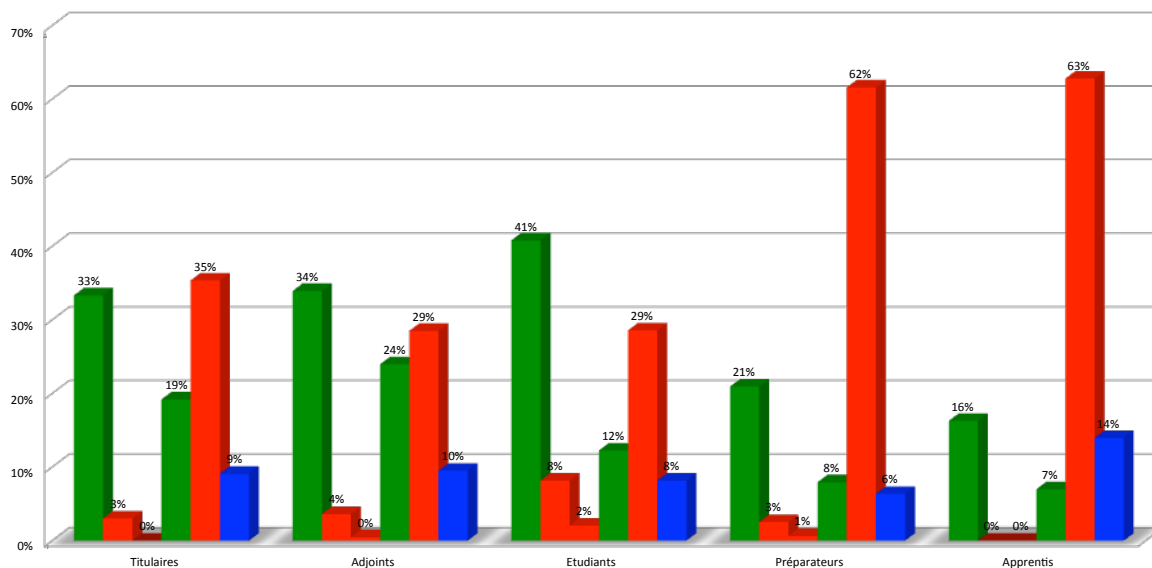


Figure 5 : Réponses à la question 2 par catégorie

QUESTION 3 : D'après vous, l'allaitement influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

1. Oui, je pense que l'allaitement augmente le risque de déclarer un cancer du sein.
2. Oui, je pense que l'allaitement diminue le risque de déclarer un cancer du sein.
3. Non, je ne pense pas que l'allaitement influe sur le risque de déclarer un cancer du sein.
4. Je ne sais pas.

Pour cette question, les bonnes réponses sont plus nombreuses. La moitié des personnes sondées pensent que l'allaitement représente un facteur de protection vis-à-vis du risque de développer un cancer du sein. (*Figure 6*)

Mais une fois encore, les réponses sont très différentes selon les catégories professionnelles : 62% des titulaires, 64% des adjoints, 53% des étudiants, 41% des préparateurs, 19% des apprentis ont répondu correctement à cette question. (*Figure 7*)

43% des personnes sondées estiment que l'allaitement n'influe pas sur le risque de développer un cancer du sein. (*Tableau 6*)

Ces résultats sont à mon sens, plutôt rassurants. En effet, l'ensemble des équipes officielles auraient donc tendance à encourager l'allaitement car elles estiment, au mieux, que c'est un moyen de se protéger du cancer du sein et, au pire, que cela n'influe pas sur le risque d'en déclarer un à l'avenir. Je suis tout de même surprise par les 6% d'étudiants qui pensent que l'allaitement favoriserait le risque de développer un cancer du sein...

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
réponse 1	0%	0%	6%	2%	2%
réponse 2	62%	64%	53%	41%	19%
réponse 3	31%	31%	37%	53%	60%
réponse 4	7%	5%	4%	5%	19%

Tableau 6 : Répartition des réponses à la question 3

□

Répartition moyenne des réponses à la question 3

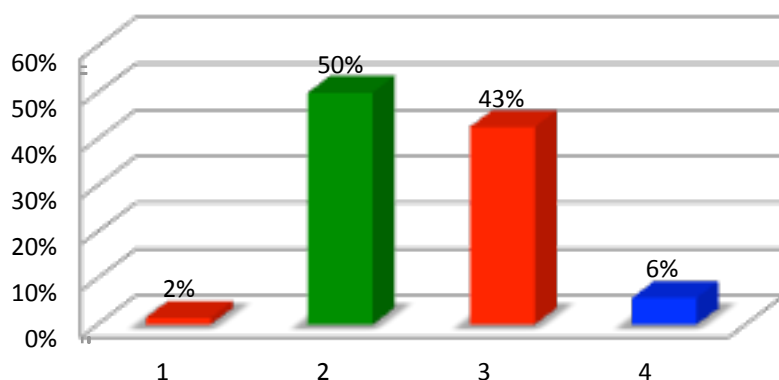


Figure 6 : Répartition moyenne des réponses à la question 3

□

Réponses à la question 3 par catégorie

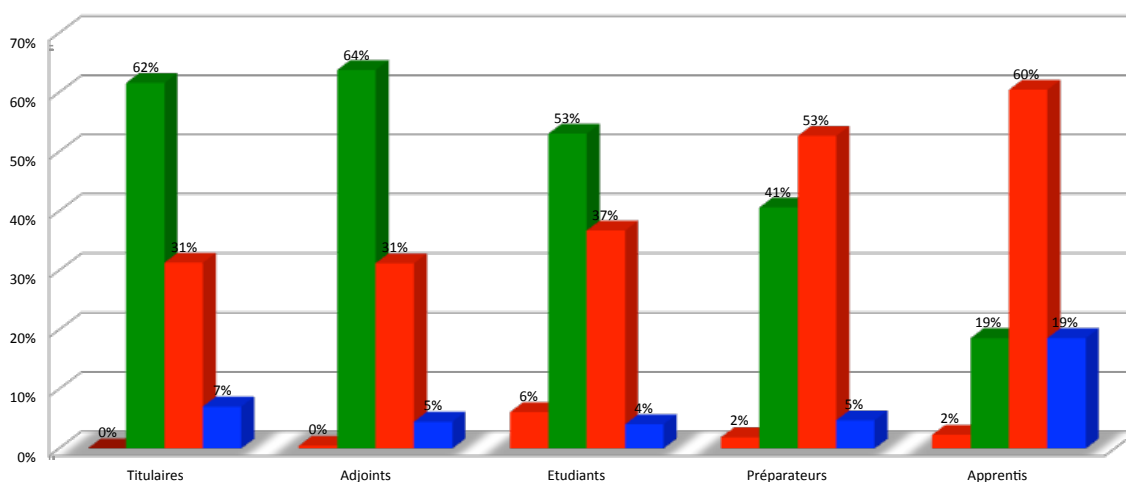


Figure 7 : Réponses à la question 3 par catégorie

Ce qui semble le plus évident à l'issue de l'analyse de cette première partie est la disparité entre les différentes catégories professionnelles. Le taux de bonnes réponses aux trois premières questions de cette enquête est très clairement fonction du niveau d'étude du personnel officinal sondé. (*Figure 8*)

On peut donc supposer que la formation par la faculté de pharmacie sensibilise davantage ses étudiants à ce sujet que les écoles de formation de préparateur.

On peut également noter que le taux de bonnes réponses des pharmaciens adjoints est toujours légèrement supérieur à celui des titulaires (*Tableau 7*). On peut supposer que, la moyenne d'âge des titulaires étant supérieure à celle des pharmaciens adjoints, ces derniers ont quitté les bancs de fac il y a moins longtemps que leurs aînés, et que les choses sont peut être un peu plus claires dans leur esprit.

Pour ce qui est des étudiants, on ignore en quelle année ils sont inscrits, il est donc difficile de savoir à quel moment de la formation les étudiants sont sensibilisés à ce sujet.

On ne connaît pas la localisation des équipes officinales sondées. Peut-être aurait-on pu constater des différences entre les pharmaciens, en fonction de la ville où ils ont suivi leurs études, mais là n'était pas le but de cette enquête.

Personnellement, je n'ai pas le sentiment d'avoir été sensibilisée à cette question durant mes études avant de m'y intéresser durant mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année au centre Alexis Vautrin. Je trouve cela dommage car c'est un sujet de santé publique qui préoccupe toutes les femmes et dans lequel le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer.

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
question 1	62%	67%	42%	25%	18%
question 2	56%	58%	53%	29%	23%
question 3	62%	64%	53%	41%	19%
moyenne	60%	63%	49%	32%	20%

Tableau 7 : Taux de bonnes réponses aux 3 premières questions

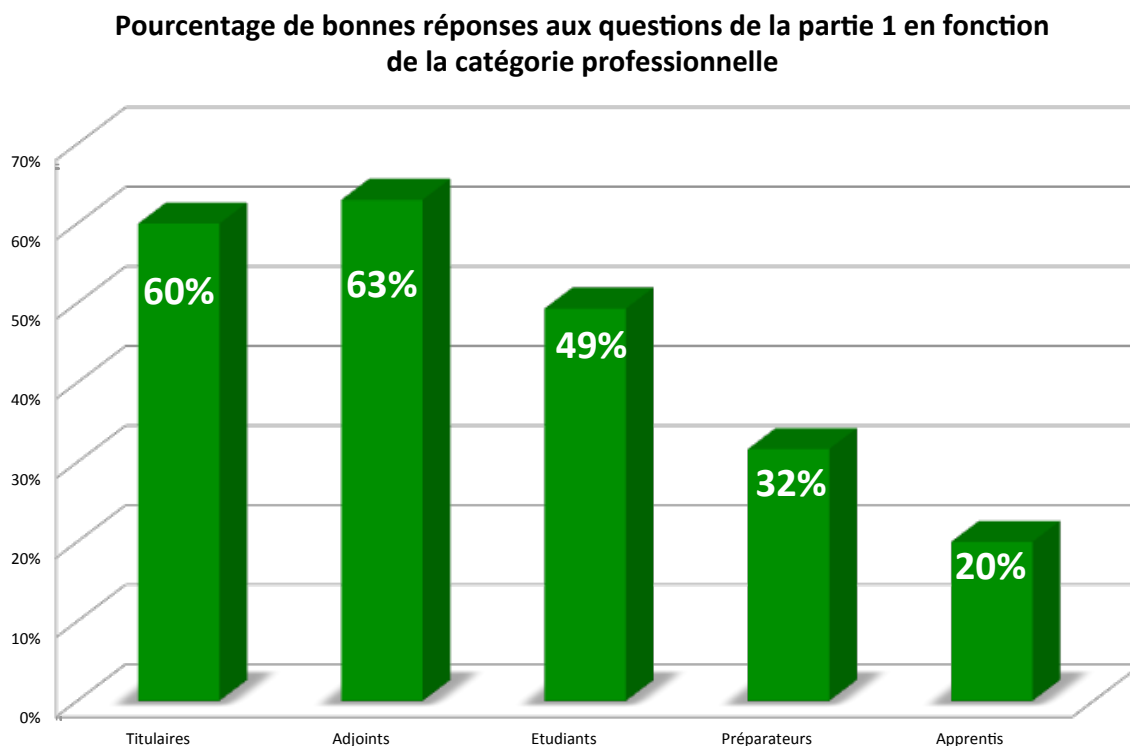


Figure 8 : Pourcentage de bonnes réponses aux questions de la partie 1 en fonction de la catégorie professionnelle

Face à ce cancer qui concerne 1 femme sur 8, les équipes officinales doivent se montrer suffisamment informées pour pouvoir répondre aux interrogations et aux inquiétudes des patientes concernant la prise de contraceptifs, la prise d'un traitement hormonal de la ménopause ou leur décision d'allaiter ou non.

Il semble évident que le mode de vie des femmes a considérablement changé au cours des 50 dernières années et que ces bouleversements ont eu un retentissement indéniable sur leur santé, notamment sur le risque de développer un cancer du sein. On ne peut cependant pas imputer tous les cancers du sein aux grossesses tardives ou aux refus d'allaitement.

D'une part parce que l'ensemble des cancers a augmenté au cours des dernières années, aussi bien chez l'homme que chez la femme, d'autre part parce qu'on sait qu'il existe une composante génétique héréditaire dans le cas du cancer du sein et enfin parce que le dépistage s'est considérablement développé et a permis de détecter de nombreux carcinomes mammaires. Car si aujourd'hui, l'incidence du cancer du sein a augmenté, on en guérit davantage.

PARTIE II

« Donner la vie après un cancer du sein. »

Peut-on envisager une grossesse normale après un cancer du sein ?

2. « Donner la vie après un cancer du sein. » Peut-on envisager une grossesse normale après un cancer du sein ?

Dans 10 à 15 % des cas, le cancer du sein survient chez des patientes de moins de 40 ans. L'amélioration du pronostic du cancer du sein a permis à ces femmes d'envisager une grossesse après cette maladie [27].

Dans cette partie, nous allons chercher à comprendre pourquoi seules 3 à 7% de ces patientes débutent une grossesse [28].

2.1. Les difficultés rencontrées

2.1.1. Les traitements anticancéreux

2.1.1.1. La chimiothérapie

La toxicité de la chimiothérapie entraîne des dommages sur la réserve ovarienne et peut aboutir à une ménopause précoce [29].

L'âge de la patiente est primordial. En effet, plus l'âge de la patiente est élevé au moment de l'administration des cytotoxiques et plus la dose administrée est importante, plus le risque de provoquer une ménopause définitive est élevé. Pour exemple, la dose cumulée de cyclophosphamide nécessaire pour induire une aménorrhée chez une femme de 40 ans représente un quart de la dose nécessaire pour une femme de 20 ans [30].

Si on considère le protocole FEC, une ménopause précoce a été constatée chez 10 à 25% des patientes de moins de 40 ans contre 90% des plus de 40 ans [31].

La toxicité ovarienne dépend également du type de médicament utilisé. Le 5-Fluoro-Uracile utilisé seul à forte dose a peu d'impact. De même que l'association épirubicine-vinorelbine. En revanche, le cyclophosphamide semble être le plus toxique avec un taux d'aménorrhée de 94%. Enfin, le protocole FEC seul provoquerait 10 à 30 % d'aménorrhée contre 30 à 60% pour les associations FEC et taxanes [32].

2.1.1.2. L'hormonothérapie

Les traitements d'hormonothérapie utilisés chez les femmes en âge de procréer sont les analogues de la GnRH, les anti-oestrogènes dont le chef de file est le tamoxifène et les anti-aromatases.

Concernant les analogues de la GnRH, bien qu'il s'agisse d'une hormonothérapie dite de « castration temporaire », dans 75% des cas, leur arrêt après deux à trois ans de traitement ne s'accompagne pas d'une reprise des cycles menstruels [33].

Le tamoxifène, généralement prescrit pour une durée de 5 ans, est un médicament d'hormonothérapie tératogène qui conduit donc à différer la conception d'une demi-décennie. De plus, il convient de laisser un délai d'au moins trois mois sans tamoxifène avant toute conception [34]. Or, chez ces femmes, en 5 ans, leurs chances d'avoir un enfant s'amenuisent à mesure que leur réserve folliculaire diminue. En cas de grossesse sous tamoxifène, l'indication d'interruption de grossesse n'est pas formelle. Il convient d'informer la patiente du risque de malformation et d'instaurer un suivi spécifique [32].

2.1.2. La prise en charge délicate d'une stérilité

La prise en charge d'une stérilité après cancer du sein est délicate en raison du recours aux inducteurs de l'ovulation dont l'innocuité sur le risque mammaire n'est pas établie [35].

Il s'agit donc ici d'une prise en charge multidisciplinaire au cas par cas, en veillant à apporter une information éclairée au couple.

2.1.3. La crainte

Le diagnostic de cancer mammaire peut induire un refus de la grossesse par crainte d'une évolution péjorative, induite par la réaction du corps médical et de l'environnement.

2.1.4. La perte de la féminité

Les traitements anticancéreux peuvent aboutir à une mastectomie, une alopécie, une prise de poids. Tout cela est très difficile à accepter pour une femme. Et si la grossesse représente

pour certaines un moyen de retrouver leur féminité, d'autres, au contraire, ne se sentent plus suffisamment « femmes » pour se projeter en tant que mère.

2.1.5. Les perturbations de la vie de couple

Ce sujet reste tabou mais bien présent dans les couples concernés par le cancer du sein. La maladie fait peur car, nous l'avons vu, elle provoque une perte de la féminité qui peut également être très difficile à vivre pour le compagnon.

De plus, les traitements anticancéreux peuvent influencer sur la sexualité et l'humeur, ce qui peut affecter la vie de couple. Plus de 90% des patientes traitées pour un cancer du sein présentent des troubles de la sexualité incluant la dyspareunie, la sécheresse vaginale, la baisse de la libido, l'anorgasmie [36].

Nombreux sont les couples qui ne parviennent pas à traverser cette épreuve.

2.2. Les stratégies

Des stratégies de conservation de la fertilité peuvent être proposées aux femmes jeunes recevant une chimiothérapie pour cancer du sein. Ces techniques doivent avoir un impact minimal sur le pronostic du cancer du sein, ne doivent pas interférer avec le déroulement et l'efficacité des traitements et doivent offrir une réelle chance de démarrer une grossesse par la suite.

La technique la plus répandue à l'heure actuelle est la fécondation in-vitro avec congélation d'embryons. Or, cette technique impose une stimulation de l'ovulation par gonadotrophines, ce qui engendre une augmentation du taux d'oestradiol à l'origine d'une réticence de nombreux praticiens. Des protocoles alternatifs de stimulation ovarienne sont en cours d'évaluation. Ils associent soit tamoxifène et gonadotrophines, soit létrozole et gonadotrophines. Aucune des ces deux associations n'a à ce jour l'AMM pour cette indication et leur utilisation ne peut avoir en lieu en dehors des essais cliniques [32].

D'autres méthodes existent, telles que la congélation d'ovocytes matures, la maturation

folliculaire in-vitro ou la cryopréservation de tissu ovarien. Les deux dernières méthodes étant anecdotiques.

En cas de perte totale de la fonction ovarienne, le recours au don d'ovocyte constitue un recours possible pour les couples [\[32\]](#).

2.3. Les effets de la grossesse sur le risque de rechute

En parcourant la littérature, on constate qu'après un cancer du sein, tous les auteurs recommandent un délai de 2 ans avant d'envisager une grossesse. D'après eux, en cas de grossesse, la prise en charge d'une récurrence précoce poserait des problèmes thérapeutiques.

Pourtant, malgré les recommandations, la survenue d'une grossesse avant le délai habituellement indiqué est parfois rencontrée et peut s'expliquer de différentes façons :

- une conception antérieure au traitement adjuvant
- une absence de contraception
- une erreur ou un oubli de contraception
- un désir de grossesse malgré le cancer.

Ives et al [37] ont voulu, grâce à une étude sur 2 539 femmes de moins de 44 ans ayant eu un cancer du sein, vérifier si ce délai de 2 ans était justifié. D'autant plus qu'il est communément admis que la survenue d'une grossesse maintient, voire améliore, le pronostic du cancer.

Cette étude confirme que la survie des femmes ayant eu une grossesse après traitement est aussi bonne, sinon meilleure que chez les femmes n'ayant pas eu de grossesse.

Cependant, un délai d'un an après la dernière cure de chimiothérapie et deux mois après l'arrêt du tamoxifène sont tout de même nécessaires afin d'écartier tout risque tératogène [38].

La raison de l'instauration de ce délai est, à mon sens, destinée aux cancers de mauvais pronostic et ce afin de ne pas mettre au monde des enfants qui risqueraient de devenir orphelins de leur mère.

2.4. La prise en charge

Avant de débuter une grossesse après un cancer du sein, il est recommandé de réaliser un bilan complet d'extension de la maladie. Cela comprend un examen clinique avec palpation mammaire, une mammographie, une échographie mammaire, une échographie hépatique, une radiographie pulmonaire ou bien un scanner thoraco-abdomino-pelvien [34].

Au cours de la grossesse, il convient de réaliser des examens cliniques réguliers avec palpation mammaire. A noter que la sensibilité de la mammographie pendant la grossesse est diminuée, du fait des modifications de la glande mammaire [34].

La prise en charge d'une grossesse après cancer du sein doit être multidisciplinaire et inclure aussi bien les oncologues que les obstétriciens.

2.5. L'allaitement

Comme pour chaque mère le choix de l'alimentation du nouveau-né se pose à l'issue de la grossesse. Bien qu'aucune donnée épidémiologique ne contre-indique l'allaitement chez les patientes antérieurement traitées pour un cancer du sein en rémission [39], rares sont celles qui allaitent [40].

Cela peut s'expliquer de différentes manières.

D'une part, les traitements du cancer du sein peuvent provoquer une incapacité à allaiter. La chirurgie par exemple, peut, par la ligature totale ou partielle des galactophores rendre l'allaitement impossible ou, du moins, très difficile. De même, la radiothérapie peut provoquer une fibrose et une sténose des canaux galactophores ainsi qu'une diminution de la production de lait dans le sein [39].

D'autre part, on sait combien l'aspect psychologique est important dans l'allaitement et j'imagine que la maladie cancéreuse peut avoir un effet inconscient sur le psychisme des patientes et altérer le désir d'allaitement.

Ainsi, même si l'allaitement est possible sur le sein non traité d'un point de vue fonctionnel, les choses ne sont pour autant pas si simples d'un point de vue psychologique.

Après un cancer du sein, la question du désir de maternité doit être discutée. Il convient de faire preuve de bon sens et d'étudier chaque demande au cas par cas, en fonction des éléments pronostiques. A noter que s'il est souvent difficile d'initier une grossesse après cancer du sein, paradoxalement, il s'avère également compliqué de l'éviter : contraceptifs oraux et stérilet étant alors contre-indiqués [41].

2.6. L'enquête

QUESTION 4 : Si vous étiez aujourd'hui confronté(e) à la situation suivante : Mme X. 32 ans que vous connaissez bien, qui a été traitée pour un cancer du sein à l'âge de 27 ans, vous parle de son désir d'avoir un enfant. Elle s'interroge sur la possibilité pour elle d'envisager une grossesse, les difficultés, les risques, l'influence des traitements qu'elle a subi, etc... Comment vous sentez vous face à cette situation ?

1. Sûr(e) de vous, vous maîtrisez bien le sujet et vous sentez tout à fait capable d'apporter des réponses claires aux interrogations de votre patiente.
2. Déstabilisé(e), confus(e), vous avez quelques notions sur le sujet. Mais vous ne vous sentez pas capable d'apporter des réponses fiables à ses interrogations.
3. Désemparé(e), vous ignorez complètement les effets des traitements anticancéreux sur la fertilité. Vous lui conseillez d'en parler à son médecin.

La majeure partie des membres d'équipe officinale interrogés se disent déstabilisés par cette demande (*Figure 10*). Les taux sont plus importants pour les pharmaciens et les étudiants en pharmacie que pour les autres catégories. (*Tableau 8*). Les préparateurs et les apprentis se sentent, eux, davantage désemparés.

On constate que seulement 13% des personnes sondées se sentent sûres d'elles pour répondre aux interrogations de cette patiente. Ce taux est fonction du niveau de qualification. Plus le niveau d'étude est élevé, plus l'assurance est importante et inversement. (*Figure 9*) En effet, seuls 13 % des pharmaciens titulaires se sentent désemparés contre 47% des apprentis préparateurs, soit presque la moitié d'entre eux.

Il me semble important de faire la distinction entre le fait de se sentir sûr de soi et le fait d'être réellement capable d'apporter des réponses claires et exactes à la patiente. Une étude comparative du taux de personnes qui se disent sûres d'elles-mêmes montre que les étudiants, les préparateurs et les apprentis expriment une assurance comparable : autour de 10%. En revanche ce taux s'élève à 14% pour les pharmaciens adjoints et à 23% pour les pharmaciens titulaires. On peut donc penser que l'assurance du personnel officinal au comptoir soit corrélée à la place et aux responsabilités qu'on lui accorde dans la pharmacie.

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
Sûr de soi	23%	14%	10%	9%	9%
Destabilisé	64%	67%	67%	54%	44%
Désemparé	13%	19%	22%	37%	47%

Tableau 8 : Répartition des réponses à la question 4

□

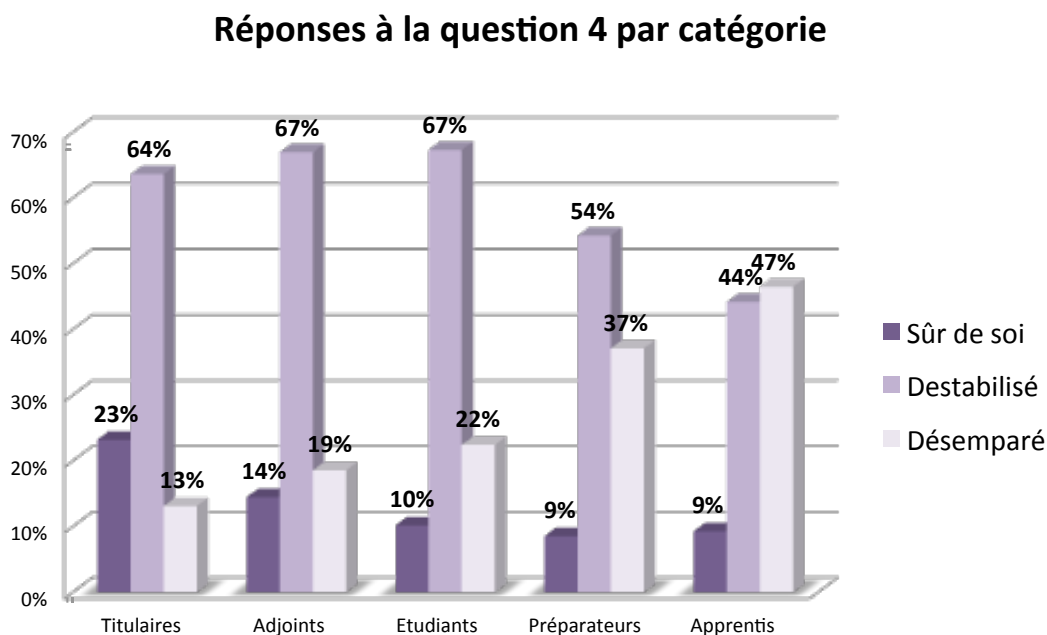


Figure 9 : Réponses à la question 4 par catégorie

□

Répartition moyenne des réponses à la question 4

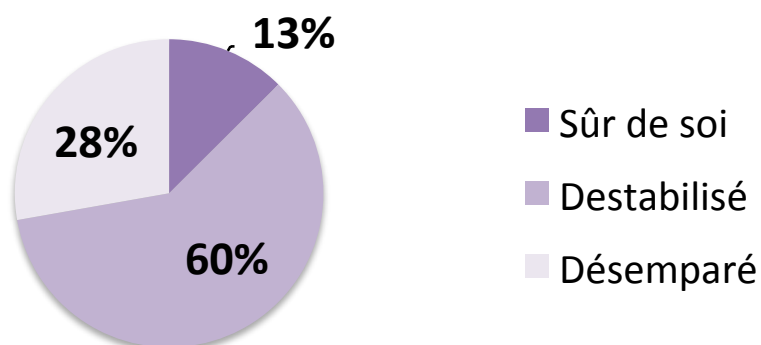


Figure 10 : Répartition moyenne des réponses à la question 4

QUESTION 5 : Pensez-vous, que le tamoxifène, traitement d'hormonothérapie souvent utilisé chez la femme jeune pour traiter un cancer du sein, altère la fertilité des femmes traitées et compromet une grossesse future ?

1. Oui.
2. Non.
3. Je ne sais pas.

L'analyse des réponses à cette question ne montre rien d'autre qu'une grande confusion dans l'esprit des équipes officinales. Les taux de réponses sont très différents d'une catégorie professionnelle à une autre et ces différences ne permettent pas d'émettre une hypothèse qui permettrait de les expliquer. (*Figure 11*)

32% ne savent pas répondre (*Figure 12*). Pour ceux qui se sont risqués à le faire, la répartition des réponses me laisse penser que le choix de la réponse a pu se faire un peu au hasard.

Ces résultats sont pour moi très surprenants. Le tamoxifène est un médicament délivré en officine de ville et le pharmacien doit, à mon sens, être capable de répondre à une patiente concernant l'activité du médicament qu'on lui a prescrit, ses effets secondaires et ses interactions.

Cette question met en évidence le besoin d'informations des équipes officinales concernant les médicaments utilisés dans les traitements du cancer du sein.

A une époque qui s'annonce difficile pour notre profession, le pharmacien se doit de conserver sa place de « spécialiste du médicament » et doit, pour cela, se mettre au fait des nouveaux traitements. L'objectif étant d'apporter un conseil fiable et éclairé à chacun de ses patients.

	Titulaires	Adjointes	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
oui	40%	36%	37%	44%	35%
non	38%	30%	35%	23%	28%
Je ne sais pas.	21%	34%	29%	33%	37%

Tableau 9 : Répartition des réponses à la question 5

□

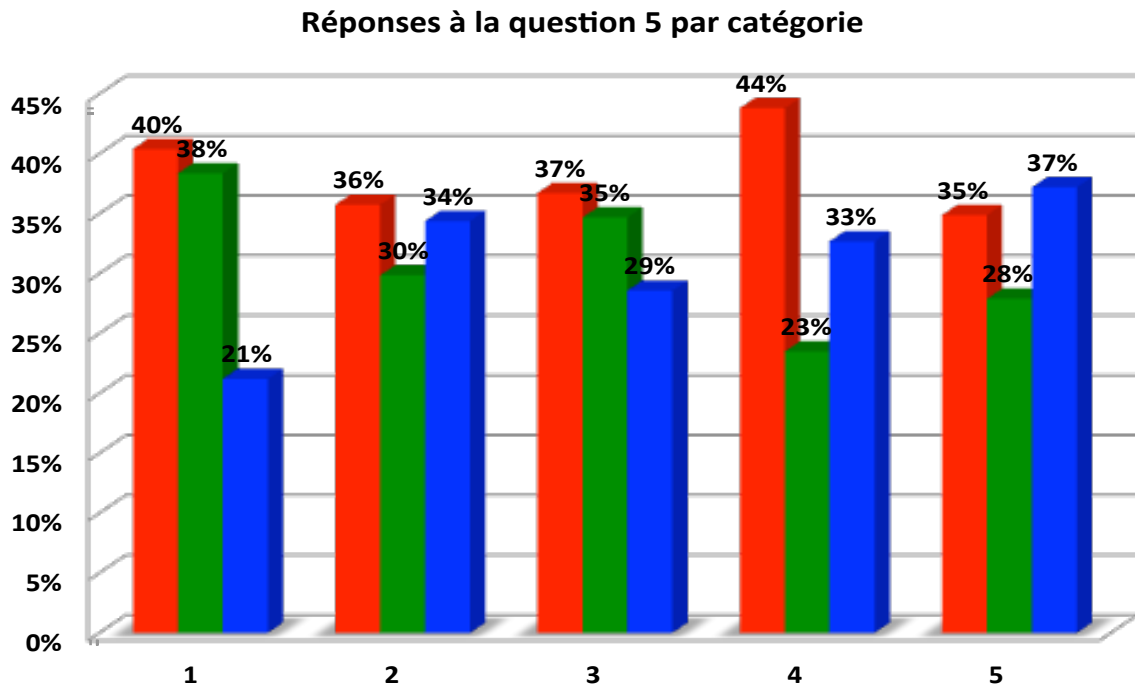


Figure 11 : Réponses à la question 5 par catégorie

□

Répartition moyenne des réponses à la question 5

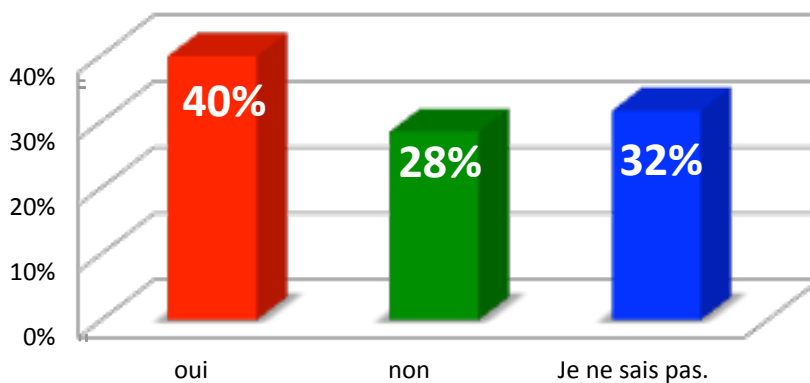


Figure 12 : Répartition moyenne des réponses à la question 5

QUESTION 6 : Pensez-vous qu'un délai soit nécessaire entre la fin d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse ?

1. Oui.
2. Non, je ne pense pas que cela ait une grande importance.
3. Je ne sais pas.

Pour la grande majorité des personnes sondées (79%), un délai est nécessaire entre la fin d'un traitement anti-cancéreux et le début d'une grossesse (*Figure 14*). Nous verrons un peu plus loin que les choses se compliquent quand il s'agit de chiffrer ce délai.

Ce qui me surprend le plus, ce sont les réponses des étudiants en pharmacie (*Figure 13*) qui diffèrent complètement de celles des autres catégories. Leurs réponses sont globalement réparties en trois tiers. Je ne sais pas comment interpréter ce résultat...

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
oui	84%	85%	37%	80%	74%
non	5%	3%	35%	6%	5%
Je ne sais pas.	11%	12%	29%	14%	21%

Tableau 10 : Répartition des réponses à la question 6

□

Répartition des réponses à la question 6 par catégorie

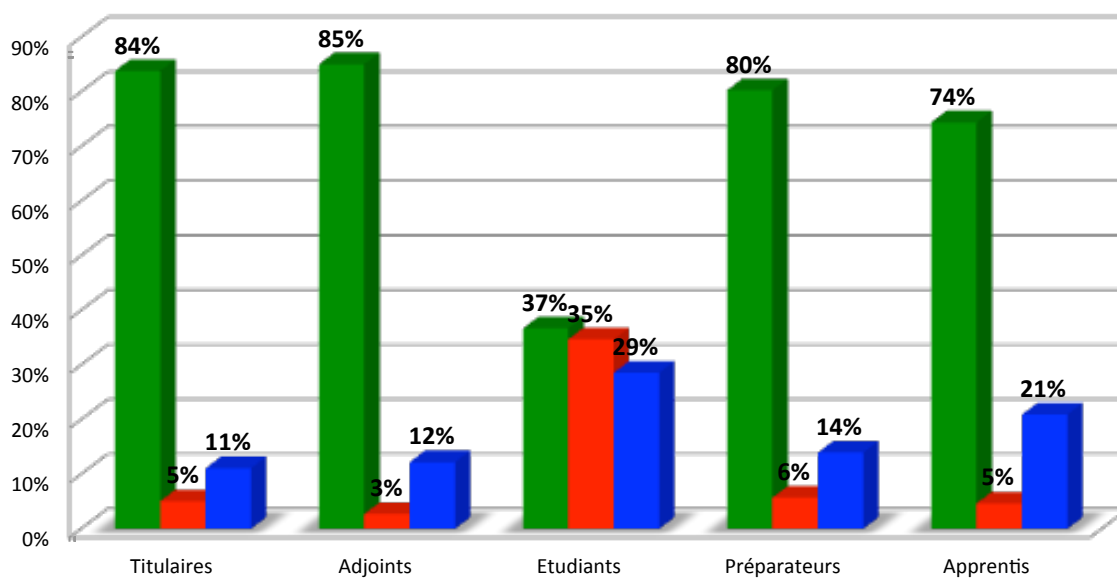


Figure 13 : Répartitions des réponses à la question 6 par catégorie

□

Répartition moyenne des réponses à la question 6

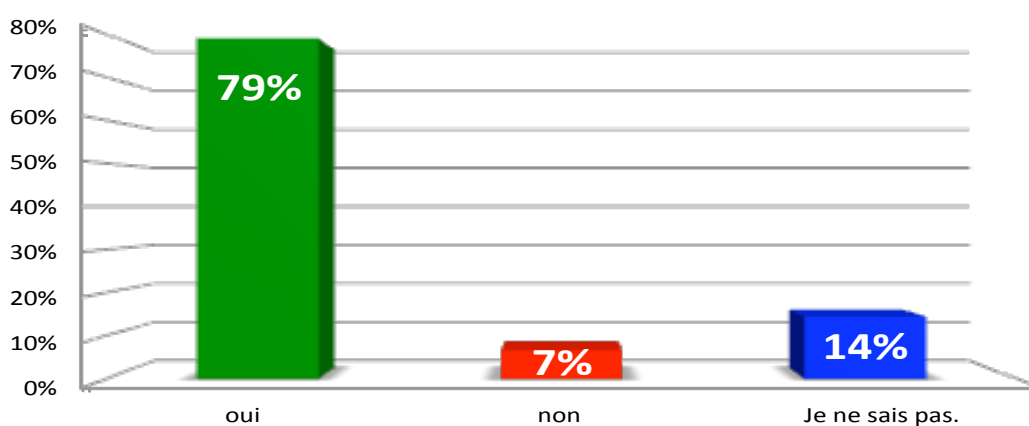


Figure 14 : Répartition moyenne des réponses à la question 6

QUESTION 6 (suite) : Estimation du délai nécessaire entre l'arrêt d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse.

Le délai estimé par les personnes interrogées se situe entre 2 semaines et 5 ans. La plupart d'entre elles évaluent cette durée entre 6 mois et un an avec, respectivement, 29 et 36%.
(Figure 15)

En posant cette question, je n'attendais pas une réponse en particulier car il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

En effet, il paraît raisonnable de proposer un délai de 2 à 3 ans pour les femmes ayant eu un cancer du sein de bon pronostic et de 5 ans pour celles ayant eu un cancer du sein de mauvais pronostic.

Cependant, si une grossesse survient après traitement d'un cancer du sein et que le délai de prudence n'a pas été respecté, il n'y a pas lieu de procéder à une interruption de grossesse puisque cette grossesse n'influence pas le pronostic de la maladie.

Je voulais simplement avoir une idée de ce pensent les équipes officinales à ce sujet.

Certains précisaient leur réponse en mentionnant la demi-vie du médicament anticancéreux. La question semble avoir été envisagée du point de vue du médicament et de son élimination par le corps de la patiente plutôt que du point de vue de la patiente elle-même et du pronostic de sa maladie.

	titulaires	ajoints	étudiants	préparateurs	apprentis
2 semaines	0%	0%	4%	0%	0%
1 mois	0%	1%	4%	1%	7%
2 mois	5%	3%	4%	1%	0%
3 mois	4%	6%	17%	3%	0%
6 mois	46%	29%	29%	22%	33%
1 an	26%	33%	29%	43%	47%
18 mois	2%	2%	8%	0%	0%
2 ans	7%	21%	0%	20%	7%
3 ans	2%	1%	0%	5%	0%
5 ans	9%	5%	4%	6%	7%

Tableau 11 : Estimation par catégorie du délai nécessaire entre la fin d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse

□

Estimation moyenne du délai nécessaire entre l'arrêt d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse

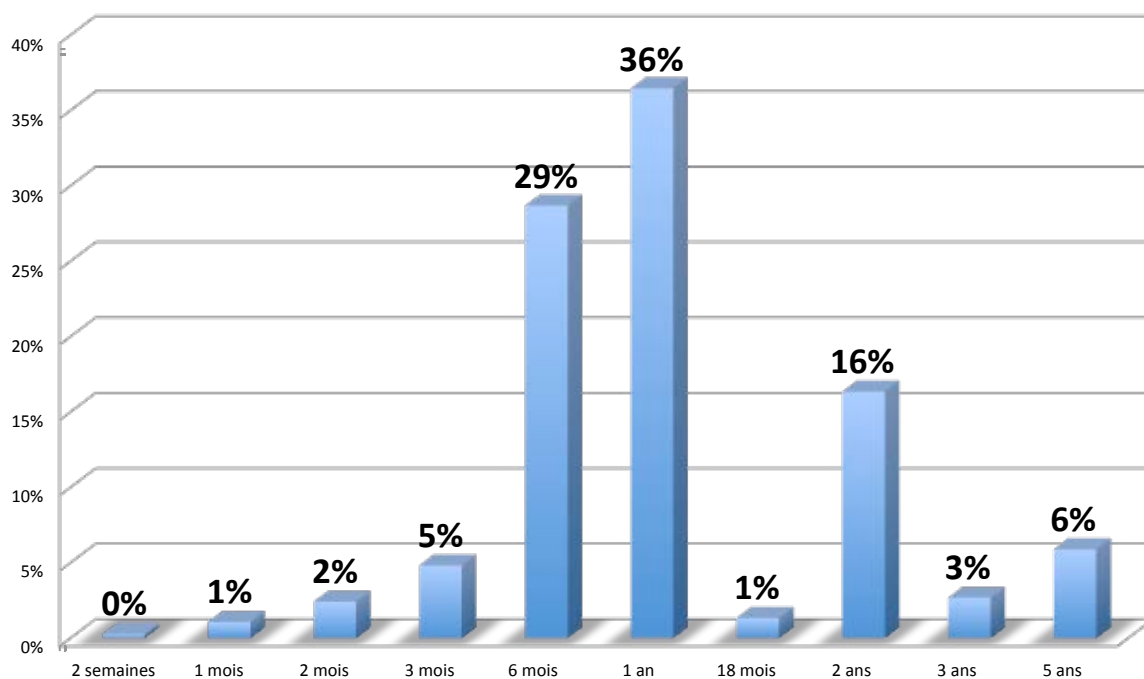


Figure 15 : Estimation moyenne du délai nécessaire entre l'arrêt d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse

QUESTION 7 : Pensez-vous qu'une femme enceinte qui a subi une chimiothérapie avant sa grossesse expose son enfant à des risques de malformation ?

1. Oui.
2. Non.
3. Je ne sais pas.

57% des personnes sondées estiment que non, une femme enceinte qui a subi une chimiothérapie avant sa grossesse n'expose pas son enfant à des risques de malformation. (*Figure 17*)

Les meilleurs taux de bonnes réponses sont ici encore rencontrés chez les pharmaciens titulaires et adjoints ainsi que chez les étudiants, avec respectivement 68%, 59% et 59% de réponses exactes. (*Figure 16*)

Cependant, avec 35 % de mauvaises réponses, les étudiants sont également les plus nombreux à se tromper mais ils sont surtout les plus nombreux à se prononcer avec seulement 6% de « je ne sais pas ». (*Tableau 12*)

En conclusion, on peut dire que, toutes catégories confondues, la question est majoritairement bien maîtrisée. Cependant, pour des professionnels du médicament, 27% de mauvaises réponses et 17% de personnes qui ne savent pas répondre, sont des résultats qui me semblent insuffisants.

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
Oui.	21%	27%	35%	28%	23%
Non.	68%	59%	59%	50%	60%
Je ne sais pas.	11%	14%	6%	22%	16%

Tableau 12 : Répartition des réponses à la question 7

□

Répartition des réponses à la question 7 par catégorie

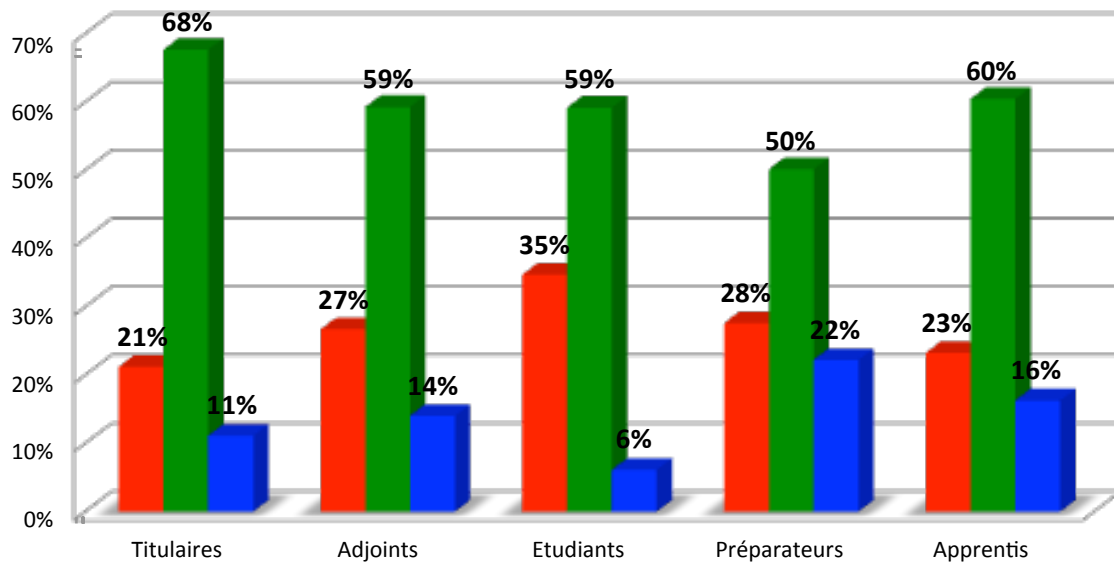


Figure 16 : Répartition des réponses à la question 7 par catégorie

□

Répartition moyenne des réponses à la question 7

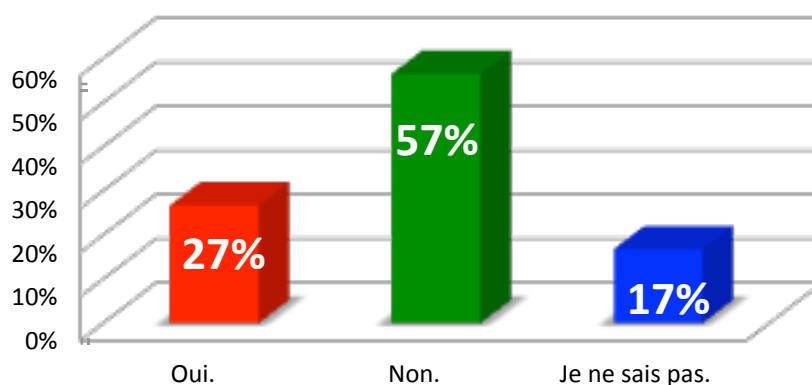


Figure 17 : Répartition moyenne des réponses à la question 7

QUESTION 8 : Pensez-vous qu'une femme qui a subi une chirurgie mammaire peut allaiter son enfant ?

1. Oui.
2. Non.
3. Je ne sais pas.

Cette question était volontairement un peu vague. Je voulais amener les équipes officielles à réfléchir. Quelles questions poseraient-ils à une patiente qui se présenterait à leur comptoir avec cette interrogation ?

La première question qui doit venir à l'esprit est la suivante : « A-t-elle subi une chirurgie sur un sein ou sur les deux ? »

Dans le cas où un sein seulement a été opéré, la réponse est oui. Dans le cas contraire, la réponse est non.

A cette question, il n'y a donc pas de bonne ou de mauvaise réponse, mais cela m'intéressait de savoir ce que les équipes répondaient spontanément.

Les réponses par catégorie sont très différentes les unes des autres. (*Figure 18*). En effet, avec respectivement 51 et 42 % de « non », étudiants et apprentis pensent que l'allaitement est impossible après une chirurgie mammaire. En revanche, avec 49, 57 et 43% de « oui », titulaires, adjoints et préparateurs sont majoritairement plus optimistes. (*Tableau 13*).

Ces trois dernières catégories ont plus d'expérience au comptoir que les étudiants et les apprentis et j'imagine qu'elles ont pu, au cours de leur exercice, être amenées à rencontrer des femmes dans le même cas de figure.

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
Oui.	49%	57%	43%	45%	30%
Non.	39%	28%	51%	42%	42%
Je ne sais pas	11%	15%	6%	13%	28%

Tableau 13 : Répartition des réponses à la question 8

Répartition des réponses à la question 8 par catégorie

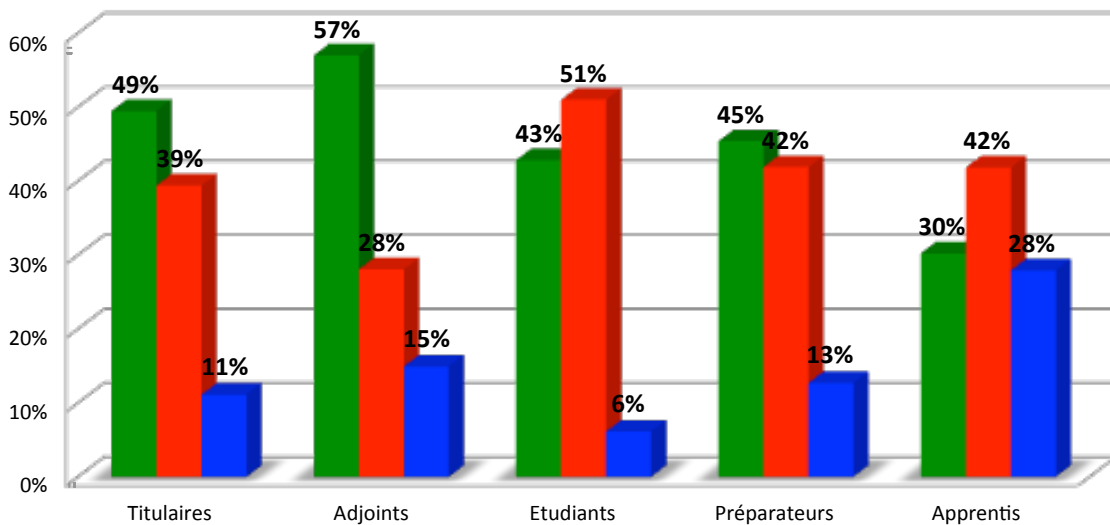


Figure 18 : Répartition des réponses à la question 8 par catégorie

Répartition moyenne des réponses à la question 8

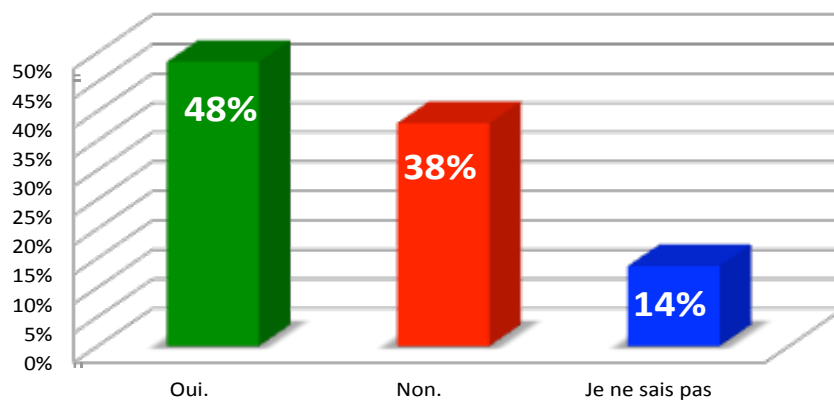


Figure 19 : Répartition moyenne des réponses à la question 8

PARTIE III :

« Que se passe-t-il quand une femme déclare un cancer du sein au cours de la grossesse ? »

3. « Que se passe-t-il quand une femme déclare un cancer du sein au cours de la grossesse ? »

Le cancer du sein associé à la grossesse est défini par le diagnostic d'un cancer au cours de la grossesse, de l'allaitement ou au cours de la première année de post-partum [42]. Cette interaction effraie et dérange car elle mélange l'idée de la vie à celle de la mort. La prise en charge d'un cancer du sein chez une femme enceinte s'avère, nous allons le voir, complexe mais malgré tout possible. Pour illustrer cette problématique, nous nous pencherons sur un cas clinique.

3.1. L'épidémiologie

L'incidence d'un cancer du sein pendant la grossesse est assez faible et représente entre 0,2 et 3,8% de toutes les tumeurs malignes du sein, soit 1/3000 à 1/10000 grossesses [43].

En France, entre 350 et 750 cas seraient recensés pendant la grossesse chaque année [44].

Par ordre de fréquence, le cancer du sein se place ainsi à la première place du cancer associé à la grossesse chez la femme âgée de plus de 30 ans.

On note une augmentation de l'incidence de cette association, qui peut s'expliquer par l'augmentation de l'âge de la première grossesse. Aujourd'hui, les femmes mènent des études plus longues et sont plus carriéristes que leurs aînées. Les premières grossesses initiées au cours de la trentaine ou de la quarantaine sont donc plus fréquentes. L'âge moyen de la femme enceinte présentant un cancer du sein est de 36 ans [45].

3.2. Le risque génétique

Pour les patientes présentant un CSAG, un conseil génétique doit être proposé. En effet, des antécédents familiaux de cancer du sein sont retrouvés trois fois plus fréquemment chez les femmes avec un CSAG par rapport aux patientes ayant un cancer du sein non associé à une grossesse [46].

Un CSAG est évocateur d'une prédisposition génétique. Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont un risque beaucoup plus élevé de CSAG que les patientes porteuses d'une mutation BRCA2 [46].

3.3. Le diagnostic

3.3.1. L'examen clinique

Un examen de la poitrine est recommandé chez toutes les femmes au cours de la première consultation de grossesse. Mais le diagnostic de cancer du sein est difficile au cours de la grossesse ou durant l'allaitement pour deux raisons :

- la première étant liée aux modifications anatomiques du sein au cours de la grossesse. Le sein peut en effet augmenter en taille, devenir hypervascularisé ou engorgé et ainsi gêner son exploration [47].
- La deuxième raison étant la faible incidence des CSAG qui rend son diagnostic rarement envisagé par le médecin [47]. D'autant plus que des densifications mammaires peuvent fréquemment apparaître au cours de la grossesse ou de l'allaitement tel que l'adénome lactant. Ces tumeurs sont bénignes dans 80% des cas [48]. La crainte d'utiliser certaines procédures de diagnostic peut retarder la prise en charge, ce qui, dans la plupart des cas, aggrave le pronostic de la maladie [45].

3.3.2. L'échographie mammaire

L'échographie mammaire constitue l'examen de première intention car sa sensibilité est plus élevée que celle de la mammographie. Environ 90% des femmes ayant un CSAG ont une masse détectée aisément en échographie [45].

Cependant, lorsqu'une lésion maligne est suspectée, la mammographie bilatérale doit également être systématiquement réalisée [45].

3.3.3. La mammographie

Le problème de la mammographie dans les CSAG réside essentiellement dans le risque d'irradiation pour le fœtus. Une protection abdominale plombée permet de diminuer considérablement ce risque. En effet, une dose de 200 à 400 mGy est délivrée lors d'une mammographie conventionnelle. L'exposition pour l'embryon/fœtus s'élève alors à 50 mrad (0,5 microGy). On considère que c'est à partir du niveau seuil de 10 rad (100 mGy) que s'élève le risque de malformations fœtales de 1% [49].

Cet examen doit donc être réalisé dès que nécessaire.

3.3.4. L'IRM mammaire

L'utilisation de l'IRM mammaire n'est pas recommandée chez la femme enceinte car les effets tératogènes et toxiques du champ magnétique et de l'agent de contraste sont incertains. Certains auteurs recommandent de ne pas faire d'injection de produit de contraste paramagnétique au cours du premier trimestre sans qu'aucun consensus formel ne soit établi [50].

De plus, la mammographie et l'échographie suffisent généralement au diagnostic et au bilan d'extension locorégional.

Dans certaines situations cliniques difficiles, si cet examen peut conditionner une modification de la prise en charge et que le ratio risque/bénéfice plaide en faveur de la réalisation de l'IRM mammaire, cet examen peut être pratiqué [51].

En post-partum, sa réalisation ne pose aucun problème [51].

3.3.5. Le bilan d'extension

En raison du risque d'exposition aux radiations du fœtus, le bilan d'extension doit être limité à une radiographie thoracique avec protection abdominale plombée et une échographie abdominale [51].

On proscrit toute exploration scanographique ou isotopique en première intention.

On pourra éventuellement discuter, une IRM (cérébrale, hépatique, osseuse) mais uniquement en présence de signes cliniques de suspicion ou d'une tumeur localement avancée [45].

3.4. L'anatomo-pathologie

On retrouve, à la même fréquence, les différents types histologiques de cancer du sein chez les CSAG que chez les femmes non enceintes [44]. On retrouve donc majoritairement des carcinomes canaux invasifs puis des carcinomes lobulaires invasifs. Les cancers du sein inflammatoires sont rares. La plupart des tumeurs des CSAG sont de haut grade comme les tumeurs rencontrées chez les femmes de moins de 40 ans. Comme dans la population générale, on retrouve une atteinte ganglionnaire dans 60 à 90% des cas de CSAG. L'incidence des tumeurs hormono-dépendantes est faible (moins de 30%). En ce qui concerne la surexpression HER-2, elle concerne 10 à 25% des cas dans la population générale mais 20 à 50% des femmes âgées de moins de 35 ans. Les taux de surexpression de HER-2 dans les CSAG sont comparables [44]. Il n'y a donc aucune différence significative entre les femmes enceintes ou non.

3.5. Le traitement

L'expérience clinique du cancer du sein chez la femme enceinte est très limitée en raison de la faible incidence de cette association. Cela impose un changement des approches thérapeutiques classiques, une modification des méthodes de diagnostic et souvent un ajustement des traitements en fonction du stade de la grossesse.

De plus, cela requiert la coopération d'une équipe multidisciplinaire ainsi qu'un soutien psychologique et familial.

3.5.1. La prise en charge psychologique

Si l'impact psychologique à la suite de la consultation d'annonce d'un cancer du sein est retentissant chez une femme, il l'est d'autant plus lorsque ce diagnostic a lieu au cours de la

grossesse.

Avant de commencer le traitement, il convient de prendre le temps de discuter avec la patiente et sa famille. Le couple doit être informé des risques potentiels du traitement pour l'enfant à venir afin de pouvoir décider s'ils souhaitent continuer ou interrompre la grossesse.

3.5.2. La chirurgie

La chirurgie peut être envisagée quel que soit le stade de la grossesse avec un risque minime sur le fœtus.

La mastectomie s'avère un bon choix lorsque la radiothérapie ne peut pas être retardée jusqu'à après l'accouchement.

La chirurgie conservatrice du sein, lorsqu'elle est utilisée, est le plus souvent efficace à la fin du deuxième trimestre ou au cours du troisième trimestre. Elle est ensuite associée à la radiothérapie durant le post-partum.

La technique du ganglion sentinelle est controversée au cours de la grossesse en raison des possibles effets tératogènes du colorant utilisé : le bleu d'Isosulfan. De plus, la modification du réseau lymphatique du sein lors de la grossesse rend cette technique peu fiable dans les CSAG [52].

3.5.3. La radiothérapie

Elle doit être évitée en raison des risques pour le fœtus. Une irradiation dans les dix premiers jours entraînerait le décès du fœtus.

Une irradiation pendant l'organogenèse et le début de la période fœtale aboutirait à une microcéphalie, une arriération mentale, un retard de croissance ainsi que des malformations au niveau du squelette. Ces anomalies ont été décrites pour des irradiations supérieures à 2 Gy.

En cas d'irradiation plus tardive il a été décrit la possibilité de stérilité et de cancers ultérieurs.

La toxicité de la radiothérapie dépend de la dose, de l'énergie de l'irradiation, de la taille des champs et de la distance entre le fœtus et le volume irradié, l'âge gestationnel étant alors fondamental [53].

Il semble donc préférable de décaler la radiothérapie au post-partum.

3.5.4. La chimiothérapie

L'effet de la chimiothérapie sur les CSAG dépend du terme de la grossesse, des doses délivrées et du type de drogues utilisées.

Le choix d'instauration d'une chimiothérapie doit prendre en compte à la fois l'intérêt de la mère et du fœtus. Il est nécessaire de calculer le ratio-bénéfice pour la mère et risque pour le fœtus, surtout en début de grossesse.

Enfin, il faut prendre en compte les modifications métaboliques maternelles ainsi que le passage transplacentaire des drogues.

En effet, les modifications biologiques qui surviennent au cours de la grossesse peuvent interférer avec les drogues de chimiothérapie [47].

3.6. L'influence du cancer sur le déroulement de la grossesse

En parcourant la littérature, on retrouve parfois que le pronostic chez les femmes enceintes est plus mauvais que chez les femmes gravides. Pourtant, d'après des études cas-témoin, le pronostic ne semble pas différer d'un groupe à l'autre, chez des patientes ayant le même âge et se trouvant au même stade de la maladie. On peut penser que le mauvais pronostic parfois attribué aux CSAG est dû au jeune âge des patientes, à un retard du diagnostic ou à une absence de standardisation des soins [47].

3.7. L'après grossesse

3.7.1. L'accouchement

Dans la littérature, on trouve peu de données concernant le risque d'accouchement prématuré spontané chez la femme enceinte cancéreuse. L'accouchement est souvent

provoqué dans le but d'initier un traitement incompatible avec la grossesse [45].

Aujourd'hui, on considère que les possibilités de traitement permettent à près de trois grossesses sur quatre d'évoluer jusqu'à la naissance d'un enfant normal. D'après la littérature, les risques pour l'enfant à naître sont ceux liés à la prématurité [54].

Selon l'état général de la patiente, l'oncologue, le chirurgien et le radiothérapeute peuvent intervenir très rapidement et se concentrer uniquement sur le traitement du cancer.

3.7.2. L'allaitement

Après l'accouchement, chez une patiente souffrant d'un cancer du sein, se pose souvent la question de l'allaitement maternel.

Il a été démontré qu'arrêter la montée de lait n'améliorait pas le pronostic maternel [45]. Cependant, si un traitement par chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie est nécessaire, il est indispensable de bloquer la montée de lait car ces traitements contre-indiquent l'allaitement maternel [54].

3.8. La prise en charge

J'ai choisi d'illustrer cette partie par la prise en charge d'un cas rencontré durant mon année d'externat au Centre Alexis Vautrin.

Il s'agit de Mlle X 30 ans. Elle attend son premier enfant, elle est enceinte de 3 mois.

Début décembre 2010, elle consulte son médecin pour un placard nodulaire au sein gauche.

Il réalise une échographie mammaire ainsi qu'une cytoponction.

Le 13/12/2010 : le diagnostic est posé : carcinome canalaire infiltrant sans récepteurs hormonaux.

Le 27/12/2010 : Mlle X est prise en charge au Centre Alexis Vautrin

- Mlle X vit en concubinage
- Elle ne souffre d'aucune allergie

- Antécédents familiaux = une cousine paternelle et une tante paternelle ont déclaré un cancer du sein à l'âge de 36 et 31 ans
- Antécédents gynécologiques : frottis positif au HPV : le suivi gynécologique est en cours
- 1ères règles à 14 ans
- Difficultés à initier sa 1^{ère} grossesse
- OMS 0 (cf *Annexe 3 : Détermination du score OMS*)
- 71 kg pour 1m66

Son cas passe en RCP sein : bien que la tumeur soit évolutive, le premier trimestre étant passé, on va pouvoir poursuivre la grossesse. D'autant plus que le couple est demandeur pour poursuivre la grossesse.

Mlle X présente une masse tumorale au quadrant supéro-interne du sein gauche 5x5 cm non fixée au plan profond et sans rétraction cutanée. Au vu de l'interrogatoire, il s'agit d'une évolution tumorale rapide.

Après le 1^{er} trimestre, une chimiothérapie peut être proposée.

On instaure une chimiothérapie FEC 100 toutes les 3 semaines et Taxol chaque semaine. Les effets indésirables sont l'alopécie, la dysgueusie, les nausées et vomissements, l'insuffisance cardiaque sous anthracyclines, la thrombopénie.

On réalise un bilan pré-thérapeutique et un bilan d'extension :

- le 28/12/2010 : bilan sanguin
- le 29/12/2010 : mise en place d'une PAC
- le 29/12/2010 : radiographie pulmonaire avec protection fœtale
- le 30/12/2010 : échographie hépatique et échographie cardiaque
- le 30/12/2011 : échographie mammaire avec échographie des aires ganglionnaires et sus claviculaires et mise en place d'un clip de repérage

Le 03/01/2011 : hospitalisation pour première cure de chimio FEC 100

- 68 kg
- 15^{ème} semaine de grossesse (17 SA)

L'échographie fœtale montre une bonne vitalité du fœtus sans dysmorphie notable.

Mlle X rentre chez elle le soir même avec une ordonnance de Solupred®, Zophren® et Primpéran®

Le 26/01/2011 : 2^{ème} cure de chimiothérapie + couverture avec Granocyte®

- 18^{ème} semaine de grossesse (20 SA)

Durant l'intercure :

- nausées et vomissements de grade 2 pendant 48 heures (cf *Annexe 4*)
- neutropénie de grade 3 à J9 qui fut rapidement résolutive (cf *Annexe 5*)
- mucite de grade 2 pendant 3 jours (cf *Annexe 6*)
- pas de fièvre
- pas de diarrhée
- l'alopecie a débuté

On note une diminution de la masse tumorale.

Le 16/02/2011 : 3^{ème} cure de FEC 100

- 20^{ème} semaine de grossesse (22 SA)

Durant l'intercure :

- neutropénie de grade 2 sans fièvre
- pas de mucite
- pas de diarrhée
- nausées et vomissements de grade 2 pendant 5 jours
- asthénie pendant 1 semaine

Le suivi de la grossesse est très régulier et ne révèle aucune anomalie. Il a lieu à la maternité régionale de Nancy.

Le 14/03/2011 : 4^{ème} cure de FEC 100

- OMS 1
- 72 kg

Durant l'intercure :

- asthénie de grade 2
- nausées de grade I pendant 7 jours
- pas de toxicité biologique si ce n'est une anémie à 9,8g/L avec une hémodilution liée à la grossesse

Le 06/04/2011 : 5^{ème} cure de FEC 100

- OMS 1
- 72,6 kg

Régression subtotale de la lésion supéro-interne gauche.

Le 19/04/2011 :

- 33^{ème} semaine de grossesse (31,5 SA)
- pas d'anomalie morphologique ni d'anomalie de maturation

Le 27/04/2011 : Mlle X est admise à la maternité à 31 semaines et 5 jours d'aménorrhée pour menace d'accouchement prématuré.

Le col est ouvert de 18 à 22 mm à la contraction.

On instaure une corticothérapie maternelle pour enclencher la maturation pulmonaire fœtale le 19 et le 20 avril, ainsi qu'une tocolyse par Adalate®.

On observe une évolution satisfaisante. Mlle X sort de la maternité à 32 semaines et 2 jours d'aménorrhée.

Le 07/05/2011 : A 33 semaines et 2 jours d'aménorrhée, l'enfant naît par césarienne.

- Poids = 2,330 kg
- Taille = 44,5 cm
- Périmètre crânien = 31 cm

L'examen clinique est sans particularité mis à part une hydrocèle.

L'enfant est transféré en service de néonatalogie du 7 au 12 mai 2011.

Le 12/05/2011 : Mlle X est admise au CAV pour la réalisation d'une mastectomie totale avec curage axillaire des 3 étages de Berg.

Les suites opératoires sont simples.

Le compte- rendu anatomopathologique révèle des remaniements cicatriciels sans cellules tumorales résiduelles identifiables. Il n'y a pas de métastases ganglionnaires au niveau des 15 ganglions prélevés.

Trois semaines plus tard : Mlle X présente un lymphoedème du bras gauche. Un drainage lymphatique apporte une amélioration importante.

Le 07/06/2011 : 1^{ère} cure par Taxotère

3 cures sont prévues, à raison d'une toutes les 3 semaines.

Un renforcement du traitement antiémétique est maintenant possible.

Le 09/06/2011 : Le cas est soumis en RCP : validation de la poursuite de la chimiothérapie. Indication à une irradiation loco-régionale.

Le 18 juillet 2011 : Une enquête oncogénétique est lancée.

Novembre 2011 : Réalisation d'une scintigraphie osseuse, d'une échographie abdominale et pelvienne qui se révèlent sans anomalie.

Le 29/02/2012 : Des opacités sont observées au niveau du sein controlatéral. Des microbiopsies sont réalisées et révèlent un fibro-adénome.

Le 09/05/2012 : Son état de santé est excellent. Son score OMS est à 0. Elle pèse 74 kg et travaille à temps plein. Elle demande l'ablation de son PAC qui sera donc organisée. L'examen clinique ne met pas en évidence de signe en faveur d'une récurrence tumorale.

Elle a retrouvé des ménorragies avec la date des dernières règles le 10 avril 2012. Le couple utilise le préservatif comme moyen de contraception.

C'est ici que s'arrête pour nous le suivi de cette patiente qui continuera à être surveillée régulièrement par l'équipe du CAV. Ce cas constitue une belle illustration de prise en charge de femme enceinte déclarant un cancer du sein. Il démontre que malgré la grossesse, une femme enceinte peut recevoir des soins adaptés au traitement de son cancer du sein tout en veillant à préserver la santé de l'enfant à naître.

3.9. L'enquête

QUESTION 9 : Pensez-vous que le diagnostic d'un cancer du sein chez une femme enceinte impose une interruption de la grossesse ?

1. Oui.
2. Non.
3. Je ne sais pas.

Avec 60% de « non », la grande majorité des personnes sondées estiment que le diagnostic d'un cancer du sein n'impose pas une interruption de la grossesse. (*Figure 21*)

Quelle que soit la catégorie, la répartition des réponses est sensiblement la même. Les taux de mauvaises réponses oscillent entre 14% pour les titulaires et 20% pour les préparateurs. (*Figure 20*).

Je m'attendais à des résultats plus importants en faveur du « oui » et je trouve ces résultats plutôt rassurants. Cependant, nous verrons dans l'analyse de la question 10, que ces bons résultats doivent être nuancés.

	Titulaires	Adjointes	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
Oui.	14%	17%	16%	20%	19%
Non.	61%	65%	53%	58%	60%
Je ne sais pas	25%	19%	31%	23%	21%

Tableau 14 : Répartition des réponses à la question 9

□

Répartition des réponses à la question 9 par catégorie

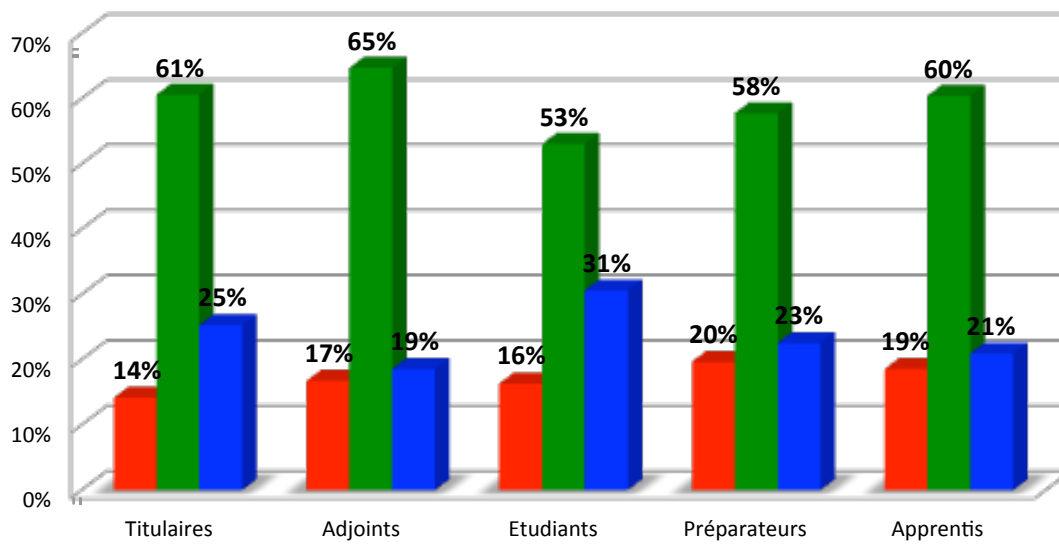


Figure 20 : Répartition des réponses à la question 9 par catégorie

□

Répartition moyenne des réponses à la question 9

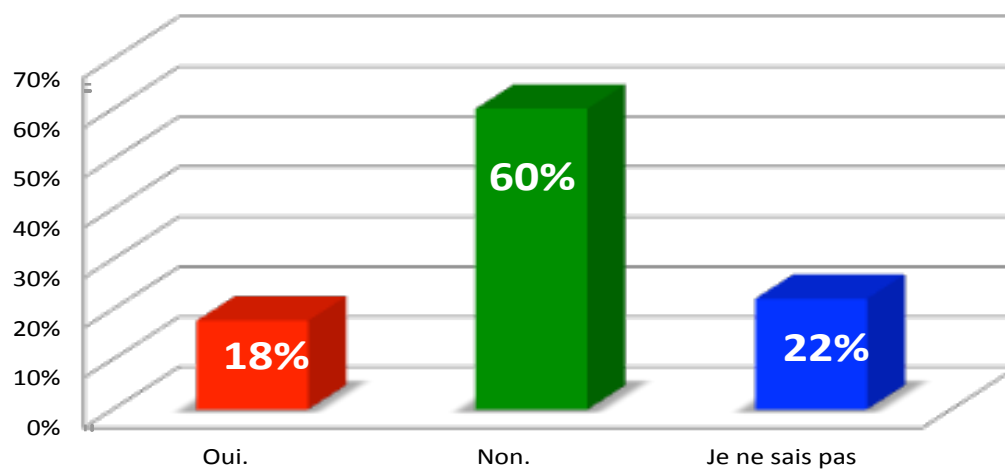


Figure 21 : Répartition moyenne des réponses à la question 9

QUESTION 10 : Pensez- vous qu'une chimiothérapie peut-être instaurée pendant une grossesse ?

1. Oui
2. Non
3. Je ne sais pas

Dans cette dernière question, nous abordons un point essentiel : le traitement du cancer pendant la grossesse. 67% des personnes interrogées pensent que la chimiothérapie ne peut pas être instaurée pendant la grossesse (*Figure 23*). Pourtant 60% de ce même échantillon estiment qu'une grossesse peut être poursuivie malgré la découverte d'un cancer du sein (*Figure 21*). Comment envisagent-ils alors l'avenir de cette patiente ? Comment peut-elle être traitée ?

Les réponses spontanées sont intéressantes à analyser car on y répond souvent de façon instinctive. En effet, la majorité pense que le cancer du sein n'impose pas une interruption de grossesse. Comme si la grossesse allait d'elle-même changer les choses, comme si le bien allait prendre le pas sur le mal. Cela n'est évidemment pas intellectualisé de cette façon mais c'est leur inconscient qui s'exprime.

On soulève ici le problème de l'ambiguïté de l'association grossesse et cancer du sein : Comment peut-on associer ce qu'il y a de plus beau et de plus épanouissant pour une femme que la grossesse à ce qu'il y a pour elle de plus terrifiant et destructeur : le cancer ?

Je ne veux pas me lancer ici dans de la « psychologie de comptoir », mais qu'on en soit conscient ou non, cette idée déstabilise et effraie chacun d'entre nous.

Or, même si cette idée dérange, l'association grossesse et cancer du sein existe et les équipes officinales doivent être informées afin de pouvoir écouter et conseiller les patientes concernées.

Le pharmacien fait partie à part entière du réseau de soins et doit savoir, grâce à ses compétences, y garder sa place.

	Titulaires	Adjoints	Etudiants	Préparateurs	Apprentis
Oui	15%	19%	20%	16%	14%
Non	63%	67%	76%	69%	60%
Je ne sais pas	22%	14%	4%	15%	26%

Tableau 15 : Répartition des réponses à la question 10

□

Répartition des réponses à la question 10 par catégorie

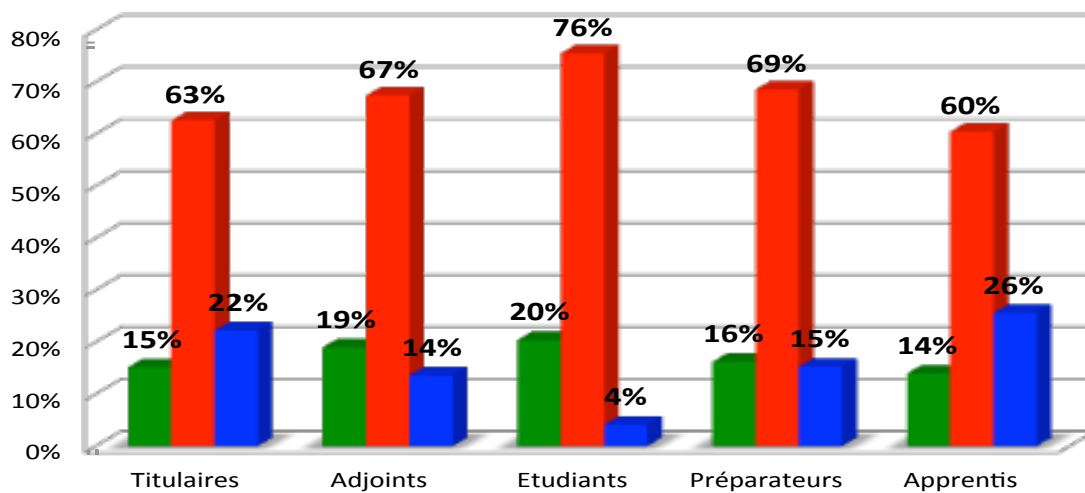


Figure 22 : Répartition des réponses à a question 10 par catégorie

□

Répartition moyenne des réponses à la question 10

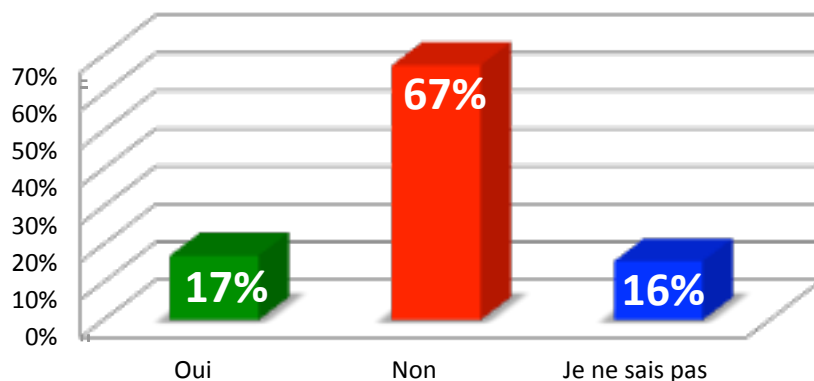


Figure 23 : Répartition moyenne des réponses à la question 10

Conclusion

Le cancer du sein, premier cancer chez la femme, constitue une pathologie multifactorielle qui renferme toujours sa part de mystère. Cependant, nous en savons déjà beaucoup sur la prévention, la prise en charge et le suivi de cette maladie ainsi que sur les interactions qu'elle présente avec la grossesse.

Le pharmacien, professionnel de santé, se doit de pouvoir apporter des réponses éclairées à ce sujet. Il se doit de connaître l'influence des contraceptifs et des THM qu'il délivre sur le risque de déclarer un cancer du sein. Il doit également être capable d'accompagner une femme traitée pour cancer du sein en lui apportant des conseils associés à la délivrance de son traitement. Enfin, il doit prendre conscience de son rôle d'acteur de santé publique, dans des missions de lutte contre le cancer du sein telles que la promotion de l'allaitement, de l'activité physique ou encore d'une alimentation équilibrée.

Notre profession évolue et s'il entend garder sa place de spécialiste du conseil et du médicament, le pharmacien d'officine, mais aussi toute son équipe, doivent s'inscrire dans une démarche de formation continue et orienter leur activité vers l'accompagnement et l'éducation thérapeutique du patient. A travers ces nouvelles missions clairement définies, la loi HPST nous offre la chance de renforcer notre rôle dans le réseau de soins, sachons la saisir.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de l'enquête

Annexe 2 : Correction du questionnaire de l'enquête

Annexe 3 : Détermination du score OMS

Annexe 4 : Classification des grades de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Annexe 5 : Classification des grades de neutropénie induite par la chimiothérapie

Annexe 6 : Classification des grades de mucite induite par la chimiothérapie

Annexe 1 : Questionnaire de l'enquête

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

Questionnaire à l'attention des pharmaciens d'officine et de leur équipe

Cette enquête est menée dans le cadre d'une thèse d'exercice de pharmacie intitulée « Interactions entre grossesse et cancer du sein »

Ce questionnaire est anonyme. Vous devez y répondre honnêtement. L'objectif de cette enquête est l'obtention d'un reflet réaliste des connaissances des équipes officinales sur ce sujet. Il servira à évaluer les besoins en matière de formation. A la fin de ce questionnaire, vous vous verrez remettre une fiche explicative et récapitulative sur le sujet.

Vous êtes :

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien assistant
- Etudiant(e) en pharmacie
- Préparateur(trice)
- Apprenti(e) préparateur(trice)

PARTIE I : LA GROSSESSE INFLUE-T-ELLE SUR LE RISQUE DE DECLARER UN CANCER DU SEIN ?

1. D'après vous, le fait d'avoir eu ou non des enfants influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

- Oui**, je pense que la multiparité **augmente** le risque de déclarer un cancer du sein.
- Oui**, je pense que la multiparité **diminue** le risque de déclarer un cancer du sein.
- Oui**, je pense que la nulliparité **augmente** le risque de déclarer un cancer du sein.
- Oui**, je pense que la nulliparité **diminue** le risque de déclarer un cancer du sein.
- Non**, je ne pense pas que la parité influe sur le risque de déclarer un cancer du sein.
- Je ne sais pas.**

2. D'après vous, l'âge de la première grossesse influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

- Oui**, je pense qu'une première grossesse **tardive augmente** ce risque.
- Oui**, je pense qu'une première grossesse **précoce** (avant 25 ans) **augmente** ce risque.
- Oui**, je pense qu'une première grossesse **tardive diminue** ce risque.
- Oui**, je pense qu'une première grossesse **précoce** (avant 25 ans) **diminue** ce risque.
- Non**, je **ne pense pas** que l'âge de la première grossesse influe sur ce risque.
- Je ne sais pas.**

3. D'après vous, l'allaitement influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

- Oui**, je pense que l'allaitement **augmente** le risque de déclarer un cancer du sein.
- Oui**, je pense que l'allaitement **diminue** le risque de déclarer un cancer du sein.
- Non**, je **ne pense pas** que l'allaitement influe sur le risque de déclarer un cancer du sein.
- Je ne sais pas.**

PARTIE II : PEUT-ON ENVISAGER UNE GROSSESSE APRES UN TRAITEMENT POUR SOIGNER UN CANCER DU SEIN ?

4. Si vous étiez aujourd'hui confronté(e) à la situation suivante : Mme X. 32 ans que vous connaissez bien, qui a été traitée pour un cancer du sein à l'âge de 27 ans, vous parle de son **désir d'avoir un enfant**. Elle s'interroge sur la possibilité pour elle d'envisager une grossesse,

les difficultés, les risques, l'influence des traitements qu'elle a subi, etc... Comment vous sentez vous face à cette situation ?

- **Sûr(e) de vous**, vous maîtrisez bien le sujet et vous sentez tout à fait capable d'apporter des réponses claires aux interrogations de votre patiente.
- **Déstabilisé(e), confus(e)**, vous avez quelques notions sur le sujet. Mais vous ne vous sentez pas capable d'apporter des réponses fiables à ses interrogations.
- **Désemparé(e)**, vous ignorez complètement les effets des traitements anticancéreux sur la fertilité. Vous lui conseillez d'en parler à son médecin.

5. Pensez-vous, que le tamoxifène, traitement d'hormonothérapie souvent utilisé chez la femme jeune pour traiter un cancer du sein, altère la fertilité des femmes traitées et compromet une grossesse future ?

- **Oui.**
- **Non.**
- **Je ne sais pas.**

6. Pensez-vous qu'un délai soit nécessaire entre la fin d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse ?

- **Oui.** A combien l'estimez vous environ ?.....
- **Non**, je ne pense pas que cela ait une grande importance.
- **Je ne sais pas.**

7. Pensez-vous qu'une femme enceinte qui a subi une chimiothérapie avant sa grossesse expose son enfant à des risques de malformation ?

- **Oui.**
- **Non.**
- **Je ne sais pas.**

8. Pensez-vous qu'une femme qui a subi une chirurgie mammaire peut allaiter son enfant ?

- **Oui.**
- **Non.**
- **Je ne sais pas.**

PARTIE III : COMMENT PRENDRE EN CHARGE UNE FEMME ENCEINTE CHEZ QUI ON DIAGNOSTIQUE UN CANCER DU SEIN AU COURS DE SA GROSSESSE ?

9. Pensez-vous que le diagnostic d'un cancer du sein chez une femme enceinte impose une interruption de la grossesse ?

- **Oui.**
- **Non.**
- **Je ne sais pas.**

10. Pensez-vous qu'une chimiothérapie peut-être instaurée pendant une grossesse ?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

CANCER DU SEIN ET GROSSESSE

Correction du questionnaire

PARTIE I : LA GROSSESSE INFLUE-T-ELLE SUR LE RISQUE DE DECLARER UN CANCER DU SEIN ?

1. D'après vous, le fait d'avoir eu un ou des enfants influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

Le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et diminue avec la multiparité (d'environ 7% à chaque naissance).

Il existe cependant une augmentation transitoire et modérée des cancers du sein au cours des trois à quatre années qui suivent une grossesse, sauf en cas de grossesse précoce (avant 25 ans) sans antécédents familiaux où l'on ne retrouve pas cette augmentation.

La grossesse offre donc un effet protecteur à long terme. A court terme, elle présente une augmentation transitoire du risque mammaire.

2. D'après vous, l'âge de la première grossesse influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

Il semble qu'une première grossesse précoce, c'est-à-dire avant 25 ans diminue ce risque à long terme. En revanche, une première grossesse à un âge tardif augmente ce risque.

3. D'après vous, l'allaitement influe-t-il sur le risque de déclarer ou non un cancer du sein à l'avenir ?

On observe un effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer invasif mammaire. En effet, l'allaitement fait diminuer le pH, le niveau d'estrogènes et les carcinogènes locaux des lobules et des canaux. Grâce à sa composition élevée en graisses le lait pourrait donc participer à la diminution du risque du cancer du sein, en favorisant l'excrétion de ces carcinogènes lipophiles stockés dans les cellules adipeuses du sein.

PARTIE II : PEUT-ON ENVISAGER UNE GROSSESSE APRES UN TRAITEMENT POUR SOIGNER UN CANCER DU SEIN ?

5. Pensez-vous, que le tamoxifène, traitement d'hormonothérapie souvent utilisé chez la femme jeune pour traiter un cancer du sein, altère la fertilité des femmes traitées et compromet une grossesse future ?

Le tamoxifène entraîne une irrégularité dans les cycles menstruels mais la fertilité est conservée. Cependant il diffère la possibilité de grossesse car il est tératogène et sa durée de prescription est de 5 ans.

6. Pensez-vous qu'un délai soit nécessaire entre la fin d'un traitement anticancéreux et le début d'une grossesse ?

Il paraît raisonnable de proposer un délai de 2 à 3 ans pour les femmes ayant eu un cancer du sein de bon pronostic et de 5 ans pour celles ayant eu un cancer du sein de mauvais pronostic.

Cependant, si une grossesse survient après traitement d'un cancer du sein et que le délai de prudence n'a pas été respecté, il n'y a pas lieu de procéder à une interruption de grossesse puisque cette grossesse n'influence pas le pronostic de la maladie.

7. Pensez-vous qu'une femme enceinte qui a subi une chimiothérapie avant sa grossesse expose son enfant à des risques de malformation ?

Une étude prospective n'a pas montré d'augmentation des anomalies chromosomiques chez les enfants de mères traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein. Il n'y a donc aucune indication à réaliser un caryotype fœtal, même si la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie.

8. Pensez-vous qu'une femme qui a subi une chirurgie mammaire peut allaiter son enfant ?

L'allaitement est possible en cas de mastectomie, avec l'autre sein.

En cas de traitement chirurgical conservateur, suivi de radiothérapie externe, le sein traité n'est généralement plus fonctionnel.

En cas de reconstruction mammaire avec chirurgie controlatérale de symétrisation, l'allaitement n'est pas contre-indiqué, mais déconseillé en raison du risque d'altération esthétique.

PARTIE III : COMMENT PRENDRE EN CHARGE UNE FEMME ENCEINTE CHEZ QUI ON DIAGNOSTIQUE UN CANCER DU SEIN AU COURS DE SA GROSSESSE ?

9. Pensez-vous que le diagnostic d'un cancer du sein chez une femme enceinte impose une interruption de la grossesse ?

De nombreux travaux ayant montré que l'interruption de la grossesse ne modifie pas le pronostic, celle-ci n'est actuellement proposée que dans certaines circonstances particulières, liées à l'urgence des traitements, au stade de la grossesse et au choix des parents.

10. Pensez-vous qu'une chimiothérapie peut-être instaurée pendant une grossesse ?

La chimiothérapie peut tout à fait être utilisée après le premier trimestre, lorsque l'organogénèse est complète. Les recommandations des experts sont d'administrer les agents cytotoxiques aux mêmes doses que pour les femmes non enceintes.

Annexe 3 : Détermination du score OMS [55]

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Les Nausées & Vomissements

Induits par la chimiothérapie anticancéreuse

■ Les Vomissements aigus :

□ Classification des Toxicités OMS des vomissements

◆ Toxicité	◆ Grade 0	◆ Grade 1	◆ Grade 2	◆ Grade 3	◆ Grade 4
Nausées / Vomissements	0	Nausées	Vomissements Transitoires	Vomissements Transitoires Traités	Vomissements Incoercibles

▶ Une **évaluation** par grade permet de distinguer 4 niveaux de prise en charge :

□ Niveau 1 : Toxicité de Grade 1 :

- * Peu ou pas de vomissements
- ▶ Traitement : Primperan Vogalene *c ou supo*
Motilium *c ou suspension buvable*

□ Niveau 2 : Toxicité de Grade 2 :

- ▶ Sétron *per os* 1c matin et soir de J1 à J5,
- ▶ Primperan 1 à 3 c par jour ou Vogalène *supo*,
- ▶ Corticoïdes *per os* Cortancyl ou Solupred :
 - J1 60mg
 - J2 40mg
 - J3 20mg

□ Niveau 3 : Toxicité de Grade 3 :

- ▶ Setron *injectable* zophren 1 à 2a par jr
- ▶ Solumedrol : 60 mg J1
40 mg J2
20 mg J3
- ▶ Primperan iv ou im 1 a 2 par jr

□ Niveau 4 : Toxicité de Grade 4 :

- * Intolérance alimentaire
- * Aucun traitement *per os* possible
- ▶ Réhydratation
- ▶ Anti-émétique centraux & Corticoïdes iv
- * Déshydratation risqué d'insuffisance rénale
- * Surveillance clinique & biologique rapproché
- ▶ Protecteurs gastriques iv omeprazole
- ▶ Hospitalisation

Neutropénie

- diminution du taux sanguin des neutrophiles en deçà du seuil de 2×10^9 par litre de sang, soit 2 000 /mm³
- Grades OMS
 - Grade 1 : $1,5 \leq \text{PNN} < 1,9$ G/l
 - Grade 2 : $1 \leq \text{PNN} < 1,5$ G/l
 - Grade 3 : $0,5 \leq \text{PNN} \leq 0,9$ G/l
 - Grade 4 : $< 0,5$ G/l
- Toxicité la plus fréquente des chimiothérapies et potentiellement grave (risque létal)



B - Mucite buccale légère ou modérée = Grades 1 et 2 (OMS)



Grade 1
Erythème
Sensation désagréable (douleur)



Grade 2
Erythème
Ulcères/Aphtes
Douleur
Alimentation solide possible

C - Mucite buccale sévère = Grades 3 et 4 (OMS)



Grade 3
Ulcères/Aphtes
Douleur importante
Seulement alimentation liquide possible



Grade 4
Ulcères/Aphtes
Douleur intolérable
Alimentation per os impossible,
alimentation entérale ou
parentérale obligatoire
Impossibilité de parler

(OMS/WHO 1979) - Photos du Dr Borovski IGR Villejuif

Bibliographie

- [1] <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/11/dp111026.pdf> (*consulté le 7 juillet 2012*)
- [2] <http://www.ceu.ox.ac.uk/research/29/collaborative-group-on-hormonal-factors-inbreast-cancer> (*consulté le 7 juillet 2012*)
- [3] Hannaford PC, Selvaraz S, Elliott AM et coll. Cancer risk among users of oral contraceptives cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study. *BMJ* 2007 ; 335 : 651
- [4] Brohet RM et al: Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:3831-3836
- [5] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/06/26/10976-contraception-orale-cancer-sein-point-2011> (*consulté le 7 juillet 2012*)
- [6] Impact de la prise de progestatifs oraux seuls avant la ménopause sur le risque de cancer du sein. *British Journal of Cancer* 2007 ; 96 : 841-844
- [7] Kelsey JL. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiol Rev* 1979; 1:74–109
- [8] J. Chopier et R. Rouzier. *Imagerie de la Femme* 2009 ; 19, 240—246
- [9] C. Freund et al. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2005 ; 33 : 739–744
- [10] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/07/27/18706-faire-gros-bebes-signe-risque-accru-cancer-sein> (*consulté le 06 août 2012*)
- [11] Botelho F, Clark DA. How might pregnancy immunize against breast cancer. *Am J Reprod Immunol* 1998 ; 39(4):279–83
- [12] Pujol. Vaccine and pregnancy : are you kidding. *Lettre du sénologue* n°48. 2010 ; 16-17
- [13] Yang CP, Weiss NS, Band PR, Gallagher RP, White E, Daling JR. History of lactation and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1993 ; 138 (12) : 1050–6
- [14] Jernstrom H, Johannsson O, Borg A, Do Olsson H. BRCA1 mutations affect the ability to breast-feed? Significantly shorter length of breast-feeding among BRCA1 mutation carriers

compared with their unaffected relatives. Breast 1998 ; 7 : 320–4.

[15] Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer (1). N Engl J Med 1992 ; 327(5):319–28

[16] Ing R, Petrakis NL, Ho JH. Unilateral breast-feeding and breast cancer. Lancet 1977 ; 2 (8029) : 124–7

[17] L.Thiel et al. Breast Health of US Women Religious. The Breast Journal, Volume 14 Nb6 ; 2008 : 581-583

[18] C. Noguès. L'allaitement protège-t-il du cancer du sein ? Lettre du sénologue. 2002 ; 20

[19] La ménopause : un phénomène de société. M Deker, D Serfaty. Ménopause pratique N°2. Sept 2003

[20] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet 1997 ; 350 : 1047-59

[21] The writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 321-33

[22] Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003 ; 362 : 419-27

[23] Afssaps. Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause, 3 décembre 2003. <http://agmed.sante.gouv.fr/> (consulté le 6 août 2012)

[24] Etude épidémiologique des femmes de la MGEN) (Fournier A. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer 2005 ; 114(3):448-54

[25] Rapport de l'Académie de Médecine février 2008

[26] <http://www.cancerdusein.org/> (consulté le 6 août 2012)

[27] G. Werkoff et al. / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 2008 ; 1022–1029

- [28] Kojouharova T, Arnould N, Favreau JJ, Gharbi M, Walther H, Youssef C, et al. Pregnancy after infiltrative breast cancer treatment. Experience of the CHRU of Strasbourg with literature review. *Gynecol Obstet Fertil* 2008 ; 36 : 757—66
- [29] Minton SE, Munster PN. Chemotherapy induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer control* 2002 ; 9 : 466-72
- [30] McCarthy NJ. Care of the breast cancer survivor : increased survival rates present a new set of challenges. *Postgrad Med*. 2004 ; 116 : 39-40
- [31] Stearns V et al. Breast cancer treatment and ovarian failure : risk factors and emerging genetic determinants. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 886-93
- [32] Margulies A-L et al. Grossesse après cancer du sein : mise à jour des connaissances en 2012. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*
- [33] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4628—35
- [34] Chabbert-Buffet et al. Pregnancy after breast cancer : a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol* 2010 ; 19 : 47-55
- [35] Guillet-May F. Que faire devant une stérilité après un cancer du sein antérieurement traité ? In: *Sein, hormones et antihormones*. Sous la direction de Lesur A, Kessler Y et Verhaeghe JL : Da Ta Be ed; 2004 ; 403—10
- [36] Gilbert E et al. Sexuality after breast cancer : a review. *Maturitas* 2010 ; 66 : 397-407
- [37] Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2006
- [38] C. Mathelin, B. Gairard, S. Croce *Imagerie de la Femme* 2009 ; 19 : 247—250
- [39] Helewa M, Levesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002 ; 24 : 164—80
- [40] Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994 ; 73 : 2175—80

- [41] K Morcel et al. Maternité et grossesse après cancer du sein traité. Imagerie de la femme 2011 ; 21 : 12-16
- [42] Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. Womens Health 2009 ; 5 : 243—9
- [43] Anderson JM. Mammary cancers and pregnancy. Br Med J 1979 ; 1 : 1124—7
- [44] J. Chopier et R. Rouzier. Imagerie de la Femme 2009 ; 19 : 240—246
- [45] MC Sanchez Martinez et A. Ruiz Simon. Breast cancer during pregnancy 2010
- [46] Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. Lancet 1998 ; 352 : 1359—60
- [47] Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast Carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006 ; 106 : 237—46
- [48] Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg 2003 ; 91—98 discussion 99
- [49] Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, Theoharopoulos N, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to conceptus resulting from tagential breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 55 : 386—91
- [50] Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. Cancer Treat Rev 2005 ; 31 : 439—47
- [51] Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de Las Heras P, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. Radiographics 2007 ; 27: 101—24
- [52] Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery 2002 ; 131(1) : 108—110
- [53] Giacalone P, Laffargue F, J. Le Sein, 2004, t. 14, n° 2, pp. 153-157
- [54] V. Dabrowiecki, L. Vanlemmens. Cancer du sein et grossesse : prise en charge et place de la sage-femme dans le diagnostic. La Revue Sage-Femme 2010 ; 9 : 264—278

[55] <http://www.antalvite.fr/pdf/SCORE%20OMS.pdf> (*consulté le 6 août 2012*)

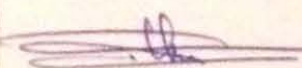
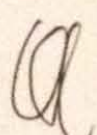


[56] http://www.reseaur2c.fr/medias/upload/File/Professionnels/GuidesMG/R2c_MG_Guide_Nausees_Vomissements_V_7.pdf (*consulté le 6 août 2012*)

[57] http://www.reseouroca.fr/IMG/pdf/Quels_Soins_de_Support_pendant_la_chimio.Dr_Jante.22.10.08.pdf (*consulté le 6 août 2012*)

[58] <http://www.mouthsmadegood.com/frfr/nurseresources/Livret%20Mucite%20Nov%202010.pdf> (*consulté le 6 août 2012*)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 septembre 2012

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Marie-Aline BEGEL</p> <p><u>Sujet</u> : Analyse des différentes interactions possibles entre grossesse et cancer du sein. Etude concernant les connaissances des équipes officinales à ce sujet</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Pierre LABRUDE</p> <p>Directrice : Anne LESUR</p> <p>Juges : Jean-Louis MERLIN, Bernard HIRTZ</p>	<p>Vu,</p> <p align="center">Nancy, le 17 août 2012</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  Le Président du Jury Pr P. LABRUDE </div> <div style="text-align: center;">  Le Directeur de Thèse Dr A. LESUR </div> </div>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le 23.08.2012</p> <p align="center">Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine</p> <div style="text-align: center;">  Francine PAULUS </div>	<p align="center">Vu,</p> <p>Nancy, le 30.08.2012</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine</p> <div style="text-align: center;">  Pierre MUTZENHARDT </div> <p>N° d'enregistrement : 4069.</p>

N° d'identification :

TITRE

«Analyse des différentes interactions possibles entre grossesse et cancer du sein. Etude concernant les connaissances des équipes officinales à ce sujet »

Thèse soutenue le 14 septembre 2012

Par Marie-Aline Bégel

RESUME :

Le cancer du sein concerne aujourd'hui une femme sur huit et peut survenir à n'importe quel moment de sa vie. L'âge de la première grossesse, le nombre de naissances, le choix de l'allaitement, la prise de contraceptifs, de traitement hormonal de la ménopause, sont autant de facteurs qui influent sur le risque de développer un cancer du sein et qui sont sources de nombreuses interrogations.

Le cancer du sein peut également survenir chez une femme jeune, avant une première grossesse, et ainsi compromettre les désirs de maternité de ces femmes touchées par la maladie.

Parfois même, le cancer du sein peut survenir au cours d'une grossesse et pose alors le problème de la prise en charge à la fois oncologique et obstétrique de ces femmes.

Une étude des connaissances des équipes officinales françaises concernant ces sujets de santé publique met en évidence le besoin d'informations de ces professionnels, spécialistes du conseil et du médicament.

MOTS CLES :

- Cancer du sein
- Grossesse
- Allaitement
- Traitement
- Ménopause
- Facteurs de risque

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Anne LESUR	Centre Alexis VAUTRIN (Vandoeuvre les Nancy)	Expérimentale	<input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique	<input checked="" type="checkbox"/>
		Thème	<input type="checkbox"/>

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle