

Cancer du sein : de nouvelles armes pour prévenir et traiter

SOMMAIRE

| | |
|--|-------|
| Dépistage généralisé et traitements personnalisés | p. 2 |
| La révolution des techniques chirurgicales | p. 4 |
| La part des gènes | p. 7 |
| Les réponses à vos questions | p. 10 |
| Témoignage | p. 18 |
| Pour en savoir + | p. 19 |

> Propos recueillis à l'occasion d'un débat grand public organisé par la Fondation Recherche Médicale et France Info dans le cadre des "Rencontres santé". Jeudi 22 janvier 2004, à la Maison de la Radio (Paris). Débat animé par Michel Cymes, chroniqueur médical de France Info et animateur TV sur France 5.

> Document disponible sur le site de la Fondation Recherche Médicale www.frm.org

> Publication : février 2004.

> Crédits photos : Radio France / C. Abramowitz



Avec la participation de :

> **Docteur Marc Espié,**
Responsable du centre des maladies du sein à l'hôpital Saint-Louis, à Paris.

> **Docteur Jean-Rémi Garbay**
Chirurgien – sénologue à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif.

> **Docteur Rosette Lidereau,**
Directeur de l'équipe Inserm E17 "Génétique moléculaire des cancers d'origine épithéliale" au centre René Huguenin, Saint-Cloud.

Michel Cymes – « *Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays occidentaux : plus de 40 000 nouveaux cas par an en France, 11 000 Françaises en meurent chaque année, 1 femme sur 10 est touchée au cours de sa vie. Malgré ces chiffres terribles, on peut dire que 300 000 femmes, en France, « vivent » avec un cancer du sein. Jacques Chirac, président de la République, a fait du cancer une des priorités de son quinquennat. Depuis le 1er janvier dernier, toute la population féminine de 50 à 74 ans va être conviée à passer une mammographie de dépistage gratuite, tous les deux ans, ce qui devrait faire baisser la mortalité de 25 à 30 %.*

Nous allons aborder trois thèmes ce soir. Le docteur Marc Espié est responsable du centre des maladies du sein à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. Concernant la généralisation du dépistage, pourquoi a-t-on choisi ce délai de 2 ans et l'âge de 50 ans ? Augmenter le nombre de femmes dépistées c'est bien, à condition qu'ensuite, on puisse les suivre, qu'il n'y ait pas de délais trop importants, qu'on puisse les traiter rapidement, autrement dit que l'infrastructure du cancer du sein suive.

Nous verrons ensuite en quoi la génétique intervient dans cette pathologie : le docteur Rosette Lidereau est directeur de l'équipe Inserm E 17 "Génétique moléculaire des cancers d'origine épithéliale" au centre René Huguenin, à Saint-Cloud, l'un des centres de référence pour toutes les pathologies qui touchent aux seins.

Avec le docteur Jean-Rémi Garbay, chirurgien sénologue, spécialiste du sein, à l'institut Gustave Roussy à Villejuif, nous allons voir l'évolution de la chirurgie du sein : les Français ont été pionniers et ont commencé à enlever les tumeurs plutôt que les seins chaque fois que cela était possible. »

Dépistage généralisé et traitements personnalisés

Docteur Marc Espié,
Responsable du centre des maladies du sein à
l'hôpital Saint-Louis, à Paris.

.....

> Quelques chiffres

Le cancer du sein est un réel problème de santé publique : on estime actuellement à plus de 40 000 le nombre de nouveaux cas par an en France. C'est important et cela montre une augmentation non négligeable sur ces 20 dernières années : on est passé de 25 000 à



40 000 nouveaux cas par an. Par contre, la mortalité reste à peu près inchangée, environ 11 000 décès par cancer du sein, chaque année. Ces données brutes traduisent très certainement, une augmentation des facteurs de risque du cancer du sein – ils ne

sont pas tous identifiés - mais également, un diagnostic précoce probablement grâce au dépistage. Toutes ces avancées expliquent que la mortalité reste stable alors que le nombre de cas augmente beaucoup.

> Les facteurs de risque

- L'âge : si l'on reprend les données épidémiologiques, le premier risque d'avoir un cancer du sein est de vivre âgé. Plus on vit vieux et plus on a un risque de développer un cancer du sein. L'incidence* du cancer du sein est maximale vers 75-80 ans.

- Pays d'origine : c'est le deuxième facteur de risque. Il y a davantage de risques de développer un cancer du sein dans les pays économiquement développés qu'en Asie par exemple ou dans les pays en voie de développement. À l'intérieur de l'Europe, il y a même un gradient nord - sud et ouest – est. Il y a en effet davantage de cancers du sein au nord et à l'ouest de l'Europe qu'au sud et à l'est. Ces variations géographiques sont très certainement liées au mode de vie.

- Vie génitale : des femmes qui ont leurs premières règles très tôt et une ménopause très tard ont davantage de risques que les femmes qui ont eu leurs premières règles très tard et une ménopause très tôt. On sait également que

le nombre d'enfants influe : plus une femme a d'enfants et plus elle les a jeune, plus elle est censée avoir une protection vis-à-vis du cancer du sein. De même, les allaitements de longue durée ont probablement un effet protecteur.

- Alimentation : il y a peu de certitudes par rapport ce facteur, même si on réfléchit sur quelques pistes.

- Traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause : il a été sur la sellette ces derniers mois. Personnellement, je pense que le traitement de la ménopause peut accélérer la croissance de cancers du sein qui existent déjà, mais il ne les génère pas.

> Le dépistage

En France, plus de 40 000 nouveaux cas de cancers du sein sont dépistés par an. Ce chiffre a conduit à insister sur la nécessité, en termes de santé publique, de mettre en place un dépistage organisé systématique de cette affection. Des études ont été menées dans les pays scandinaves, en Grande-Bretagne, en Hollande, et, en France, dans des départements pilote : il y a une trentaine de départements où ce dépistage existait déjà avant janvier 2004. Ces expériences ont montré que, dans des essais où l'on tirait au sort des femmes dépistées par rapport à des femmes qui ne l'étaient pas, les femmes dépistées avaient une réduction de leur mortalité par cancer du sein de l'ordre d'environ 30 %.

L'ambition de ce programme de dépistage, qui est étendu, actuellement, à l'ensemble des départements en France, est donc d'essayer de réduire cette mortalité par cancer du sein de 20 à 30 %.

Qu'est-ce que cela nécessite ? d'une part, une formation des radiologues et des manipulateurs radio, mais aussi une mise à niveau des appareils de mammographie. Un système de double lecture va également être mis en place : toutes les mammographies vont être analysées par un premier radiologue et, s'il pense qu'elles sont normales, un deuxième radiologue en vérifiera la normalité. Si, par contre, elles sont jugées anormales, le radiologue encouragera, en liaison avec le médecin traitant - généraliste ou gynécologue - une prise en charge par des structures adaptées.

Le rythme de ces mammographies est de 2 ans. Évidemment, tout cela a un coût pour la société,

il faut donc calculer le meilleur intervalle pour être le plus efficace, tout en essayant de dépenser le moins d'argent possible. L'intervalle de 2 ans a été calculé sur l'analyse de ce rapport coût / bénéfique, avec l'idée que le risque de laisser passer des cancers est relativement faible en 2 ans d'intervalle.

Enfin, le succès de cette campagne de dépistage dépend de la participation des personnes concernées, c'est-à-dire des femmes de 50 à 74 ans. Il faut obtenir une participation de plus de 60 à 70 % des femmes pour faire diminuer la mortalité. La mobilisation des femmes est fondamentale : sans elles, le dépistage ne pourra pas marcher !

Il est toujours stressant de penser qu'on va se soumettre à un examen pour trouver éventuellement quelque chose, et le but de ce dépistage, de manière paradoxale, c'est de trouver des cancers et, donc, brutalement, de nous faire basculer dans la maladie. Mais, c'est indispensable pour trouver précocement des cancers qui pourront être traités avec un maximum de chances de guérison. C'est donc un enjeu national fondamental. Ce n'est pas de la prévention - on confond souvent les deux -, cela ne va pas empêcher les cancers d'apparaître. Mais cela va permettre de les diagnostiquer le plus tôt possible. On sait que plus un cancer du sein est diagnostiqué tôt, plus les chances de guérison sont importantes. Donc, il faut insister sur ce dépistage qui est un enjeu de santé publique à l'échelle de la nation, à partir de cette année.

> Les traitements des cancers du sein

M. Cymes - *Associés à la chirurgie et la radiothérapie, on propose de plus en plus fréquemment des traitements « adjuvants complémentaires » : l'hormonothérapie et/ou la chimiothérapie. Pourquoi ?*

Dr J-R. Garbay - Le cancer du sein se développe dans la glande mammaire, mais il y existe un risque pour que les cellules cancéreuses « aillent se promener ailleurs » et, c'est un peu la raison du dépistage. Plus un cancer est diagnostiqué tôt, moins ce risque est important. Le but des traitements médicaux - la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie - est de détruire ces cellules cancéreuses qui pourraient se promener dans l'organisme et d'empêcher, de manière presque préventive, que des métastases n'apparaissent un jour.

La chimiothérapie est un traitement qui continue à faire peur : le mot chimiothérapie renvoie à tous les effets indésirables de ces traitements. On a toujours peur du risque de nausées, de vomissements, de la fatigue induite, de chute des cheveux, des possibilités de chute du taux de globules, etc. Pourtant on a fait des progrès, même si ce n'est pas toujours une partie de plaisir, et on arrive notamment à supprimer de manière très importante les vomissements, même si les nausées restent plus compliquées à contrôler. Par le biais des casques cryo-réfrigérants - c'est-à-dire qui sortent du congélateur - on arrive à éviter, dans un bon nombre de cas, une chute de cheveux trop importante. Des médicaments réduisent éventuellement la chute du taux de globules. De nombreux traitements permettent donc d'améliorer le vécu immédiat de cette chimiothérapie, qui reste redoutée.

Quand un diagnostic de cancer du sein est porté, c'est toujours un coup de tonnerre, tant par l'idée de mort à laquelle renvoie le mot « cancer », que par le fait qu'est atteint un organe symbolique de la féminité. Souvent, on a l'impression que tout s'écroule et que la vie bascule. Nous, les professionnels de santé, sommes donc plus attentifs que par le passé à prendre en charge cette dimension chez les patientes atteintes par cette maladie. C'est tout à fait important.

Le but de l'hormonothérapie est un peu le même que celui de la chimiothérapie : il s'agit aussi d'empêcher la multiplication des cellules cancéreuses. C'est une autre arme thérapeutique qui est valable pour les cancers qu'on appelle hormono-dépendants, des cancers sensibles à des actions hormonales et qu'on va souvent pouvoir traiter en associant hormonothérapie et chimiothérapie.

De nouveaux traitements sont également en voie de développement contre les « facteurs de croissance » : certains cancers ont en effet la propriété de pouvoir sécréter leurs propres facteurs de croissance. Objectif : empêcher ces facteurs d'agir et réduire le risque de diffusion des métastases des cancers du sein.

M. Cymes - *À propos du dépistage, pendant des décennies, les médecins et la presse ont expliqué que le meilleur moyen de ne pas passer à côté d'un cancer du sein était l'autopalpation. Quel est le discours des spécialistes aujourd'hui ?*

Dr M. Espié - Le discours officiel est que l'autopalpation n'est pas très utile. Des études ont été faites partout dans le monde : des femmes ont été « tirées au sort », parmi des femmes qui pratiquaient l'autopalpation et des femmes qui ne la pratiquaient pas, pour voir si l'on obtenait ainsi une réduction de la mortalité par cancer du sein. Ces expériences se sont avérées négatives.

Cependant, quand il y a une tumeur palpable, dans 9 cas sur 10, ce sont les femmes elles-mêmes qui la trouvent, rarement leurs médecins. Et il vaut mieux que les femmes trouvent leur nodule tôt plutôt qu'à une taille trop importante, quand c'est une tumeur palpable. Le problème de l'autopalpation est qu'elle est souvent faite par les femmes qui ne sont pas le plus « à risque » de développer un cancer du sein, c'est-à-dire les femmes entre 30 et 45 ans. Les femmes plus âgées – donc plus à risque - ont certainement une petite réticence à pratiquer cette autopalpation.

Par ailleurs, l'auto-examen des seins n'est pas facile et nécessite un apprentissage. Le généraliste devrait être à même de le faire. Malheureusement, dans les études de médecine, personne n'a jamais appris à palper les seins. Il y a une sous-formation des médecins. C'est un peu en train de changer, mais il reste énormément de travail à faire : par exemple, au Canada, des infirmières ou des auxiliaires de santé apprennent cela aux femmes, mais ce n'est pas dans notre culture.

M. Cymes - *Pourquoi le dépistage à 50 ans, plutôt que 40, ou 45 ?*

Dr M. Espié - Avant 50 ans, le sein est souvent plus difficile à analyser, plus dense au niveau de la mammographie. Dans les études menées, de par le monde, il n'y a pas de certitude sur l'efficacité, en termes de réduction de mortalité, de la mammographie seule entre 40 et 50 ans, alors qu'au-delà de cinquante ans, il n'y a plus de discussion. C'est aussi une question de rapport coût / efficacité. « 50 ans » est une barrière artificielle, mais il faut en mettre une.

La révolution des techniques chirurgicales

Docteur Jean-Rémi Garbay
Chirurgien – sénologue à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif.



La révolution des années 1975 a consisté à démontrer que, pour des tumeurs de taille limitée, on pouvait garder le sein avec exactement les mêmes chances de guérison. Le risque de rechute dans le sein que l'on conserve existe, mais finalement, les taux

de guérison sont les mêmes. Cela a été une étape majeure dans l'amélioration des traitements.

> La technique du ganglion sentinelle

Une autre révolution est en train de se faire actuellement, elle concerne les ganglions situés à l'aisselle. Ces ganglions sont un peu comme une grappe de raisin, on en a 20 à 30. On a démontré que, quand on a une tumeur cancéreuse dans le sein, elle va se disséminer d'abord vers un premier ganglion dans ce groupe, ganglion qu'on appelle le ganglion sentinelle. C'est uniquement à travers ce ganglion que les cellules cancéreuses sont susceptibles d'atteindre les autres ganglions de la chaîne. Pour un cancer du sein, il y a une autre façon de se disséminer : c'est de passer directement dans la circulation sanguine veineuse. À ce moment-là, les cellules cancéreuses peuvent partir dans tout l'organisme. Mais, pour la voie lymphatique, on a validé ce concept : l'atteinte des ganglions est mécanique, de proche en proche, et un ou deux premiers ganglions servent de filtre. Ensuite, éventuellement, les autres peuvent être atteints à travers eux.

Techniquement, pour trouver le ganglion sentinelle, on utilise des « traceurs » : ce sont des produits qui sont très avides du système lymphatique. On les injecte autour de l'endroit où était la tumeur et ils vont tracer le circuit naturel de drainage de ces cellules cancéreuses potentielles et indiquer à quel endroit, dans la chaîne ganglionnaire, se situe ce premier ce ganglion sentinelle. Le traceur ne prédit pas l'état de ce ganglion. C'est une analyse ultérieure des tissus qui le composent qui dira si

ce ganglion est sain ou s'il est envahi. S'il est envahi, il faudra compléter le curage et enlever les autres ganglions. S'il est sain, le risque d'atteinte d'un autre ganglion est très faible, inférieur à 5 %. Il est alors inutile d'enlever les autres ganglions.

Cette technique est une véritable révolution parce qu'elle permet, pour de petites tumeurs a priori sans atteinte dans les ganglions, de préserver au maximum la chaîne ganglionnaire. Il y a donc un bénéfice considérable au niveau de la qualité de vie, parce qu'un curage classique peut laisser un certain nombre de séquelles. On estime ainsi qu'un curage classique laisse, dans 40 à 50 % des cas, de petites séquelles mineures mais qui peuvent complètement changer une vie. Par exemple, une femme de ménage de 55 ans qui a un curage entraînant une raideur, des douleurs chroniques au bras, ne pourra plus faire son métier. Imaginez, à 55 ans, la difficulté d'un reclassement professionnel pour une femme de ménage !

Les séquelles importantes sont beaucoup plus rares, de 8 à 10% des cas. Il s'agit de fortes raideurs de l'épaule et du bras, et de lymphoedème. C'est un problème pour les curages classiques, alors que la technique du ganglion sentinelle donne pratiquement 0 % de risque de séquelles.

Cette technique n'est pas encore validée aujourd'hui. Elle est en cours d'évaluation à l'Institut Gustave Roussy, comme dans un certain nombre d'autres équipes. Aux États-Unis, elle est actuellement en train d'être reconnue comme un traitement standard alternatif pour de petites tumeurs mais, en médecine, on est très prudent : la seule façon de valider de manière formelle cette technique, est de faire une étude comparative où l'on va traiter la moitié des femmes par un curage classique, l'autre moitié avec cette technique. On verra au bout d'un certain temps si les taux de guérison et si les taux de récurrence, au niveau des ganglions de l'aisselle, donnent ou non l'avantage à cette nouvelle technique. Ces études sont en cours. On espère avoir des résultats dans à peu près 2 ou 3 ans. Tant que l'on n'a pas ces résultats, cette technique n'est pas considérée comme un standard et ne peut pas être diffusée partout. Par contre, dans un certain nombre de structures expertes, elle commence à être utilisée en routine.

Comme le soulignait le Dr Marc Espié, cette notion de qualité de vie, de prise en charge de l'aspect humain de la maladie, est une chose à laquelle on est de plus en plus sensible et attentif. On a développé, depuis une dizaine d'années, des échelles pour évaluer l'impact de la maladie et de sa prise en charge sur la qualité de vie. Ces outils ont leurs limites, mais ils ont le mérite d'exister : il y a dix ans, on n'en avait pas. Ils sont utilisés systématiquement pour évaluer les différents traitements : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicaux. C'est là aussi une grande évolution. Il faut noter également que les associations de patients, les groupes de femmes ont été un élément moteur important pour faire bouger le corps médical et le rendre plus attentif à ces éléments.

Depuis une dizaine d'années, les chiffres montrent une légère amélioration des taux de guérison du cancer du sein dans les pays occidentaux et, notamment, en France. On espère, bien sûr, que cette tendance va se confirmer. Elle est due au dépistage qui permet clairement une avance du diagnostic et améliore le pronostic.

Des débats grand public tels que ceux organisés par la Fondation Recherche Médicale sont donc très importants. Il faut convaincre les femmes de se faire dépister. En effet, lorsqu'on lance une campagne de dépistage, suite à une première convocation, on n'a en général que 20 à 25 % de taux de réponse. Cela signifie que 3/4 des femmes qui reçoivent la convocation pour cet acte gratuit ne s'y rendent pas. Ce taux de participation est trop faible : ce n'est pas de cette manière qu'on aura des réponses au niveau de la santé d'une population, d'une région ou d'une ville.

> La radiothérapie...

Les techniques de radiothérapie ont évolué pour mieux cibler le volume de la tumeur. On diminue ainsi les séquelles et les conséquences tardives de ces traitements. Malheureusement, on voit encore aujourd'hui, les séquelles chez des femmes traitées, il y a 20 ou 25 ans. On les a guéries, puisqu'elles sont encore là, mais, parfois, au prix de séquelles lourdes, induites notamment par la radiothérapie.

Grâce aux progrès de l'imagerie médicale, on intègre désormais l'image du sein, acquise par scanner ou par résonance magnétique (IRM), dans la machine qui fait la radiothérapie : elle peut intégrer ces images et va aider à mieux

définir le volume cible, c'est-à-dire le volume dans lequel on va faire diffuser les rayons. Ainsi, on commence à faire des radiothérapies partielles du sein, où l'on irradie seulement la zone où l'on a retiré la tumeur et non plus l'ensemble du sein. C'est encore du domaine de la recherche, on ne sait pas du tout si cela donnera des résultats satisfaisants à l'avenir, mais les choses « bougent » dans ce domaine.

> ... et la chirurgie

Enfin, des études assez récentes ont montré que l'association de la radiothérapie à la chirurgie, dans des cas de cancers du sein un peu avancés, de tumeurs assez grosses avec plusieurs ganglions atteints, augmente les probabilités de survie.

M. Cymes - Une fois qu'on a opéré et qu'on a enlevé un sein, que peut-on proposer à ces femmes, sur le plan esthétique, en termes de reconstruction et de prothèses ? Si l'on se fait poser une prothèse, est-ce que cela pose un problème notamment pour la surveillance éventuelle de la maladie ?

Dr J-R. Garbay - Quand on fait un traitement conservateur, on enlève la tumeur mais on garde le sein. On intègre donc déjà, dans ce geste, une notion de chirurgie esthétique plus ou moins complexe, de façon à remodeler le sein et à lui redonner la forme la plus belle possible. Cela dépend du volume du sein, du volume de la tumeur et de nombreux critères. On n'arrive pas toujours à obtenir les résultats que l'on souhaite, mais on fait un effort très net dans ce domaine.

La reconstruction, après ablation du sein, peut se faire, soit lors de l'ablation (reconstruction immédiate), soit plus tard (reconstruction secondaire). Les indications sont vraiment discutées au cas par cas, cela dépend beaucoup des situations. Le message que l'on peut donner est que faire une reconstruction, qu'elle soit immédiate ou secondaire, n'augmente absolument pas le risque de rechute de la maladie. Cela a été clairement établi par de multiples études et certaines études tendent même à montrer que les femmes reconstruites ont une meilleure survie, à stade égal, que celles qui n'en ont pas. C'est sans doute lié à d'autres facteurs, psychologiques ou autres - peut-être que cela sélectionne une population, je ne sais pas -, en tout cas, ce n'est pas moins bon, loin de là. La

surveillance peut se faire aussi bien qu'en l'absence de reconstruction.

Les techniques de reconstruction sont plus ou moins lourdes. Les prothèses en gel de silicone sont maintenant très sûres et donnent en général des résultats beaucoup plus jolis que les prothèses qu'on remplit avec du sérum physiologique. On a donc tendance à les utiliser davantage. Il n'y a pas de nécessité à changer systématiquement une prothèse au bout d'un temps donné, mais il est vrai qu'il y a un phénomène de vieillissement de ces prothèses et des tissus qui l'entourent. Ainsi, un certain nombre d'entre elles auront à être changées au bout de 5 ou 10 ans. Cela dépend de chaque personne.

Il existe une autre technique : la technique des lambeaux. Schématiquement, il y a deux principaux lambeaux : dorsaux ou ventraux. On prélève un lambeau de grand dorsal avec plus ou moins de peau et on le greffe sur le sein. On peut faire la même chose avec le lambeau abdominal.

Les risques sont différents selon les interventions. Quand on fait une reconstruction immédiate, il faut faire un geste suffisamment sûr pour éviter le plus possible les complications, de façon à pouvoir enchaîner ensuite les autres traitements qui doivent être faits. Schématiquement, quand il n'y a pas d'autre complication, on peut faire rapidement de la chimiothérapie aux doses habituelles et cela se passe tout à fait normalement et sans problème. Par contre la radiothérapie va en permanence altérer le résultat esthétique d'une reconstruction. Il faut le savoir, peser les avantages et les inconvénients, et réfléchir à la nécessité éventuelle de faire une radiothérapie avant de faire une reconstruction immédiate. Si tel est le cas, peut-être est-il préférable d'attendre la fin du traitement par rayons et de faire la reconstruction plus tard.

Dernier point, on a fait des études psychologiques sur l'acceptation et le degré de satisfaction des patientes. On s'aperçoit de choses étonnantes : parfois, le chirurgien est très satisfait et la patiente ne l'est pas vraiment et, inversement, dans certaines situations où le chirurgien trouve que ce n'est pas très joli, la patiente est ravie de son résultat. Évidemment, l'objectif est le degré de satisfaction de la patiente et non celui du chirurgien. On est donc en train de travailler sur ce point, d'essayer de mieux comprendre ce qui peut se passer. On a

compris que, quand on fait une reconstruction immédiate, on masque le phénomène d'amputation du sein. La patiente part au bloc opératoire avec son sein et elle revient avec une reconstruction. Elle va donc comparer la reconstruction avec ce qu'elle vient de perdre : c'est forcément moins bien, moins joli, c'est insensible, la consistance n'est pas la même, etc., et elle aura instinctivement une certaine déception vis à vis de cette reconstruction immédiate. Une femme qui, malheureusement, ne peut pas avoir ou n'a pas eu de reconstruction immédiate, va devoir vivre pendant un an, un an et demi, avec un côté « tout plat » : c'est sans doute beaucoup plus difficile à accepter, mais, d'un autre côté, elle a bien réalisé ce qui lui était arrivé. Quand on lui fait une reconstruction, le plus souvent, c'est tellement mieux que ce qu'elle avait avant, qu'elle a une acceptation et une tolérance par rapport à certaines imperfections, qui vont être bien meilleures. Finalement, c'est elle qui va vivre avec cela, tous les jours qui lui restent à vivre, bien évidemment il vaut mieux vivre en étant content de sa reconstruction que mécontent. Cela ne signifie pas qu'il faut éviter de faire des reconstructions immédiates. Mais il faut passer du temps à expliquer aux patientes les bénéfices et les inconvénients. En situation de reconstruction immédiate, où l'on est pressé par le fait de devoir enlever la tumeur sans trop attendre, on est un peu en situation de bousculade. En situation de reconstruction secondaire, on a plus de temps pour revoir la patiente plusieurs fois et l'aider à mûrir sa réflexion, à mûrir sa demande avec son conjoint, avec son entourage. C'est un élément important dans la discussion.

La part des gènes

Docteur Rosette Lidereau,
Directeur de l'équipe Inserm E17 "Génétique
moléculaire des cancers d'origine épithéliale" au
centre René Huguenin, Saint-Cloud.

.....



Le cancer est en général une maladie des gènes ; des gènes actifs dans les cellules de la tumeur mais aussi des gènes actifs ailleurs dans l'organisme qui vont favoriser le développement de tumeurs. Les études

de biologie moléculaire des 20 dernières années et les travaux de recherche ont permis de voir que des gènes étaient altérés dans les cellules tumorales. Plus récemment, ces études ont permis de rechercher des gènes de susceptibilité au cancer, puisqu'il a été décrit depuis déjà plus d'un siècle des prédispositions familiales aux cancers du sein et de l'ovaire.

Deux gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l'ovaire ont été découverts et localisés en 1994 et 1995 : BRCA1 et BRCA2 (*Breast cancer 1 et 2*). On cherche aujourd'hui à savoir s'il en existe d'autres. On n'est pas encore certain mais on sait qu'il existe des familles où il existe vraiment une prédisposition aux cancers à caractère héréditaire et chez lesquelles la présence de gènes altérés n'a pas encore été identifiée.

Depuis la découverte de BRCA1 et BRCA2, il y a 10 ans, on est passé à l'utilisation de ces gènes pour le dépistage et le diagnostic. Or, dix ans, c'est très court. On ne connaît pas encore vraiment la fonction de ces gènes. Ce qu'on sait, c'est qu'ils interviennent dans la réparation des cassures d'ADN : si l'ADN de nos cellules est cassé par des radiations ou d'autres événements, ces gènes, normalement, sont capables de réparer ces cassures. Le fait qu'ils soient mutés les rend non fonctionnels. De nombreux travaux de recherche se développent dans le monde pour connaître la fonction précise de ces gènes intervenant dans la réparation de l'ADN.

On sait maintenant qu'environ 50 % des cancers du sein apparaissent dans un contexte familial. Sur ces 50 %, la moitié sont liés à une mutation d'un gène BRCA1 ou BRCA2 et il reste encore une moitié des familles, pour lesquelles on n'a

pas d'explication. Peut-être n'avons-nous pas été capables de détecter les mutations de ces gènes, parce que les techniques ne sont pas encore suffisamment sensibles.

On essaie également d'étudier les familles pour lesquelles on n'a pas mis en évidence de mutation, pour voir si d'autres approches techniques permettraient d'identifier d'autres gènes en cause.

Cependant, la connaissance des gènes BRCA1 et BRCA2 a permis de passer rapidement à leur utilisation en diagnostic. Ainsi, il a été rapidement mis en place des consultations d'oncogénétique sur une dizaine d'années. Ces consultations permettent de confirmer ou d'infirmier un diagnostic de maladie génétique chez des patients qui ont la maladie : la maladie existe, il y a une agrégation familiale, y a-t-il un gène ?

Il est important de savoir que le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire est multiplié par 10 à partir du moment où l'on a une mutation de l'un des deux gènes (BRCA1 et BRCA2).

La découverte de l'un de ces deux gènes mutés chez une malade permettra à d'autres membres de la famille, non malades, de faire un test pour savoir si elle ou non, porteuse de cette même mutation. Si c'est le cas, ces femmes pourront se voir proposer un suivi médical adapté, de manière à déceler au plus tôt l'apparition d'éventuelles tumeurs et de les traiter en conséquence.

M. Cymes - *Si je ne suis pas malade, mais que des membres de ma famille sont touchés et que je veux savoir si je suis porteur du gène, ou bien si j'ai un cancer du sein et que je veux savoir s'il est familial et risque de poser des problèmes, notamment à mes enfants : que faites-vous, où cherchez-vous ce gène ?*

Dr R. Lidereau - C'est une recherche qui est très encadrée depuis l'année 2000, où il y a eu le vote des lois de bioéthique. Ces analyses ne peuvent être pratiquées que dans des laboratoires autorisés, avec des praticiens agréés. Les consultations sont aussi très encadrées : elles sont déclarées et autorisées. C'est un environnement un peu particulier, puisqu'il s'agit de rechercher les caractéristiques génétiques de personnes. Le gouvernement précédent avait mis en place ces autorisations et avait pris en compte cette demande de la population.

Un pas de plus a été franchi cette année puisque le ministère de la Santé a financé une vingtaine de laboratoires en France pour réaliser les analyses concernant toutes les agrégations familiales de cancers (pas seulement les cancers du sein), dans le cas où l'on connaît les gènes.

M. Cymes - *Combien y a-t-il de cancers, en dehors du cancer du sein, dont on connaît le ou les gènes impliqués dans les formes familiales de la maladie ?*

Dr R. Lidereau - Il en existe une quinzaine aujourd'hui. Par exemple, on connaît 6 gènes impliqués dans le cancer du côlon. Parmi les cancers les plus fréquents, il y a donc le cancer du côlon, mais aussi le cancer de la thyroïde, le cancer du rein...

La consultation d'oncogénétique permet de dresser l'arbre généalogique, de vérifier l'histoire familiale, pour voir si, effectivement, il est possible qu'il y ait un gène de susceptibilité. Les cancers du sein sont fréquents, donc ils peuvent très bien être des cancers sporadiques, et non des cancers familiaux. Si le risque familial est établi, la patiente peut prendre la décision de faire cette analyse de gènes, en général, au moment d'une deuxième consultation. Il y a ensuite deux prélèvements sanguins à effectuer et un consentement à signer. L'analyse peut alors être faite. Il faut savoir que, depuis 5 ans, on essaye de « bricoler » ces analyses dans les laboratoires, avec peu de moyens. Le fait que certains laboratoires aient été financés par l'Etat permet de passer d'un niveau recherche à un niveau diagnostic, ce qui change complètement « la donne ». Au centre Huguenaud de Saint-Cloud par exemple, qui a l'agrément et les autorisations, on avait un retard de 5 ans. C'est-à-dire que des personnes étaient venues en consultation mais le retard était tel qu'on était incapables de faire ces analyses, qui demandent plusieurs mois. De plus, elles ne sont pas sensibles à 100 %. Ainsi, lorsqu'on a un résultat positif, on est sûr que la mutation est là, mais lorsqu'on n'a rien trouvé, on se demande si la technique était suffisamment sensible ou si l'on n'est pas passé à côté.

M. Cymes - *Que signifie "plusieurs mois" ? Lorsqu'une personne a donné son consentement et fait la prise de sang, après combien de temps sait-elle si elle est porteuse du gène ?*

Dr R. Lidereau - Jusqu'à maintenant, cela demandait peut-être 2 ans, 3 ans, 4 ans, 5 ans, parce qu'on n'était pas structurés pour faire ces analyses. Depuis le début de l'année, les choses ont changé. L'idée est de rendre une analyse dans les trois mois qui suivent l'acceptation de l'analyse et la prise de sang. Mais il y a tout « l'arriéré », toutes les personnes qui ont consulté avant et qui vont être analysées dans les deux années qui viennent. On espère, d'ici deux ans, avoir réalisé toutes les analyses qui attendent depuis longtemps.

Il y a une autre application de la génétique, qui est la génétique somatique. La tumeur est constituée de cellules qui portent des anomalies génétiques. Les techniques évoluent beaucoup et ces anomalies génétiques étaient, jusqu'à un passé récent, analysées au niveau d'un ou deux gènes. Ces tumeurs sont désormais analysées au niveau de l'ensemble des gènes de la cellule tumorale. De nouvelles techniques telles que les puces à ADN devraient permettre, dans un avenir proche, de décrire un certain nombre d'anomalies moléculaires présentes dans chaque tumeur, puisque toutes les tumeurs sont différentes les unes des autres. A partir du moment où l'on aura décrit les anomalies présentes dans ces tumeurs et les gènes qui fonctionnent mal, on pourra imaginer des retombées au niveau du dépistage, du diagnostic et du traitement. Il s'agit d'utiliser les médicaments de façon plus ciblée en fonction du profil de la tumeur et de mettre ainsi en place des traitements adaptés. C'est l'avenir et c'est, pour l'instant, du domaine de la recherche, mais les retombées commencent à arriver : de nouvelles molécules, issues de ces recherches, visent, par exemple, à inhiber un gène qui fonctionne anormalement.

Les réponses à vos questions

1> Les facteurs de risque

« À quoi est due cette hausse du nombre de cancers ? Quels sont les facteurs de risque ? L'utilisation du déodorant en est-il un ? Y a-t-il des moyens de se préserver par notre comportement, d'un cancer du sein ? »

Dr M. Espié - Pour le déodorant, je n'ai jamais rien lu sur le sujet !

Quant à l'augmentation du risque, on n'a pas de certitude. On diagnostique beaucoup plus de cancers du sein par le fait qu'on les recherche plus. D'autre part, il y en a plus parce qu'on vit plus âgé. Comme l'espérance de vie de la population en France augmente, il y a forcément plus de cancers du sein.

Mais il y a aussi très certainement des facteurs environnementaux, au sens large du terme, qui entrent en ligne de compte : par exemple, le fait de passer de familles de six à huit enfants à des familles de un ou deux enfants, le fait de ne pas les allaiter, etc., ces différences entre les pays économiquement développés et les pays en voie de développement pourraient participer de ces phénomènes-là. Il y a tout ce qui est environnemental au sens alimentation, pesticides, xéno-œstrogènes*, etc. Dans l'alimentation, il y a de plus en plus de pesticides. Notre environnement est de plus en plus chimique. Cela explique sans doute en partie les différences d'incidences des cancers entre les différents pays.

« Quelle est le poids des facteurs hormonaux, et par voie de conséquence, comment influe l'intensité de la vie sexuelle ? »

Dr J-R. Garbay - Concernant, les facteurs hormonaux, on sait qu'une grossesse menée à terme avant l'âge de 25 ans est un élément de protection.

Dr M. Espié - Certains cancers du sein sont hormonaux, d'autres ne le sont pas du tout. Tout le problème, c'est que c'est une maladie multifactorielle, il n'y a donc pas une seule cause mais de multiples causes, qui vont entrer en conjonction, à un moment donné, et vont permettre le développement de cette maladie. Il y a une grande hétérogénéité dans les cancers du sein. C'est tout ce qui fait la difficulté

d'adaptation tant au diagnostic qu'aux traitements. Pour les cancers du sein, il y a eu quelques publications sur la vie sexuelle, mais je crois qu'il est très difficile d'avoir des certitudes et qu'on entre dans la subjectivité de chacun.

« La pilule augmente-t-elle le risque de cancer du sein ? Ce risque est-il fonction de la durée de la prise au cours de la vie ? »

Dr Marc Espié - La pilule n'augmente pas le risque de cancer du sein. Il y a cependant des points d'interrogation notamment concernant les femmes qui ont pris la pilule dès l'adolescence, vers 12, 13 ans, et qui ont poursuivi cette pilule pendant de nombreuses années avant une première grossesse. On a peut-être là une petite augmentation du risque de cancer du sein survenant avant 45 ans. La deuxième interrogation concerne les patientes pour lesquelles il y a une notion de mutation de type chromosomique, de type BRCA1, BRCA2, qui expose donc davantage au risque de cancer du sein.

« À propos du traitement hormonal substitutif de la ménopause, au vu des articles, parfois très alarmistes, de la Presse, les femmes, aujourd'hui, posent la question à leur gynécologue : qu'est-ce que je fais ? »

Dr Marc Espié - On ne peut pas répondre collectivement, mais au cas par cas : le traitement hormonal peut, dans certains cas, accélérer la croissance de cellules cancéreuses qui existent déjà ; certains cancers du sein peuvent donc aller un peu plus vite et, au lieu de les diagnostiquer par exemple à 60 ans, on va les diagnostiquer à 58 ans. Mais ils seraient apparus de toute façon ! Est-ce que cela aggrave les cancers ? Jusqu'à présent, quasiment toutes les études montraient que les cancers du sein diagnostiqués sous traitement hormonal substitutif étaient de meilleur pronostic, diagnostiqués plus petits, avec des facteurs moins agressifs, probablement parce qu'il y avait aussi une surveillance plus importante des femmes traitées par rapport aux femmes non traitées. Les deux dernières études (WHI et HERS II) dont la presse s'est fait écho ne vont pas dans ce sens-là, mais je crois qu'elles sont sujettes à caution. Il y a discussion : on ne peut pas gommer 30 ans de discussions médicales pour deux nouvelles études.

Dr J-R. Garbay - Il faut sûrement beaucoup mieux peser les indications et ne proposer ce traitement qu'à des femmes qui en ont vraiment besoin. Il faut aussi qu'elles soient informées que, potentiellement, il y a sans doute une légère augmentation du risque. Il faut éviter de donner ce traitement à des femmes qui ont déjà d'autres risques, notamment familiaux. On a tout de même, maintenant, des traitements alternatifs sans hormones contre les bouffées de chaleur, l'ostéoporose... Si l'on décide de prescrire un THS, il faut sans doute le donner sur une dizaine d'années : cela donne déjà un très bon bénéfice, notamment au niveau osseux. Au-delà, la balance bénéfice-risque est plutôt du mauvais côté. Il vaut mieux s'arrêter.

Dr M. Espié - Cependant, il n'y a pas d'alternative au traitement hormonal substitutif pour le contrôle des bouffées de chaleur, pour la sexualité, dans bon nombre de cas, et pour l'ostéoporose, en termes de prévention. Dans l'étude américaine, les femmes avaient, en moyenne, 67 ans, beaucoup plus que la moyenne de la population française traitée, et elles avaient des profils de risque très mauvais, notamment cardiovasculaire : il y avait beaucoup de femmes obèses, hypertendues, auxquelles on n'aurait jamais proposé ce genre de traitement en France. On ne peut pas extrapoler les données d'une étude faite sur une population donnée à la planète entière. Médicalement, ce n'est pas raisonnable.

« Les femmes « à risque » ayant des antécédents familiaux ou ayant eu leurs premières règles très tôt et leur ménopause très tard, autrement dit, celles qui avaient eu une vie hormonale très longue, ne devraient donc pas, aujourd'hui, prendre de THS ? »

Dr M. Espié - Non. 75 % des femmes qui développent un cancer du sein n'ont aucun facteur de risque connu. Les facteurs de risque importants sont l'âge, le pays de naissance, les antécédents familiaux. Les autres sont des facteurs de risques de moindre importance, mais quand ils s'ajoutent les uns aux autres, ils peuvent devenir conséquents. Si l'on considère, par exemple, le facteur « premières règles précoces et ménopause tardive », c'est un risque relatif de 1,5 à 2 de multiplication du risque de cancer du sein. Pour le tabac et le cancer du poumon, le risque relatif sera multiplié par 10 à 30 ! Vous voyez donc l'importance du risque avec le traitement hormonal : on est au

même niveau qu'une ménopause tardive, c'est-à-dire un risque relatif à 1,5 à peu près, pas un risque relatif multiplié par 10 à 30 comme « tabac et poumon ».

2> Le dépistage

« En cas d'antécédents familiaux, à quel âge faut-il commencer à se faire dépister et avec quelle fréquence ? »

Dr M. Espié - On a défini comme « familles à risque de cancer du sein », les familles qui ont trois antécédents familiaux de cancer du sein, ou deux, dont un survenu à un âge jeune et/ou bilatéral. C'est la définition donnée aux cancers du sein familiaux. Dans ces cas, on débute la mammographie entre 30 et 35 ans, et il faut effectuer une mammographie et une échographie annuelles et un examen clinique tous les six mois. Autrement, il faut débiter la mammographie 5 ans avant l'âge de survenue du plus jeune cancer du sein dans la famille. Donc, s'il y a eu un cancer du sein survenu à 35 ans dans votre famille et qu'il y a de nombreux autres cas, il faut faire une mammographie à 30 ans et la refaire accompagnée d'une échographie chaque année et d'un examen clinique tous les six mois.

Dr R. Lidereau - En ce moment, on évalue l'IRM chez des personnes qui appartiennent à des familles qui sont mutées pour l'un des gènes de susceptibilité au cancer du sein et de l'ovaire. Cette étude commencée l'année dernière n'a pas fourni encore de résultats.

« Y a-t-il d'autres domaines de recherche, pour le dépistage, que la mammographie ? Avoir les seins « bombardés » de rayons tous les deux ans n'est pas très agréable comme idée. »

Dr M. Espié - Avant de subir un effet toxique il faut avoir effectué une cinquantaine de mammographies. Personne ne nie une certaine toxicité des radiations ionisantes. Peut-être qu'un jour d'autres outils seront plus performants que la mammographie. L'IRM, par exemple, est en cours d'étude dans les « familles à risque de cancer du sein ». Actuellement, la mammographie est le meilleur examen, car l'échographie dépend complètement de la personne qui le fait. Si vous

avez un excellent échographiste, vous pouvez avoir confiance dans le résultat, mais si votre échographiste n'est pas parfaitement formé à la pratique de l'échographie mammaire, le résultat est tout à fait aléatoire. Par ailleurs, pour les personnes plus âgées, l'échographie est beaucoup moins performante que la mammographie.

À propos du dépistage, pourquoi n'associe-t-on pas obligatoirement mammographie et échographie ? Les gynécologues incitent à aller voir un cabinet qui pratique cette double opération plutôt que la mammographie seule.

Dr Marc Espié - On a démontré, chez les femmes de 50 à 75 ans, que la mammographie était un outil parfaitement performant pour réduire la mortalité du cancer du sein, alors que ce n'est pas le cas pour l'échographie. Il y a des cancers qui ne sont pas visibles en mammographie, mais que nous pouvons trouver en échographie, surtout chez les femmes jeunes non ménopausées. Mais l'échographie, prend un certain temps, nécessite des médecins expérimentés. En outre, une échographie ne peut pas être relue. Les clichés dépendent du moment où l'échographiste a pris ses clichés. Il appuie sur le bouton quand il en a envie. Il est donc impossible de l'utiliser comme pratique de dépistage de masse, organisée à l'échelle du pays. Un dépistage organisé systématique demande un outil performant, acceptable par l'ensemble de la population et dont les résultats sont reproductibles. L'échographie est un outil performant en diagnostic individuel. Elle peut se faire sur prescription de votre médecin qui, parce qu'il vous a examinée, pense que, pour vous, c'est le meilleur des examens. C'est une situation différente de celle du dépistage organisé où l'on aura une mammographie d'excellente qualité : "Il faut faire une échographie" si nécessaire, mais pas de manière systématique.

3> Les traitements et effets secondaires

« Dans quel cas utilise-t-on la curiethérapie et y a-t-il des effets secondaires ? »

Dr J-R. Garbay - La curiethérapie est une façon de délivrer des rayons localement : on met de petits fils radioactifs dans la zone du sein où on a enlevé la tumeur. Aujourd'hui, quand on fait

des rayons sur un sein qu'on a conservé, très souvent, on envoie une dose globale sur l'ensemble du sein et un supplément de dose juste à l'endroit où était présente la tumeur avant l'intervention. Ce complément de dose se fait généralement par l'appareil de radiothérapie externe, qui est beaucoup plus sophistiqué que les anciens appareils au cobalt. Il peut aussi se faire avec ces fils de curiethérapie, il n'y a pas de grosse différence. La curiethérapie peut servir pour faire de la radiothérapie partielle, par exemple, mais dans un cadre d'études de recherche.

Dr M. Espié - Dans la majorité des centres de traitements du cancer, on ne fait pas de curiethérapie. À l'hôpital Saint-Louis (Paris), on continue à la pratiquer et on est assez partisan de cette technique, pour deux raisons : la curiethérapie permet de délivrer une dose d'irradiation en un jour au lieu des quinze jours que va nécessiter le surdosage en radiothérapie. Donc cela réduit le temps d'irradiation et on espère ainsi réduire les séquelles de la radiothérapie sur la peau et, ainsi, avoir un meilleur résultat esthétique.

« Au sujet de l'IRM et du numérique, est-ce que cela évitera les rayons ou est-ce que ce sera un complément ? »

Dr J-R. Garbay - La mammographie numérique marche toujours avec des rayons. Simplement, la plaque qui réceptionne les rayons n'est pas une plaque classique avec un gel argentique. Comme pour un appareil photo numérique, elle permet une analyse numérique d'image. Jusqu'à il y a seulement quelques années, ce n'était pas encore assez au point pour les mammographies. On peut faire le parallèle avec les appareils photo : la qualité de définition de l'image n'était pas assez bonne au début. Maintenant, on arrive à faire des mammographies numériques de très bonne qualité. On peut espérer qu'à l'avenir, si cela se généralise, les doses de rayons reçues lors des mammographies seront diminuées grâce à ce système de mammographie numérique. Mais c'est en cours d'évaluation, de consolidation et ce n'est donc pas encore généralisé.

« Y a-t-il un traitement plus spécifique du cancer du sein lorsqu'il y a des métastases ? L'hormonothérapie peut-elle être une solution dans ce cas ? »

Dr J-R. Garbay - L'hormonothérapie fait partie du traitement des métastases.

Le médicament qui était le plus couramment utilisé jusqu'à présent était le tamoxifène. Le nom commercial le plus connu en est le nolvadex®. Son but est d'empêcher l'action des oestrogènes au niveau des récepteurs hormonaux de la tumeur, qui, sans cela, stimulent la prolifération tumorale. D'autres hormonothérapies ont été mises au point : ce sont les inhibiteurs de l'aromatase. L'aromatase est une enzyme qui permet la conversion des androgènes en oestrogènes, au niveau du tissu graisseux et au niveau de la tumeur. Les androgènes sont des hormones qui sont aussi sécrétées, chez les femmes, par les ovaires et par les glandes surrénales. Les inhibiteurs de l'aromatase empêchent l'action de cette enzyme et vont donc empêcher la production des oestrogènes. Il y a différents médicaments qui sont commercialisés actuellement : Fémar® , Arimidex®, Aromazin®.

« Y a-t-il des effets secondaires ? »

Dr J-R. Garbay - Il y a toujours des effets secondaires, même s'ils sont relativement modérés. Le tamoxifène entraîne, par exemple, des bouffées de chaleur parfois très invalidantes, avec des sueurs importantes. Il peut également entraîner des pertes blanches. Exceptionnellement, il peut majorer le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire et peut augmenter également le risque de cancer de l'endomètre. C'est un risque très faible, mais qui existe. Ce sont les principaux effets indésirables.

Les femmes disent souvent qu'elles prennent du poids avec le tamoxifène. Officiellement, ce n'est pas vrai, même si presque toutes les femmes le disent. Quand on compare des femmes traitées par tamoxifène à des femmes non traitées, dans des essais comparatifs, le poids des premières n'excède pas celui des dernières.

Quant aux inhibiteurs de l'aromatase, ils ont essentiellement comme effets indésirables, là aussi, les bouffées de chaleur, les sueurs et des douleurs, parfois musculaires et/ou articulaires. Par contre, ils ont beaucoup moins de risques thromboemboliques (risques de phlébite) et n'entraînent pas d'augmentation des cancers de l'endomètre.

4> La chirurgie du sein

« La technique du ganglion sentinelle est-elle une technique qu'on emploie couramment ou est-ce une technique pour le futur ? »

Dr J-R. Garbay - On est entre les deux. De nombreuses études montrent la très grande fiabilité de cette technique, au point qu'une conférence de consensus, aux Etats-Unis, a reconnu cette technique comme valable, à la place du curage classique. En France, les conférences de consensus sont plus prudentes, ce qui est logique, parce qu'on attend les résultats de ces grandes études comparatives entre le curage classique et la technique du ganglion sentinelle. Il y a donc actuellement peut-être une douzaine de structures, en France, dont l'institut Gustave Roussy où je travaille, qui propose à des cas sélectionnés, à certaines femmes, de bénéficier de cette technique de manière complète, sans avoir de curage si le ganglion sentinelle n'est pas envahi. Mais on leur explique qu'on est encore dans une technique qui n'est pas complètement validée. Je pense que la validation officielle de cette technique ne peut qu'arriver, étant donné les excellents résultats qu'on a actuellement. Mais on ne peut pas actuellement la diffuser en routine et la considérer comme un standard.

Dr Marc Espié - Pour le moment, au 22 janvier 2004, cela reste une technique qui doit se faire dans le cadre d'essais thérapeutiques.

« Quand on entre en salle d'opération, on ne nous prévient pas qu'on aura (ou non) un curage. Pourtant, on m'a dit que par prévention, on enlève, et après on analyse. »

Dr J-R. Garbay - Non, ce n'est pas possible ! A l'heure actuelle, il y a systématiquement un curage ganglionnaire. On n'a aucun examen complémentaire, aucun élément de radio, notamment, qui soit suffisamment fiable pour dire à l'avance si un ganglion est envahi ou non par quelques cellules tumorales. On conçoit aisément que, s'il y a trois microns de cellules tumorales dans un ganglion, aucun examen ne soit capable de le détecter à l'avance. Donc, dès qu'il y a un cancer infiltrant dans un sein, on est obligé (c'est un standard mondial) d'aller voir les ganglions et d'en enlever au moins une partie, pour vérifier s'il y a ou pas une atteinte ganglionnaire. Parce c'est que le pronostic de stadification qui est actuellement le plus

puissant, qui permet de bien définir le stade d'extension de la maladie et de personnaliser le traitement complémentaire pour donner les meilleures chances de guérison. C'est donc le prix à payer pour avoir un bon traitement. Jusqu'à présent, malheureusement, le standard, c'est d'enlever une douzaine de ganglions, avec un certain nombre de risques de séquelles. On espère pouvoir n'en enlever qu'un ou deux à l'avenir.

« Quel est l'avis des compagnons, des maris ? Sont-ils traumatisés aussi, par l'ablation d'un sein, sont-ils pour une reconstruction ou ont-ils plutôt tendance à dire à leur femme que ce n'est pas un problème et qu'elles doivent guérir d'abord ? »

Dr J-R. Garbay - Tous les cas sont possibles. C'est là où le temps est important pour le couple, ils doivent arriver à en parler entre eux, prendre le temps de décider ensemble. Parfois, des maris ou des conjoints poussent leur femme à faire une reconstruction alors qu'elle montre une certaine réticence et pense que c'est un peu futile. Une femme qui a nommé son cancer « Marcel », dans un livre fantastique, L'histoire d'un sein, a dit : "Ce jour-là, j'ai décidé que j'avais divorcé de Marcel." En même temps, elle a épousé l'homme avec lequel elle vivait. La reconstruction est vraiment une étape de guérison. La femme n'est pas encore guérie mais elle construit un projet d'avenir, elle se reconstruit et c'est souvent une étape très forte et très belle.

« Quelle est la sensibilité d'un sein qui a été opéré ? »

Dr J-R. Garbay - La sensibilité d'un sein reconstruit est très mauvaise. De temps en temps, des femmes disent qu'elles retrouvent une sensibilité dans leur sein reconstruit. Je les crois, bien entendu, mais physiologiquement, c'est assez surprenant. Globalement, c'est un organe devenu complètement insensible. Même avec un résultat esthétique très beau, il y a un travail de ré-appropriation à faire.

Un chirurgien esthétique ne pourrait pas dire à sa patiente qu'il n'est pas content du résultat. Or vous dites qu'il vous arrive de ne pas être content du résultat alors qu'il convient à la patiente.

Dr J-R. Garbay - Ce sont en général des experts indépendants qui font cette évaluation et pas forcément le chirurgien qui a opéré. L'évaluation se fait sur des photos, sur des résultats, et la patiente et leur médecin donnent leur avis. Quand on compare les notes, on s'aperçoit qu'il y a des discordances parfois surprenantes entre les deux.

Dr M. Espié - Il y a souvent une différence d'appréciation du chirurgien ou du sénologue par rapport à l'appréciation de la patiente, mais la seule chose qui compte, c'est l'appréciation de la patiente. À l'hôpital Saint-Louis (Paris), on ne pousse aux reconstructions immédiates d'emblée que si les femmes la demandent et nous disent : "Je ne peux pas me voir autrement, je ne peux pas penser que je puisse me réveiller sans avoir une forme".

« Une femme peut-elle envisager une grossesse et un allaitement, du côté opposé évidemment, après l'ablation d'un sein, reconstruit ou non ? »

Dr J-R. Garbay - On a fait de multiples études : une grossesse « après » n'augmente pas le risque de rechute quand une femme a déjà eu un cancer du sein. Pour une grossesse « pendant », c'est différent. Donc, une grossesse est possible. Par contre, par prudence, étant donné que, dans les premières années, il y a plus de rechutes, on conseille en général aux femmes d'attendre deux ou trois ans (cela dépend de leur âge), avant de mettre en route leur grossesse, de façon à éviter une rechute, au moment de la grossesse ou dans les premières années de jeunesse de leur enfant. L'allaitement sera possible si l'autre sein a été complètement retiré. Par contre, avec un sein conservé et irradié, l'allaitement n'est pas possible et on va donc devoir bloquer la lactation dans les deux seins par un traitement hormonal.

« Quand il y a curage, quel est le pourcentage de risque d'avoir un lymphœdème ? »

Dr J-R. Garbay - Un gros lymphœdème : 8 %, mais quand on étudie plus finement, on s'aperçoit que, dans 20 à 25 % des cas, il y a quelque chose. Parfois, la femme ne s'en rend même pas compte et c'est en l'examinant de manière très soigneuse qu'on constate que le bras est plus gros. Ou bien, elle s'en rend

compte par des choses mineures, comme le fait d'être plus serrée dans une robe.

Il y a des précautions à prendre, qu'on explique à ces femmes-là, pour éviter justement d'agresser le bras, qui est fragilisé jusqu'à la fin de leurs jours.

« Y a-t-il des améliorations dans le traitement des œdèmes du bras ? »

Dr J-R. Garbay - Notre sang circule vers les extrémités par les artères et revient par deux systèmes : les veines et le système lymphatique. Donc, le sang est dans les veines, mais le système lymphatique sert à ramener des fluides avec des protéines et de gros éléments qui ne passent pas bien dans les veines. En permanence, tout notre organisme bénéficie de ce drainage lymphatique qui va toujours des extrémités vers le cœur et qui ramène une certaine quantité de liquide.

Quand on fait un curage classique, on va complètement détruire une partie de ce système lymphatique de retour, au niveau du bras, sur une distance de plusieurs centimètres, parce qu'en enlevant les ganglions, on enlève aussi les canaux. Évidemment, l'artère du bras ne le sait pas et elle va continuer à amener la même quantité de liquide à l'extrémité du bras. Le travail de retour sera plus difficile pour le circuit lymphatique restant, qui recevra toujours le même débit et devra assurer le même travail chaque jour. Chaque fois qu'il y aura une agression sur ce bras, il y aura un risque de saturation, d'engorgement : l'œdème se forme. Le liquide va donc passer dans les tissus et s'installer.

On a fait des progrès modérés au niveau des moyens thérapeutiques. Les massages, les bandages, les systèmes de contention ont fait des progrès, mais ce ne sont pas des progrès considérables. Cependant, lorsqu'un œdème est installé, on parvient mieux à le contrôler qu'avant et on évite qu'il devienne trop important, mais on a du mal à le faire disparaître complètement. Le grand progrès se situe dans les bonnes indications de curage et, je l'espère, dans la validation dans quelques années de techniques comme celle du ganglion sentinelle, qui permettront, en enlevant très peu de ganglions, d'induire un risque très faible de ce genre de séquelles.

5> Guérison et récurrences

« Quelles sont les statistiques de récurrence et sont-elles différentes suivant les types de tumeurs ? Quelles sont les chances de rémission quand il y a eu des métastases ? Un choc psychologique peut-il être à l'origine d'une rechute ? »

Dr M. Espié - Il est toujours difficile de répondre à ces questions. Il y a deux grandes variétés de cancers infiltrants qui ont un risque de donner des métastases: les cancers canaux infiltrants et les cancers lobulaires infiltrants. Pour un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire, il y a 20 à 30 % de rechutes dans les dix ans qui suivent. En cas d'envahissement ganglionnaire, le risque est proche de 50 %. Moins il y a de ganglions malades et moins le risque est important. On essaye bien sûr de réduire ces risques par les traitements complémentaires, chimiothérapie, hormonothérapie, mais cela reste à peu près de ce niveau.

Par ailleurs, plus la tumeur est petite, moins le risque de rechute est important. En outre, les tumeurs de grade 1 sont de meilleur pronostic que les tumeurs de grade 3. Et on détermine le statut par rapport aux récepteurs hormonaux. Concernant le critère de l'âge, on a toujours tendance à penser que les femmes jeunes vont avoir des tumeurs plus rapidement évolutives que les femmes âgées, ce n'est pas complètement vrai. Il est vrai qu'à stade égal, il y a peut-être 5 à 10 % de risque de rechute en plus chez les femmes jeunes que chez les femmes âgées, mais il n'y a pas une différence si fondamentale que cela.

Dr J-R. Garbay - Un risque de rechute peu important a été démontré chez les femmes très jeunes, de moins de 35 ans, ce qui est quand même une situation rare. Par ailleurs, les traitements conservateurs induisent aussi une petite augmentation du risque de rechute locale (dans le sein). On considère que ce risque est à peu près de 1 % par an, soit 10 % à dix ans. C'est un risque faible, mais un peu plus important que lorsqu'on enlève le sein. Mais cela ne change pas les taux de guérison.

Dr M. Espié - Actuellement, avec la chimiothérapie, pour une patiente qui n'a pas de ganglion malade, j'ai parlé de 20 à 30 % de risque de rechute, cela fait donc plus de 70 % des patientes qui ne rechuteront jamais, après traitement loco-régional. Cependant,

actuellement, on propose une chimiothérapie à l'immense majorité de ces femmes, parce qu'on ne sait pas quelles sont celles qui vont rechuter. On préfère donc traiter tout le monde plutôt que de laisser un certain nombre de femmes passer au travers des « mailles du filet ».

« Au bout de combien de temps une femme peut-elle se dire : "Je suis tranquille" ? »

Dr M. Espié - "Plus le temps passe et mieux ça vaut". C'est une réponse qui n'est pas vraiment enthousiasmante, mais le risque de rechute diminue avec le temps. Pour des cancers infiltrants, il y a malheureusement toujours un tout petit risque de rechute, statistiquement, à l'échelle de la population. Et quand on a une femme en face de soi, on ne sait pas avec certitude où elle se situe. C'est pour cela qu'on dit souvent que les cancérologues ne parlent jamais de guérison : difficile d'employer ce mot quand on sait que, même s'il n'y a que 2 % de risque de rechute, ces 2 % existent et s'ils tombent sur la patiente, ce sera toujours – pour elle - 100 %.

Je dis souvent : "Vous avez fait le traitement qui vous donne le maximum de chances de guérison". En fait, on parle de guérison en cancérologie quand on a rejoint le même risque statistique de décès que le reste de la population d'une même tranche d'âge.

6> Les études génétiques

Dr R. Lidereau - Chaque cancer est différent et on peut imaginer que, dans l'avenir, on puisse avoir un traitement à la carte en fonction du profil des gènes qui sont anormalement exprimés dans une tumeur donnée. Pour l'instant, les patients sont traités de façon relativement homogène et standardisée mais il est possible que les choses changent.

« Qu'est-ce qu'un gène muté ? Est-ce qu'on en trouve partout et comment les décèle-t-on ? »

Dr R. Lidereau - A partir du moment où on a une mutation héréditaire, elle se trouve dans toutes les cellules de l'organisme de l'individu qui a cette mutation. Il suffit donc de faire une prise

de sang et de rechercher la mutation dans l'ADN isolé à partir de cette prise de sang.

« Mais, si un cancer doit se déclarer, on ne sait pas encore le localiser ? »

Dr R. Lidereau - On sait qu'il y a un risque de cancer plus élevé, dix fois plus de risques que la population générale. Si c'est le gène BRCA1 qui est muté, on sait que le risque est élevé pour le sein et pour l'ovaire ; si c'est une mutation pour le gène BRCA2, le risque est élevé pour le sein seulement. Mais, pour l'instant, ce sont des résultats récents, les gènes ont été découverts, il y a seulement dix ans. On va vraiment très vite, de la recherche à la compréhension des mécanismes et à l'utilisation pour le patient. Mais on n'a pas suffisamment de recul.

Lorsqu'on ne trouve pas de mutation et que le risque familial est pourtant avéré, on ne sait pas pourquoi on ne trouve rien ! C'est encore du domaine de la recherche.

Et d'ailleurs, dans notre laboratoire, les recherches sur les gènes BRCA1 et BRCA2, par exemple, sont développées parce qu'on faisait de la recherche sur le fonctionnement de ces gènes, et non sur le diagnostic. Pour pouvoir continuer, il nous faut des moyens. Or les budgets ministériels de la recherche et les postes ont largement diminué : on ne peut continuer que grâce aux subventions obtenues auprès des associations ou des fondations telles que la FRM. C'est absolument essentiel pour qu'on puisse continuer à travailler !

Le président d'une association américaine contre le cancer a fait une étude publiée dans la revue internationale « *Cancer Research* » sur des femmes atteintes de cancer du sein. Il a découvert dans la moitié des cas un rétrovirus (de la même famille que le virus du sida) et il l'a « séquencé », en acides nucléiques, en acides aminés. On a retrouvé les mêmes résultats chez les Australiennes, les Argentines, les Italiennes. Il ne s'agit donc pas d'une coïncidence strictement américaine. Dans la moitié des cas, il y a un virus. Ne pourrait-on pas attaquer ce virus, soit par un traitement antiviral, soit par un vaccin ?

Dr R. Lidereau - Chez la souris il y a un virus qui provoque ce type de cancers. Chez la femme, cela n'a pas été démontré. Quelques études, mais toujours d'une même équipe montrent qu'il y aurait des séquences virales, enfin des séquences homologues à des séquences virales. Ce qui ne signifie pas qu'il y a des virus ! Des études ont été faites pour rechercher des

anticorps dans le sérum de patientes. C'est une voie de recherche sans résultat pour l'instant, et on n'a aucune certitude qu'il y a vraiment présence de virus comme le virus.

« Pourquoi tant de précautions pour dire à une femme qui a un cancer du sein : "Vous êtes porteuse d'un gène." Si une femme a un cancer du sein et veut savoir si c'est une forme génétique, tout simplement pour protéger sa fille, quel est le risque ? »

Dr R. Lidereau - Il y a eu des discussions, au niveau du Comité consultatif national d'éthique. Ce sont les caractéristiques individuelles et génétiques d'un individu et l'on n'est pas habilité à analyser ce genre de caractéristiques. À l'intérieur de ces équipes multidisciplinaires, des psychologues participent. Puisque c'est, tout de même, très récent, des études sont en cours sur les retombées psychologiques, qui suivent les patientes avant la consultation, après la consultation et au retour du résultat.

Dr M. Espié - Il n'est pas anodin de faire, ne serait-ce qu'un arbre généalogique : vous remontez dans l'histoire d'une famille et vous remuez des tas de choses. Nicole Alby, présidente de l'association Europa Donna, dit souvent que gène et généalogie ne font pas bon ménage. Il est très important que les femmes puissent avoir le temps de réfléchir, éventuellement bénéficier de soutien psychologique si elles le souhaitent. Ce n'est pas neutre d'apprendre qu'on peut transmettre une maladie potentiellement mortelle, de savoir que votre mère, même si elle n'y peut rien, ou votre père, est responsable de cette transmission. Il est donc nécessaire qu'un certain nombre de garde-fous soient mis en place.

Pour une fois, la science est allée plus vite que la prise en charge médicale. On a découvert ce gène : qu'en fait-on auprès des familles auxquelles on annonce qu'elles sont porteuses ? Continuons-nous, comme avant, en faisant une surveillance rapprochée ou allons-nous proposer une mastectomie bilatérale et une ovariectomie bilatérale ? Cela peut se faire dans certains endroits, en France. Ce ne sont pas les recommandations qui étaient mises en avant jusqu'à présent, mais cela est en train de changer : la tendance se déplace vers la chirurgie. Certaines patientes peuvent être très stressées par ce risque et arriver à obtenir qu'un chirurgien les opère.

Dr J-R. Garbay - A l'institut Gustave Roussy, il nous est arrivé de le faire. Quand quelqu'un a une mutation de ce gène BRCA1 ou BRCA2 (c'est une situation très rare), son risque personnel de faire un cancer du sein est entre 60 et 80 %. C'est donc énorme. C'est un élément de discussion et d'information.

« Comment se passe la consultation ? Vous proposez cette ablation des seins et des ovaires, ou ce sont les femmes qui viennent vous voir ? »

Dr M. Espié - Au sujet de l'ablation des ovaires, je pense qu'il faut aussi tenir compte de l'âge de la patiente. C'est une discussion qui se fait en plusieurs entretiens. Ce n'est pas évident.

Dr J-R. Garbay - À l'issue d'une conférence de consensus, à l'instigation de la Fédération Nationale de la Lutte contre le Cancer et de l'Inserm, l'attitude en France est plutôt de proposer à ces femmes une surveillance rapprochée, avec une mammographie dès l'âge de 35 ans, une échographie et des examens cliniques tous les six mois. Mais, on ne propose pas une mastectomie préventive, de manière systématique, à quelqu'un qui n'a encore rien. On parle de la possibilité d'une ovariectomie préventive après l'âge de 35 ans et chez les femmes qui ont eu un désir d'enfant « assouvi », ce qui n'est pas facile.

Une nouvelle conférence de consensus s'est réunie : je pense que ses conclusions seront un peu plus en faveur d'une mastectomie préventive mais ses recommandations ne sont pas encore publiées. On évoquera la possibilité de la mastectomie préventive.

Dr R. Lidereau - L'expertise est en train de se finir et on se dirige vers une proposition de ce type, un peu encadrée.

Témoignage

Marie-Aude S., Saint-Lô.

« Je voulais vous remercier parce que j'ai appris plein de choses. J'ai 23 ans et j'ai appris que j'avais un cancer du sein il y a trois mois, fin octobre 2003. À 23 ans, ce n'est pas évident, comme à tout âge. Il est vrai que, sur le moment, ça n'a pas été facile. J'étais étudiante et le suis encore. À l'époque, j'étais à Toulouse, j'ai été diagnostiquée au centre Claudius Regaud, j'ai été très bien encadrée et je les en remercie. Pour être plus proche de ma famille, je suis maintenant suivie au centre François Baclesse, à Caen. J'en suis à ma quatrième cure de chimiothérapie. Je devrais être opérée fin mars, a priori, et, ensuite, je suivrai une radiothérapie. Là, j'ai pu voir un peu comment cela allait se passer pour la suite. Je mets un point d'honneur sur tout ce qui entoure la maladie, plus que sur la maladie elle-même. Ce que j'apprécie dans le traitement qu'on me fait, c'est la présence du psychologue quand j'en ai besoin, de l'esthéticienne qui vient me faire de petits soins de visage qui peuvent paraître très futiles, mais qui font du bien. J'ai des séances de relaxation toutes les semaines, en individuel, ce que je trouve vraiment très bien, même si j'ai été au départ un peu réticente, car je suis quelqu'un de plutôt actif et je pensais que la relaxation ne me servirait à rien ; finalement, c'est très bien.

Cela a tout changé dans ma vie, cela m'a permis de pouvoir me poser, de discuter avec des gens qui sont confrontés à la maladie, parce que ce sont des professionnels, mais qui ne sont pas forcément des malades eux-mêmes. J'ai discuté avec des malades, chacun a vécu cela différemment et j'ai parfois été terrorisée. Avant ma première cure de chimiothérapie, j'ai été un peu apeurée par tout ce que j'entendais ; finalement, cela se passe très bien. J'ai très peu de nausées, je n'ai pas de vomissements du tout. Bien sûr, j'ai perdu mes cheveux, je suis un peu plus fatiguée, et encore : je n'ai pas envie d'être fatiguée et je pense que ça joue aussi. Je continue, je vais à la fac autant que possible, je fais un peu moins de sport, parce que je n'ai pas le temps. Ce que je veux dire, c'est que cela ne s'arrête pas : il faut vraiment continuer, on peut encore faire plein de choses, même avec un cancer du sein. »

Pour en savoir +

.....

> **Cancer du sein**

Dossier complet de « Recherche & Santé » la revue de la Fondation Recherche Médicale, Janvier 2004.

http://www.frm.org/informez/info_rs_numero.php?revue=24

> **Essentielles.net**

Le site d'échanges dédié aux femmes atteintes du cancer du sein.

<http://www.essentielles.net>

> **Cancer du sein : 1 femme sur 10 est touchée. Et vous ?**

Campagne d'affichage associant la Fondation Recherche Médicale, le Leem et le Cespharm.

http://www.frm.org/actualites/actualites_article.php?act=76