

**Matinée d'information**

## **Les cancers du sein**

**Vendredi 23 octobre 2015**

*Diamant Center*

*Boulevard Auguste Reyers 80 - 1030 BRUXELLES*

***Cette matinée d'information est organisée par la:***



**Fondation  
contre le Cancer**

*Fondation d'utilité publique*

***En collaboration avec***



***Avec le soutien de***



## SOMMAIRE

<b>Quoi de neuf sur la technique du ganglion sentinelle? .....</b>	<b>3</b>
Professeur Martine <b>Berlière</b> , Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles	
<b>Nouvelles approches thérapeutiques du lymphœdème .....</b>	<b>8</b>
Docteur Liesbet <b>Vandermeeren</b> , ISALA, CHU Saint-Pierre, Bruxelles	
<b>Radiothérapie du cancer du sein: less is more (??).....</b>	<b>9</b>
Docteur Vincent <b>Remouchamps</b> , Clinique et Maternité Sainte-Elisabeth & CHU Dinant-Godinne	
<b>Activité physique et cancer du sein: Avant? Pendant? Après? .....</b>	<b>12</b>
Docteur Caroline <b>Duhem</b> , Centre Hospitalier de Luxembourg, Grand-Duché de Luxembourg	
<b>Tests génétiques et cancer du sein: Pour qui? Pourquoi? Comment? .....</b>	<b>16</b>
Docteur Barbara <b>Dessars</b> , Centre de Génétique Humaine de l'ULB	
<b>Compléments alimentaires et cancer du sein?.....</b>	<b>22</b>
Docteur Fanny <b>Bauvet</b> , Oncologie médicale, Clinique Sainte-Anne Saint-Remi, CHIREC	

## Quoi de neuf sur la technique du ganglion sentinelle?

Professeur Martine **Berlière**

Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

La technique du ganglion sentinelle a été introduite en 1994 par Giuliano et est entrée dans la pratique clinique courante début des années 2000 en ce qui concerne le cancer du sein. Le ganglion sentinelle est actuellement considéré comme "le gold standard" de l'exploration axillaire.

Les indications ont fortement évolué au cours des années et certaines contre-indications d'hier sont devenues des indications actuelles de biopsie du ganglion sentinelle.

"Tout change et rien n'est immuable" disait Héraclite. Cette phrase s'applique particulièrement bien à la question du ganglion sentinelle.

### **Définition du ganglion sentinelle**

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion recevant le drainage d'une tumeur. C'est donc le premier ganglion susceptible d'être touché par les cellules cancéreuses s'échappant de la tumeur par le système lymphatique.

En moyenne, dans les études, on identifie 2.7 ganglions sentinelles. Cela varie entre 1, 3, voire 4, voire plus de 4 ganglions sentinelles.

L'analyse du ganglion sentinelle est très importante.

En cas de négativité, l'analyse de ce(s) ganglion(s) est considérée comme étant le reflet de toute la chaîne ganglionnaire. Il n'est donc pas nécessaire de prélever d'autres ganglions.

### **Technique**

On injecte, en péri-tumoral et en préopératoire, un colloïde radioactif qui est habituellement du *Technetium 99*. Cette injection préopératoire peut être associée à une injection peropératoire d'un colorant, le bleu patenté. Mais la double injection n'est pas systématique, tant les résultats de l'injection du colloïde sont excellentes à l'heure actuelle.

## **Analyse peropératoire**

Le(s) ganglion(s) sentinelle(s) enlevé(s) est (sont) en règle générale analysé(s) pendant la procédure chirurgicale. Un ganglion est considéré comme positif s'il comporte des cellules cancéreuses. Un ganglion est négatif s'il est indemne de cellules cancéreuses.

Il existe en réalité différents types d'atteintes ganglionnaires:

- N0: absence de toute cellule cancéreuse.
- N0i+: cellules cancéreuses isolées (inférieure à 200 $\mu$ ).
- N1mi: micrométastase inférieure à 2 mm.
- N1: métastase  $\geq$  2 mm.

L'analyse extemporanée ne remplace pas l'analyse définitive. C'est simplement une première étape.

## **Indications du ganglion sentinelle**

### *Indication historique*

Tumeur de petite taille, inférieure à 2 cm, unifocale unicentrique, cliniquement N0.

Si ganglion palpé, cN1 et ponction ganglionnaire pour prouver que le ganglion est négatif.

### *Evolution des indications au cours du temps*

Deux grands sujets de controverse occupent l'actualité du ganglion sentinelle:

- Quand compléter le curage axillaire en cas de ganglion sentinelle positif?
- Place du ganglion sentinelle lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante est proposée?

### *Quand compléter le curage axillaire en cas de ganglion sentinelle positif?*

Il existe un large consensus dans la littérature pour ne pas compléter le curage axillaire en cas de sentinelle positif sous forme de cellules isolées.

Pour les ganglions sentinelles porteurs de micrométastases, il n'y a pas non plus de démonstration d'une différence dans la survie globale en cas de biopsie ganglion sentinelle versus curage axillaire complémentaire.

En cas de macrométastases, différentes études, comme l'ACOSOG Z0011, l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG 23-01) Trial et l'étude AMAROS ont étudié la question. Ce qui ressort de ces différentes études c'est qu'en cas de tumeur peu agressive avec des paramètres biologiques favorables (tumeur très hormono-dépendante, absence de surexpression de l'HER2), dans un certain nombre de cas, il n'apparaît pas nécessaire de compléter le curage axillaire si le ganglion sentinelle est positif. Néanmoins, il faut rester prudent car, dans ces études, il y a eu certaines violations de protocole et le traitement radiothérapeutique complémentaire a été administré de manière plus fréquente dans les sous-groupes de patientes qui n'ont pas bénéficié de curage axillaire complémentaire.

La sélection des patientes doit encore être affinée car il ne faudra pas que, dans un souci de limiter le geste chirurgical, une maladie résiduelle persiste et que cette maladie soit source de récurrence.

Nous retenons donc qu'en cas de ganglion sentinelle positif, c'est la décision de la concertation multidisciplinaire qui prime.

La sélection des patientes n'est pas optimale.

#### *Place du ganglion sentinelle lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante est proposée?*

Les indications de la chimiothérapie néoadjuvante se sont étendues au cours des dernières années dans un but de tester la chimio-sensibilité de la tumeur en place. Il n'existe pas de consensus absolu pour prévoir le ganglion sentinelle avant ou après la chimiothérapie néoadjuvante. Dans certaines situations, il demeure actuellement contre-indiqué.

Lorsque le ganglion sentinelle est proposé avant la chimiothérapie néoadjuvante, il donne une information sur le status ganglionnaire initial et permet éventuellement d'optimiser le choix de la chimiothérapie.

Lorsqu'il y a un souhait de reconstruction immédiate, cela reste une excellente option pour permettre de sélectionner les patientes qui n'auront pas besoin de radiothérapie.

Néanmoins, lorsque la procédure est effectuée avant la chimiothérapie, cela implique qu'il y aurait deux procédures chirurgicales nécessaires et que l'on n'a pas d'information sur l'efficacité de la chimiothérapie au niveau ganglionnaire.

Lorsque le ganglion sentinelle est effectué après chimiothérapie néoadjuvante, on prend en considération l'efficacité de la chimiothérapie et on étudie la chimio-sensibilité des ganglions. Il n'y a qu'une seule procédure chirurgicale qui est nécessaire.

Néanmoins, les limitations sont représentées par le taux d'identification moindre. A l'heure actuelle, on a peu d'informations sur le taux de récurrence loco-régionale et il est parfois difficile, si le ganglion

sentinelle est négatif après chimiothérapie néoadjuvante, de sélectionner les patientes qui auront besoin d'une radiothérapie au niveau de la région axillaire.

Ces controverses seront probablement levées au cours des prochaines années.

### **Innovations techniques**

Parmi les innovations techniques en cours, il faut noter la fluoroscopie qui, dans certaines situations, est une alternative à la lymphoscintigraphie par injection de molécules fluorescentes et non plus radioactives.

Les résultats des premières études montrent des taux d'identification similaires mais, attention, les indications restent limitées.

Dans certaines situations (et c'est plus souvent le cas en cas de curage axillaire complet), il est possible d'identifier les ganglions axillaires qui drainent électivement le bras et donc de les préserver. La procédure du ganglion sentinelle est une procédure chirurgicale qui ne nécessite pas nécessairement une anesthésie générale et peut être effectuée sous hypno-sédation.

### **Conclusion et "take home messages"**

- Les indications de la technique du ganglion sentinelle se sont étendues mais il persiste certaines contre-indications à son utilisation.
- En cas de ganglion sentinelle positif, le curage axillaire ne doit plus être réalisé systématiquement mais garde une place.
- Des progrès ont été réalisés et doivent encore être poursuivis pour réduire les effets secondaires liés au ganglion sentinelle et au curage axillaire.

Table 1: Evolution des indications au cours du temps:

<b>Indications actuelles</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tumeurs T1 et T2 cN0 (pas de ganglion palpable cliniquement)</li><li>• Les ganglions axillaires palpables sont autorisés si ponction cytologique est négative</li><li>• Cancers multifocaux unicentriques</li><li>• DCIS (carcinome canalaire in situ) étendu ou haut grade avec micro-invasion non exclue</li><li>• Antécédents de réduction mammaire</li><li>• Antécédents de chirurgie axillaire</li><li>• Avant la chimiothérapie néoadjuvante ou après si cN0</li><li>• Patientes enceintes</li></ul>
<b>Controverses</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• cT3 cT4 N0</li><li>• Cancers multifocaux multacentriques?</li><li>• Après la chimiothérapie néoadjuvante si cN1 → cN0</li></ul>
<b>Contre-indications actuelles</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie métastatique</li><li>• Cancer inflammatoire</li><li>• Tumeur N+ sans traitement néoadjuvant</li></ul>

## **Nouvelles approches thérapeutiques du lymphœdème**

Docteur Liesbet **Vandermeeren**

ISALA, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

Le résumé de cet exposé ne nous est pas parvenu dans les délais.



## Radiothérapie du cancer du sein: less is more (??)

Docteur Vincent **Remouchamps**

Clinique et Maternité Sainte-Elisabeth & CHU Dinant-Godinne

### Résumé

A la question "la radiothérapie, est-ce que moins c'est plus ou mieux": oui et non.

**Oui**, moins de rayons sur les organes nobles tels que le cœur et le poumon, c'est mieux, même si les effets secondaires sont heureusement rares. Différentes techniques visant cet objectif seront expliquées. Moins de séances d'irradiation comme démontré dans plusieurs études récentes est un progrès récent et plus que prometteur, poussé de plus en plus loin. Moins de points chauds notamment sur la peau, cela permet d'améliorer la tolérance. Par ailleurs, d'autres études récentes montrent que moins de chirurgie axillaire, qui dans certains cas très sélectionnés peut être remplacée par des rayons, est également une avancée.

**Non**, pour paraphraser le titre, moins de rayons, c'est plus mais c'est parfois plus de rechutes ou de métastases, sur base d'anciennes études et de leurs mises à jour ou analyses groupées. Autre sujet de discussion: des études de 2013 qui explorent l'irradiation limitée à la partie atteinte du sein notamment pendant l'intervention laissent craindre plus de rechutes. Par ailleurs, des études toutes récentes, publiées cet été 2015, (re)démontrent le bénéfice d'irradier les aires ganglionnaires en cas d'atteinte du creux axillaire. Des patientes plus âgées qui peuvent bénéficier d'un traitement antihormonal peuvent aussi parfois éviter les rayons mais avec un risque majoré de rechute locale.

### Présentation

1. Plusieurs études randomisées et méta-analyses démontrent que la radiothérapie après chirurgie conservatrice (quand c'est possible) contribue à obtenir des résultats similaires à la mastectomie.
2. En cas d'atteinte ganglionnaire, l'utilisation de la radiothérapie permet de diviser par 4 le risque de rechute locale et ganglionnaire. Ce bénéfice en contrôle local et régional se traduit par une réduction

du risque de métastases (éliminées "à la source") et une amélioration significative des chances de rester vivant à long terme grâce à la radiothérapie.

3. Les techniques d'irradiation tangentielle superficielles classiques sont montrées. Les techniques d'amélioration avec réduction des surdosages et amélioration de la tolérance cutanée sont également démontrées.

4. Présentation de l'étude EORTC (Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer) "Amaros": en cas d'atteinte du ganglion sentinelle, équivalence dans certaines situations sélectionnées (malgré les réserves liées à cette étude) entre le curage complémentaire et radiothérapie du creux axillaire. Les différences de tolérance sont présentes: moins de lymphœdème (gros bras) pour les patientes qui ont été traitées par radiothérapie complémentaire mais plus de raideur d'épaule par rapport à la chirurgie.

5. Présentation d'une des 2 études récentes concernant l'intérêt d'irradier les aires ganglionnaires (sus-claviculaires et mammaires internes) en cas d'atteinte des ganglions: la radiothérapie permet une réduction du risque de métastases à distance, une réduction du risque de récurrence et une tendance à l'amélioration de la survie. Les effets secondaires cardiaques et pulmonaires restent rares mais il est notre devoir de tenter de les réduire au maximum.

6. Pour réduire ces effets secondaires, démonstration de l'effet de l'inspiration bloquée ou du gating inspiratoire pour réduire la dose au cœur et démonstration de l'effet de la position ventrale pour réduire la dose aux poumons et également réduire la toxicité au niveau de la peau.

7. Moins de radiothérapie, c'est mieux: la présentation d'une des études randomisées qui comparent des schémas courts (en 3 à 4 semaines) d'irradiation avec des schémas plus classiques en 5 à 6 semaines: aucun effet délétère au niveau des chances de guérison qui sont identiques et des effets secondaires qui sont également identiques voire même légèrement moindres.

8. Présentation de l'intérêt d'une radiothérapie sur un volume réduit, qui permet d'accélérer le traitement, éventuellement lors de la même intervention: présentation des résultats préliminaires des deux études randomisées qui montrent avec un suivi encore très court, une tendance à présenter plus de rechute, considérant cette méthode comme expérimentale.

9. Présentation d'une alternative qui se profile: réaliser le complément d'irradiation au niveau du lit opératoire en même temps que la première partie d'irradiation du sein entier.

10. Option de ne pas irradier les patientes plus âgées qui peuvent bénéficier d'une hormonothérapie, sans altérer la survie mais avec plus de rechutes locales.

### **En conclusion**

La radiothérapie a un rôle très important et permet de diviser par 4 le risque de rechute locale et ganglionnaire, d'améliorer significativement les chances de survie à long terme. Les données récentes permettent de mieux cerner le rôle de la radiothérapie dans chaque indication spécifique ainsi que des volumes à irradier en fonction de la situation de la patiente. Les technologies modernes permettent de réduire la dose aux organes avoisinants, d'améliorer la tolérance au niveau de la peau. Le nouveau schéma d'irradiation permet de traiter les patientes avec très souvent moins de séances qu'auparavant, ce qui permet également une meilleure intégration de la prise en charge multidisciplinaire.

## **Activité physique et cancer du sein:**

### **Avant? Pendant? Après?**

Docteur Caroline **Duhem**

Centre Hospitalier de Luxembourg, Grand-Duché de Luxembourg

Le rôle de l'activité physique (AP) à titre de prévention anticancéreuse a fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années. Parmi les différents types tumoraux étudiés, le cancer du sein a fait l'objet des recherches les plus extensives et des résultats les plus convaincants.

On peut schématiquement positionner les bénéfices de l'AP à différents niveaux, avec toutefois des degrés de fiabilité variables.

Il peut être très compliqué d'établir avec certitude le lien causal entre un aspect particulier du mode de vie quotidien et le développement de certaines maladies, parfois après de nombreuses années.

Si certaines attitudes "à risque" participent clairement à l'apparition de cancers (tabagisme et certains cancers pulmonaires, par exemple), cette relation causale est beaucoup plus difficile à établir pour des comportements qui, souvent, s'associent en "comportements-types" (par exemple, le comportement dit sédentaire occidental: surpoids, qualité de l'alimentation, consommation d'alcool, etc.).

#### **Réduction du risque du cancer du sein et AP (prévention primaire)**

Selon le dernier rapport du Fonds Mondial de la Recherche sur le Cancer (WCRF), l'AP régulière réduirait de plus de 30% le risque de cancer du sein avec un niveau de preuve élevée, particulièrement après la ménopause.

Chez les femmes à haut risque de cancer du sein (telles que celles porteuses d'une mutation génétique délétère), il est rare cependant que l'on insiste réellement sur la pratique d'une AP ou de sport à titre de prévention, en particulier chez les femmes jeune. Or, il semblerait que l'aspect préventif soit particulièrement important en phase de croissance mammaire (adolescentes et jeunes femmes avant la première grossesse).

## **Pratique d'une AP pendant le traitement d'un cancer du sein**

Durant cette période très particulière (opération, chimiothérapie, radiothérapie, etc.), les bénéfices d'une AP régulière, même modérée, sont clairement établis. Il n'est pas seulement possible mais aussi souhaitable de pratiquer une AP. Celle-ci doit être encouragée, et bien entendu être adaptée à chaque personne, selon sa condition physique initiale, le stade de son cancer, son traitement et sa motivation. Un programme individualisé doit être établi et discuté avec des professionnels du sport et de la santé. Chez les patientes qui étaient sédentaires avant le diagnostic il est conseillé de débiter une AP à intensité modérée encadrée, activité dont l'intensité et la durée devraient augmenter progressivement, du moins dans la mesure du possible.

Il est évident que la pratique d'une AP soutenue peut être très difficile pendant une chimiothérapie lourde suivie de radiothérapie. Mais néanmoins, elle permet de contrôler la perte de force musculaire, de contrôler le surpoids (parfois dû au traitement), de diminuer les douleurs articulaires liées à certaines chimiothérapies et autres traitements antihormonaux. Elle améliore la qualité de vie de manière générale et certains de ses aspects particuliers telle que l'anxiété, l'état dépressif et surtout la fatigue liée au traitement. Sans doute faut-il avoir été soi-même concernée pour comprendre l'intensité et la pénibilité de la fatigue liée au cancer du sein et à son traitement, symptôme qui peut aller jusqu'à l'épuisement émotionnel et physique et pour lequel on ne dispose malheureusement d'aucun traitement médicamenteux efficace. De manière assez paradoxale, seule la pratique régulière d'une activité sportive (et non pas le repos tel que précédemment préconisé) y a un impact significatif, validé dans plusieurs études bien menées.

## **Amélioration des chances de guérison après traitement d'un cancer du sein**

Il s'agit certainement là d'un aspect des plus motivants et enthousiasmants, tant pour les patientes que leurs thérapeutes. Des études déjà anciennes, plus récemment regroupées dans des "méta-analyses", s'accordent à conclure que les chances de guérison sont majorées de 30 à 40% moyennant une AP régulière et ce d'autant plus que l'effort est intense, que les patientes ont été traitées pour un cancer du sein sensible aux hormones ou qu'elles sont en surpoids. A noter toutefois que l'effet bénéfique du sport semble indépendant de toute perte de poids.

Le bien-fondé de ces résultats est parfois remis en doute et discuté par certains experts, étant donné qu'ils reposent sur des études purement observationnelles (comparaison de données rétrospectives

de patientes en suivi qui pratiquent ou non une AP). Ceci ne signifie pas bien entendu que ces données sont fausses ou farfelues mais que le crédit que l'on peut leur accorder d'un point de vue scientifique et statistique devrait être amélioré avant de "prescrire" tel un médicament une AP encadrée à toute patiente suivie pour un cancer du sein.

Quelques études comparatives récemment entreprises visent à démontrer la faisabilité du programme sportif, même intensif pour toutes patientes, ciblant particulièrement les personnes les plus vulnérables de ce point de vue (à savoir: les femmes isolées, plus âgées ou en surpoids). Il est plus difficile de démontrer un bénéfice substantiel à long terme d'une telle intervention sur le taux de guérison dans une population déterminée: il faudrait pour ce faire un suivi prolongé de groupes homogènes de patientes, s'assurer d'une AP standardisée et régulière dans chaque groupe, etc., ce qui rendrait alors comparables les différents niveaux d'activité sportive sur le pronostic de cancer du sein.

### **Mécanismes d'action anti-cancéreux de l'AP**

L'amélioration constatée des chances de guérison liées à l'AP repose désormais sur une solide plausibilité biologique. Ainsi les mécanismes hormonaux (au-delà de la voie des œstrogènes et autres hormones féminines) et immunitaires semblent prépondérants à cet égard.

De plus, on a pu démontrer que les femmes qui pratiquent une AP régulière supportent mieux leur traitement (en particulier, leur traitement hormonal), d'y être dès lors plus compliantes et de le mener jusqu'à terme, améliorant ainsi leurs chances de guérison.

### **Faisabilité de la pratique d'une AP pendant et après traitement**

Au-delà de ces considérations théoriques, il est capital de ne pas simplement livrer des informations à l'emporte-pièce (telles que "l'amélioration des chances de survie, le bien-être général", etc.) mais surtout de permettre à toute patiente d'envisager de manière réaliste et sécurisante l'entreprise d'une AP ou sportive.

Il faudra donc réaliser un bilan minimal, non seulement un bilan de santé (exclure les contre-indications à la pratique d'une activité sportive), mais aussi un bilan permettant de mieux définir les possibilités d'AP optimales, compte tenu du contexte personnel et familial de la personne. Il faudra également comprendre les appréhensions et freins éventuels qu'elle peut avoir, même si sa

motivation théorique est réelle (honte ou gêne quant à son apparence physique, doute quant à sa capacité à pratiquer une activité sportive, peur d'avoir mal, peur de développer un gros bras, etc.). Et il faut pouvoir prendre du temps pour ainsi établir un programme individualisé et réaliste.

Reste qu'à l'heure actuelle, l'appréhension d'une partie du corps médical et soignant est encore grande face à ce "nouveau" courant de sport-traitement. Plus encore, les moyens manquent dans tous les sens du terme (temps, financement, personnel dédié, etc.) et n'existent actuellement que dans le cadre d'initiatives ponctuelles.

### **En conclusion**

De manière un peu inattendue, l'AP est venue s'ajouter à l'arsenal thérapeutique de lutte contre le cancer du sein et toute femme concernée peut s'y associer sans modération. Même si les preuves scientifiques démontrant l'activité thérapeutique propre (anti-cancéreuse) de l'AP doivent encore être renforcées, celles relatives à l'amélioration très substantielle de la qualité de vie sous traitement ne fait plus de doute. Ne fût-ce qu'à ce titre, l'AP devrait désormais faire partie intégrante de tout programme de soin et du suivi des femmes concernées, devenant ainsi actrices de leur santé et de leur guérison.

## **Tests génétiques et cancer du sein: Pour qui? Pourquoi? Comment?**

Docteur Barbara **Dessars**,  
Centre de Génétique Humaine de l'ULB

### **Préambule**

En mai 2013, l'actrice Angelina Jolie annonçait dans la presse qu'elle était porteuse d'une mutation dans le gène BRCA1, héritée de sa mère, et responsable d'une prédisposition génétique majeure au cancer du sein et au cancer de l'ovaire.

Suite à cette annonce, le succès des consultations de génétique n'a fait que croître: des patientes ayant développé un cancer du sein ou de l'ovaire s'inquiètent pour leurs filles, des patientes ayant eu leur mère ou une autre apparentée avec une histoire de cancer du sein ou de l'ovaire s'inquiètent quant à leur risque personnel.

Que ces inquiétudes soient ou non justifiées, le succès croissant des consultations de génétique a un double intérêt.

Le premier est de détecter des familles où une telle prédisposition majeure au cancer du sein est bien réelle et justifie une prise en charge précoce et différente de la surveillance proposée à la population générale.

Le deuxième intérêt est au contraire, heureusement dans la majorité des cas, de pouvoir rassurer les patientes et leur gynécologue et/ou médecin traitant, de mieux chiffrer le risque de cancer d'après l'histoire familiale, et de permettre une surveillance allégée par rapport à celle initialement mise en place.

### **Introduction "génétique et cancer du sein"**

Le cancer du sein est un cancer fréquent: environ 10 à 12 femmes sur 100 développeront un tel cancer durant leur vie.

Si on estime qu'environ 20 à 30% des cancers du sein surviennent dans un contexte familial\*, seulement 5 à 10% d'entre eux sont attribuables à une "prédisposition génétique majeure".



Quand on parle de prédisposition génétique au cancer du sein, on considère trois catégories différentes de gènes, selon le risque relatif\* de cancer du sein auquel ils sont associés:

### **1) Gènes responsables d'un "haut risque" ("prédisposition génétique majeure")**

Lorsque la patiente est porteuse d'un variant\* ou d'une mutation\* dans l'un de ces gènes, cela multiplie le risque de cancer du sein par un facteur d'au moins 4 ou 5 par rapport à la population générale (= risque relatif\*  $\geq 4$ ).

Un nombre limité de gènes est responsable d'un tel risque relatif  $\geq 4$ : BRCA1 et BRCA2 représentent la majorité des cas. Les autres gènes représentent < 1% des cas et sont généralement associés à un tableau clinique et/ou à une histoire familiale assez caractéristique: gène TP53 et Syndrome de Li-Fraumeni, gène PTEN et Syndrome de Cowden, gène STK11/LKB1 et Syndrome de Peutz-Jeghers, gène CDH1 et Cancer Gastrique Diffus Hériditaire.

### **2) Gènes responsables d'un "risque modéré"**

Certains gènes ont été associés à un risque relatif "modéré", de l'ordre de 2 à 4.

Il s'agit par exemple des gènes PALB2, CHEK2, ATM ... (signalons néanmoins que le gène PALB2 est rapporté dans certaines études récentes comme peut-être associé à un risque relatif plus important). En réalité, en fonction de la présence concomitante d'autres facteurs de risque, génétiques mineurs, environnementaux, de mode de vie, et/ou hormonaux, les femmes porteuses d'un variant dans l'un de ces gènes se retrouveront soit dans une catégorie à "haut risque", soit dans une catégorie à "risque modéré". Il n'est pas possible aujourd'hui de faire la distinction entre les deux situations et donc de proposer une surveillance réellement adaptée au risque personnalisé dans ces situations.

### **3) Gènes responsables d'un "faible risque"**

Certains variants génétiques sont associés à un risque relatif "faible", en général < 1,5.

Chacun de ces variants est fréquent dans la population (=polymorphismes\*). Un variant isolé ne suffirait pas à faire basculer une patiente dans un groupe à "haut risque". L'effet final sur le risque individuel dépendra de l'association de plusieurs variants à risque, et d'autres facteurs, non génétiques (environnement, mode de vie, hormonaux).

## Pour qui?

A ce jour, des tests génétiques ne peuvent et ne doivent pas être proposés à toutes les patientes.

Ce serait d'une part trop coûteux pour la société.

D'autre part, on risquerait d'inquiéter inutilement certaines patientes en présence d'un "variant de signification clinique inconnue"\*, ou au contraire, d'en rassurer d'autres à tort, puisque l'évaluation du risque de cancer du sein ne se résume pas à la présence ou à l'absence d'une mutation dans un gène, mais dépend aussi d'autres facteurs non génétiques.

En Belgique (et ailleurs dans le monde), on estime qu'un test génétique (BRCA1 et BRCA2) est utile et peut être proposé dès que la probabilité qu'une patiente soit porteuse d'une mutation est d'au moins 1/10\*.

Les outils permettant d'évaluer cette probabilité sont basés, soit sur des critères empiriques (ex : critères définis par le Collège de Génétique Médicale belge:

[http://www.beshg.be/download/Guidelines\\_HBOC\\_rev6.pdf](http://www.beshg.be/download/Guidelines_HBOC_rev6.pdf)), soit sur des extrapolations obtenues à partir de logiciels informatiques validés par la littérature scientifique internationale.

Dans tous les cas, ces outils se basent sur le type et le nombre de cancers qu'une patiente a développés, sur l'âge de survenue et sur l'histoire familiale.

Certaines situations sont évocatrices d'une prédisposition génétique au cancer du sein: cancer du sein précoce, plusieurs cancers du sein chez une même patiente, plusieurs personnes avec un cancer du sein dans la famille, présence d'un cancer du sein chez un homme, présence d'autres types de cancers dans la famille ou chez la patiente (ex: cancer de l'ovaire).

Selon ces informations, un test génétique, consistant en une simple prise de sang, sera éventuellement proposé à la patiente, le plus souvent pour tester BRCA1 et BRCA2.

Un grand principe de base est que l'on commencera par tester le "cas index"\* ou "proband"\*, c'est-à-dire le patient atteint chez lequel la probabilité de trouver une mutation est la plus importante.

Si une mutation à "haut risque" a été identifiée chez une personne de la famille, on peut proposer aux apparentés sains de rechercher la même mutation ("test génétique présymptomatique"\*).

## **Pourquoi?**

Il peut être important, pour les patientes avec une histoire personnelle ou familiale lourde, de comprendre l'origine de leur cancer.

Néanmoins, la recherche d'une prédisposition génétique au cancer a d'autres utilités:

- 1) Préciser le risque de développer un jour une seconde tumeur du sein, ce qui permet de mettre en place une stratégie de diminution de risque adaptée (surveillance poussée versus chirurgie mammaire prophylactique).
- 2) Identifier d'autres risques tumoraux possibles, ce qui permet également de mettre en place une stratégie de diminution de risque adaptée (ex: annexectomie prophylactique\* vers 35-45 ans chez une patiente ayant développé un cancer du sein et chez laquelle on détecte une mutation de BRCA1).
- 3) Pouvoir proposer, aux apparentés sains, le "test génétique présymptomatique".  
Ceci permettra d'identifier les apparentés qui seraient porteurs de la mutation familiale et donc à risque majeur de cancer (et leur proposer des stratégies pour diminuer les risques. Ceci permettra également de rassurer les apparentés qui ne seraient pas porteurs de la mutation familiale (chez lesquels une surveillance classique est alors suffisante).

Par ailleurs, actuellement, en dehors d'études cliniques spécifiques, le traitement des cancers du sein ne dépend pas de l'existence éventuelle d'une mutation BRCA, mais il est possible que cela change dans le futur.

## **Comment?**

Les tests génétiques doivent être réalisés, pour être remboursés, dans l'un des 8 centres de génétique belges, dans le respect des indications de tests, telles que définies par le Collège de Génétique Médicale ou d'après des recommandations d'experts.

C'est la consultation de Conseil Génétique, durant laquelle on va reconstituer l'histoire tumorale personnelle et familiale, qui va permettre d'identifier si un test est nécessaire et lequel. Cette approche est la meilleure garantie, pour la patiente, d'avoir les recommandations de suivi les plus adéquates, en intégrant dans le calcul du risque tumoral, le résultat du test. L'interprétation du résultat du test peut éventuellement être délicate, par ex si un "variant de signification clinique inconnue" est détecté, ou si aucune mutation n'est détectée en présence d'un contexte personnel et familial tumoral chargé.

La consultation de Conseil Génétique permet aussi à la patiente, grâce à l'encadrement psychologique associé, de prendre le recul nécessaire pour l'aider à choisir au mieux la stratégie de réduction de risque.

La génétique est une discipline en évolution constante, les indications des tests se modifient au cours du temps, et l'on proposera bientôt de tester des "panels de gènes"\*, plutôt que de cibler les gènes BRCA1 et BRCA2 classiquement testés (ou autre gène spécifique).

Ces évolutions technologiques rapides sont enthousiasmantes et positives puisqu'elles permettront d'identifier des patients à risque, non détectés précédemment.

Elles apportent néanmoins leur lot de questions, pratiques et éthiques: comment gérer un nombre croissant de "variants de signification inconnue"? Quelle stratégie de diminution de risque proposer lorsque l'on identifie une mutation dans un gène conférant une prédisposition au cancer difficilement quantifiable, ou quand aucune étude scientifique n'a démontré l'intérêt d'une telle stratégie?

### Lexique simplifié

- **Annexectomie prophylactique** = le fait d'enlever, chirurgicalement, les ovaires et les trompes, de manière préventive (chez une patiente qui n'a pas de problème détecté au niveau des ovaires ou des trompes), pour diminuer le risque de cancer au niveau de ces organes.
- **Cas index = proband** = patient atteint par la maladie (dans le cas présent, patient ayant développé un cancer que l'on suspecte être dû à une prédisposition génétique au cancer).
- **Contexte familial** = plusieurs cas de cancers du sein dans la famille. Ils ne sont pas forcément liés à une "prédisposition génétique majeure", mais peuvent être liés à des facteurs de risque génétiques mineurs, ou à des facteurs de risque non génétiques (environnement, mode de vie, facteurs hormonaux).
- **Polymorphisme** = petite modification de la séquence génétique d'un individu que l'on peut retrouver chez plus d'1% des individus, et en général sans effet majeur pathologique (mais parfois effet mineur, ou effet si associé à d'autres polymorphismes ou d'autres facteurs non génétiques).
- **Probabilité qu'une patiente soit porteuse d'une mutation BRCA de 1/10 (ou de 10%)** = si on fait le test chez 100 patientes, il détectera une mutation chez 10 d'entre elles.

- **Risque relatif** = facteur par lequel on multiplie le risque de base. Ex: si un variant est associé à un risque relatif de 1, cela signifie qu'il ne modifie pas le risque de base pour le cancer du sein (considéré en général de l'ordre de 10 à 12%); si un variant est associé à un risque relatif d'au moins 4, cela signifie que le risque de base est multiplié par au moins 4 (le risque "absolu" de cancer du sein pour la femme qui en serait porteuse est alors d'au moins  $4 \times 10-12\%$  = au moins 40-48%).
- **Test génétique présymptomatique** = recherche chez une personne saine, sans histoire de cancer, d'une mutation génétique précise, mise en évidence chez un(e) apparenté(e). Ce test présymptomatique se réalise dans le cadre d'une consultation de conseil génétique (pas en dehors de ce contexte), avec l'encadrement psychologique adéquat, tel que recommandé par des groupes d'experts, compte-tenu des implications du résultat du test.
- **Variant** = mutation = petite modification, rare (<1% des individus) de la séquence génétique d'un individu.
- **Variant de signification clinique inconnue** = variant, pour lequel on ne peut conclure s'il est sans effet néfaste pour le patient et sans aucun lien avec sa pathologie (dans le cas présent, sans lien avec une prédisposition au cancer), ou, si, au contraire, il est responsable chez la personne porteuse de ce variant d'une prédisposition au cancer.
- **Panel de gène** = test génétique permettant de tester, en une seule analyse, un nombre plus ou moins important de gènes impliqués dans diverses pathologies (dans le cas présent, impliqués dans la prédisposition au cancer).

### Quelques références

- Belgian Society of Human Genetics: <http://www.beshg.be> , avec lien vers les recommandations de test, les 8 centres de génétique belges, etc.
- Easton D.F. et al. NEJM 2015;372;23: 2243-2257.
- Lalloo F et Evans DG. Clin Genet 2012; 82: 105–114.
- Moyer V.A. et al, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2014; 160:271-281.

## Compléments alimentaires et cancer du sein?

Docteur Fanny **Bauvet**

Oncologie médicale, Clinique Sainte-Anne Saint-Remi, CHIREC

### **Introduction**

Les compléments alimentaires comptent parmi les médecines non-conventionnelles les plus utilisées (jusqu'à 80% des patients atteints de cancer).

Parmi les autres médecines non-conventionnelles, citons l'homéopathie (dilution infinie d'une substance jusqu'à un taux inexistant), l'ostéopathie, l'acupuncture, ...

Les compléments alimentaires sont des vitamines, des minéraux, des oligo-éléments, des fibres et des extraits végétaux. Leur but est de compléter le régime alimentaire en cas de besoin. Néanmoins, tous les éléments nécessaires pour rester en bonne santé sont le plus souvent présents dans une alimentation équilibrée.

Des compléments alimentaires peuvent être nécessaires au cours des traitements du cancer en cas de carence: régime déséquilibré, apports insuffisants, état de malnutrition lié au cancer en lui-même, certaines chimiothérapies nécessitant des complémentations en acide folique, vitamine B12, vitamine D, magnésium, calcium, ...

Les bénéfices de la prise de ces compléments recherchés par les patients souffrant de cancer sont de plusieurs ordres: action directe anti-cancéreuse (seuls ou en combinaison avec les médicaments conventionnels), diminution des effets secondaires des traitements, amélioration de la qualité de vie (gestion de la fatigue et de l'anxiété), volonté pour les patients de reprendre le contrôle de la situation médicale et de contribuer à leur propre guérison.

### **Risques liés à la prise des compléments alimentaires pendant les traitements du cancer**

Les compléments alimentaires, en particulier d'origine végétale, sont perçus comme naturels et donc sans risque. Il existe néanmoins des dangers non-négligeables à leur consommation.

## **1° Toxicités directes**

- Qualité de production extrêmement variable avec possible contamination par des champignons, des toxines bactériennes, des métaux lourds, des pesticides ou des solvants (en particulier, en ce qui concerne les molécules achetées depuis des sources non-contrôlées comme Internet par exemple). A titre d'information, les pharmaciens sont responsables du contrôle de la qualité des compléments vendus dans leurs officines.
- Erreur dans la sélection des espèces de plantes (exemple de la néphropathie aux plantes "chinoises" ayant mené des patientes à l'insuffisance rénale terminale ou au cancer des voies urinaires).
- Toxicité de la plante en elle-même (selon les doses, des agents végétaux peuvent avoir des effets anticoagulants, hypoglycémiant, une toxicité sur le foie ou les reins).
- Matières issues de moyens de production moins contrôlés que les médicaments conventionnels (quantité variable de substances actives, manque de tests de stabilité aux changements de température et d'hygrométrie).
- Parfois, allégations abusives avec promesses d'efficacité anti-cancéreuse pouvant induire les patients en erreur.
- Coût financier parfois trop élevé de ces compléments par rapport aux bénéfices réels pour la santé.

## **2° Toxicités indirectes**

Celles-ci consistent principalement en des interactions avec les traitements anti-cancéreux conventionnels.

- Perte d'efficacité de certaines chimiothérapies (jusqu'à 30%) via une accélération de leur élimination par l'organisme et donc une diminution de leur concentration sanguine efficace. L'exemple le plus connu est le millepertuis, utilisé comme phytothérapie de l'anxiété et de l'insomnie.
- Augmentation de la toxicité de certaines chimiothérapies via un retardement de leur élimination par l'organisme et donc une augmentation de leur concentration sanguine. Quelques exemples: l'échinacée (utilisée comme stimulant de l'immunité), la valériane (prescrite comme somnifère), le ginseng (prescrit comme tonique et stimulant immunitaire) et le ginkgo biloba (prescrit pour favoriser la concentration).

### **3° Utilisation des antioxydants**

Les molécules de l'organisme humain peuvent être abîmées par des radicaux libres oxydants. Ces substances néfastes pénètrent dans le corps par le biais d'une mauvaise alimentation, de toxines présentes dans l'environnement ou des rayonnements ultra-violets... Les dommages causés par l'oxydation des cellules saines peuvent aboutir à la formation de cancers. Une alimentation riche en antioxydants peut donc avoir un effet protecteur sur l'organisme.

Mais les traitements anticancéreux (radiothérapie, certaines chimiothérapies) agissent en produisant des radicaux libres qui neutralisent les cellules cancéreuses. Il est donc possible que la prise d'antioxydants durant ces traitements en diminue l'efficacité (dans le cas d'une consommation supérieure aux apports journaliers recommandés). Néanmoins, les antioxydants peuvent favoriser la réparation des cellules saines durant les traitements et donc réduire leurs effets secondaires (dans le cas d'une consommation juste inférieure ou égale aux apports journaliers recommandés).

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de réponse scientifique claire sur l'utilisation optimale des antioxydants. Leur emploi à haute dose est déconseillé pendant la durée des traitements.

Exemples d'antioxydants: les vitamines A, C et E; les suppléments de sélénium, de zinc, ...

### **4° Prise de compléments hautement dosés en isoflavones de soja**

- Le soja contient des phytoestrogènes protecteurs contre l'apparition du cancer du sein dans les populations qui le consomment dans leur régime alimentaire de manière régulière, modérée, depuis l'enfance. Il s'agit d'une action épigénétique sur l'ADN des cellules qui bloque la lecture de gènes impliqués dans la transformation tumorale.
- Les compléments hautement dosés en isoflavones de soja sont utilisés pour réduire les symptômes liés à la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur. En cas de cancer du sein hormonodépendant, ces compléments peuvent favoriser la prolifération des cellules cancéreuses et interférer avec les traitements adjuvants hormonaux contre le cancer (tels que le tamoxifène). Ils sont donc déconseillés à toutes les patientes concernées par cette forme de cancer du sein.
- Une consommation alimentaire modérée de soja est permise. On tolère un à deux produits à base de soja par jour (ex.: yaourt au soja, plat préparé de tofu, ...) qui constituent par ailleurs une bonne source de protéines végétales. A titre d'information, les germes de haricots mungo, souvent appelés "germes de soja", ne contiennent pas d'isoflavones de soja.



## Recommandations pour une utilisation des compléments alimentaires en toute sécurité

- Acheter les compléments alimentaires en pharmacie de préférence.
- Signaler à son pharmacien les autres traitements en cours (radiothérapie, chimiothérapie).
- Signaler à son oncologue la prise de compléments alimentaires, au même titre que les autres médicaments.
- Se référer à des bases de données fiables sur le sujet. Deux références belges ci-dessous:
  - <http://www.cancer.be/compléments-alimentaires-pendant-un-cancer>
  - <http://www.anticancerfund.org/fr/guides/topics> > document PDF à télécharger  
"Compléments alimentaires"



**Notes personnelles**

A series of horizontal dashed lines for writing notes, spanning the width of the page.

A series of horizontal dashed lines for writing.

A series of horizontal dashed lines for writing.