

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

## FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

*Laure GUIGNARD*  
*Née le 08/02/1986 à Tours*

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2014

TITRE

**Le cancer du sein chez les patientes souffrant de schizophrénie :  
Modalités de dépistage et facteurs de risque**

Jury

**Président de Jury : Monsieur le Professeur Vincent CAMUS**  
**Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD**  
**Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER**  
**Monsieur le Professeur Gilles BODY**  
**Monsieur le Docteur Paul BRUNAUT**

## **Remerciements :**

Au Dr Paul Brunault, d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse, et pour sa disponibilité

Au Dr Mélanie Biotteau, pour son aide au recrutement de patientes

Aux équipes de soins des hôpitaux de jour de La Douzillère, de Psychiatrie A et de la Chevalerie, aux équipes du CATTP, et aux équipes des services hospitaliers de Tours, pour leur accueil chaleureux et leur aide précieuse

Aux médecins qui m'ont accueillie dans leur service et formée au cours de mon internat

Au Pr Dominique Drapier, de m'avoir communiqué son intérêt pour le sujet de ma thèse

A Adrien, pour son accompagnement sans faille

A ma famille et mes amis proches, pour leur soutien, tout au long de mes études

A mes co-internes, dont la sympathie et l'enthousiasme ont agréablement entouré mes dernières années de formation

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Etienne LEMARIE  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE – F.  
LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET -  
Mlle C. MERCIER – E/H. METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J.  
MURAT - Mme T. PLANIOL – Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A.  
SAINDELLE - J.J. SANTINI – D. SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX -  
J. WEILL.

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM.	ALISON Daniel .....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian .....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
	ARBELLE Philippe .....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique .....	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe .....	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine .....	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis .....	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice .....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian .....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles .....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre .....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe .....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck .....	Urologie
	BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
	CALAIS Gilles .....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe .....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe .....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles .....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne .....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc .....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
	DIOT Patrice .....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
	FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques .....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe .....	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain .....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
	GRUEL Yves .....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice .....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis .....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge .....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier .....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis .....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier .....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline .....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël .....	Chirurgie générale

LABARTHE François ..... Pédiatrie  
 LAFFON Marc ..... Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence  
 LARDY Hubert ..... Chirurgie infantile  
 LASFARGUES Gérard ..... Médecine et Santé au Travail  
 LAURE Boris..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

LEBRANCHU Yvon ..... Immunologie  
 LECOMTE Thierry .....Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 LESCANNE Emmanuel .....Oto-Rhino-Laryngologie  
 LINASSIER Claude ..... Cancérologie ; Radiothérapie  
 LORETTE Gérard..... Dermato-Vénérologie  
 MACHET Laurent ..... Dermato-Vénérologie  
 MAILLOT François ..... Médecine Interne  
 MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie  
 MARRET Henri ..... Gynécologie et Obstétrique  
 MARUANI Annabel ..... Dermatologie  
 MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
 MORINIERE Sylvain ..... O.R.L.  
 MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie  
 PAGES Jean-Christophe ..... Biochimie et biologie moléculaire  
 PAINAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique  
 PATAT Frédéric ..... Biophysique et Médecine nucléaire  
 PERROTIN Dominique ..... Réanimation médicale ; médecine d'urgence  
 PERROTIN Franck ..... Gynécologie et Obstétrique  
 PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie  
 QUENTIN Roland ..... Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
 ROBIER Alain ..... Oto-Rhino-Laryngologie  
 ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire  
 ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 ROYERE Dominique ..... Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction  
 RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention  
 SALAME Ephrem ..... Chirurgie digestive  
 SALIBA Elie ..... Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction  
 Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria ..... Biophysique et Médecine Nucléaire  
 MM. SIRINELLI Dominique ..... Radiologie et Imagerie médicale  
 THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie  
 Mme TOUTAIN Annick ..... Génétique  
 MM. VAILLANT Loïc ..... Dermato-Vénérologie  
 VELUT Stéphane ..... Anatomie  
 WATIER Hervé ..... Immunologie.

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie ..... Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES**

MM. HUAS Dominique ..... Médecine Générale  
 LEBEAU Jean-Pierre ..... Médecine Générale  
 MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
 POTIER Alain ..... Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme ANGOULVANT Theodora ..... Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie  
 M. BAKHOS David ..... Physiologie  
 Mme BAULIEU Françoise..... Biophysique et Médecine nucléaire  
 M. BERTRAND Philippe ..... Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
 Mme BLANCHARD Emmanuelle ..... Biologie cellulaire

	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric .....	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane .....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan .....	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe .....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie .....	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe .....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie
	TERNANT David .....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie ...	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick .....	Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mmes	BOIRON Michèle .....	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick .....	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël .....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

Mmes	HUAS Caroline .....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

### **CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM**

M.	BOUAKAZ Ayache .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine .....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour la Faculté de Médecine***

Mme	BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier ( <i>éthique médicale</i> )
M.	BOULAIN Thierry .....	Praticien Hospitalier ( <i>CSCT</i> )
Mme	CRINIÈRE Lise .....	Praticien Hospitalier ( <i>endocrinologie</i> )
M.	GAROT Denis .....	Praticien Hospitalier ( <i>sémiologie</i> )
Mmes	MAGNAN Julie .....	Praticien Hospitalier ( <i>sémiologie</i> )

MERCIER Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier (CSCT)

***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme DELORE Claire ..... Orthophoniste

MM. GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier

MONDON Karl ..... Praticien Hospitalier

Mme PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier

M. MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
**si j'y manque.**

## Résumé

**Introduction** : Le cancer du sein est la deuxième cause de mortalité chez les patientes souffrant de schizophrénie. Notre travail d'étude a cherché à caractériser, par un recueil de données auprès de patientes, le dépistage et les facteurs de risque de ce cancer chez une population de femmes souffrant de schizophrénie ou d'autre trouble psychotique chronique. Nous avons aussi voulu préciser le point de vue des psychiatres sur leur place dans ce dépistage, et les difficultés qu'ils attribuent à ces patientes. **Méthode** : 29 patientes d'un âge moyen de  $59,3 \pm 5,53$  ans [51-71] ont été incluses. Les avis de 18 psychiatres ont été recueillis. **Résultats** : Ces patientes n'ont bénéficié que de 47 % des mammographies de dépistage recommandées pour l'âge. 79 % d'entre elles ont déclaré avoir des difficultés à y accéder, liées à la procédure de l'examen (55,2%), à l'organisation du dépistage (41,4%), et à leur pathologie psychiatrique (41,4%). Le fait d'avoir un médecin traitant étaient associé à un dépistage plus fréquent ( $p=0,04$ ). Parmi les psychiatres, seulement 55,6 % évoquaient un rôle de lien avec les autres médecins. 61,1 % estimaient que les difficultés des patientes relevaient de leur pathologie psychiatrique, et ils sous-estimaient significativement les difficultés liées à la procédure de l'examen ( $p=0,005$ ). **Conclusion** : Le sous-dépistage de ces patientes pourrait être dû à un accès aux soins rendu difficile par leur pathologie, à des difficultés communes avec la population générale, et aux représentations des soignants quant à leurs incapacités. La place du psychiatre est aujourd'hui centrale dans la réflexion sur les moyens qui permettraient un meilleur dépistage.

**Mots-clés** : schizophrénie, trouble délirant chronique, femmes, cancer du sein, dépistage, mammographie, facteurs de risque, prévention, psychiatre, médecin généraliste, gynécologie, oncologie

**Title :** Breast cancer in female patients with schizophrenia : screening modalities and risk factors

**Abstract :**

**Introduction :** Breast cancer is the second cause of mortality in female patients with schizophrenia. Our study has tried to characterize breast cancer screening and risk factors in female patients with schizophrenia or other chronic psychotic trouble by a direct data collection. We also aimed to precise psychiatrists point of view about their place in this screening, and the difficulties that they assigned to these patients. **Method :** 29 female patients with a mean age  $59,3 \pm 5,53$  ans [51-71] have been included. 18 psychiatrists' opinions have been obtained. **Results :** these patients have received only 47 % of the recommended for age screening mammograms. 79 % have reported having difficulties accessing this screening, due to test procedure (55,2%), due to screening organization (41,4%), and due to their psychiatric disease (41,4%). Having a general practitioner was associated with more frequent screening ( $p=0,04$ ). Among psychiatrists, only 55,6 % reported having a link with other physicians role. 61,1 % assessed that the difficulties were connected to their psychiatric disease, and they significantly underestimated difficulties related to test procedure ( $p=0,05$ ). **Conclusion :** Low screening in these patients could be due to a difficult access to care regarding their psychiatric disease, due to the same difficulties as general population, and due to caregivers misconceptions about their disabilities. Today, psychiatrists' role is central in the thinking about the ways in which screening would be better.

**Keywords :** schizophrenia, chronic delusional disorder, women, breast cancer, screening, mammography, risk factors, prevention, psychiatrists, general practitioner, gynecology, oncology

## Table des matières

Introduction.....	13
I. Cas Clinique.....	15
II. Revue de la littérature : schizophrénie et cancer du sein.....	18
1/ Méthodologie .....	18
2/ Généralités sur la schizophrénie.....	18
3/ Données épidémiologiques.....	20
4/ Facteurs de risque du cancer du sein.....	21
a) Facteurs hormonaux endogènes.....	21
Premières menstruations précoces.....	21
Ménopause tardive.....	21
b) Facteurs hormonaux exogènes.....	21
Contraceptifs oraux.....	21
Traitement hormonal substitutif.....	22
Hyperprolactinémie.....	22
c) Facteurs liés à la reproduction.....	24
Grossesses.....	24
Allaitement.....	25
d) Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires.....	25
Densité mammaire.....	25
Radiothérapie.....	26
Composante génétique.....	26
Diabète.....	26
e) Facteurs liés au mode de vie et à l'alimentation.....	27
Obésité.....	27
Taille.....	28
Tabac.....	28
Alcool.....	28
Alimentation.....	29
Activité physique.....	29
f) Perspectives.....	30
5/ Dépistage.....	31
a) Dépistage individuel.....	31
Difficultés d'accès aux soins .....	31
Retard à solliciter un avis médical.....	31
b) Dépistage organisé.....	32
Dépistage organisé recommandé.....	32
Participation en population générale.....	33
Participation des femmes souffrant de schizophrénie.....	34
6/ Traitement.....	35
a) Difficultés générales.....	35
b) Chimiothérapie.....	36
c) Chirurgie.....	37
d) Radiothérapie.....	37
e) Réanimation et soins palliatifs.....	38
7/ Limites des études sur le sujet.....	39
II. Spécificités du dépistage du cancer du sein par mammographie chez les patientes souffrant de schizophrénie : identification des facteurs de risque et implications pour les psychiatres.....	41
Introduction.....	41

Matériel et méthodes .....	43
Résultats .....	46
Discussion.....	52
Conclusion générale.....	59

## Introduction

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique fréquente et invalidante touchant 1 % de la population mondiale, et débutant la plus souvent chez l'adulte jeune. Les patients schizophrènes ont un espérance de vie réduite de 15 à 25 ans par rapport à la population générale(13, 80). Cette surmortalité est représentée par des SMR (Standardized Mortality Ratios, indice comparant la mortalité dans la population étudiée à celle dans la population de référence), toutes causes confondues, compris entre 2,5 et 3. La mortalité constatée chez les patients schizophrènes, est donc entre 2,5 et 3 fois supérieure à la mortalité attendue en population générale, pour un groupe aux caractéristiques comparables (âge, sexe...). Il n'a pas été prouvé qu'il y avait une différence de mortalité selon le sexe. Les causes de décès sont dominées par le suicide, avec une prévalence aux alentours de 4 % sur la vie entière. Parmi les autres causes, les maladies cardio-vasculaires et les cancers semblent survenir dans des proportions similaires, avec des SMR globalement compris entre 1.5 et 2. Le cancer est la cause de décès retrouvée dans 7 à 21 % des cas(13). Le plus mortel chez les hommes schizophrènes est le cancer du poumon (SMR entre 2 et 3), et chez les femmes schizophrènes il s'agit du cancer du sein (SMR entre 1.5 et 3). Les données concernant les autres cancers sont pauvres et peu extrapolables. Ces causes de décès sont fréquemment retrouvées en population générale, mais les patients schizophrènes en décèdent plus jeunes. Cette différence de mortalité avec la population générale s'est élargie depuis les années 1980, et à l'heure actuelle, semble rester stable, voire continuer de s'accroître. Les patients schizophrènes ne semblent pas avoir bénéficié des avancées de la médecine dans la prise en charge des maladies somatiques.

Chez les femmes souffrant de schizophrénie, le cancer du sein est le cancer le plus sévère en termes de prévalence et de mortalité. Ainsi, il est responsable d'un taux de mortalité 2,8 fois supérieur aux femmes de la population générale atteintes de la même maladie(87). Bien que les résultats des études soient hétérogènes, l'incidence du cancer du sein observée est plus importante dans cette population(11). Les SIR (Standardized Incidence Ratios, indice comparant l'incidence dans la population étudiée à celle dans la population de référence) observés dans les études ayant le plus de puissance sont compris entre 1,11 (intervalle de confiance IC 95 % 1,00-1,22) et 1,20 (IC 95 % 1,05-1,38)(36, 62, 68). Cela signifie que l'incidence du cancer du sein chez les patientes schizophrènes est entre 11 et 20 % supérieure à celle attendue en population générale, pour des groupes de patientes ayant des caractéristiques comparables. Toutes ces données justifient l'importance de mieux dépister le cancer du sein dans cette population, et d'en améliorer la prise en charge globale.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces chiffres élevés. Les patientes

souffrant de schizophrénie pourraient être plus exposées à des facteurs de risque de cancer du sein, elles seraient moins dépistées, le diagnostic serait retardé, effectué à un stade plus avancé, et le traitement reçu ne serait pas optimal(83).

Bien que le rôle du psychiatre semble important dans la réflexion sur les modalités de dépistage chez ces patientes, sa place n'est pas consensuelle et il n'existe paradoxalement que peu de données sur ce sujet dans la littérature actuelle(2, 13). En effet, le psychiatre est souvent l'acteur de santé le plus consulté par ces patientes, et malgré les incitations à travailler en lien avec les médecins généralistes et les spécialistes, l'avis des psychiatres sur leur rôle est rarement interrogé. Afin de contribuer à une amélioration de la prise en charge de ces patientes, nous avons décidé, par ce travail de thèse, de préciser quelle pouvait être la place du psychiatre dans le dépistage du cancer du sein.

## I. Cas Clinique

Pourquoi une future psychiatre a l'idée de s'intéresser au cancer du sein chez les patientes souffrant de schizophrénie ?

L'idée du sujet m'est venue de la rencontre avec une patiente hospitalisée dans le service de psychiatrie où j'effectuais mon premier semestre d'internat, dont la situation clinique était la suivante :

En Octobre 2011, Mme L.... avait 46 ans, elle était hospitalisée depuis plusieurs mois dans un service de psychiatrie publique rattaché au CHRU de Tours, pour une décompensation de sa schizophrénie, sur avec une prédominance de symptômes déficitaires, associés à des éléments dépressifs.

*Mode de vie :*

La patiente vivait seule, était célibataire, avait 2 enfants confiés à l'Aide Sociale à l'Enfance . Elle ne travaillait pas, et percevait l'Allocation Adulte Handicapé.

*Ses antécédents médico-chirurgicaux* comportaient :

- 2 grossesses menées à terme
- des avulsions dentaires
- un obésité morbide (125 kg pour 1,70 m soit un Indice de Masse Corporelle (IMC) à 43 kg/m<sup>2</sup>)

Aucun antécédent familial de cancer du sein ne lui était connu.

Son *traitement* était composé de Clozapine, Alprazolam et Paroxétine. Elle ne prenait pas de contraception, mais n'était pas encore ménopausée.

Un matin, en temps qu'interne du service, j'ai été sollicitée par l'équipe infirmière suite à une plainte de la patiente, qui s'était découvert la nuit précédente « une grosseur dans un sein ». Par un examen clinique sommaire, j'ai pu détecter, malgré l'obésité, la présence d'une masse pierreuse irrégulière du sein gauche, et j'ai rapidement demandé une consultation en gynécologie.

Le gynécologue qui l'a reçue a constaté à l'examen clinique la présence d'une tumeur dure de 4-5cm semblant adhérente au plan profond, à l'union des quadrants internes du sein gauche, associée à un petit méplat cutané.

La mammographie et l'échographie réalisées fin Octobre 2011 ont confirmé la présence d'une masse ACR (American College of Radiology) 5 de 4 cm de grand axe, irrégulière, à contours spiculés, située sur le quadrant inféro-interne du sein gauche.

Les micro-biopsies associées ont révélé que la tumeur est un carcinome canalaire infiltrant de grade SBR (Scarff Bloom et Richardson) III, positif aux récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, et HER 2 négatif, avec une phase S à 8 % élevée pour une tumeur aneuploïde, avec un indice ADN à 1,8.

L'IRM mammaire réalisée début Novembre 2011 a précisé les dimensions de la tumeur (3,9 x 2,7 x 3,4 cm), et mis en évidence 3 lésions d'allure bénigne à gauche ainsi qu'un ganglion intra-mammaire gauche et une lésion bénigne à droite. Des adénopathies axillaires gauches ont été trouvées, la plus importante mesurant 3,5cm de grand axe.

Le TEP scanner effectué mi Novembre 2011 a retrouvé plusieurs foyers hyper-métaboliques : la masse tissulaire dans la partie inférieure du sein gauche, ainsi que 2 masses tissulaires dans la région axillaire gauche, correspondant aux adénopathies, et des lésions nodulaires latéro-aortiques évoquant des adénopathies médiastinales.

Au terme de ce premier bilan, la tumeur est alors classée T4aN1M1.

Le comité multidisciplinaire de cancérologie gynécologique et sénologique réuni peu de temps après a proposé d'effectuer dans un premier temps une chimiothérapie néo-adjuvante.

De Novembre 2011 à Avril 2012, la patiente a reçu une chimiothérapie d'induction par 4 cycles de FEC 100 (5-Fluoro-uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) et 4 cycles de Taxotère.

Cliniquement, la tumeur a régressé.

Le TEP scanner réalisé mi Avril 2012 ne visualisait plus de foyer hyper-métabolique.

Après réévaluation clinique par les gynécologues, un traitement curatif a été décidé, et la patiente a pu être opérée fin Avril 2012, par tumorectomie et curage axillaire.

L'anatomopathologie a révélé l'absence de reliquat de tissu tumoral (tumorectomie siège de remaniements fibro-inflammatoires et résorptifs, en rapport avec la thérapeutique, 3 ganglions sur 24 remaniés par des macrophages et de la fibrose)

L'échographie abdomino-pelvienne et la radiographie pulmonaire étaient normales.

Une nouvelle réévaluation par le comité multidisciplinaire de Juin 2012 a proposé un traitement par radiothérapie et hormonothérapie, accepté par la patiente.

Le traitement a permis d'obtenir une rémission du cancer.

En 2014, la patiente a 49 ans, elle est toujours suivie en psychiatrie sur son secteur, et en gynécologie que le CHRU de Tours. Elle poursuit un traitement d'entretien par hormonothérapie et n'a pas présenté de rechute de son cancer du sein.

## II. Revue de la littérature : schizophrénie et cancer du sein

Après un bref rappel concernant la schizophrénie, nous allons présenter des données épidémiologiques relatives au cancer du sein, comparant la population générale et les patientes souffrant de schizophrénie. Puis, nous détaillerons les facteurs de risque spécifiques d'ucancer du sein, en s'appuyant sur les connaissances s'appliquant à la population générale, et en les complétant par les données relatives aux patientes schizophrènes.

### 1/ Méthodologie

Les articles ont été obtenus par des recherches sur Pubmed réalisées entre Novembre 2013 et Août 2014, en combinant les mots-clés suivants, obtenus par le MesH : schizophrenia, breast neoplasms, risk factors, antipsychotic agents, hyperprolactinemia. Certains autres articles importants relatifs au sujet ont été obtenus grâce aux revues de la littérature issues de la recherche sus-citée, et aux données nationales et internationales des organismes faisant référence et grâce à des recherches très ciblées. Cette revue est non exhaustive.

### 2/ Généralités sur la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique invalidante touchant environ **1 % de la population générale**, dont l'origine est multifactorielle et complexe(70). Elle débute classiquement chez le jeune adulte, et touche 1,4 fois plus souvent les hommes que les femmes. Il n'existe pas de traitement curatif, la maladie est chronique, avec des récurrences de décompensations entrecoupées de périodes de rémission, au cours desquelles persistent des symptômes de fond plus ou moins marqués. Le traitement symptomatique est composé de médicaments antipsychotiques. La maladie peut se présenter sous plusieurs formes cliniques (sous-types), et altère les processus de pensée, les émotions et les comportements des patients.

Les **critères diagnostiques de la schizophrénie** du DSM IV-TR sont cités ci-après. La schizophrénie appartient à une catégorie diagnostique plus large (**schizophrénie et autres troubles psychotiques**), mais ce travail de revue de la littérature se focalisera surtout sur la schizophrénie.

A. *Symptômes caractéristiques* : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

(1) idées délirantes

(2) hallucinations

(3) discours désorganisé (c'est-à-dire coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)

(4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

(5) symptômes négatifs, par exemple émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté

N.-B. : Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

B. *Dysfonctionnement social/des activités* : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).

C. *Durée* : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A (c'est-à-dire symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement

par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présents sous une forme atténuée (par exemple croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. *Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur* : Un Trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. *Exclusion d'une affection médicale générale/du à une substance* : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. *Relation avec un Trouble envahissant du développement* : En cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

### 3/ Données épidémiologiques

**En population générale, chez les femmes, le risque de développer un cancer du sein à l'échelle d'une vie entière est d'un sur neuf(45).** Le risque augmente avec l'âge, avec plus de 80 % de ces cancers diagnostiqués après 50 ans(99). Les facteurs de risque reconnus(67) sont des facteurs hormonaux endogènes (âge précoce des premières menstruations, ménopause tardive), des facteurs hormonaux exogènes (contraceptifs oraux, traitement hormonal substitutif), des facteurs liés à la reproduction (première grossesse tardive, nulliparité, absence d'allaitement naturel), des facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires (histoire familiale de cancer du sein et mutations génétiques, radiothérapie, âge avancé, maladies bénignes du sein, densité mammographique), et des facteurs liés au mode vie et à l'alimentation (obésité, taille élevée, manque d'activité physique, tabagisme, consommation d'alcool, et autres déterminants nutritionnels).

**Chez les patientes schizophrènes, selon les études, ce risque pourrait être augmenté de 12 % (SIR 1.12 (IC 95 % 1.02-1.23)(15) à 40 %, ramenant à un risque de un sur sept(11).** Sur 13 études reprises dans la revue de Bushe et al.(11), 4 trouvaient une augmentation importante de l'incidence, 2 trouvaient une augmentation modérée, 5 ne trouvaient pas de différence, et 2 trouvaient une diminution d'incidence du cancer du sein en population de patientes schizophrènes. Les études trouvant un risque plus bas pourraient cependant être biaisées par un âge de recrutement trop jeune des patientes, au regard des âges plus avancés auxquels le cancer du sein se déclare(82). La cohorte de Dalton et al.(22), plus récente et plus étendue, trouvait un SIR à 1.20, tous âges confondus. Toutes ces données suggèrent que l'incidence du cancer du sein est plus élevée chez les patientes schizophrènes qu'en population générale.

De même, **la mortalité liée au cancer du sein chez les patientes schizophrènes est plus élevée chez les patientes schizophrènes que chez les autres femmes.** Tran et al. ont observé un SMR de 2.8 (IC 95 % = 1.6-4.9)(87). Brown et al.(9) ont également rapporté un SMR élevé à 1,96.

Par contre, il n'a pas été montré que le cancer du sein débutait plus précocement chez les patientes schizophrènes.

#### **4/ Facteurs de risque du cancer du sein**

Nous allons maintenant détailler quels sont les facteurs de risque spécifiques du cancer du sein, en partant de ceux qui sont connus en population générale, en les complétant par les données connues chez les patientes souffrant de schizophrénie.

##### **a) Facteurs hormonaux endogènes**

###### ***Premières menstruations précoces***

De nombreuses études montrent que la survenue précoce des premières règles (avant 12 ans) augmente le risque de cancer du sein. Le mécanisme en serait l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale durant la période d'activité des ovaires(67).

Chez les femmes souffrant de schizophrénie, la littérature n'apporte pas de données concernant l'âge de la ménarche.

###### ***Ménopause tardive***

Les femmes dont la ménopause débute après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement (ménopause de survenue naturelle ou résultant d'une ovariectomie bilatérale). Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 % par année supplémentaire, à partir de l'âge auquel survient la ménopause, du fait d'une production prolongée des hormones ovariennes(67).

Chez les patientes schizophrènes, aucune donnée relative à l'âge moyen de survenue de la ménopause n'est disponible.

##### **b) Facteurs hormonaux exogènes**

###### ***Contraceptifs oraux***

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux, mais ce sur-risque baisse dès l'arrêt de la consommation, pour s'annuler à 10 ans de l'arrêt. L'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, au moment où le risque de développer un cancer du sein est plus important, entraîne une augmentation

relative de ce risque(67).

Les recherches sur les modes de contraception habituels des patientes schizophrènes n'apportent aucune donnée.

Les quelques d'études sur le sujet conseillent d'éviter la prescription d'une contraception hormonale chez ces patientes lorsqu'elles fument, sont en surpoids, diabétiques, migraineuses, souffrent d'une maladie cardio-vasculaire ou ont une histoire familiale de cancer du sein(81).

### ***Traitement hormonal substitutif***

Le traitement hormonal substitutif (THS) est composé d'œstrogènes et de progestérone. Il est prescrit pour palier aux troubles liés à l'insuffisance des hormones ovariennes circulantes survenant après la ménopause (symptômes climatiques liés, perte osseuse et risque fracturaire). Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein reconnu(16), qui augmente avec la durée d'utilisation, puis diminue à l'arrêt. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 %.(67) Chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1 000(67).

La littérature n'offre pas de donnée concernant la proportion de femmes schizophrènes sous THS.

Par contre, certains articles encouragent la prescription d'œstrogènes chez les patientes schizophrènes(35, 58, 77), y compris de THS, sur l'argument que ces hormones protégeraient des décompensations psychotiques par des propriétés anti-dopaminergiques. Néanmoins, ces conclusions sont à mettre en balance avec l'augmentation induite du risque de cancer du sein.

A l'inverse, certains travaux conseillent la prescription en prévention du cancer du sein en post-ménopause de médicaments anti-aromatase, et anti-œstrogènes : les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), qui entrent en compétition avec les œstrogènes en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux, et les SERD (Selective Estrogen Receptor Degraders ) agissant en dégradant les récepteurs hormonaux des cellules(8, 21, 56). Ces molécules permettraient de réduire le risque de cancers du sein ER+ (Estrogen Receptor positifs). La prescription de certains de ces traitements en préventif, dont le tamoxifène, le raloxifène et l'exemestane est autorisée aux États-Unis(90), mais en France, ces médicaments n'ont actuellement l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) que dans l'indication du traitement du cancer du sein.

### ***Hyperprolactinémie***

La prolactine est majoritairement synthétisée par l'antéhypophyse. Chez la femme, ses sites

d'action principaux sont la glande mammaire et l'ovaire. Elle a pour fonctions principales de réguler la lactation, la fonction gonadique et le comportement reproductif. Des modèles animaux suggèrent un rôle dans le développement du comportement parental, mais il n'existe pas d'étude chez l'humain. Le principal régulateur de la prolactine est la dopamine. Les hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques sont associées à leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2. Le stress est également un facteur élevant le taux de prolactine(65).

Une hyperprolactinémie peut avoir pour conséquences une infertilité, par le biais d'un arrêt de la pulsativité de la sécrétion de la LH (Luteotrophin Hormon), puis d'un hypogonadisme, avec un déficit en œstrogènes créant une condition hormonale similaire à la période post-ménopausale. Une aménorrhée apparaîtrait à des concentrations entre 60 et 100 ng/ml. L'hyperprolactinémie peut également entraîner une perturbation de la fonction sexuelle, qui s'ajoute aux perturbations liées à la pathologie psychiatrie et à la baisse de libido secondaire aux traitements antipsychotiques. Les perturbations de la fonction sexuelle ont plus souvent été étudiées chez l'homme que chez la femme.

**Plusieurs études suggèrent un lien entre l'augmentation du taux de prolactine et le risque de développer un cancer du sein**, en pré- et post-ménopause(88, 89). Une sur-expression des récepteurs à la prolactine serait présente dans 95 % de cas de cancers du sein chez l'humain. De nombreux gènes associés à la cancérogenèse et à la prolifération des cellules cancéreuses seraient activés par les récepteurs à la Prolactine(39, 40, 74).

**Chez les patientes schizophrènes, plusieurs travaux ont étudié les taux moyens de prolactine, et trouvent des chiffres élevés.** La revue de la littérature de Bushe et al. (10) a trouvé un taux de prolactine plus élevé avec 13 % des femmes schizophrènes présentant un taux >2000mUI/L (N : 80-400). Aston et al.(4) rapportent également une augmentation moyenne de 22 % du taux de prolactine, présente dès le début de la maladie, y compris chez les patients naïfs de traitement antipsychotique. Malgré ces dernières données, l'hypothèse la plus probable reste l'imputabilité des antipsychotiques.

**L'hyperprolactinémie est un effet secondaire commun aux antipsychotiques de première génération, et à certains de deuxième génération.** Cette augmentation varie selon plusieurs paramètres, dont le type de traitement reçu, sa durée, et les caractéristiques individuelles du patient. Le taux de prolactine pourrait doubler chez les femmes sous antipsychotique, mais après plusieurs années de traitement, un phénomène de tolérance pourrait le normaliser(65). La rispéridone est très fréquemment responsable d'hyperprolactinémies tandis que l'olanzapine cause des élévations minimales et transitoires de la prolactine. La quétiapine n'a pas montré d'impact sur la prolactinémie au cours d'études versus placebo(37, 47). Dans les années 1970's, l'agence américaine

des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, ou Food and Drugs Administration) avait d'ailleurs mis en garde les laboratoires pharmaceutiques quant à une association possible des neuroleptiques conventionnels avec le cancer du sein(91). Chez les femmes sous antipsychotique, des perturbations de cycle menstruel surviendraient dans 15 à 50 % des cas. Certains antagonistes dopaminergiques centraux (antipsychotiques ou neuroleptiques cachés) utilisés dans le traitement des troubles psychotiques pourraient ainsi favoriser le développement de cancers du sein, mais les études épidémiologiques chez l'humain sont rares et leurs résultats peu consistants. L'étude de Wang et al.(91) a cependant trouvé une augmentation significative de 16 % du risque de cancer du sein chez les femmes sous traitement antipsychotique ou prenant un autre traitement élevant le taux de prolactine, par exemple des anti-émétiques, et mis en évidence un effet dose (plus le taux de prolactine était élevée, plus le risque de cancer du sein augmentait).

**Le rôle des antipsychotiques est cependant controversé. Certaines études leur ont attribué des propriétés anti-tumorales in vitro(85, 86).** L'une d'elle, suggère même d'utiliser le pimozide et la thioridazine (non commercialisée en France) comme inhibiteurs de croissance des cellules des cancers du sein résistant au tamoxifène. Les données concernant l'effet anti-tumoral et anti-angiogénique de la thioridazine appliquées à différents cancers sont confortées par plusieurs études récentes(14, 18, 72, 79).

**Une revue de la littérature de 2009(92) concluait à l'insuffisance des travaux de recherche sur la mortalité liée aux traitements antipsychotiques, mais proposait l'hypothèse qu'une exposition aux antipsychotiques au long cours chez les patients schizophrènes augmentait leur mortalité globale.** Le risque augmenterait avec le nombre de neuroleptiques associés(54).

### **c) Facteurs liés à la reproduction**

#### ***Grossesses***

**Plusieurs études ont montré que les patients (hommes et femmes confondus) souffrant de schizophrénie avaient souvent moins d'enfants que la population générale(29, 43, 50, 64).** Dans l'étude de MacCabe et al.(63), seulement 41 % des patients schizophrènes avaient au moins un enfant au cours de leur vie, contre 80 % des personnes non schizophrènes (RR 0,51 , IC 95 % 0,38-0,70). Leur nombre moyen d'enfants était de 0,78. Leur fertilité resterait moins élevée quel que soit le moment de leur vie. Les patients les plus fertiles étaient ceux pour lesquels le diagnostic de schizophrénie a été posé plus tardivement(64). La sévérité de la pathologie mentale influencerait le

taux de fertilité(59). La forte proportion de patients schizophrènes n'ayant pas d'enfant était en grande partie responsable de la baisse de leur chiffre de fertilité. Cependant, l'étude restreinte aux patients ayant eu au moins un enfant montrait également une fertilité moindre (en moyenne 1,88 enfants contre 2,31 en population générale IC 95 % 0,63-1,02). L'association entre schizophrénie et fertilité ne différait pas selon le genre (Fertility Ratio (FR) pour les hommes 0,41 IC 95 % 0,23-0,75 et pour les femmes 0,42 IC 95 % 0,26-0,70). Par contre, il n'a pas été démontré que l'âge lors de la première grossesse était différent de la population générale.

Plusieurs explications ont été envisagées pour expliquer ce faible taux de fécondité. Cette réduction pourrait en partie être due à une fréquence plus faible des relations de couple dans cette population. Par exemple, dans l'étude de MacCabe et al.(63), les patients schizophrènes avaient 6 fois plus de chance de ne jamais avoir été mariés (risque relatif (RR) 6,28, IC 95 % 4,90-8,04). D'autres facteurs, dont des difficultés à trouver un partenaire, des symptômes liés à la maladie psychiatrique, des difficultés à maintenir des relations sur le long terme, des troubles de la libido et des perturbations du système reproductif, seraient impliqués.

### *Allaitement*

**Les patientes schizophrènes seraient moins informées sur l'effet protecteur de l'allaitement, et allaiteraient beaucoup moins souvent leurs enfants que les autres femmes, notamment du fait d'un émoussement affectif et de la désorganisation liés à leur maladie(82, 96),** se privant d'un autre facteur protecteur du cancer du sein. Le passage de certains psychotropes dans le lait pourrait également être un facteur limitant l'allaitement(82). Certaines études(82) conseillent d'encourager les patientes à allaiter, même sous traitement. Lors de l'allaitement, les antipsychotiques à privilégier seraient ceux qui fassent faiblement dans le lait, à demi-vie courte, à haut poids moléculaire, et ayant un fort taux de liaison aux protéines plasmatiques. En réduisant les doses habituelles de l'antipsychotique de moitié, en privilégiant une prise juste après l'allaitement de l'enfant ou juste avant sa plus grande période de sommeil sur la journée, l'exposition de l'enfant serait limitée.

## **d) Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires**

### *Densité mammaire*

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie(67).

Il n'existe pas de publication concernant les caractéristiques de densité mammographique des patientes souffrant de schizophrénie.

### ***Radiothérapie***

Le sein est un organe très sensible aux effets des radiations(67). Son exposition à des radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy. Le risque de cancer du sein est le même pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale.

Aucune donnée concernant l'exposition des femmes souffrant de schizophrénie à des radiations ionisantes n'est disponible.

### ***Composante génétique***

L'histoire familiale est fréquemment associée à un risque accru de cancer du sein(67). Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et les femmes plus jeunes ont un risque plus important lorsque la maladie s'est développée chez une parente au premier degré, avant l'âge de 50 ans. Par ailleurs, des mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Les mutations des gènes BRCA (Breast Cancer) 1 et BCRA 2 semblent les plus impliquées : le risque associé aux mutations de ces gènes dépasserait 80 % pour les femmes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans. Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

La prévalence des cancers dus aux mutations de BRCA1 et BRCA2 en population de patientes schizophrènes n'est pas connue.

**L'origine multifactorielle complexe commune aux cancers et à la schizophrénie rend difficile les recherches sur un éventuel lien génétique entre les deux pathologies.** Lorsque ces données seront mieux comprises, des études plus ciblées permettront peut-être d'étudier cette hypothèse(47). L'état actuel des connaissances ne permet pas de l'étayer.

### ***Diabète***

Le diabète de type 2 est entre 2 et 4 fois plus fréquent chez les patients souffrant de schizophrénie(26). L'impact des antipsychotiques dans l'augmentation du risque de développer un diabète est établi, mais le rôle relatif des antipsychotiques atypiques comparés aux classiques est discuté(12, 84). L'obésité comme le tabagisme peuvent également être mis en cause.

Les données de la littérature suggèrent une association entre le diabète et un risque de développer des cancers variés, mais l'association est complexe, et les données concernant un éventuel lien avec le cancer du sein sont insuffisantes(47).

#### **e) Facteurs liés au mode de vie et à l'alimentation**

##### ***Obésité***

L'obésité et le surpoids, ainsi que le syndrome métabolique, sont fréquents chez les patientes souffrant de schizophrénie, pour des raisons diverses. **36 % des patients schizophrènes seraient obèses**(71). La sédentarité et un régime déséquilibré peuvent être à la fois causes et conséquences de l'obésité(47, 82). Les traitements antipsychotiques contribuent aussi aux prises de poids, en particulier la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine, aux profils métaboliques les plus péjoratifs(44). Les patients souffrant de schizophrénie semblent plus susceptibles de développer des obésité androïdes, qui prédisposent au cancer du sein(47), et constituent un prédicteur indépendant de mortalité toutes causes confondues(94).

**En période post-ménopausale, l'obésité constitue un facteur de risque de cancer du sein reconnu**(1, 3, 47), **par un mécanisme hormonal**. Le tissu adipeux produit de l'androsténone, le précurseur de la testostérone et des œstrogènes, et crée une hyper-œstrogénie, reconnue pour augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes ER+. De plus, la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin), protéine régulant la fraction biodisponible de l'œstradiol circulant, dont le taux est abaissé chez les femmes en surpoids, assurerait moins bien cette régulation(31, 82). Les adipokines, dont la production par le tissu adipeux augmente avec le poids, stimulent la production de certains récepteurs hormonaux sur les cellules, et parmi ces protéines, la leptine entraîne une dysrégulation de l'expression de l'aromatase, et augmente ainsi la transformation des androgènes en œstrogènes. Les adipokines sont également des facteurs promoteurs des cellules cancéreuses. Ainsi, les liens entre obésité, hormones et cancer du sein sont multiples. En plus d'augmenter le risque de cancer du sein, l'obésité vient le masquer, entraînant une détection clinique plus tardive(82).

**Avant la ménopause, l'obésité est au contraire considérée comme protectrice**, bien que les mécanismes ne soient pas encore complètement élucidés. Elle entraînerait des cycles anovulatoires, diminuant le taux d'œstrogènes circulant, et induirait une différenciation précoce du tissu mammaire, diminuant la période de susceptibilité carcinogénique(82).

Malgré l'association d'un risque de cancer du sein élevé chez les patientes obèses en période post-ménopausale, ce facteur de risque semble réversible : lorsque les patientes perdent du poids, leur risque pourrait chuter de moitié(41).

### ***Taille***

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein, avec un effet cumulatif de 10 % par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne chez les femmes ménopausées. Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence, qui détermine la taille, et également par un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement(67).

Chez les patientes schizophrènes, les données de la littérature relatives aux mensurations concernent essentiellement le poids, mais il est impossible de déterminer où se situe leur taille moyenne comparée à la population générale.

### ***Tabac***

**Le tabac est un facteur augmentant le risque global de cancer, et il est susceptible d'agir comme carcinogène mammaire (76) Or sa consommation chez les patients souffrant de schizophrénie est plus fréquente qu'en population générale(25).** En moyenne, dans une étude française, 62 % des patients schizophrènes étaient fumeurs, contre 23 à 30 % en population générale(25, 60). Ils fumaient entre 22 et 27 cigarettes par jour. La consommation de tabac était plus fréquente chez les hommes (71%) que chez les femmes (44%). Cette consommation diminuait avec l'âge.

Le tabac aurait pour effet d'augmenter transitoirement les capacités cognitives, notamment l'attention et la mémoire de travail ainsi que la symptomatologie négative. De plus, il atténuerait les effets extra-pyramidaux causés par les traitements antipsychotiques. Bien que cette amélioration soit modeste, il pourrait s'agir d'un facteur expliquant le fort taux de consommateurs parmi les patients schizophrènes(25).

Malgré la prévalence élevée de la consommation de tabac chez les patientes schizophrènes, on ne peut pas dans l'état actuel des connaissances faire de lien avec l'incidence élevée du cancer du sein.

### ***Alcool***

L'alcool est le seul facteur de risque nutritionnel établi de cancer du sein(33). **Le risque de développer un cancer du sein augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne quotidienne d'une boisson alcoolique.** Il est également un facteur de sur-mortalité en cas de

cancer du sein déjà présent. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant de l'alcool tous les jours, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui n'en consomment pas. L'alcool provoque une augmentation de la production de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor) agissant comme des agents mitogènes, inhibant l'apoptose et interagissant avec les œstrogènes(67).

Les chiffres concernant la consommation d'alcool chez les patients souffrant de schizophrénie sont rares, et mériteraient d'être actualisés. **Il est cependant établi que ces patients ont un risque de trouble lié à l'usage d'une substance plus important que la population générale, aux alentours de 50 %**(24, 34). Les toxiques les plus en cause seraient le cannabis et l'alcool. Les données de la littérature suggère que **27 à 34 % des patients souffrant de schizophrénie pourraient présenter au cours de leur vie un abus ou une dépendance à l'alcool**(27). Les hommes seraient plus concernés que les femmes. La consommation d'alcool serait fréquemment associée à celle de tabac. L'hypothèse sous-jacente est celle d'une recherche d'auto-médication par les effets de l'alcool.

### *Alimentation*

L'association entre le risque de cancer du sein et l'alimentation (fruits et les légumes, produits laitiers, viande, graisses alimentaires, vitamines, fibres et phyto-œstrogènes...) a fait l'objet de nombreuses études, mais les résultats obtenus restent discordants(67).

**Les patients souffrant de schizophrénie consommeraient des aliments trop caloriques contenant de nombreux agents carcinogènes et auraient un régime déséquilibré.** Il s'agit d'un facteur de risque global de cancer(82). Leur régime alimentaire contribuerait souvent à une prise de poids excessive, augmentant le risque de cancer du sein par les mécanismes sus-cités.

### *Activité physique*

L'activité physique est un facteur protecteur contre le cancer, notamment en limitant les prises de poids. Une activité physique modérée pourrait diminuer le risque de cancer du sein de 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées(67).

**Les patients développant une schizophrénie semblent plus susceptibles que les autres individus d'être physiquement inactifs (OR=3.3, IC95 % 1.4-7.9)**(57), mais ces données reposent sur un nombre limité de travaux(47).

## f) Perspectives

**En l'absence de donnée contraire, nous pouvons supposer que les patientes souffrant de schizophrénie sont aussi sensibles aux modifications de leur style de vie et au contrôle de leurs facteurs de risque médicaux(94).** Pour exemple, la modification de cinq habitudes de vie simples (arrêt du tabac, pratique d'une activité physique, régime équilibré, et faible consommation d'alcool), qui pourrait faire gagner jusqu'à 14 ans d'espérance vie.

Pour diminuer le risque de ces patientes de développer un cancer du sein, il est possible d'agir sur ces facteurs. Il paraît donc important d'encourager la création de programmes diététiques, d'exercice et d'amaigrissement ainsi que des programmes spécifiques d'accompagnement à l'arrêt du tabac et de l'alcool destinés à cette population de patients(82). Les psychiatres devraient **privilégier la prescription d'antipsychotiques pour lesquels la prise de poids générée est limitée.** Pour les patientes schizophrènes atteintes d'obésité morbide, l'accès à la chirurgie bariatrique pourrait être évalué au cas par cas. A ce jour, l'existence d'un trouble mental sévère ainsi que l'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical régulier restent des contre-indications(98). Pourtant, la sévérité de la pathologie psychotique, l'incapacité à honorer des rendez-vous réguliers à long terme et à suivre un régime particulier, et les modifications de comportement susceptibles d'être mises en œuvre après la chirurgie restent des éléments parfois difficiles à évaluer et à anticiper avec précision à un instant donné, tandis qu'on connaît avec fiabilité l'impact de l'obésité morbide sur la baisse de l'espérance de vie(73). Les médecins devraient encourager

Au plan du traitement psychotrope, les études se rapportant au cancer du sein(82) tout comme celles traitant des facteurs de risque de mortalité de façon globale(92), suggèrent aux psychiatres de privilégier la prescription d'antipsychotiques générant le moins de prise de poids, et le moins d'élévation de la Prolactine, à dose minimale efficace, en limitant le nombre de psychotropes, et d'y associer des mesures psychosociales permettant de diminuer le niveau de stress des patients, de prévenir les rechutes, et d'améliorer la récupération fonctionnelle. Afin d'agir sur les symptômes négatifs persistants, l'adjonction d'un antidépresseur au traitement antipsychotique est préconisée par certains, avec pour avantage de réduire le besoin d'auto-médication de ces symptômes par le tabac(95).

Lors de décisions thérapeutiques susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein, les patientes et leur famille devraient pouvoir participer à la discussion, en étant informées des arguments pour et contre.

## 5/ Dépistage

Le cancer du sein peut être de découverte fortuite, diagnostiqué au cours d'un examen de dépistage systématique relevant du dépistage national organisé, ou révélé par des symptômes conduisant à demander un avis à un médecin, dans le cadre d'une démarche individuelle. Nous allons étudier ces possibilités chez les patientes souffrant de schizophrénie, en les comparant avec les données connues en population générale.

### a) Dépistage individuel

#### *Difficultés d'accès aux soins*

La stigmatisation des patientes les empêche probablement d'avoir accès à des soins optimaux . **Elles ont des difficultés globales à accéder aux soins, et lorsqu'elles y accèdent, ils sont souvent de moins bonne qualité**(94). De plus, les médecins pourraient avoir tendance à minimiser la signification clinique des plaintes somatiques des patients suivis en psychiatrie. Ce processus est bien connu et appelé « diagnostic overshadowing » (littéralement « dissimulation diagnostique ») dans les études américaines, et consiste à avoir tendance à attribuer à une plainte somatique une origine psychologique ou psychiatrique, sans pour autant avoir complètement mené les explorations étiologiques ou totalement diagnostiqué ou traité une pathologie sous-jacente, par exemple un cancer(47). Ce comportement des soignants pourrait sûrement être amélioré par une meilleure formation en psychiatrie et en psychologie médicale.

#### *Retard à solliciter un avis médical*

**Les patientes souffrant de schizophrénie attendraient plus longtemps que les autres femmes avant de consulter, générant un important retard au diagnostic**(47, 87). Pourtant, le pronostic du cancer du sein est très dépendant de la précocité de son diagnostic(19).

Dans l'étude de Farasatpour et al.(30), une désorganisation de la pensée était associée à un retard à consulter ( $P < 0,02$ ) et des comportements perturbateurs ( $P < 0,004$ ). Un antécédent de violences physiques envers d'autres était fortement corrélé à des comportements perturbateurs durant la période péri-opératoire ( $P < 0,02$ ) et au retard à consulter ( $P < 0,06$ ).

Dans une étude américaine récente(30), 48 % des patientes schizophrènes ayant un cancer du sein avaient excessivement tardé à consulter malgré les symptômes. Le délai moyen parmi les demandes d'avis tardives était de 481 jours (délai médian à 214 jours). Le diamètre moyen de la

tumeur lors du diagnostic était de 4 cm  $\pm$  2,5 DS (Déviation Standard). 66 % des patientes avaient des masses de taille importante (> 2 cm) comparé à 44 % dans le groupe contrôle. Lorsque la taille était importante, le diamètre moyen était nettement supérieur chez les patients souffrant de schizophrénie (5,2 cm) que dans le groupe contrôle (2,9 cm). Le diagnostic était effectué à un stade métastatique chez 21 % des patientes schizoéphrènes, contre 4 % des femmes du groupe contrôle. Les patientes tardant le plus à consulter étaient plus susceptibles d'avoir un comportement perturbateur ( $P < 0,05$ ) et de tarder à accéder aux traitements ultérieurs ( $P < 0,003$ )(19). Une autre étude trouve des résultats proches (19%)(83). Ce retard à consulter est attribuable à des facteurs liés aux patientes, aux médecins, et à la société(30).

Les symptômes négatifs tels que l'apragmatisme, les altérations des perceptions sensorielles (moindre sensibilité à la douleur), l'émoussement des émotions liées aux symptômes organiques, ou les difficultés à interagir avec d'autres personnes pourraient en partie expliquer la négligence à demander une consultation alors qu'une anomalie mammaire évidente est présente(47) . Les symptômes positifs tels que la présence d'idées délirantes ou d'hallucinations, pourraient également constituer un obstacle à la prise en charge, empêchant la compréhension de l'impact du cancer et de l'importance d'effectuer des examens. Les symptômes cognitifs associés (quotient intellectuel plus bas, perturbations touchant le langage, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives) participeraient également aux difficultés.

**Cependant, le défaut de compréhension de la pathologie et des options thérapeutique peut être partiellement lié à un défaut d'ajustement des équipes de soins à ces patientes, par peur, à cause d'idées reçues ou par méconnaissance de leur pathologie psychiatrique(47).**

Les psychiatres sont souvent les médecins le plus en lien avec ces patientes, mais pratiquent rarement des examens cliniques durant leurs consultations. Or les patientes ne cherchent pas forcément à être reçues par un autre médecin, dès lors qu'elles ont consulté leur psychiatre.

**Les facteurs sociétaux incluent les difficultés à avoir une couverture sociale, les difficultés à accéder et utiliser un moyen de transport pour se rendre aux consultations et examens, et la stigmatisation de la pathologie psychiatrique.**

## **b) Dépistage organisé**

### **Dépistage organisé recommandé**

**En France, depuis 2004, le dépistage organisé recommandé en population générale est la mammographie (associée à un examen clinique des seins par un radiologue) tous les 2 ans**

**entre 50 et 74 ans, chez les femmes sans symptôme ni facteur de risque particulier, considérées comme à risque « moyen »**(102). L'objectif principal de ce dépistage est la réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein. Les études internationales publiées à ce jour s'accordent sur un effet bénéfique du dépistage sur la mortalité par cancer du sein, avec une réduction de 15 à 21%(103). Aucune étude ne permet en l'état d'estimer précisément l'impact du programme national de dépistage français depuis sa généralisation en raison de l'absence de population de référence : la réduction de mortalité attendue dépend fortement du taux de mortalité de départ.

**Les femmes n'étant pas éligibles au programme national de dépistage organisé sont les suivantes, nécessitant une surveillance spécifique et plus fréquente**(104) . Elles sont considérées à haut risque (augmentation majeure du risque de survenue du cancer du sein, soit augmentation modérée voire modeste de ce risque mais liée à un mauvais pronostic du cancer).

- femmes à risque élevé de cancer du sein (antécédent personnel de cancer du sein, image anormale lors de la dernière mammographie, existence d'une néoplasie lobulaire, existence d'une hyperplasie épithéliale atypique)
- femmes à risque très élevé de cancer du sein (forme héréditaire de cancer du sein, présence de mutations génétiques notamment BRCA1 et BRCA2)

Les femmes éligibles au programme national reçoivent tous les 2 ans à partir de 50 ans un courrier, envoyé à leur domicile par une structure de gestion nationale, à partir de fichiers transmis par les régimes d'assurance maladie. Le courrier les invite à prendre rendez-vous chez un radiologue agréé figurant sur une liste jointe, et une brochure leur explique le principe du dépistage organisé du cancer du sein. L'examen est pris en charge à 100 % par la sécurité sociale.

En l'absence d'anomalie détectée par un premier radiologue, une deuxième lecture sera pratiquée par un radiologue expert. En cas d'anomalie décelée, le radiologue effectue un bilan diagnostique afin de diminuer le délai de prise en charge d'une éventuelle anomalie maligne.

### **Participation en population générale**

**En 2012, le taux de participation des femmes cibles au dépistage organisé du cancer du sein est de 52,7 %** (France métropolitaine et DOM). La participation au dépistage organisé reste inégale sur le territoire. Les évolutions se sont différenciées selon les régions entre 2009 et 2012 : les taux de participation varient de 27 à 67% selon les départements(105).

Malgré l'efficacité diagnostique de la mammographie et l'extension de la promotion du dépistage du cancer du sein, un nombre encore important de femme éligibles au dépistage n'y

participe pas régulièrement. Ni l'objectif de taux de participation de 65 % au programme de dépistage organisé, fixé par le Plan cancer 2009-2013, ni le taux de 70 % considéré comme acceptable par les recommandations européennes, n'ont été atteints à l'échéance 2013(105).

**Plusieurs catégories de facteurs limitants ont été évoquées en population générale(28): des facteurs d'ordre psychologique et pratique, des facteurs liés à l'ethnicité, l'influence du statut socio-économique et des facteurs liés à l'organisation du programme de dépistage.** Le fait d'avoir un bas statut socio-économique, un manque de couverture médicale, un bas niveau d'alphabétisation, l'absence de suivi médical régulier, ainsi qu'un faible revenu seraient des facteurs de sous dépistage(17, 30, 75).

### **Participation des femmes souffrant de schizophrénie**

Il y aurait des disparités importantes dans le dépistage entre la population des patientes souffrant de schizophrénie et la population générale(2). En effet, **à peine la moitié des femmes schizophrènes en bénéficieraient, avec un écart de 6 à 20 points avec les chiffres de participation en population générale(17, 50).** Certaines études(48, 93) ont trouvé des résultats plus optimistes quand aux taux de participation des patientes souffrant d'une maladie mentale sévère, mais leurs populations comportent une proportion moins importante de patients schizophrènes ou souffrant de maladies mentales très sévères, comparées aux études trouvant un taux de dépistage plus faible. La probabilité que ces femmes passent une mammographie de dépistage augmenterait avec l'âge, mais atteindrait progressivement un plateau(17). Il pourrait y avoir une **association entre le fait de bénéficier d'un suivi somatique et la participation au dépistage** (OR=2,18 , IC95 % 1,69-2,82, p<0,0001)(17).

**Les facteurs de sous-dépistage connus en population générale ( bas statut socio-économique, bas niveau d'alphabétisation, absence de suivi médical régulier, faible revenu) sont fréquents chez les femmes souffrant de schizophrénie.** L'étude des pratiques du dépistage dans des zones en pénurie de psychiatres a montré que ces patientes, de fait suivies par un médecin généraliste pour leur pathologie psychiatrique, étaient mieux suivies sur le plan somatique que des patientes ayant un suivi psychiatrique(17).

Le rôle que les psychiatres pourraient jouer dans les modifications des comportements quant au dépistage est encore méconnu, cependant leur position centrale dans le soin de ces patientes leur donne la possibilité de coordonner ce dépistage et questionner les patientes sur leurs pratiques(17).

## 6/ Traitement

### a) Difficultés générales

La stigmatisation et l'ignorance des médecins et équipes de soins sur la schizophrénie conduit malheureusement ces patientes à ne pas bénéficier de soins optimaux. **Ces patientes pourraient recevoir des soins de qualité inférieure aux soins standard du cancer du sein, du fait de leurs difficultés de compliance et d'accès à des soins(52).**

Les barrières au traitement fréquemment citées sont la **compréhension de la maladie**, le fait de devoir **suivre un traitement continu et des rendez-vous réguliers**, et les **complications de la pathologie psychiatrique** expérimentées lors de la prise en charge du cancer(20).

La symptomatologie négative, lorsqu'elle est importante, serait responsable de difficultés de compréhension de la gravité du diagnostic et de consentement au traitement des cancers(30, 52).

Les cancers, souvent découverts à un stade plus avancés, ne relèveraient déjà plus d'une première ligne de traitement lors du diagnostic(30).

**Plusieurs études(47) rapportent des difficultés de compliance aux traitements de cancers chez les patientes schizophrènes, mais les données ne sont pas comparées à la compliance en population générale.** Dans une autre étude(83), le traitement reçu était similaire à celui de la population générale, du consentement à la chimiothérapie à l'usage d'anti émétiques. L'intensité des doses, la dose délivrée, n'avaient pas paru compromis par la pathologie mentale. Les patientes qui refusaient un type de traitement (plus souvent la chimiothérapie, dans des proportions similaires à la population générale) en acceptaient un autre (par exemple la chirurgie). Cependant, l'échantillon était de petite taille. Les difficultés de compliance au traitement d'une maladie organique ne peuvent cependant pas s'extrapoler des difficultés à suivre un traitement psychotrope. Selon Farasatpour et al., les patientes présentant une histoire de refus de traitement antipsychotique ne seraient pas forcément plus à risque de retard diagnostic, de présentation à un stade métastatique, de retard au traitement ni de comportements perturbateurs ( $P < 0,06$ )(30).

Il existe en effet des problèmes de compliance aux traitement antipsychotique chez les patients schizophrènes, et rendent difficiles à contrôler certains symptômes, dont le délire et les hallucinations, qui sont susceptibles de perturber le traitement du cancer. Dans l'étude de Farasatpour et al.(30), seulement 12 % des patientes présentent un bonne compliance à leur traitement psychotrope évaluée sur 1 an. Cependant, même si les patientes suivent bien leur traitement, beaucoup d'éléments liés à leur cancer du sein peuvent être stressants, et entraîner une difficulté supplémentaire à bien contrôler les symptômes psychiatriques.

Aux difficultés liées à la pathologie psychiatrique, viennent donc s'ajouter le fait d'affronter

un diagnostic de cancer, d'en comprendre les implications et de coopérer au traitement(87).

**Les patientes schizophrènes présenteraient un risque plus important de complications au cours des hospitalisations(23, 30).** Les effets secondaires liés aux soins seraient également moins fréquemment recherchés et moins pris en compte.

Plusieurs auteurs(30, 52) suggèrent de **rendre systématiques les consultations de psychiatrie de liaison dans les services de soins généraux chez les patients traités pour un cancer ou une maladie grave chronique**, pour guider l'annonce du diagnostic, effectuer une évaluation psychiatrique pré-thérapeutique, un avis sur le traitement psychotrope et les adaptations nécessaires, et un avis plus objectif sur les compétences du patient à donner son consentement pour des soins médicaux, ou la nécessité de mettre en place une tutelle. En cas de refus de traitement d'un patient inapte à donner son consentement pour ces soins, la famille est souvent consultée(52). Enfin, lorsque la sévérité de la pathologie psychiatrique ne permet pas les soins somatiques dans un service de soins généraux, il peut être nécessaire d'hospitaliser le patient en service de psychiatrie où lui seront délivrés les soins somatiques nécessaires(52).

## **b) Chimiothérapie**

La littérature n'offre pas de données permettant d'évaluer précisément l'accès aux chimiothérapies, leur efficacité, leurs complications et effets indésirables, les difficultés vécues par ces patientes, ni le risque de décompensation psychotique au cours de ces traitements, et plus largement, de l'ensemble du protocole de traitement des cancers dans cette population spécifique.

Dans l'étude de Sharma et al.(83), un nombre important de femmes schizophrènes avaient accepté la chimiothérapie, alors que le fait d'être atteint d'une maladie mentale sévère était parfois un critère d'exclusion. Tandis que dans l'étude de Hwang et al.(51), les refus des patientes étaient fréquents.

**Lorsqu'une chimiothérapie est envisagée, il est important de prendre en compte les neuroleptiques prescrits(47).**

La clozapine augmente le risque de neutropénie lié à la chimiothérapie, pouvant précipiter la survenue d'un sepsis(78) . Des stratégies peuvent alors être envisagées pour limiter ce risque en maintenant le traitement psychotrope (acteurs de croissance des lignées blanches, antibioprophylaxie...).

L'interaction entre les antipsychotiques et la chimiothérapie peut aussi augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (ECG), et indirectement le risque de décès par trouble du rythme. Si l'association est inévitable, une surveillance rapprochée de l'ECG

doit être effectuée.

De plus, les anti-émétiques prescrits pour contrer les effets secondaires de chimiothérapie, souvent des agonistes dopaminergiques, lorsqu'ils sont associés aux antipsychotiques, augmentent le risque de survenue de dyskinésies. Des anti-émétiques tels que les antagonistes des récepteurs 3 de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) sont à privilégier chez les patients sous antipsychotiques.

**D'autres interactions pharmacologiques entre psychotropes et chimiothérapie conduisent à une inhibition de son métabolisme, et donc une accumulation, avec des effets indésirables plus importants. Par exemple, le métabolisme du tamoxifène, traitement indiqué dans le traitement du cancer du sein, est particulièrement perturbé par la paroxétine et la fluoxétine, qui inhibent le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6).** La prise de paroxétine au cours d'un traitement d'un cancer du sein est associée à un taux de mortalité plus élevé(55, 101). Lorsque le traitement par paroxétine est déjà en place, concomitant du tamoxifène, il est conseillé de passer à un antidépresseur moins susceptible d'interagir avec le CYP2D6, par exemple le citalopram.

La clomipramine, la duloxétine, l'halopéridol et la sertraline inhibent également le métabolisme des chimiothérapies.

### c) Chirurgie

**La chirurgie des cancers du sein est plus fréquemment une mastectomie totale que conservatrice, du fait de la fréquence des diagnostic à un stade avancé(30).**

Du fait de comorbidités cardio-vasculaires et respiratoires, ou d'une obésité fréquentes, les patients souffrant de troubles mentaux sévères sont globalement plus à risque de développer des complications post opératoires(47).

La poursuite du traitement psychotrope est conseillée lors des interventions chirurgicales afin de limiter le risque de confusion post-opératoire, mais aussi de décompensation de la pathologie psychiatrique (47).

Les données concernant le traitement chirurgical du cancer du sein chez les patientes schizophrènes sont peu nombreuses.

### d) Radiothérapie

**Les troubles psychiatriques tels que la schizophrénie sont susceptibles d'entraver le bon déroulement d'un traitement par radiothérapie(47).** En effet, l'expérience clinique a montré que ce protocole peut se révéler très stressant chez des patients paranoïaque, ou ayant des

hallucinations auditives, ou une anxiété sévère. Les publications conseillent d'identifier les patients à risque lorsque est posée l'indication de la radiothérapie, à distance du début des séances, et de leur faire visiter le service où elles auront lieu, en leur expliquant en détail leur déroulement, afin qu'ils aient bien compris la procédure. Au terme de cette visite, soit le patient est suffisamment rassuré pour que le protocole soit envisagé, soit ce n'est pas le cas, et l'équipe multidisciplinaire peut se positionner contre cette option thérapeutique, après évaluation du rapport bénéfice/risques.

Pour les cancers du sein de petite taille lors du diagnostic, il est fréquent d'envisager une chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie. Dans des situations où le refus de la radiothérapie est prévisible, par exemple chez les patientes schizophrènes, une mastectomie totale seule pourrait être préférable d'emblée.

#### **e) Réanimation et soins palliatifs**

**Les décisions de ne pas réanimer et d'arrêter les soins maintenant en vie seraient beaucoup plus fréquentes chez les patients aux capacités de décision altérées, incluant les patients souffrant de schizophrénie, ce qui constitue probablement une perte de chance(38, 47).**

Il n'existe pas de recommandations concernant la prise en charge des patients souffrant à la fois de troubles psychiatriques et de néoplasie en fin de vie(47).

## 7/ Limites des études sur le sujet

**Le nombre d'études sur le sujet est très limité** : par exemple, une recherche Pubmed sur 10 ans avec pour mots clés « schizophrenia » et « breast cancer » trouve 54 articles, sans limite d'ancienneté de publication, et 27 articles si restreint la recherche aux 10 dernières années. Concernant la thématique plus ciblée du dépistage des cancers chez les patients souffrant de maladies mentales sévères, une revue de la littérature récente <sup>(49)</sup> ne répertoriait que 12 études relatives au sujet.

**Les études publiées manquent fréquemment de puissance** du fait d'effectifs trop faibles, ne permettant pas d'ajuster les résultats aux potentiels facteurs de confusion. Il est souvent compliqué d'ajuster les résultats en tenant compte de facteurs tels que l'âge, la parité, le statut ménopausal, l'histoire contraceptive, l'obésité, l'hyperprolactinémie, le tabagisme, le régime diététique, et un taux de prolactine élevé(13, 47), susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Les âges des patientes recrutées ne sont pas toujours adaptés à la pathologie étudiée : 80 % des diagnostics de cancer du sein survenant chez des femmes de plus de 50 ans(47), les populations étudiées devraient majoritairement se trouver dans cette tranche d'âge.

**Il s'agit souvent d'études rétrospectives**, avec des erreurs possibles dans la retransmission des données.

**Les patientes recrutées dans les études sont uniquement celles qui ont eu accès aux soins**, mais celles qui n'y ont pas eu accès ne sont pas prises en compte, ce qui sous-estime peut-être les chiffres d'incidence et de mortalité, et sélectionne une sous population parmi les patientes schizophrènes, rendant l'extrapolation difficile.

**Les études portant sur des patientes schizophrènes couvrent souvent une population plus large et hétérogène, catégorisée « maladies mentales sévères »**, ou associent les patientes souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire, rendant l'étude peu précise et limitant fortement l'extrapolation des résultats à cette sous population aux caractéristiques bien spécifiques.

Les études se plaçant du point de vue des patientes sont rares, probablement du fait de difficultés liées à la méthodologie. On peut supposer que l'implication des patientes pour répondre à un questionnaire serait compliquée à obtenir, et mobiliserait beaucoup de temps. On peut aussi faire l'hypothèse que les psychiatres pensent connaître le point de vue de ces patientes.

**Le statut de patiente hospitalisée au long cours ou prise en charge essentiellement en ambulatoire avec des hospitalisations ponctuelles peut également modifier l'exposition à des facteurs de risque.** Certains auteurs(7) ont fait l'hypothèse que les hospitalisations au long cours

avaient un effet protecteur, par le contrôle du régime alimentaire des patients et la limitation de leurs consommation de tabac.

**Les données concernant l'évolution de la pathologie psychiatrique au décours du diagnostic et du traitement d'un cancer sont rares.** Dans l'étude de Sharma et al.(83), il n'y avait pas de corrélation entre la progression du cancer et l'aggravation des symptômes psychiatriques sur la durée du traitement, mais le manque d'études concordantes ne permet pas d'en extrapoler les conclusions.

On peut également remarquer qu'**il n'est pas fait de différence selon le type de cancer du sein** dans la plupart des études, or il s'agit d'un groupe de maladies hétérogène, d'origine multifactorielle, et donc les mécanismes ne sont pas tous élucidés.

## **II. Spécificités du dépistage du cancer du sein par mammographie chez les patientes souffrant de schizophrénie : identification des facteurs de risque et implications pour les psychiatres**

### **Introduction**

Selon les dernières statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)(69), **le cancer du sein est le cancer le plus fréquent au monde chez la femme**. Le dernier rapport de l'Institut National du Cancer (InCA)(106) fait état d'une incidence élevée en population générale. Le taux d'incidence (standardisé monde) en 2012 était de 88,0 pour 100 000 femmes-années, soit 31,5 % des nouveaux cas de l'ensemble des cancers chez la femme par an en France, avec un taux de mortalité (standardisé monde) en 2012 de 15,7 pour 100 000 femmes. Chez les patientes schizophrènes, une étude réalisée auprès de l'ensemble des secteurs de psychiatrie publique français(87) a montré que le cancer était la deuxième cause de mortalité chez les patients souffrant de schizophrénie, et que le cancer du sein était la localisation la plus fréquente pour les femmes (39%) avec un SMR à 2,8 (IC 95 % = 1,6-4,9).

Les facteurs de risque du cancer du sein actuellement reconnus(42) sont le sexe féminin, l'âge, des antécédents génétiques et familiaux, les antécédents personnels de pathologie mammaire, l'histoire reproductive et hormonale (une puberté précoce (avant 12 ans), une ménopause tardive (après 55 ans), un âge tardif à la première grossesse, un apport d'œstrogène exogène (contraception orale et traitement hormonal de substitution), et d'autres facteurs personnels (antécédent d'irradiation thoracique, grande taille, surpoids en post-ménopause, consommation d'alcool excessive). D'autres facteurs viendraient diminuer le risque de cancer du sein, tels que la multiparité, l'âge précoce à la première grossesse et l'allaitement. Une méta analyse récente(66) a précisé certains de ces facteurs, citant parmi les facteurs élevant le risque un antécédent familial de cancer du sein au premier ou deuxième degré, la nulliparité, le fait d'avoir une première grossesse après 30 ans et la prise régulière d'un contraceptif oral ; tandis que des ménarches survenues après l'âge de 15 ans, une gestité  $\geq 3$  grossesses de plus de 6 mois, le fait d'avoir allaité, en particulier plus de 12 mois, le fait d'être en période péri ou post ménopause, sont des facteurs diminuant le risque. En population générale, le dépistage consiste en un examen mammaire associé à une mammographie tous les 2 ans entre 50 et 74 ans. Selon l'InCA environ 60 % des femmes en bénéficieraient de façon régulière.

Chez certaines populations de patientes, comme les patients souffrant de troubles mentaux chroniques, ce dépistage est moins fréquemment mis en œuvre(93), en dépit d'une exposition plus

importante à des facteurs de risque(15, 87). Le dépistage par mammographie chez les femmes souffrant de trouble psychotique chronique, comme la schizophrénie, est d'autant plus important qu'elles sont plus vulnérables et moins fréquemment suivies sur le plan somatique(46, 61), et plusieurs travaux ont suggéré que ces patientes étaient aussi moins dépistées pour le cancer du sein(49). Pourtant, ces patientes développeraient plus fréquemment des cancers du sein que les autres femmes, et la mortalité y étant liée serait également plus élevée(11, 87). Il n'a pas été montré que le cancer du sein débutait plus précocement chez les patientes schizophrènes. Ce moindre dépistage pourrait avoir un impact péjoratif pour ces patientes, car plus le stade auquel le cancer est avancé, plus son pronostic est mauvais(19).

Pour expliquer ce moindre dépistage du cancer du sein chez ces patientes, plusieurs hypothèses ont été proposées(2, 17). Plusieurs types de facteurs pourraient constituer des freins : des difficultés liées à l'organisation du dépistage, liées à la procédure de l'examen, liées à leur pathologie psychiatrique, ou des difficultés autres.

La présence de symptômes psychiatriques ainsi que leur sévérité, les effets de leur stigmatisation pourraient être une barrière à l'accès au dépistage, tout comme des difficultés telles que l'accès à un moyen de transport, le fait de pouvoir se trouver embarrassée dans une situation liée au dépistage, ou d'avoir un vécu désagréable de cet examen, le manque de rappels ou de soignants pouvant accompagner sa réalisation, ainsi que la pauvreté de l'environnement social, le manque de suivi somatique, ou encore le délai d'attente avant le rendez-vous, l'attente en salle d'attente ainsi que le délai avant d'avoir le résultat. Un bas niveau socio-économique, condition fréquente pour cette population, pourrait être à lui seul un facteur prédictif d'un mauvais dépistage. Le fait d'être suivie par une femme médecin serait par contre facilitant.

Bien que le rôle du psychiatre semble important dans la réflexion sur les modalités de dépistage chez ces patientes, sa place n'est pas consensuelle et il n'existe paradoxalement que peu de données sur ce sujet dans la littérature actuelle(2, 13).

Dans ce travail, nous avons souhaité aborder la question du dépistage du cancer du sein chez les patientes souffrant notamment de schizophrénie, par une évaluation des difficultés liées à ce dépistage, réalisée directement auprès des patientes et des professionnels de santé. Etant donné l'absence de données sur la perception des difficultés de dépistage par les patientes et les soignants, il nous a paru important de pouvoir recueillir directement leur avis. En effet, une compréhension précise des difficultés de ce dépistage semble fondamentale pour apporter un éclairage nouveau sur l'optimisation du dépistage chez ces patientes, en précisant la place du psychiatre dans cette prise en charge.

L'objectif principal de cette étude transversale était d'évaluer la fréquence moyenne du

dépistage du cancer du sein par mammographie chez les patientes souffrant de trouble psychotique chronique, en déterminant quels étaient les facteurs de risque d'un moins bon dépistage. L'objectif secondaire était de décrire puis de comparer les avis des patientes et des psychiatres quant aux facteurs pouvant être un frein à ce dépistage. L'objectif final de ce travail était de préciser quelle peut être la place du psychiatre pour optimiser ce dépistage.

Nous faisons l'hypothèse que cette population de patientes était sous dépistée, sur-exposée aux facteurs de risque, et que le dépistage recommandé en population générale ne lui était pas adapté, pour des raisons notamment en lien avec la pathologie psychiatrique.

## **Matériel et méthodes**

### ***Population et procédure***

#### *Patientes*

Les patientes de cette étude transversale ont été recrutées entre novembre 2013 et juin 2014 au sein des 4 services de psychiatrie du CHRU de Tours (Psychiatrie A, Psychiatrie B, Clinique Psychiatrique Universitaire (CPU) et Psychiatrie D). Nous avons inclus les patientes prises en charge au CHRU de Tours pour une pathologie chronique du groupe schizophrénie et autres troubles psychotiques (schizophrénie, trouble délirant persistant, trouble schizo-affectif ou psychose non organique) et ayant un âge compris entre 50 et 74 ans, c'est à dire les femmes en âge d'être dépistée par mammographie conformément aux recommandations actuelles. Nous avons inclus les patientes qui recevaient des soins psychiatriques au CHRU de Tours en hôpital de jour (HJ) ou en Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps partiel (CATTP). L'existence d'un suivi exclusivement ambulatoire (consultations en Centre Médico-psychologique (CMP)) était donc un critère d'exclusion.

Les patientes éligibles pour notre étude étaient identifiées à l'aide d'une liste fournie en Octobre 2013 par le Dr Biotteau du Département d'Information Médicale (DIM) du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours (identification de toutes les patientes du CHRU dont le code diagnostique CIM-10 était F20, F22, F25, F29), cette liste ayant été complétée sur place auprès des services (les patientes éligibles dont les données manquaient au DIM ont été ajoutées après vérification dans chaque service de psychiatrie concerné).

L'étude, qui consistait en un entretien clinique individuel, était proposée à chacune de ces patientes au cours d'une rencontre sur leur lieu de soins sur leurs temps de présence habituels programmés. Si elles acceptaient de participer, un hétéro-questionnaire leur était proposé. La passation se faisait dans un bureau, respectant la confidentialité, et durait entre 15 et 30 minutes,

selon les patientes. Une discussion sur le sujet était proposée si elles le souhaitaient. Le recrutement a été interrompu lorsque toutes les patientes éligibles selon les critères initialement définis ont été rencontrées.

### *Psychiatres*

Tous les psychiatres travaillant pour le CHRU de Tours et les CH de Blois, Chinon et Loches travaillant avec une patientèle adulte ont été recrutés pour la deuxième partie de l'étude. Ils recevaient sur leur e-mail professionnel ou via l'e-mail de leur secrétariat une invitation à participer à un questionnaire en ligne. Leur recrutement a été effectué de Mai à Juin 2014.

### ***Mesures***

#### *Mesures réalisées chez les patientes*

##### Caractéristiques socio-démographiques

Les variables suivantes étaient recueillies à partir d'hétéro-questionnaires (cf ANNEXE n°1): l'âge, la parité, la gestité, le fait d'avoir allaité, l'âge de la puberté et de la ménopause, les antécédents personnels et familiaux, le poids et la taille, l'existence d'une activité physique régulière, la notion de tabagisme ou de consommation régulière d'alcool, les traitements, dont les psychotropes et la contraception reçue, la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS), l'existence d'une surveillance glycémique, et le fait d'avoir un psychiatre et un médecin traitant. La participation au dépistage était évaluée par le rapport entre le nombre de mammographies passées par la patiente depuis l'âge de 50 ans et le nombre de mammographie qu'elle aurait dû passer pour avoir bénéficié du dépistage optimal recommandé en population générale)

Les données vérifiables étaient consultées sur le dossier médical informatique du patient au CHU (dossier patient partagé ou DPP), ou sur son dossier papier, après accord de la patiente.

##### Évaluation qualitative des freins et leviers au dépistage

Un hétéro-questionnaire complémentaire interrogeait sur la passation de mammographies depuis l'âge de 50 ans, le début du dépistage recommandé, sur la connaissance de l'intérêt de cet examen, les difficultés rencontrées pour accéder au dépistage du cancer du sein tel qu'il est recommandé en population générale, ainsi que les aménagements et solutions souhaités par la patiente afin de faciliter son accès.

## *Mesures réalisées chez les psychiatres*

Un auto-questionnaire complété en ligne (cf ANNEXE n° 2) permettait de connaître le centre hospitalier et le service de rattachement ainsi que le sexe du psychiatre. Cet auto-questionnaire évaluait également la fréquence de leur implication dans la prise en charge somatique de patientes souffrant de schizophrénie, le type de cette implication, s'ils avaient déjà été confrontés à la question du dépistage du cancer du sein chez cette population de patientes, les difficultés que pouvaient, selon eux, rencontrer ces patientes pour y accéder tel qu'il est actuellement recommandé en population générale, et la place du psychiatre dans ce dépistage. Un commentaire libre était possible.

## *Analyses statistiques*

Les analyses statistiques uni-variées ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 22.0. Pour toutes les analyses uni variées, une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

En premier lieu, nous avons réalisé des analyses descriptives pour les variables quantitatives (moyenne, médiane, écart-type, minimum-maximum) et qualitatives (nombre, pourcentage). Puis, nous avons déterminé quels facteurs étaient associés au nombre de mammographies réalisées conformément au dépistage actuellement recommandé en France, soit par un test de comparaison de moyenne non paramétrique (test de Mann-Whitney), soit par un test de corrélation de Spearman (association avec des variables quantitatives). A l'aide du test du Chi deux de Pearson nous avons comparé les opinions des psychiatres et des patientes concernant les difficultés rencontrées par celles-ci pour accéder au dépistage recommandé.

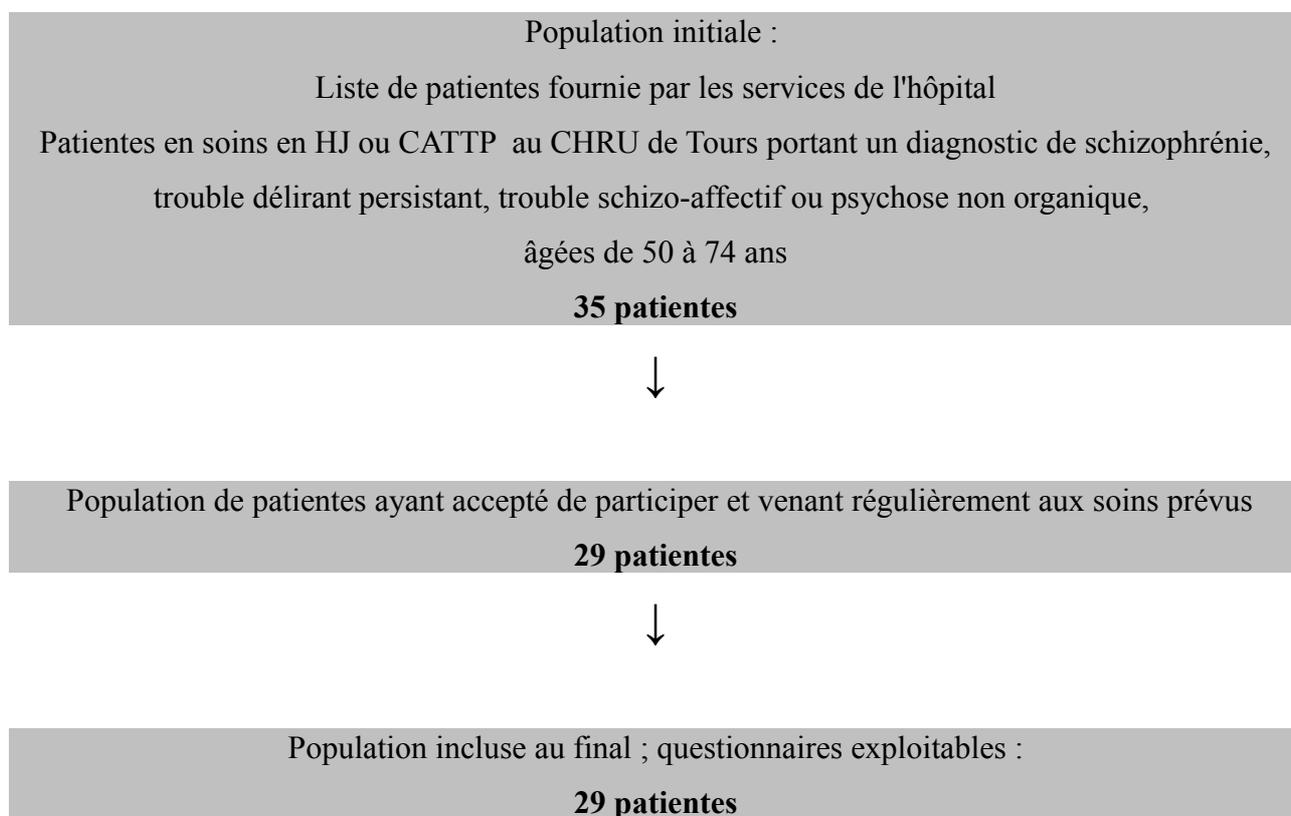
## *Considérations éthiques*

Pour participer à notre étude, chaque patiente a donné son consentement éclairé, conformément à la déclaration d'Helsinki.

## Résultats

### *Population incluse*

La figure 1 présente le diagramme de flux des patientes de cette étude. Parmi les 35 patientes éligibles, 6 ont refusé d'être incluses, et 29 ont accepté de participer. L'ensemble des questionnaires a été exploitable. Parmi les 43 psychiatres ayant reçu le questionnaire, 18 y ont répondu, soit un taux de réponse de 41,9 %. Tous les questionnaires ont été exploitables (pas de donnée manquante).



**Figure 1** : Diagramme de flux

### *Statistiques descriptives*

#### *Patientes*

Les caractéristiques socio-démographiques et la condition médicale des patientes sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

La majorité des patientes recrutées portait un diagnostic de schizophrénie (58,6%). 41,4 % d'entre elles n'avaient jamais eu d'enfants, et 65,5 % jamais de grossesse. La première grossesse avait eu lieu après 30 ans pour 44,8 % des patientes. Parmi celles ayant eu des enfants, seulement 37,9 % les avaient allaités, et la plupart sur des durées courtes. 17,2 % étaient atteintes de diabète. La majorité des patientes était en surpoids ou obèse. La moitié ne pratiquait pas une activité physique quotidienne suffisante selon les recommandations du Programme National Nutrition Santé français (PNNS), soit au moins 30 minutes d'équivalent de marche rapide par jour. Parmi les antécédents familiaux, 10,3 % des femmes avaient un cancer du sein chez une parente au premier degré et 17,2 % à un degré plus éloigné. Parmi les traitements, les neuroleptiques atypiques étaient bien plus prescrits que les neuroleptiques typiques. Dans 20,7 % des cas, la phénothiazine, un neuroleptique caché, s'ajoutait à la prescription. Parmi les traitements autres que les psychotropes, aucun n'apparaissait notable. Aucun dosage de la prolactinémie n'était présent dans les dossiers des patientes.

Les réponses au questionnaire adressé aux patientes sont résumées dans le tableau 3.

Bien qu'elles soient toutes en âge d'être dépistées, 17,2 % des patientes n'avaient jamais passé de mammographie. Le rapport moyen entre le nombre de mammographies passées et le nombre de mammographies recommandé pour l'âge était de 0,47, c'est-à-dire, que seulement 47 % des patientes avaient été dépistée conformément aux recommandations. La plupart des patientes connaissaient l'intérêt de cet examen, mais 79,3 % d'entre elles déclaraient rencontrer des difficultés pour accéder au dépistage par mammographie. Les difficultés étaient par ordre de fréquence liées à la procédure de l'examen (55,2 %), liées à l'organisation du dépistage (41,4%) ou liées à leur pathologie psychiatrique (41,4%), et pour d'autres raisons (24,1%). 62,1 % des patientes exprimaient le souhait d'un changement pouvant leur faciliter l'accès au dépistage (62,1%) ; 50 % estimait que l'intervention d'un tiers serait facilitante, soit pour la prise de rendez-vous, soit pour les accompagner le jour de l'examen. Parmi les tiers dont l'intervention pourrait constituer une aide, les patientes citaient leur médecin traitant ou leur gynécologue, leur infirmière de secteur, leur conjoint, des membres de la famille proche ou un ami, mais on peut noter qu'aucune ne mentionnait l'intervention possible de son psychiatre. 17,2 % pensaient que la solution viendrait d'une modification du type d'examen permettant le dépistage, avec un examen essentiellement moins inconfortable, au cours duquel les soignants accorderaient aux patientes plus de temps, avec des examens, plus personnalisés, et un personnel montrant plus de qualités humaines.

**Tableau 1** : Statistiques descriptives des variables qualitatives des patientes

	Variable	Nombre	Pourcentage
	F20	17	58,6%
Code CIM 10	F22	3	10,3%
	F25	7	24,1%
	F29	2	6,9%
	Avoir un médecin traitant	25	86,2%
	Avoir un psychiatre de sexe féminin	12	41,4%
	Parité $\geq 1$	17	58,6%
	Primiparité avant 35 ans	16	55,2%
	Gestité $\geq 1$	19	65,5%
	Avoir allaité	11	37,9%
	Allaitement naturel $\geq 12$ mois	3	10,3%
	Puberté débutant après ( $\geq$ ) 12 ans	24	82,8%
	Ménopause débutant avant ( $\leq$ ) 40 ans	3	10,3%
Antécédents personnels	Diabète	5	17,2%
	Pathologie mammaire	5	17,2%
	Hystérectomie	3	10,3%
	Ovariectomie	1	3,4%
Antécédents familiaux	Cancer non mammaire	2	6,9%
	Cancer du sein (1 <sup>er</sup> degré)	3	10,3%
	Cancer du sein (autre degré)	5	17,2%
	Cancer de l'ovaire	0	0,0%
	Cancer colo-rectal	5	17,2%
Traitement psychotrope	Cancer autre spectre	6	20,7%
	<b>Neuroleptique typique</b>	14	48,3%
	<i>Phénothiazine</i>	9	31,0%
	<i>Butyphénone</i>	7	24,1%
	<i>Benzamide</i>	1	3,4%
	<b>Neuroleptique atypique</b>	21	72,4%
	<i>Aripiprazole</i>	6	20,7%
	<i>Olanzapine</i>	5	17,2%
	<i>Risperidone</i>	4	13,8%
	<i>Amisulpride</i>	4	13,8%
	<i>Clozapine</i>	3	10,3%
	<i>Loxapine</i>	3	10,3%
	<b>Neuroleptique caché</b>	6	20,7%
	<b>Antidépresseur</b>	12	41,4%
	<b>Thymorégulateur</b>	7	24,1%
	<b>Benzodiazépine</b>	13	44,8%
	<b>Hypnotique</b>	15	51,7%
Contraception	Pilule ou stérilet hormonal	13	44,8%
	Contraception hormonale $\geq 6$ mois	11	37,9%
	Stérilet mécanique	7	24,1%
	Prise de traitement hormonal substitutif	2	6,9%
	Obésité	18	62,1%
	Dernière glycémie à jeun $> 1$ an	9	31,0%
	Dernière glycémie à jeun anormale	1	5,0%
	Tabagisme actif	6	20,7%
	Consommation d'alcool régulière	3	10,3%
	Activité physique $< 30$ minutes par jour	11	37,9%

**Tableau 2** : Statistiques descriptives des variables quantitatives des patientes

Variable	Moyenne	Médiane	Écart-type	Min-Max		
Âge (années)	59,3	59	5,53	51-71		
Parité (nombre)	1,21	2	1,11	0-3		
Gestité (nombre)	1,69	2	1,69	0-6		
Nombre de grossesses >6 mois	1,24	2	1,15	0-3		
Âge des ménarches (années)	13,8	13	2,43	10-18		
Âge de la ménopause (années)	49	50	5,6	35-61		
Nombre de traitements	Neuroleptiques totaux	1,45	1	0,78	0-4	
	Neuroleptiques typiques	0,59	0	0,68	0-2	
	Neuroleptiques atypiques	0,86	1	0,64	0-2	
	Neuroleptiques cachés	0,21	0	0,41	0-1	
	Antidépresseurs	0,41	0	0,5	0-1	
	Thymorégulateurs	0,24	0	0,44	0-1	
	Benzodiazépines	0,45	0	0,51	0-1	
	Hypnotiques	0,62	1	0,68	0-2	
	Mensurations	Poids (kg)	74,5	72	15,87	44-109
		Taille (cm)	160	160	5,51	152-175
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		29,1	29,1	6,33	17,2-45,1	
IMC maximal (kg/m <sup>2</sup> )		29,8	29,2	6,38	17,2-45,4	
Nombre actuel de cigarettes par jour	3,55	0	7,99	2-30		

### *Psychiatres*

Les caractéristiques des psychiatres ayant répondu au questionnaire ainsi que le descriptif de leurs réponses sont présentés dans les tableaux 4 et 5.

La plupart des psychiatres déclarait être fréquemment impliqués dans la prise en charge de problèmes somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie (61,1%). Leur implication était souvent liée à la pathologie psychiatrique (diagnostic différentiel) et/ou à la surveillance du traitement psychotrope, mais aussi une implication plus directe, allant d'une démarche diagnostique sur signe d'appel à une démarche thérapeutique ainsi qu'un rôle de lien avec les autres médecins. 61,1 % des psychiatres affirmait avoir déjà été confronté à une situation où la question du dépistage du cancer du sein se posait pour leurs patientes. Selon eux, les difficultés rencontrées par leurs patientes pour accéder au dépistage recommandé étaient, par ordre de fréquence, des difficultés liées à leur pathologie psychiatrique (61,1%), liées à l'organisation du dépistage (55%), liées à un problème d'accès aux soins (33,3%) ; seulement 11,1 % des psychiatres pensaient à évoquer des difficultés liées à la procédure de l'examen. La place que les psychiatres considéraient avoir dans la réalisation du dépistage était principalement en relais du médecin traitant et/ou du gynécologue (77,8%).

**Tableau 3** : Statistiques descriptives des variables quantitatives des patientes

Variable	Nombre	Pourcentage
Aucune mammographie passée	5	17,2%
Dernière mammographie >2 ans	11	37,9%
Dernière mammographie passée normale	19	79,2%
But des mammographies connu	26	89,7%
Avoir des difficultés pour accéder au dépistage recommandé	23	79,3%
Difficultés liées à l'organisation du dépistage	12	41,4%
Non réception du courrier national	4	33,3%
Difficultés à se rendre sur un lieu d'examen agréé	5	41,7%
Difficultés à obtenir le RDV souhaité	3	25,0%
Difficultés liées à la procédure de l'examen	16	55,2%
Examen douloureux ou désagréable	13	81,3%
Pudeur	3	18,8%
Attente du résultat anxiogène	7	43,8%
Difficultés liées à la schizophrénie	12	41,4%
Décompensations	2	16,7%
Symptômes déficitaires ou symptômes résiduels	8	66,7%
Difficultés cognitives	2	16,7%
Difficultés autres	7	24,1%
Peur des hôpitaux	1	14,3%
Crainte d'un coût lié à l'examen	2	28,6%
Manque de motivation car absence de symptôme mammaire	1	14,3%
Dépistage vécu comme une contrainte trop importante	2	28,0%
En cas de cancer, refuserait chimiothérapie et chirurgie	1	14,3%
Besoin de changements pour pouvoir accéder plus facilement au dépistage	18	62,1%
Solutions faisant intervenir un tiers	9	50,0%
Aide à la prise de RDV	5	55,6%
Accompagnement au RDV	7	77,8%
Solutions liées à la procédure de l'examen	5	17,2%
Examen moins désagréable	4	80,0%
Préparation, explications et passation moins rapides	2	40,0%
Personnel soignant plus humain	1	20,0%
Solutions autres	10	34,5%
Meilleure santé psychique	3	30,0%
Délai plus long avant l'examen (s'y préparer psychologiquement)	1	10,0%
Lieu d'examen autre que l'hôpital	1	10,0%
Arrêt du dépistage	1	10,0%

**Tableau 4** : Statistiques descriptives des variables qualitatives des psychiatres

Variable		Nombre	Pourcentage
Service de rattachement	CHRU de Tours	13	68,0%
	Psychiatrie A	1	56,0%
	Psychiatrie B	2	11,1%
	CPU	6	33,3%
	Psychiatrie D	4	22,2%
	CH de Blois	3	16,7%
	CH de Loches	2	11,1%
Sexe	Féminin	11	61,1%
	Masculin	7	38,9%

**Tableau 5** : Statistiques descriptives des réponses des psychiatres au questionnaire d'opinion

Variable		Nombre	%
Implication dans la prise en charge somatique de patientes schizophrènes	Fréquente	11	61,10%
	Occasionnelle	3	16,70%
	Rare	2	11,10%
	Jamais	2	11,10%
Type d'implication dans la prise en charge somatique	Liée à la pathologie psychiatrique et/ou au traitement psychotrope	11	61,10%
	Implication directe par démarche diagnostique et/ou thérapeutique	9	50,00%
	Lien avec les autres médecins	10	55,60%
	Rôle d'éducation aux soins	3	16,70%
Avoir déjà été confronté à une situation où la question du dépistage du cancer du sein se posait		11	61,10%
Difficultés pour les patientes	Liées à l'organisation du dépistage	10	55,00%
	Liées à la procédure de l'examen	2	11,10%
	Liées à la schizophrénie	11	61,10%
	Liées à l'accès aux soins	6	33,30%
Place du psychiatre dans le dépistage du cancer du sein	Coordinateur des soins en première ligne	2	11,00%
	Rôle secondaire d'appui / relais du médecin traitant ou du gynécologue	14	77,80%
	Variable	2	11,10%

### ***Recherche d'associations statistiques (statistiques univariées)***

#### *Associations statistiques entre les opinions des psychiatres et des patientes*

Il existait une différence significative dans la perception des difficultés liées à la procédure de l'examen par les psychiatres et les patientes : les psychiatres attribuaient significativement moins ce type de difficulté à leurs patientes que ce qu'elles rapportaient ( $\chi^2=10,46$  ;  $p=0,005$ ). Les comparaisons n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant la perception des difficultés liées à l'organisation du dépistage ( $\chi^2=1,348$  ;  $p=0,51$ ) et à la schizophrénie ( $\chi^2=2,11$  ;  $p=0,35$ ).

### *Caractéristiques associées au fait d'être dépistée conformément aux recommandations*

Les caractéristiques significativement associées à un meilleur dépistage (dépistage se rapprochant des recommandations) étaient le fait d'avoir un médecin traitant ( $U=17,00$  ,  $z=-2,087$  ,  $p=0,037$ ) et le fait d'avoir un antécédent personnel de pathologie mammaire ( $U=23,50$  ,  $z=-2,11$  ,  $p=0,036$ ). Il existait une association tendant à la significativité entre le fait d'avoir un diagnostic de schizophrénie (par opposition aux autres troubles du même spectre inclus dans l'étude) et le fait d'être moins bien dépistée ( $U=58,50$  ,  $z=-1,93$  ,  $p=0,054$ ). Il existait également une association entre le fait d'avoir une taille élevée et le fait d'être plus correctement dépistée ( $\rho$  de Spearman= $0,422$  ,  $p=0,02$ ).

## **Discussion**

Cette étude a constaté que **la fréquence du dépistage du cancer du sein par mammographie était particulièrement faible (47 %) chez les patientes souffrant de trouble délirant chronique prises en charge au CHRU de Tours**. Nous allons successivement discuter la valeur globale de ce chiffre au vu des facteurs de risque observés, et les freins et leviers à la réalisation de ce dépistage, que ce soit du point de vue des patients ou des psychiatres.

Ainsi, ces patientes, souffrant de schizophrénie et plus globalement de trouble délirant chronique ne bénéficiaient pas d'un dépistage du cancer du sein par mammographies conforme aux recommandations françaises actuelles. Le chiffre observé est proche des chiffres rapportés par d'autres études réalisées chez des populations similaires(17). **L'association entre le fait d'avoir un médecin traitant et le fait d'avoir un dépistage plus conforme aux recommandations était significative.**

Ce faible dépistage n'est a priori pas expliqué par les caractéristiques de la population. Il est d'autant plus dommageable que **certains facteurs de risque de cancer du sein étaient plus fréquents** dans notre population d'étude qu'en population générale. Il s'agissait d'une **faible parité** et de l'**obésité**. La paritémoyenne était à 1,21 enfants, bien en dessous des chiffres nationaux français publiés par l'Insee (Institut National de la Statistique et des Études Économiques) en 2013, soit un ICF (Indicateur Conjoncturel de Fécondité) à 1,99 enfants par femme(107) mais nettement supérieur aux données de la même population (0,78)(63). L'IMC moyen et médian des notre population était à 29,1 kg/m<sup>2</sup>, et 62,1 % des patientes étaient obèses.

Pour les autres facteurs de risque de cancer du sein, nous avons observé des moyennes proches de celles de la population générale, ou n'ayant pas d'impact sur une augmentation du risque. Ainsi, l'âge de survenue de la ménarche était un peu plus tardif (13,8 ans) que celui cité dans des études françaises (12,8 ans)(32) mais restait dans la norme. L'âge moyen de début de la ménopause correspondait à des âges normaux(108). L'âge moyen des mères à l'accouchement du premier enfant était autour de 28 ans en 2013, et l'Insee estime que près de la moitié des premières naissances survient entre 25 et 30 ans. Au sein de notre population d'étude, 55,2 % des femmes avaient eu leur premier enfant avant l'âge de 35 ans. 45% des patientes avaient reçu une contraception hormonale durant leur période de fertilité, et 37,9 % l'avaient poursuivie durant une période de plus de 6 mois, alors qu'en population générale, les femmes en âge de procréer étaient 49% à utiliser un mode de contraception hormonal en 2010(6). Cependant la fiabilité des données concernant la contraception peut être remise en cause par un biais de mémorisation. Seulement 2 patientes avaient reçu un THS (6,9%), sans pouvoir préciser lequel, sur des durées courtes (de 1 et 5 ans). Ces données sont difficilement exploitables, mais se situent nettement en dessous des chiffres nationaux (15-20% des femmes prendraient un THS, mais 50% abandonneraient dans les 2 ans)(108).

La prévalence du diabète observée était similaire à celle des françaises de la population générale de la même tranche d'âge selon les données de 2009 de l'InvS (entre 5 et 18 %)(53). Presque un tiers des patientes n'avait pas eu de prise de sang surveillant la glycémie à jeun depuis plus d'un an, bien qu'elles soient sous traitement antipsychotique, à l'exception d'une patiente, et que cette surveillance annuelle fasse partie des recommandations(100). On peut supposer qu'un dépistage simple tel que la surveillance glycémique, est déjà difficile à faire observer à ces patientes pour les psychiatres et les généralistes, et extrapoler la difficulté à faire passer un examen tel qu'une mammographie de façon régulière.

Seulement 21 % des femmes interrogées déclaraient un tabagisme actif, ce qui est peu comparé aux chiffres habituels chez cette population de patients. On peut faire l'hypothèse qu'au sein de cette population, les femmes sont moins consommatrices que les hommes, ou qu'avec l'âge, les patientes ont tendance à arrêter de fumer. De plus, le fait de venir à des soins et des activités de structures telles que les hôpitaux de jour et les CATTP permet peut-être de limiter les moments d'ennui et de désœuvrement, favorisant habituellement la consommation de tabac. De même, les consommations d'alcool rapportées (10%) étaient faibles comparé aux chiffres connus. Les mêmes hypothèses explicatives peuvent être envisagées. 62 % des patientes décrivaient un activité physique régulière, ce qui est très supérieur aux chiffres connus.. Cette activité a peut-être été surestimée. Enfin, les antécédents familiaux de cancer du sein ne semblaient pas sur-représentés.

### *Freins et leviers pour les patientes*

Les patientes évoquaient des difficultés majoritairement dues à la procédure de l'examen (55,2%) : elles trouvaient cet examen douloureux ou avaient peur qu'il soit désagréable ; le fait de devoir se déshabiller pour le passer était considéré comme gênant ; l'anxiété liée au délai d'attente du résultat était jugée importante. Ces facteurs sont partagés par les femmes de la population générale. **Les difficultés liées à l'organisation du dépistage et celles liées à leur maladie psychiatrique étaient à proportion égale (41,4%).** Les difficultés à se rendre sur le lieu d'examen agréé pour la mammographie étaient fréquentes (41,7%) : les patientes, n'ayant pas de véhicule pour la plupart, avaient des difficultés parfois importantes à accéder au lieu d'examen. **Les symptômes psychiatriques déficitaires étaient le frein principal (66,7%) décrit parmi les difficultés liées à la schizophrénie.** Parmi les patientes citant des difficultés autres, 14,3 % des patientes estimaient qu'en cas de cancer, elles refuseraient le traitement par chimiothérapie ou chirurgie.

**Parmi les solutions envisagées par les patientes pour accéder à un meilleur dépistage, l'intervention d'un tiers était souvent évoquée (50%),** mais le psychiatre ne faisait pas partie des tiers cités. 17,2 % des patientes souhaitaient que la procédure de l'examen soit modifiée, avec notamment (40%) une préparation, des explication et une durée de l'examen moins rapides.

Il est intéressant d'observer qu'une grande partie des difficultés rencontrées par les patientes souffrant de schizophrénie recoupe les difficultés que pourrait éprouver n'importe quelle autre femme.

### *Freins et leviers pour les psychiatres*

Parmi les psychiatres, plus de femmes (61,1%) que d'hommes (38,9%) ont répondu au questionnaire. On peut supposer que **les femmes se sentent plus concernées par le sujet.** Les psychiatres considèrent majoritairement leur rôle comme secondaire (78%) dans le dépistage du cancer du sein. **Malgré une implication fréquente dans les soins somatiques de ces patientes (61,1%), seulement 55,6 % des psychiatres évoquaient avoir un rôle de lien avec les autres médecins, et 16,7 % d'entre eux évoquaient avoir un rôle d'éducation aux soins. Les plus importantes difficultés étaient attribuées par les psychiatres à la schizophrénie (61,1 %).** Les difficultés qu'ils attribuaient aux patientes recoupaient en partie celles qu'elles décrivaient, mais **les psychiatres sous estimaient de façon significative la composante des difficultés communes à la population générale, liées à la procédure de l'examen** (crainte d'un examen douloureux, peur du résultat...). Ces résultats incitent à une réflexion sur la pratique et le positionnement des psychiatres

dans ce dépistage. La condition de malade psychiatrique de ces femmes semble occulter leur point de vue en temps que femme aux yeux des soignants.

## *Perspectives*

### *Améliorer la participation au dépistage*

Bien que les patientes schizophrènes présentent plus fréquemment certains facteurs augmentant leur risque de développer un cancer du sein, elles ne rentrent pas pour autant dans la catégorie des patientes à haut risque. **Elles devraient dans un premier temps pouvoir bénéficier du dépistage standard par mammographie recommandé.** Il ne paraît pas nécessaire d'envisager une fréquence plus importante ni un début plus précoce des mammographies pour elles, mais plutôt des **soins mieux coordonnés entre les psychiatres, les médecins généralistes et les autres spécialistes.** Les difficultés d'accès au dépistage liées à leur maladie psychiatrique s'ajoutent à des freins qu'on peut retrouver dans n'importe quelle autre population féminine.

Afin d'améliorer le dépistage de ces patientes, au vu des résultats de notre étude, plusieurs mesures pourraient être envisagées. L'information des différents professionnels du santé mentale semble primordiale. Guidé par le psychiatre, le rôle de l'infirmier de secteur pourrait être renforcé : il pourrait par exemple s'assurer que la patiente ait connaissance du dépistage, l'aider à prendre le rendez-vous souhaité, à planifier le trajet, l'accompagner le jour de l'examen. Au sein des structures telles que l'hôpital de jour ou le CATTP, des sessions d'informations pourraient être proposées aux patientes (et aux soignants) suivies sur le secteur (y compris uniquement en CMP), afin que des professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues...) viennent les sensibiliser au dépistage du cancer du sein et puissent répondre à leurs questions. Ce premier contact, plus humain que la réception d'un courrier papier, pourrait faciliter les rendez-vous ultérieurs et dédramatiser la prise en charge. Une visite accompagnée du lieu où sera pratiquée la mammographie pourrait être proposée, avec également une première rencontre des soignants précédant la prise de rendez-vous. Une prise en charge de taxi à 100 %, ou l'utilisation d'une voiture de secteur pourraient faciliter les trajets jusqu'aux centres de mammographie.

Certaines mesures incitatives, essayées dans d'autres pays, ont montré une efficacité sur l'extension du dépistage en population générale, ou dans des populations à bas revenu(5, 17). L'envoi d'une lettre d'invitation à participer au dépistage associée à une brochure pédagogique est déjà la procédure utilisée en France, mais d'autres mesures telles qu'un appel téléphonique, seul ou

associé au courrier, des réunions d'éducation associées à des rappels directs aux personnes concernées, l'intervention de pairs pour promouvoir le dépistage, des unités mobiles, des visites à domicile et la combinaison de stratégies multiples ont fait leurs preuves à l'étranger. La mise en place de certaines de ces mesures pourrait être envisagée en France, spécifiquement chez ces populations de patientes. Le développement d'unités mobiles de mammographie paraît demander des moyens plus importants que les autres mesures citées, mais il a fait ses preuves dans des zones rurales du Canada dans les années 1990 et l'idée paraît intéressante, notamment au vu des difficultés à s'organiser dans les transports pour aller jusqu'au lieu d'examen, et à planifier un rendez-vous citées par les patientes interrogées. Les psychiatres et les différents intervenants du soin psychique devraient être mieux informés sur les facteurs de risque de cancer du sein, et les modalités de dépistage, afin de guider leurs patients vers un meilleur accès, et de jouer un rôle éducatif plus important.

Concernant l'identification des facteurs de risque de cancer du sein, les travaux connus proposent d'améliorer la collaboration entre les psychiatres et les médecins somaticiens, notamment les généralistes et les gynécologues-obstétriciens. Les psychiatres, souvent mieux informés de l'histoire médicale personnelle et familiale de leurs patientes, pourraient fournir ces informations importantes aux médecins concernés (parité, allaitement, consommation d'alcool et de tabac, histoire pondérale, antécédents personnels et familiaux de cancers, de diabète et de maladies cardiovasculaires), faire le lien avec eux et s'assurer auprès de leurs patientes que ce dépistage a bien lieu(82). Ceci pourrait être envisagé pour la population de notre étude.

#### *Améliorer l'accès aux soins généraux*

Les psychiatres ont un rôle à jouer dans l'accès aux soins primaires de ces patientes et la prévention de maladies telles que le cancer du sein. Leur attention portée sur les soins généraux qu'elles reçoivent et leur compliance aux traitements des pathologies somatiques est essentielle(87). Leur contribution à la prévention de facteurs de risque tels que la sédentarité, un régime déséquilibré, le tabac et l'obésité présente un double enjeu, à la fois préventif des cancers et des maladies cardio-vasculaires, soit les causes de mortalité les plus importantes dans cette population(47).

Chaque patiente devrait avoir un médecin de famille, pouvant être facilement en lien avec son psychiatre. Si ce n'est pas le cas, et que la situation ne le permet pas, parfois le psychiatre devra prendre l'initiative de prescrire un examen, ou un traitement. Par exemple, en veillant à la surveillance régulière des paramètres métaboliques, il pourra être amené à délivrer des conseils ou prescrire un traitement devant un paramètre anormal. Lors des grossesses, les psychiatres devraient

assurer un meilleur lien avec les obstétriciens puis les pédiatres, et encourager l'allaitement(82).

Les psychiatres se doivent également d'encourager la participation aux programmes de dépistage, tels que la mammographie, et de guider leurs patientes au sein du système de soins lorsqu'un cancer est découvert(47). Le travail de collaboration avec les autres médecin est fondamental(94).

### *Propositions pour améliorer les pratiques*

Il semble important d'améliorer l'information apportée aux professionnels de santé mentale comme aux autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer du sein chez les femmes souffrant de schizophrénie. La diffusion d'informations sur le cancer du sein, ses facteurs de risque et ses modalités de dépistage, ainsi que sur la schizophrénie pourrait passer par des séances de formations particulières. Le guide ALD (Affection Longue Durée) n°23 sur les schizophrénies(97), destiné aux médecins, pourrait être un autre vecteur d'informations. Actuellement, ce guide mentionne, dans la partie du suivi, l'importance de la continuité des soins et du dépistage des comorbidités somatiques, ainsi que la nécessité d'inciter le patient à leur prise en charge, tandis que le recours à d'autres avis spécialisés est ciblé sur le suivi des effets indésirables. On pourrait proposer d'ajouter une partie évoquant l'espérance de vie réduite, les causes de mortalité les plus fréquentes, et leur sur-mortalité comparée à la population générale, afin d'y sensibiliser les médecins. Parmi les comorbidités somatiques, le cancer du sein chez la femme de plus de 50 ans pourrait être explicitement cité. Quant aux avis spécialisés, il pourrait être évoqué un recours direct possible dans le cadre des mesures de dépistage proposées en population générale, avec un bref rappel, incluant la mammographie, lorsque le psychiatre perçoit l'incapacité de sa patiente à mettre y accéder sans son aide.

L'accent devrait être mis sur **l'importance de permettre aux patientes d'avoir un médecin traitant**, qui, d'après nos résultats, semble garant d'un meilleur accès au dépistage. Enfin, les **liens entre psychiatres, généralistes, spécialistes et patientes** pourraient être améliorés.

### *Biais et limites de l'étude*

Le fait que la population des patientes uniquement suivies en CMP ne soit pas représentée peut constituer un biais, dans la mesure où leur pathologie psychiatrique est souvent mieux stabilisée, et qu'on peut faire l'hypothèse que de ce fait, elle serait plus apte à suivre un programme

de dépistage.

On peut faire l'hypothèse de biais liés à la méthodologie, notamment le fait que les psychiatres interrogés ne recourent qu'en partie la population des psychiatres des patientes interrogées. Le nombre de psychiatres est également faible, alors qu'une durée de recrutement plus longue aurait pu permettre d'obtenir un échantillon plus représentatif.

L'étude manque de puissance du fait de l'effectif de patientes et de psychiatres, mais les difficultés de mise en œuvre du protocole d'étude peuvent expliquer le peu d'études menées à bien sur le sujet.

## Conclusion générale

A l'heure actuelle, **le cancer du sein est plus fréquent, sous-diagnostiqué et sous-dépisté et responsable d'une mortalité excessive chez les femmes schizophrènes.**

L'**exposition plus importante à des facteurs de risque** et les **difficultés d'accès aux soins** et au dépistage de cette population constituent l'explication la plus probable à ces données. Par contre, il est impossible d'affirmer qu'il existe un lien particulier, notamment génétique entre les deux maladies au vu de la complexité du sujet.

**Le psychiatre a un rôle de lien majeur à jouer**, afin de permettre un **meilleur travail conjoint** entre les différents acteurs de santé. La **dimension d'organisation des soins** au sein du dépistage et de la prise en charge du cancer du sein semble à considérer prioritairement, plutôt que de se focaliser sur les supposées difficultés liées à la pathologie psychiatrique. Afin de mieux prévenir la surmortalité de ces patientes, **le psychiatre doit être mieux informé** sur les causes de mortalité, et savoir de quels moyens de prévention il dispose. Une réflexion sur les moyens qui permettraient d'offrir un meilleur accès aux soins généraux à ces patientes semble aujourd'hui utile. Des recommandations concernant la conduite à tenir si le consentement à recevoir un traitement adéquat et la coopération du patient ne peuvent être obtenus pourraient guider les praticiens, et aider les patientes à bénéficier de soins optimaux, leur étant adaptés.

Les publications concernant le cancer chez les patients schizophrènes, tant au plan des facteurs de risque, des moyens de prévention, de la prise en charge, que des conséquences psychiques et de l'influence sur le cours de la maladie, restent très insuffisantes malgré l'importance et les enjeux en termes de mortalité de ce sujet, qui mériterait une attention particulière et une meilleure documentation dans les travaux de recherche ultérieurs. Il paraît intéressant d'envisager à présent des **études interventionnelles**, et d'observer si la prise en charge est améliorée.

ANNEXE n°1 : Questionnaire destiné aux patientes

QUESTIONNAIRE PATIENTES

Date de passation : .....

Nom ..... Prénom ..... Date de naissance : ..... (.... ans)

Médecin traitant : .....

Psychiatre : .....

1) Avez-vous déjà passé une, ou plusieurs mammographies ?

(C'est une radiographie des 2 seins, qui dure moins d'une demi-heure, se pratique à l'hôpital ou dans un cabinet de radiologie, et au cours de laquelle chaque sein est examiné séparément, à l'aide de 2 plaques le comprimant)

OUI

NON

Ne sait pas

2) Si oui, à quelles dates ?

.....

3) Quel était le résultat de la dernière mammographie passée ?

.....

4) Savez vous pourquoi vous avez / devez passer régulièrement cet examen ?

OUI

NON

Commentaires :

.....

5) Quelles sont les difficultés que vous rencontrez pour accéder à ce dépistage ?

(Exemples : Réception du courrier proposant le dépistage, prise de RDV avec un radiologue agréé, appréhension d'un éventuel coût de l'examen, se rendre au RDV, appréhension de l'examen, appréhension des résultats et des conséquences en cas d'anomalie...)

.....

6) Quelles seraient les solutions pour vous aider à y accéder plus facilement ?

.....

CARACTERISTIQUES DES PATIENTES

Histoire reproductive et facteurs hormonaux

Parité : ..... dont primiparité :  < 30 ans  ≥ 30 ans

Gestité : ..... dont nombre de grossesses > 6 mois : .....

Allaitement naturel :  jamais  durée ≥ 12 mois  durée < 12 mois (durée = .....)

Premières règles :  < 12 ans  ≥ à 12 ans

Âge de la ménopause :  précoce ≤ 40 ans  > 40 ans (âge = .....ans)

Types de contraceptifs employés avant la ménopause :

.....

Si ménopausée : ttt hormonal substitutif     aucun                      $\geq 5$  ans                      $< 5$  ans

nom : .....

ATCD médico-chirurgicaux personnels :

- diabète
- pathologie mammaire (préciser laquelle) .....
- hystérectomie
- ovariectomie
- autres : .....

ATCD familiaux :

- cancer du sein au 1er degré                     cancer de l'ovaire (degré : .....) )
- cancer colo-rectal (degré : .....)     autres : .....

TTT actuel :

Psychotropes :

- 
- 

Autres :

- 
- 

Facteurs métaboliques :

Poids : ..... Taille : ..... IMC : ..... (< 3 mois)

IMC maximal atteint : ..... kg/m<sup>2</sup>

Dernière glycémie à jeun consignée dans le dossier médical : ..... (date : .....) )

pas de glycémie à jeun depuis plus d'un an

Consommation de toxiques :

- Tabac :                     OUI                     NON

Nombre moyen de cigarettes /jour actuellement : .....

Année de début de la consommation : .....

- Alcool :                     OUI                     NON

Nombre moyen de verres /jour actuellement, type d'alcool : .....(..... Unités standard)

Année de début de la consommation : .....

Activité physique régulière (équivalent de  $\geq 30$  minutes de marche rapide par jour - PNNS)

OUI                     NON

Autorisation de consulter le dossier médical pour recueillir des informations complémentaires :

- OUI
- NON

ANNEXE n°2 : Questionnaire destiné aux psychiatres

Dépistage du cancer du sein chez les patientes souffrant de schizophrénie

Travail de thèse (L. Guignard) - Merci de participer (une seule réponse par personne)

Êtes-vous psychiatre ?

- Oui
- Non

Quel est votre service de rattachement ?

- Psychiatrie A
- Psychiatrie B
- CPU ou service rattaché
- Psychiatrie D
- Autre :

Êtes-vous :

- un homme
- une femme

Êtes-vous impliqué dans la prise en charge de problèmes somatiques chez des patients souffrant de schizophrénie ?

- Jamais
- Rarement
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Très fréquemment

Si oui, de quelle manière êtes-vous impliqué dans la prise en charge des problèmes somatiques de ces patients ?

.....

Avez-vous déjà été confronté à une situation où la question du dépistage du cancer du sein se posait chez une patiente souffrant de schizophrénie ?

- Oui
- Non

Selon vous, quelles sont les difficultés rencontrées par des patientes souffrant de schizophrénie dans la réalisation de ce dépistage, tel qu'il est actuellement recommandé en population générale ? \*

(Pour rappel, étapes classiques du dépistage recommandé en population générale : réception du courrier proposant le dépistage, prise de RDV avec un radiologue agréé, passage de l'examen, résultats)

.....

Selon vous, où se situe la place du psychiatre dans ce dépistage ?

- Coordinateur des soins en première ligne
- Rôle secondaire d'appui, en relai du médecin traitant ou du gynécologue
- Aucune
- Autre : .....

Commentaire libre .....

1. **Adly L, Hill D, Sherman ME, Sturgeon SR, Fears T, Mies C, Ziegler RG, Hoover RN, Schairer C.** Serum concentrations of estrogens, sex hormone-binding globulin, and androgens and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 119: 2402–2407, 2006.
2. **Aggarwal A, Pandurangi A, Smith W.** Disparities in breast and cervical cancer screening in women with mental illness: a systematic literature review. *Am J Prev Med* 44: 392–398, 2013.
3. **Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF.** Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 167: 2091–2102, 2007.
4. **Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rössler A.** Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 1342–1344, 2010.
5. **Bailey TM, Delva J, Gretebeck K, Siefert K, Ismail A.** A systematic review of mammography educational interventions for low-income women. *Am J Health Promot* 20: 96–107, 2005.
6. **Bajos N.** La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? [Online]. 2012. [http://www.ined.fr/fichier/t\\_publication/1606/publi\\_pdf1\\_492.pdf](http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1606/publi_pdf1_492.pdf) [25 Aug. 2014].
7. **Barak Y, Achiron A, Mandel M, Mirecki I, Aizenberg D.** Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. *Cancer* 104: 2817–2821, 2005.
8. **Baumann CK, Castiglione-Gertsch M.** Clinical use of selective estrogen receptor modulators and down regulators with the main focus on breast cancer. *Minerva Ginecol* 61: 517–539, 2009.
9. **Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H.** Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 196: 116–121, 2010.
10. **Bushe C, Shaw M, Peveler RC.** A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol (Oxford)* 22: 46–55, 2008.
11. **Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, Hodgson RE.** Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies. *Schizophr Res* 114: 6–16, 2009.
12. **Bushe CJ, Leonard BE.** Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 68: 1682–1690, 2007.
13. **Bushe CJ, Taylor M, Haukka J.** Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol (Oxford)* 24: 17–25, 2010.
14. **Byun H-J, Lee JH, Kim B-R, Kang S, Dong SM, Park MS, Lee S-H, Park SH, Rho SB.** Anti-angiogenic effects of thioridazine involving the FAK-mTOR pathway. *Microvasc Res* 84: 227–234, 2012.
15. **Catts VS, Catts SV, O’Toole BI, Frost ADJ.** Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 117:

323–336, 2008.

16. **Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)**. Communiqué de presse N° 167 - Le programme des monographies du CIRC classe les contraceptifs oestroprogestatifs et l'hormonothérapie ménopausique comme cancérigènes [Online]. 2005. <http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2005/pr167.html> [25 Aug. 2014].
17. **Chochinov HM, Martens PJ, Prior HJ, Fransoo R, Burland E**. Does a diagnosis of schizophrenia reduce rates of mammography screening? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 113: 95–100, 2009.
18. **Choi A-R, Kim J-H, Yoon S**. Thioridazine specifically sensitizes drug-resistant cancer cells through highly increase in apoptosis and P-gp inhibition. *Tumour Biol.* (July 3, 2014). doi: 10.1007/s13277-014-2278-1.
19. **Coldman AJ, Phillips N**. Breast cancer survival and prognosis by screening history. *Br J Cancer* 110: 556–559, 2014.
20. **Cole M, Padmanabhan A**. Breast cancer treatment of women with schizophrenia and bipolar disorder from Philadelphia, PA: lessons learned and suggestions for improvement. *J Cancer Educ* 27: 774–779, 2012.
21. **Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, International Breast Cancer Intervention Study I Investigators**. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 272–282, 2007.
22. **Dalton SO, Mellekjaer L, Thomassen L, Mortensen PB, Johansen C**. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophr Res* 75: 315–324, 2005.
23. **Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, Rosenheck R, Davis SM, Hsiao JK, Stroup TS, Lieberman JA**. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 105: 175–187, 2008.
24. **Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel M-C, Le Borgne M-H, Olié J-P, Krebs M-O**. Is Substance Abuse in Schizophrenia Related to Impulsivity, Sensation Seeking, or Anhedonia? *Am J Psychiatry* 158: 492–494, 2001.
25. **Dervaux A, Laqueille X**. [Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]. *Encephale* 34: 299–305, 2008.
26. **Dinan T, Peveler R, Holt R**. Understanding schizophrenia and diabetes. *Hosp Med* 65: 485–488, 2004.
27. **Drake R, Mueser K**. Co-Occurring Alcohol Use Disorder and Schizophrenia [Online]. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 2002. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh26-2/99-102.htm> [25 Aug. 2014].
28. **Edgar L, Glackin M, Mary Ann Rogers K, Hughes C**. Factors influencing participation in breast cancer screening. *Br J Nurs* 22: 1021–1026, 2013.

29. **Fañanás L, Bertranpetit J.** Reproductive rates in families of schizophrenic patients in a case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 91: 202–204, 1995.
30. **Farasatpour M, Janardhan R, Williams CD, Margenthaler JA, Virgo KS, Johnson FE.** Breast cancer in patients with schizophrenia. *Am J Surg* 206: 798–804, 2013.
31. **Folkerd E, Dowsett M.** Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast* 22 Suppl 2: S38–43, 2013.
32. **Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E.** Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 38: 385–387, 2010.
33. **Glade MJ.** Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 15: 523–526, 1999.
34. **Green MD, Alan, Drake MD, Ph.D. ,Robert, Brunette MD, Mary, Noordsy MD, Douglas.** Schizophrenia and Co-Occurring Substance Use Disorder. *Am J Psychiatry* 164: 402–408, 2007.
35. **Grigoriadis S, Seeman MV.** The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry* 47: 437–442, 2002.
36. **Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, Lipshitz I, Nahon D, Tal O, Weizman A, Levav I.** Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 73: 333–341, 2005.
37. **Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS.** Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 1: 53–67, 2003.
38. **Hanson LC, Danis M, Mutran E, Keenan NL.** Impact of patient incompetence on decisions to use or withhold life-sustaining treatment. *Am J Med* 97: 235–241, 1994.
39. **Harvey PW.** Prolactin-induced mammary tumorigenesis is not a rodent-specific response. *Toxicol Pathol* 39: 1020–1022, 2011.
40. **Harvey PW.** Hypothesis: prolactin is tumorigenic to human breast: dispelling the myth that prolactin-induced mammary tumors are rodent-specific. *J Appl Toxicol* 32: 1–9, 2012.
41. **Harvie M, Howell A, Vierkant RA, Kumar N, Cerhan JR, Kelemen LE, Folsom AR, Sellers TA.** Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 656–661, 2005.
42. **HAS.** Haute Autorité de Santé - Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? [Online]. 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1741484/fr/cancer-du-sein-quel-depistage-selon-vos-facteurs-de-risque](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741484/fr/cancer-du-sein-quel-depistage-selon-vos-facteurs-de-risque) [25 Aug. 2014].
43. **Haukka J, Suvisaari J, Lönnqvist J.** Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry*

160: 460–463, 2003.

44. **Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE.** Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 150: 1115–1121, 2005.
45. **Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P.** Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 19: 1187–1194, 2008.
46. **Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C.** Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1368–1376, 2007.
47. **Hodgson R, Wildgust HJ, Bushe CJ.** Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *J Psychopharmacol (Oxford)* 24: 51–60, 2010.
48. **Howard LM, Barley EA, Davies E, Rigg A, Lempp H, Rose D, Taylor D, Thornicroft G.** Cancer diagnosis in people with severe mental illness: practical and ethical issues. *Lancet Oncol* 11: 797–804, 2010.
49. **Howard LM, Barley EA, Davies E, Rigg A, Lempp H, Rose D, Taylor D, Thornicroft G.** Cancer diagnosis in people with severe mental illness: practical and ethical issues. *Lancet Oncol* 11: 797–804, 2010.
50. **Howard LM, Kumar C, Leese M, Thornicroft G.** The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 159: 991–997, 2002.
51. **Hwang M, Farasatpour M, Williams CD, Margenthaler JA, Virgo KS, Johnson FE.** Adjuvant chemotherapy for breast cancer in patients with schizophrenia. *Oncol Lett* 3: 845–850, 2012.
52. **Inagaki T, Yasukawa R, Okazaki S, Yasuda H, Kawamukai T, Utani E, Hayashida M, Mizuno S, Miyaoka T, Shinno H, Horiguchi J.** Factors disturbing treatment for cancer in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 327–331, 2006.
53. **InVS.** Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Online]. [date unknown]. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete> [25 Aug. 2014].
54. **Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V.** Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 188: 122–127, 2006.
55. **Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF.** Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 340: c693, 2010.
56. **King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.** Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

(NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 286: 2251–2256, 2001.

57. **Koivukangas J, Tammelin T, Kaakinen M, Mäki P, Moilanen I, Taanila A, Veijola J.** Physical activity and fitness in adolescents at risk for psychosis within the Northern Finland 1986 Birth Cohort. *Schizophr Res* 116: 152–158, 2010.
58. **Kölsch H, Rao ML.** Neuroprotective effects of estradiol-17beta: implications for psychiatric disorders. *Arch Womens Ment Health* 5: 105–110, 2002.
59. **Laursen TM, Munk-Olsen T.** Reproductive patterns in psychotic patients. *Schizophr Res* 121: 234–240, 2010.
60. **De Leon J, Diaz FJ.** A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 76: 135–157, 2005.
61. **Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N.** Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 116: 317–333, 2007.
62. **Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E, Tanskanen A, Lönnqvist J.** Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 58: 573–578, 2001.
63. **MacCabe JH, Koupil I, Leon DA.** Lifetime reproductive output over two generations in patients with psychosis and their unaffected siblings: the Uppsala 1915-1929 Birth Cohort Multigenerational Study. *Psychol Med* 39: 1667–1676, 2009.
64. **McGrath JJ, Hearle J, Jenner L, Plant K, Drummond A, Barkla JM.** The fertility and fecundity of patients with psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 99: 441–446, 1999.
65. **Meaney AM, O’Keane V.** Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci* 71: 979–992, 2002.
66. **Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O’Meara ES, Buist DSM, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL.** Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 156: 635–648, 2012.
67. **Nkondjock A, Ghadirian P.** [Risk factors and risk reduction of breast cancer]. *Med Sci (Paris)* 21: 175–180, 2005.
68. **Oksbjerg Dalton S, Munk Laursen T, Mellekjaer L, Johansen C, Mortensen PB.** Schizophrenia and the risk for breast cancer. *Schizophr Res* 62: 89–92, 2003.
69. **OMS.** Dernières statistiques mondiales sur le cancer [Online]. *Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 : L’augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses* 2013. [http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_F.pdf](http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf) [27 Jul. 2014].
70. **Van Os J, Kapur S.** Schizophrenia. *Lancet* 374: 635–645, 2009.
71. **Oud MJ, Meyboom-de Jong B.** Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care. *BMC Fam Pract* 10: 32, 2009.

72. **Park MS, Dong SM, Kim B-R, Seo SH, Kang S, Lee E-J, Lee S-H, Rho SB.** Thioridazine inhibits angiogenesis and tumor growth by targeting the VEGFR-2/PI3K/mTOR pathway in ovarian cancer xenografts. *Oncotarget* 5: 4929–4934, 2014.
73. **Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group.** Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 138: 24–32, 2003.
74. **Rahman T, Clevenger CV, Kaklamani V, Lauriello J, Campbell A, Malwitz K, Kirkland RS.** Antipsychotic treatment in breast cancer patients. *Am J Psychiatry* 171: 616–621, 2014.
75. **Rauscher GH, Ferrans CE, Kaiser K, Campbell RT, Calhoun EE, Warnecke RB.** Misconceptions about breast lumps and delayed medical presentation in urban breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 640–647, 2010.
76. **Reynolds P.** Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 18: 15–23, 2013.
77. **Riecher-Rössler A.** Oestrogen effects in schizophrenia and their potential therapeutic implications--review. *Arch Womens Ment Health* 5: 111–118, 2002.
78. **Rosenstock J.** Clozapine therapy during cancer treatment. *Am J Psychiatry* 161: 175, 2004.
79. **Sachlos E, Risueño RM, Laronde S, Shapovalova Z, Lee J-H, Russell J, Malig M, McNicol JD, Fiebig-Comyn A, Graham M, Levadoux-Martin M, Lee JB, Giacomelli AO, Hassell JA, Fischer-Russell D, Trus MR, Foley R, Leber B, Xenocostas A, Brown ED, Collins TJ, Bhatia M.** Identification of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells. *Cell* 149: 1284–1297, 2012.
80. **Saha S, Chant D, McGrath J.** A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64: 1123–1131, 2007.
81. **Seeman MV, Ross R.** Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 17: 258–269, 2011.
82. **Seeman MV.** Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 123: 107–117, 2011.
83. **Sharma A, Ngan S, Nandoskar A, Lowdell C, Lewis JS, Hogben K, Coombes RC, Stebbing J.** Schizophrenia does not adversely affect the treatment of women with breast cancer: a cohort study. *Breast* 19: 410–412, 2010.
84. **Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RIG, Woodward M, Ismail K.** First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 192: 406–411, 2008.
85. **Strobl JS, Kirkwood KL, Lantz TK, Lewine MA, Peterson VA, Worley JF.** Inhibition of human breast cancer cell proliferation in tissue culture by the neuroleptic agents pimozide and thioridazine. *Cancer Res* 50: 5399–5405, 1990.
86. **Strobl JS, Peterson VA.** Tamoxifen-resistant human breast cancer cell growth: inhibition by thioridazine, pimozide and the calmodulin antagonist, W-13. *J Pharmacol Exp Ther* 263:

186–193, 1992.

87. **Tran E, Rouillon F, Loze J-Y, Casadebaig F, Philippe A, Vitry F, Limosin F.** Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer* 115: 3555–3562, 2009.
88. **Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, Hankinson SE.** A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Res* 73: 4810–4819, 2013.
89. **Tworoger SS, Hankinson SE.** Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 13: 41–53, 2008.
90. **Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, Davidson NE, Decensi A, Fabian C, Ford L, Garber J, Katapodi M, Kramer B, Morrow M, Parker B, Runowicz C, Vogel VG, Wade JL, Lippman SM.** Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 31: 2942–2962, 2013.
91. **Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, Avorn J.** Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 59: 1147–1154, 2002.
92. **Weinmann S, Read J, Aderhold V.** Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 113: 1–11, 2009.
93. **Werneke U, Horn O, Maryon-Davis A, Wessely S, Donnan S, McPherson K.** Uptake of screening for breast cancer in patients with mental health problems. *J Epidemiol Community Health* 60: 600–605, 2006.
94. **Wildgust HJ, Beary M.** Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J Psychopharmacol (Oxford)* 24: 37–50, 2010.
95. **Wolff-Menzler C, Hasan A, Malchow B, Falkai P, Wobrock T.** Combination therapy in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 43: 122–129, 2010.
96. **Ystrom E, Niegel S, Klepp K-I, Vollrath ME.** The impact of maternal negative affectivity and general self-efficacy on breastfeeding: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Pediatr* 152: 68–72, 2008.
97. Haute Autorité de Santé - ALD n°23 -Schizophrénies [Online]. 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf) [25 Aug. 2014].
98. Haute Autorité de Santé - Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte [Online]. 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics\\_obesite\\_adulte\\_chirurgie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_adulte_chirurgie.pdf) [25 Aug. 2014].
99. Cancer Statistics Registrations, England (Series MB1) [Online]. 2010. <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsob1/cancer-statistics-registrations--england--series-mb1--no--38--2007/index.html> [27 Feb. 2013].
100. Afssaps - Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques [Online]. 2010.

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf) [25 Aug. 2014].

101. Tamoxifene et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Online]. 2010. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tamoxifene-et-fluoxetine-ou-paroxetine-pourquoi-il-est-deconseille-de-les-associer-Point-d-information> [25 Aug. 2014].
102. Institut National Du Cancer - Le programme de dépistage organisé [Online]. *Le programme de dépistage organisé* 2014. <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/espace-professionnels-de-sante/le-programme-de-depistage-organise> [25 Aug. 2014].
103. Dépistage du cancer du sein - Institut National Du Cancer [Online]. [date unknown]. <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein> [8 Mar. 2013].
104. Haute Autorité de santé - dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque [Online]. [date unknown]. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage\\_du\\_cancer\\_du\\_sein\\_chez\\_les\\_femmes\\_a\\_haut\\_risque\\_synthese\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_synthese_vf.pdf) [25 Aug. 2014].
105. Institut National du Cancer - Bénéfices et limites du programme de dépistage du cancer du sein : quels elements en 2013? [Online]. [date unknown]. [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/10793-benefices-et-limites-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein-quels-elements-en-2013](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/10793-benefices-et-limites-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein-quels-elements-en-2013) [24 Aug. 2014].
106. Les cancers en France - Edition 2013 - Publications - Institut National Du Cancer [Online]. [date unknown]. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013> [25 Aug. 2014].
107. Insee - Population - Natalité - Fécondité [Online]. [date unknown]. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&id=4152%20](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&id=4152%20) [25 Aug. 2014].
108. Polycopié national du Collège des Gynécologues et Obstétriciens français [Online]. [date unknown]. <http://www.fascicules.fr/data/consulter/gynecologie-polycopie-menopause.pdf> [25 Aug. 2014].

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

## Faculté de Médecine de TOURS

GUIGNARD Laure

Thèse n°

Nombre de pages : 72 – tableaux : 5 – figures : 1

### Résumé :

**Introduction** : Le cancer du sein est la deuxième cause de mortalité chez les patientes souffrant de schizophrénie. Notre travail d'étude a cherché à caractériser, par un recueil de données auprès de patientes, le dépistage et les facteurs de risque de ce cancer chez une population de femmes souffrant de schizophrénie ou d'autre trouble psychotique chronique. Nous avons aussi voulu préciser le point de vue des psychiatres sur leur place dans ce dépistage, et les difficultés qu'ils attribuent à ces patientes. **Méthode** : 29 patientes d'un âge moyen de  $59,3 \pm 5,53$  ans [51-71] ont été incluses. Les avis de 18 psychiatres ont été recueillis. **Résultats** : Ces patientes n'ont bénéficié que de 47 % des mammographies de dépistage recommandées pour l'âge. 79 % d'entre elles ont déclaré avoir des difficultés à y accéder, liées à la procédure de l'examen (55,2%), à l'organisation du dépistage (41,4%), et à leur pathologie psychiatrique (41,4%). Le fait d'avoir un médecin traitant étaient associé à un dépistage plus fréquent ( $p=0,04$ ). Parmi les psychiatres, seulement 55,6 % évoquaient un rôle de lien avec les autres médecins. 61,1 % estimaient que les difficultés des patientes relevaient de leur pathologie psychiatrique, et ils sous-estimaient significativement les difficultés liées à la procédure de l'examen ( $p=0,005$ ). **Conclusion** : Le sous-dépistage de ces patientes pourrait être dû à un accès aux soins rendu difficile par leur pathologie, à des difficultés communes avec la population générale, et aux représentations des soignants quant à leurs incapacités. La place du psychiatre est aujourd'hui centrale dans la réflexion sur les moyens qui permettraient un meilleur dépistage.

### Mots clés :

schizophrénie, trouble délirant chronique, femmes, cancer du sein, dépistage, mammographie, facteurs de risque, prévention, psychiatre, médecin généraliste, gynécologie, cancérologie

### Jury :

**Président :** Monsieur le Professeur Vincent CAMUS

**Membres :** Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD

Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER

Monsieur le Professeur Gilles BODY

Monsieur le Docteur Paul BRUNault

Date de la soutenance : 15 Septembre 2014