



HAL
open science

L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements : quel est le rôle du pharmacien officinal ?

Claire Frodeau

► To cite this version:

Claire Frodeau. L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements : quel est le rôle du pharmacien officinal ?. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00776449

HAL Id: dumas-00776449

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00776449v1>

Submitted on 15 Jan 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

N°

**L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN ET
L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS.
QUEL EST LE RÔLE DU PHARMACIEN OFFICINAL?**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Claire FRODEAU

Née le 22/08/1985 à Annecy (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE 14/12/12

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

- Pr Diane Godin-Ribuot (Présidente du jury)
- Dr Dominique Charléty (Directrice de thèse)
- Dr Jean Breton
- Dr Julien Fernoux
- Dr Jérémy Lemeland

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLETT	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/201124/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER) NGO
TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONTEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=10)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/201124/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

REMERCIEMENTS

A Mme Godin-Ribuot,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance.

A Mme Charléty,

Merci à vous d'avoir pris le temps pour ce projet, merci pour votre motivation, votre grande gentillesse, vos encouragements très précieux et votre soutien sans faille.

A Mr Jean Breton,

Merci pour tout, vous avez suivi mon projet depuis le début, et vous avez toujours été présent pour moi. Merci pour tous vos bons conseils et votre disponibilité. J'ai eu beaucoup de chance de partager ce travail avec vous.

A mon chef,

Merci mille fois pour tout !

Vous êtes un homme exceptionnel de qui j'ai beaucoup appris, tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. Merci pour tous les stages que j'ai pu effectuer dans votre officine, qui resteront des souvenirs formidables.

Merci chef !

A Jérémie,

Merci de m'avoir fait confiance et merci de m'apprendre chaque jour un peu plus mon travail que j'aime tant. Merci pour ta gentillesse et ta compréhension. J'espère que notre collaboration perdurera encore longtemps.

A ma maman,

La femme de ma vie, qui est partie trop tôt.
Tu m'as transmis la passion de ton métier, c'est à toi que je dois tout.
J'espère que de là où tu es, tu es fière de moi.
A jamais, ma Mamounette.

A mon papa,

L'homme de ma vie, pour cet amour inconditionnel que tu as su nous donner à Bebe et à moi. Même dans les moments difficiles tu as toujours été là.
Merci pour ton courage et ta force.
Je t'aime.

A mon frère,

Mon Bebe, mon 3^{ème} parent, celui qui a toujours avancé à mes côtés, mon confident, mon ami. Ce lien qui nous uni tellement fort.
Merci d'avoir été près de moi et d'avoir su me supporter ! Tu as su pansé mon cœur tellement de fois, tu as trouvé les mots qui m'ont fait avancer et grandir.
Je suis fière d'être ta 'tit sœur.

A Max,

Mon amour, l'homme de ma vie et de mon cœur. Ma vie prend tout son sens quand je suis avec toi. Tu sais m'écouter, me comprendre et me consoler. Tu as fait de moi une femme heureuse.
Je t'aime jusqu'au bout.

A mes amies, Caro, Marie, Bérangère et Hélène,

Merci pour tous ces bons moments passés avec vous, merci pour vos conseils avisés, pour tous nos fous rires, pour nos folles soirées, pour votre soutien tout au long de ces dix dernières années. Vous êtes des amies en OR !

A toute ma famille et belle famille.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
I. LE TRAITEMENT PAR HORMONOTHERAPIE	14
1. Les récepteurs hormonaux.....	15
1.1 Les récepteurs aux oestrogènes	15
1.2 Les récepteurs à la progestérone	16
1.3 Les anti-œstrogènes	16
1.4 Les molécules	16
1.5 Mécanisme d'action	18
1.6 Indications thérapeutiques.....	21
1.6.1 Cancers du sein non métastatiques	21
1.6.2 Cancers du sein métastatiques:	23
1.7 Effets secondaires et interactions médicamenteuses.....	24
1.7.1 Effets secondaires.....	24
1.7.1.1 Effets secondaires bénéfiques	24
1.7.1.2 Effets secondaires néfastes	25
1.7.2 Interactions médicamenteuses.....	28
2. Les inhibiteurs de l'aromatase.....	31
2.1 Les molécules	31
2.2 Mécanisme d'action	33
2.3 Indications thérapeutiques.....	35
2.3.1 Cancers du sein non métastatiques	35
2.3.2 Cancers du sein métastatiques	38
2.4 Effets secondaires et interactions médicamenteuses.....	39
2.4.1 Effets secondaires.....	39
2.4.1.1 Effets secondaires bénéfiques	40
2.4.1.2 Effets secondaires néfastes	40
2.4.2 Interactions médicamenteuses.....	44

II.	L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS.....	46
1.	Définitions et méthodologie.....	46
1.1	Définitions	46
1.2	Quelques chiffres.....	48
1.3	Méthodes d'évaluation.....	50
2.	Non-observance : facteurs et conséquences.....	53
2.1	Facteurs de la non-observance.....	54
2.1.1	Facteurs liés à la maladie et aux traitements.....	55
2.1.2	Facteurs liés aux patientes.....	57
2.1.3	Facteurs liés aux professionnels de santé.....	63
2.2	Conséquences de non observance	64
3.	Comment améliorer l'observance : possibilités d'intervention	65
3.1	Education thérapeutique.....	67
3.2	Techniques de modifications comportementales et suivi psychologique.....	70
3.3	Système d'auto-gestion	72
3.4	Suivi téléphonique.....	72
3.5	Lettre de liaison	73
III.	LE ROLE DU PHARMACIEN OFFICINAL	74
1.	Rôle d'écoute et possibilités d'intervention	75
2.	Conseils associés à la délivrance des traitements	77
2.1	Posologies.....	78
2.2	Effets indésirables attendus et leur gestion	82
2.3	Suivi	89
3.	Médecines alternatives et complémentaires	90
3.1	La phytothérapie	92
3.2	Les compléments alimentaires	95
3.3	L'homéopathie	97
3.4	L'acupuncture.....	98
3.5	L'hypnose	99
3.6	L'art thérapie	100
	CONCLUSION.....	105
	BIBLIOGRAPHIE	105

LISTE DES ABREVIATIONS

RE: Récepteur aux œstrogènes

RP: Récepteur à la progestérone

RH: Récepteurs hormonaux

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ERE: Estrogen Responsive Elements

SERD: Selective Estrogen Receptor Degradation

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator

SMRT: Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormone receptor

N-CoR: Nuclear Receptor CoRepressor

REA: Repressor of Estrogen receptor Activity

TGF α : Transforming Growth Factor α

TGF β : Transforming Growth Factor β

IGF1: Insulin Growth Factor 1

FGF: Fibroblast Growth Factor

DMO: Densité Minérale Osseuse

LDL-cholestérol: Low Density Lipoprotein cholesterol

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

AVK: Anti-vitamine K

ATAC: Arimidex, Tamoxifen Alone in Combination

TEAM: Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Study

HER 2: Human Epidermal Growth Factor Receptor

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

MEMS: Microelectronic Monitoring System

DP: Dossier Pharmaceutique

SFPO: Société Française de Psycho-Oncologie

MAC: Médecines Alternatives et Complémentaires

NCCAM: National Center for Complementary and Alternative Medicine

NCI: National Cancer Institute

PAF: Platelet Activating Factor

CYP: Cytochrome

IMAO: Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase

CA 15-3: Cancer Antigen 15-3

INTRODUCTION

Vivre avec un cancer ou vivre avec la maladie d'un proche est aujourd'hui un véritable enjeu de société.

Le cancer est caractérisé comme une maladie chronique, du fait de sa durée, de la gestion qu'elle implique et de l'incertitude qu'elle provoque. Mais elle reste toutefois une maladie mortelle qui effraye bon nombre de personnes malades.

L'incidence des cancers continue d'augmenter avec un nombre croissant de nouveaux patients estimé à 365 000 en 2011 soit 13% de nouveaux cas nécessitant un traitement par rapport à 2005 (320 000 cas) ¹. Cependant, la baisse des taux de mortalité s'accélère depuis quelques années, et ce, grâce aux diagnostics organisés et précoces, à une meilleure connaissance des traitements et à l'amélioration des soins prodigués.

Le cancer du sein n'en reste pas moins la 2^{ème} cause de décès par cancer avec plus d'un million de femmes touchées chaque année dans le monde, ce qui représente au moins un quart des cancers féminins².

Actuellement les traitements oraux sont et seront de plus en plus utilisés car ils présentent bon nombre d'avantages par rapport aux traitements injectables. On retrouve dans ces traitements oraux l'hormonothérapie qui fait partie des thérapies ciblées et qui a prouvé son efficacité dans les cancers dits hormono-dépendants. Mais, comme tous les traitements oraux, il reste un point essentiel relatif à l'efficacité, qui est l'observance. En effet, il existe plusieurs facteurs de non

observance qui peuvent parfois avoir des conséquences très graves non seulement sur l'efficacité des traitements mais aussi sur la qualité de vie des patientes. D'où l'intérêt d'une prise en charge individuelle et pluridisciplinaire pour ces patientes, d'ailleurs préconisée dans le plan cancer 2009-2013³.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien d'officine est en relation permanente avec le malade lors de la dispensation de son traitement, il est donc en plein cœur de cette prise en charge et son rôle peut parfois être déterminant.

Ainsi, nous nous intéresserons aux traitements par hormonothérapie dans le cancer du sein et à l'observance, l'objectif de ce travail étant de trouver des pistes qui permettraient de l'améliorer et de déterminer la place du pharmacien officinal au sein d'une prise en charge qui se veut désormais pluridisciplinaire.

I. LE TRAITEMENT PAR HORMONOTHERAPIE

L'hormonothérapie fait partie des traitements utilisés dans le cancer du sein, de même que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Toutefois, afin de pouvoir bénéficier de ce type de traitement, il faut que la tumeur soit hormonosensible.

Lors du diagnostic initial, le chirurgien doit prélever un échantillon de tumeur pour l'anatomopathologiste afin que celui-ci puisse déterminer le type de cancer ainsi que le grade histologique. C'est lors de ce bilan qu'une analyse immunohistochimique est réalisée afin de visualiser les récepteurs hormonaux.

Ainsi, il existe des récepteurs aux œstrogènes appelés RE et des récepteurs à la progestérone, RP.

L'existence des RE et des RP détermine l'hormono-dépendance d'une tumeur, c'est-à-dire sa capacité à répondre ou non à une thérapeutique anti-hormonale.

Dans presque 80% des cancers du sein, la tumeur surexprime ces récepteurs, on parle donc de tumeur hormonosensible ou hormono-dépendante car les œstrogènes vont stimuler la prolifération cancéreuse par le biais de ces récepteurs.

Les traitements d'hormonothérapie peuvent agir en abaissant le taux d'œstrogènes plasmatiques. Ils vont alors inhiber l'aromatase, enzyme responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes, il s'agit des traitements inhibiteurs de l'aromatase, ou alors en bloquant les récepteurs hormonaux, il s'agit des traitements anti-œstrogènes.

L'hormonothérapie peut être employée en thérapie adjuvante ou en situation métastatique. De même que l'hormonothérapie a longtemps été réservée aux femmes ménopausées, actuellement on l'utilise aussi chez les femmes pré-ménopausées et non ménopausées ou là encore, elle a su faire ses preuves.⁴

1. Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux sont des protéines intracellulaires. L'hormone va se fixer de manière sélective et spécifique sur ces récepteurs.

On retrouve donc deux types de récepteurs hormonaux :

- RE : Récepteurs aux oestrogènes
- RP : Récepteurs à la progestérone

1.1 Les récepteurs aux oestrogènes

Les récepteurs aux oestrogènes appelés aussi RE se divisent en 2 groupes, les RE α et les RE β . Ils appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires, qui comprend les récepteurs des différentes hormones stéroïdes, et des hormones thyroïdiennes.^{5, 6, 7}

On retrouve ces 2 récepteurs aux œstrogènes dans la plupart des tissus mais dans des proportions différentes. En effet, le sein et l'utérus sont plus riches en RE α et les cellules endothéliales sont plus riches en RE β .^{8, 9, 10, 11, 12, 13}

1.2 Les récepteurs à la progestérone

Le récepteur à la progestérone est un récepteur stéroïde, car il lie de façon spécifique la progestérone, hormone stéroïde importante pour le fonctionnement de l'organisme, notamment en période de grossesse et de cycles menstruels chez la femme.

Le RP est exprimé dans les tissus des organes reproducteurs, en particulier dans les ovaires, mais aussi dans le tissu osseux, la prostate, les tissus adipeux ainsi que dans les membranes des vaisseaux sanguins.^{14, 15, 16}

1.3 Les anti-œstrogènes

Les anti-œstrogènes (figure 2) sont des médicaments qui entrent en compétition avec les œstrogènes. Ils ne suppriment pas la sécrétion des œstrogènes, mais ils prennent leur place et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses.

1.4 Les molécules

Parmi les anti-œstrogènes, on retrouve deux grandes classes, à savoir les SERD (Selective Estrogen Receptor Degradation) et les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator).

Les SERD agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en s'y fixant avec une affinité comparable à celle de l'œstradiol et en accélèrent la dégradation. On parle d'*estrogen receptor downregulator*. Le chef de file des SERD est le Fulvestrant ($C_{32}H_{47}F_5O_3S$) (FASLODEX[®]).

Les SERM représentent un groupe de médicaments de structure chimique non stéroïdienne qui exercent des effets antagonistes et/ou agonistes des œstrogènes selon le tissu cible. Il s'agit de dérivés triphényl-éthylènes : le tamoxifène, le torémifène (chlorotamoxifène), le citrate de clomifène et de dérivés benzothiophènes : le raloxifène et l'arzoxifène. Tous se lient de façon spécifique aux RE.

Le chef de file de cette classe thérapeutique est le tamoxifène (NOLVADEX®).

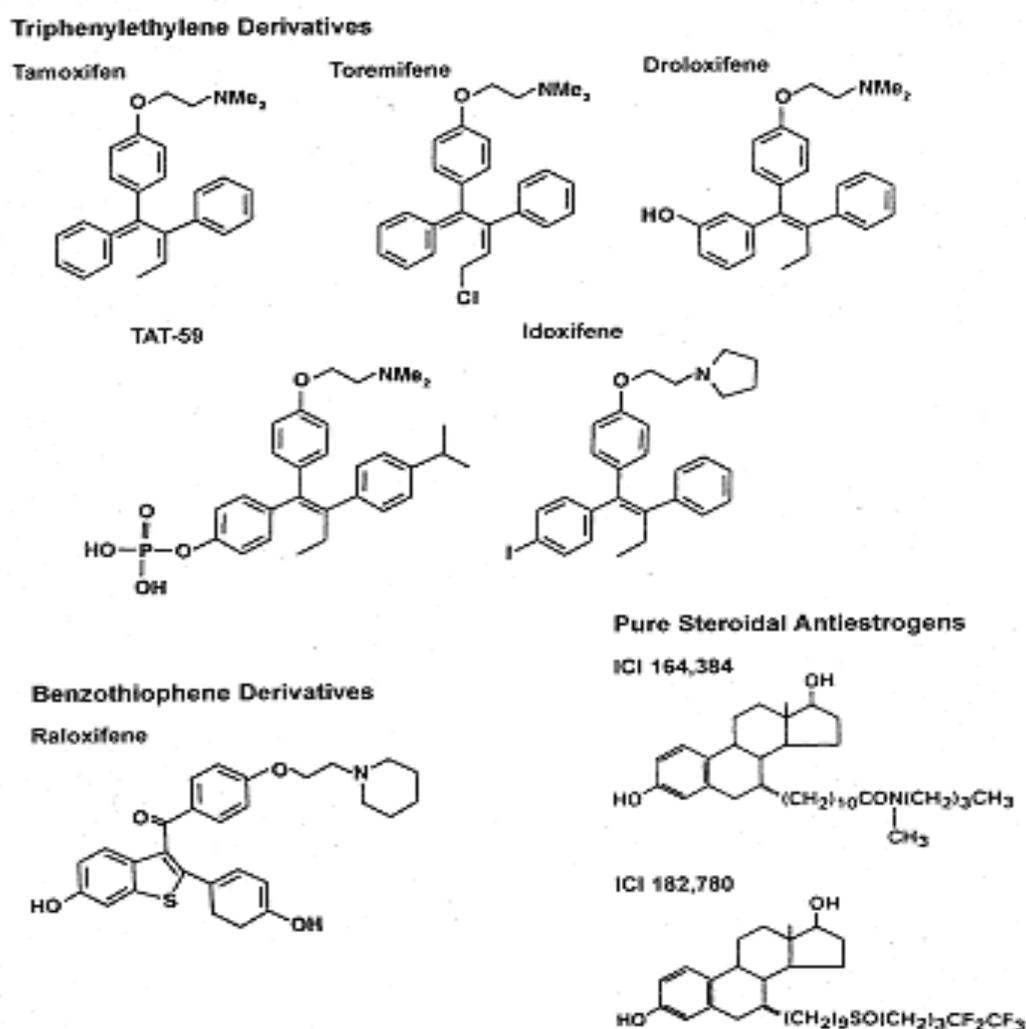


Fig 2 : structures chimiques des anti-œstrogènes¹⁷

1.5 Mécanisme d'action

Le tamoxifène exerce son activité par une inhibition compétitive au site de liaison des œstrogènes à leurs récepteurs spécifiques.

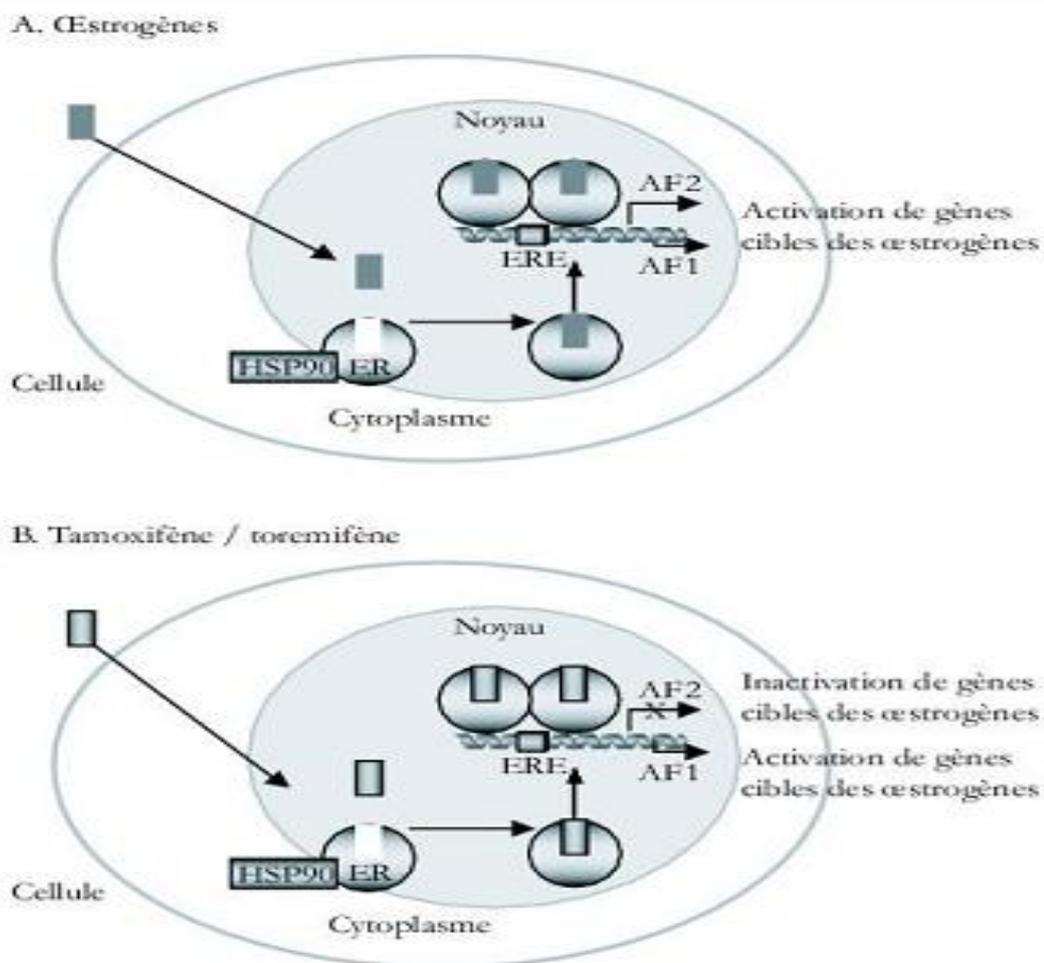


Fig 3 : Mécanisme d'action des SERM¹⁷

Le tamoxifène se lie spécifiquement aux récepteurs des œstrogènes, les RE se dimérisent et se lient aux ERE (Estrogen Responsive Elements) sur l'ADN des cellules hormono-dépendantes.¹⁶

Il peut se lier aux deux isoformes de RE α et β . L'affinité relative du tamoxifène est identique pour les deux isoformes.¹⁸

Le tamoxifène se comporte comme un antagoniste et un agoniste partiel quand son effet est médié par RE α , mais il se comporte comme un antagoniste pur quand son effet est médié par RE β .¹⁹

L'effet anti-oestrogénique du tamoxifène est donc lié au contenu cellulaire en RE α et RE β libres et à la structure de l'anti-œstrogène.²⁰

Les effets du tamoxifène sont, par conséquent, différents selon les tissus et se traduisent par un effet anti-oestrogénique prédominant au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central, et par un effet agoniste partiel sur d'autres tissus cibles comme l'endomètre, l'os ou encore sur la synthèse des lipides.

Effets antagonistes

Dans le cancer du sein, le tamoxifène agit principalement comme un antagoniste.^{18,}

21

Dans le tissu mammaire, la liaison du tamoxifène aux RE conduit à un effet antiprolifératif par répression de la transcription des gènes oestrogéno-dépendants.

En effet, alors que la liaison des œstrogènes facilite l'interaction du récepteur avec les co-activateurs, la liaison du tamoxifène aux RE entraîne préférentiellement une interaction avec des co-répresseurs, à savoir SMRT (Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid hormon receptor), N-CoR (Nuclear Receptor CoRepressor) et REA (Repressor of Estrogen receptor Activity), conduisant à une inhibition de la transcription des gènes oestrogéno-dépendants.^{12, 22, 23}

Le tamoxifène a un effet cytostatique par blocage du cycle cellulaire en phase G1, puis une diminution de la proportion de cellules tumorales en phase S et par conséquent une diminution de la prolifération cellulaire.^{24, 25}

De plus, il a été démontré que le tamoxifène contrôlait la réplication cellulaire en inhibant l'expression de certains facteurs de croissance peptidiques induits par les œstrogènes, tels que le TGF α (Transforming Growth Factor α), l'IGF1 (Insulin Growth Factor 1) et le FGF (Fibroblast Growth Factor)²⁶. En outre, le tamoxifène a un effet direct en augmentant la production de TGF β (Transforming Growth Factor β) qui inhibe la production cellulaire.^{27, 28}

Effets agonistes

Le tamoxifène exerce aussi des effets agonistes faibles sur d'autres cibles que le sein. Ceci peut se traduire chez la femme ménopausée par des effets indésirables plus ou moins graves ou des effets bénéfiques.

Au niveau de l'endomètre, le tamoxifène entraînerait par son effet agoniste une activation de la transcription des gènes oestrogéno-dépendants et provoquerait un épaissement du stroma de l'endomètre induisant sa prolifération avec un risque augmenté de cancer de l'endomètre.²⁹

De plus, du fait de cette activité agoniste, une augmentation du risque des manifestations thromboemboliques est rapportée avec un traitement par tamoxifène.

D'autre part, le tamoxifène a un effet oestrogénique bénéfique sur le système cardiovasculaire par son action sur le profil lipidique³⁰, ainsi qu'un effet favorable

sur le système osseux en maintenant la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées.^{31, 32, 33}

1.6 Indications thérapeutiques

1.6.1 Cancers du sein non métastatiques :

La prise en charge d'un cancer du sein non métastatique a pour objectif principal de traiter localement le cancer et d'autre part de traiter préventivement par un traitement général adjuvant les patientes à risque de rechute. Il peut s'agir de chimiothérapie, de radiothérapie, de thérapies ciblées ou d'hormonothérapie.

Les effets bénéfiques de ces traitements sont, au moins partiellement, additifs entre eux, ce qui explique que le fait de recevoir l'un des traitements ne dispense pas forcément des autres.

Les taux très importants de curabilité des cancers du sein aujourd'hui sont liés, en dehors du dépistage précoce bien sûr, à l'apport de chacune de ces thérapeutiques. Les choix de la stratégie thérapeutique seront individualisés en fonction des caractéristiques de la patiente et de son cancer.

L'hormonothérapie en traitement adjuvant pourra être proposée aux patientes seulement si la tumeur exprime les récepteurs aux hormones, à savoir RE et RP (environ 80% des cas), si un bénéfice en est attendu sur le risque de rechute et si la patiente ne présente pas de contre-indication.

De plus, le choix de l'hormonothérapie va dépendre du statut ménopausique de la patiente.³⁴

L'efficacité du tamoxifène a été largement démontrée depuis plus de vingt ans. L'étude de Espie M³⁵ a par exemple montré, qu'à une dose de 20 mg par jour sur une durée de 5 ans, l'administration de tamoxifène réduit de 10,9% la mortalité à 10 ans chez les patientes dont la tumeur s'accompagne d'un envahissement ganglionnaire et de 5,6% chez les patientes sans envahissement ganglionnaire. En outre, le risque de cancer du sein controlatéral est réduit de 50%.³⁵

Au-delà de 5 ans, le tamoxifène ne semble pas apporter de bénéfice, au contraire, il semblerait qu'au-delà de 5 années de traitement, il y ait plutôt majoration des effets indésirables du tamoxifène.^{36,37}

Chez les femmes non ménopausées

Les traitements hormonaux de référence chez les femmes non ménopausées présentant des récepteurs RE et RP positifs sont soit :

- Le tamoxifène
- L'association tamoxifène + suppression ovarienne

Chez les femmes ménopausées

Les traitements hormonaux de référence chez les femmes ménopausées présentant des récepteurs RE et RP positifs sont soit :

- Les inhibiteurs d'aromatase (traitement de 1^{ère} intention)
- Le tamoxifène (si contre-indication aux inhibiteurs d'aromatase)

Le tamoxifène réduit les risques de rechute de 31% et de décès de 18% chez les femmes ménopausées en traitement adjuvant. Même si la réduction du risque de rechute est identique quel que soit le statut ganglionnaire, notons que le bénéfice absolu est plus important en cas d'envahissement ganglionnaire.³⁸

1.6.2 Cancers du sein métastatiques :

Si la très grande majorité des patientes présentant un cancer du sein métastatique décédera de la maladie, la durée et la qualité de survie médiane de ces patientes ont été considérablement améliorées au cours des dernières décennies et, en outre, il existe un petit nombre de patientes dites « longues survivantes » au-delà de 5 ans voire 10 ans.

Plus des trois quarts des situations métastatiques ou des rechutes locales surviennent dans les cinq années suivant le traitement d'un cancer initialement de stade précoce (I et II), mais il persiste un risque résiduel prolongé pouvant s'exprimer jusqu'à 20 ou 30 ans après le diagnostic initial.

Même si la prise en charge d'un cancer du sein métastatique est palliative, certains éléments sont de nature à laisser prévoir une survie de durée substantielle (facteurs de bon pronostic) : long intervalle entre le traitement initial et la survenue de métastases, bon état général, métastases essentiellement osseuses et/ou cutanées, atteinte nulle ou faible des viscères majeurs.³⁴

Un traitement par hormonothérapie seule ou hormonothérapie plus chimiothérapie sera décidé selon l'âge de la patiente, les facteurs pronostics, son état général,...

Chez les femmes non ménopausées

Le traitement hormonal en situation métastatique chez la femme non ménopausée est le même qu'en situation adjuvante, à savoir :

- Le tamoxifène
- L'association tamoxifène + suppression ovarienne

Chez les femmes ménopausées

Les inhibiteurs d'aromatase sont utilisés chez la femme ménopausée en première intention. S'il existe une contre-indication aux inhibiteurs d'aromatase, alors on a recours aux SERM et le Tamoxifène est généralement prescrit.

Concernant le fulvestrant, anti-œstrogène pur, celui-ci n'a pas encore trouvé sa place dans la stratégie thérapeutique et semble se limiter à une hormonothérapie de dernière ligne.³⁹

1.7 Effets secondaires et interactions médicamenteuses

1.7.1 Effets secondaires

1.7.1.1 Effets secondaires bénéfiques

Les SERM ont une action antagoniste des œstrogènes dans certains tissus tel que le tissu mammaire et une action agoniste des œstrogènes au niveau d'autres tissus, c'est le cas du tissu osseux et vasculaire dans lesquels les œstrogènes sont connus pour avoir un effet protecteur.

Tissu osseux

Il a été démontré que le tamoxifène améliore la DMO (Densité Minérale Osseuse) au niveau des vertèbres lombaires et au niveau du col fémoral après 12 mois de traitement par voie orale chez des femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein non métastatique.^{31, 32, 33}

Système cardiovasculaire

Il a été démontré que le tamoxifène améliore le bilan lipidique. En effet, il permet la diminution significative des taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol (Low-Density Lipoprotein cholesterol) et d'apolipoprotéine B, trois paramètres importants à surveiller pour le système cardiovasculaire.³⁰

Parallèlement, le tamoxifène augmente le taux d'apolipoprotéine AI, molécule vasculoprotectrice.

Il permet également la diminution des facteurs de risque d'athérosclérose tels que l'homocystéine et l'apolipoprotéine a, dès les trois premiers mois de traitement.

Le tamoxifène protège aussi les femmes ménopausées de l'oxydation des LDL.

1.7.1.2 Effets secondaires néfastes

Comme nous l'avons vu, les SERM présentent des effets secondaires positifs au niveau osseux et cardiovasculaire par leur effet oestrogénique mais ces traitements sont également pourvoyeurs d'effets secondaires sévères tels que des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou encore des cancers de l'utérus.

Accidents thromboemboliques et AVC

Le tamoxifène amplifierait le risque thromboembolique, bien que ces accidents puissent être liés à différents facteurs de risque, tels que l'état d'hypercoagulabilité observé lors de néoplasies, de la chimiothérapie, d'une immobilité prolongée liée à l'évolution de la pathologie.

Dans une méta-analyse portant sur le risque thromboembolique lié à l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein, il a été montré que le tamoxifène augmente le risque de thrombose veineuse profonde de 2 à 7 fois par rapport aux patientes ayant un cancer du sein localisé sans hormonothérapie.^{40, 41, 42, 43} Ce risque est d'autant plus élevé chez les femmes ménopausées, les femmes de plus de 60 ans et les femmes ayant bénéficié d'un traitement par chimiothérapie associé au tamoxifène ou encore chez les femmes qui présentent d'autres facteurs de risque (tabac, hypercholestérolémie, ...).

Même si les thromboses veineuses profondes n'interviennent pas directement sur la mortalité, elles peuvent être à l'origine d'une morbidité et d'une altération de la qualité de vie.

De plus, elles constituent un facteur de risque important de l'embolie pulmonaire, qui peut être fatale.

On retrouve aussi dans plusieurs études une augmentation d'AVC liés à l'utilisation du tamoxifène.⁴³

Cancers de l'utérus

Le tamoxifène augmente le risque de développer un cancer de l'utérus.²⁰

Ce risque évolue avec la durée de la prise de tamoxifène, notamment lorsque cette prise est supérieure à 5 ans.

Cela concerne aussi bien les femmes ménopausées que les femmes non ménopausées.

Par ailleurs, il a été démontré que le risque de développer un cancer de l'utérus chez les femmes sous tamoxifène persiste au moins jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement.

Notons aussi que les cancers de l'utérus développés sous tamoxifène sont des tumeurs de mauvais pronostic (surexpression de p53, grade élevé, et absence de récepteur oestrogénique).^{44, 45}

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables néfastes sont rapportés lors d'un traitement par anti-oestrogènes, notamment une augmentation des symptômes de la ménopause (surtout bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido,...), des rétentions hydrosodées, des nausées ou autres troubles digestifs, des métrorragies, des éruptions cutanées, des troubles neuropsychiques (vertiges, céphalées, dépression, fatigue, ...), des douleurs au niveau de la tumeur, des hypercalcémies en cas de métastases osseuses, des troubles oculaires, des atteintes hépatiques, des hypertriglycéridémies et de rares pneumopathies interstitielles.

1.7.2 Interactions médicamenteuses⁴⁶

Le tamoxifène, le torémifène et le fulvestrant sont métabolisés au niveau du foie.

Le tamoxifène et le torémifène sont principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 et par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450.

Rappelons que les cytochromes sont des enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.

Il existe des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques.

En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par les systèmes enzymatiques de l'organisme, notamment le cytochrome P450, ont un métabolisme accéléré, et leur demi-vie d'élimination plasmatique diminue.

En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments ont un métabolisme diminué et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente.

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 et inducteurs enzymatiques

Les médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 diminuent le métabolisme du tamoxifène et du torémifène, et exposent au risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

Les médicaments inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme du tamoxifène et du torémifène et diminuent leurs effets. (ex: rifampicine, carbamazépine, phénytoïne,...)

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6: diminution des effets du tamoxifène

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 diminuent la transformation du tamoxifène en son métabolite actif, le 4-hydroxy tamoxifène.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 sont principalement :

- Un antihistaminique H2 et H1 : la cimétidine et la diphenhydramine
- Des médicaments cardiovasculaires : amiodarone, propafénone, quinidine, hydroquinidine,...
- Des antidépresseurs : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline,...
- Un antimigraineux : rizatriptan
- Un antiépileptique : stiripentol
- Des anti-infectieux : quinine, luméfántrine, télithromycine, ritonavir, terbinafine
- Un anti-inflammatoire : célécoxib
- ...

Torémifène et médicaments qui allongent l'intervalle QT

Le torémifène entraîne un allongement de l'intervalle QT et expose à un risque de troubles du rythme ventriculaire grave, notamment des torsades de pointe. L'association avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT augmente ce risque.

Il s'agit principalement d'anti-arythmiques (flécaïnide, quinidine, amiodarone), de vasodilatateurs (cilostazol), des neuroleptiques (dompéridone), des fluoroquinolones, des macrolides ou du lithium.

AVK : effet anticoagulant augmenté

Le tamoxifène et le torémifène augmentent le risque hémorragique lié aux AVK.

Addition d'effets hypercalcémiants

L'association d'un anti-œstrogène avec un autre médicament hypercalcémiant expose à un risque accru d'hypercalcémie en cas de métastases osseuses.

Les médicaments hypercalcémiants sont principalement : la vitamine D et ses dérivés, le Calcium, le tériparatide et l'hormone parathyroïdienne recombinante, la vitamine A et les rétinoïdes, le lithium...

Oestrogènes : antagonisme d'effet

Les substances ayant un effet oestrogénique, comme par exemple, l'estradiol (OROMONE[®]) ou l'estriol (PHYSIOGYNE[®]) diminuent l'effet thérapeutique anti-œstrogène du tamoxifène, du torémifène et du fulvestrant.

2. Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme, il s'agit d'une mono-oxydase de la famille des cytochromes P450 qui travaille en étroite association avec la NADPH-cytochrome P450 réductase.⁴⁷ Cette enzyme est responsable de la synthèse des œstrogènes à partir d'androgènes par décarboxylation du carbone C19 et aromatisation du cycle A du stéroïde. L'aromatation est spécifique et irréversible.

2.1 Les molécules

Il existe deux types d'inhibiteurs d'aromatase (figure 4):

- Les inhibiteurs stéroïdiens (type I)
- Les inhibiteurs non stéroïdiens (type II)

Tous en ont commun leur mode d'action, à savoir l'inhibition de la conversion des androgènes en œstrogènes.

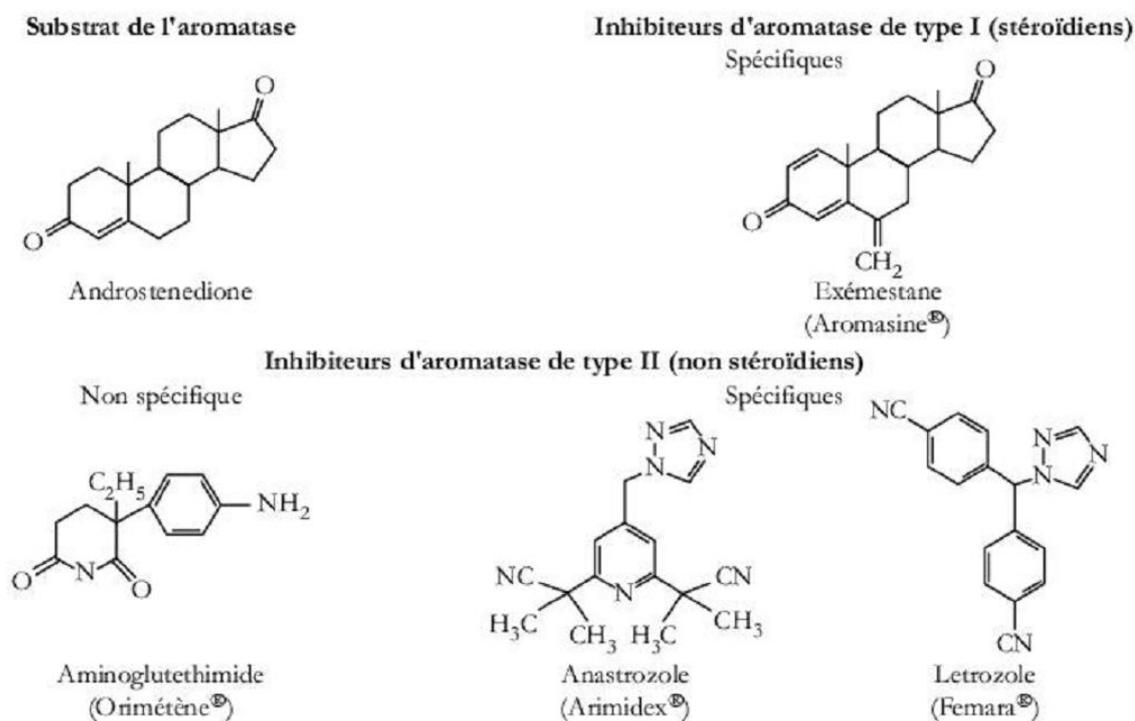


Fig 4 : structure chimique des inhibiteurs d'aromatase de type I et II¹⁷

Les inhibiteurs stéroïdiens de type I

Parmi ces inhibiteurs, on retrouve :

- Le formestane (LENTARON[®]) : administrable par voie intramusculaire.

Il s'agit d'un analogue structural de l'androstènedione, substrat naturel de l'aromatase.

- L'exemestane (AROMASINE[®]) : administrable par voie orale.

Il entraîne une inactivation de l'aromatase par liaison irréversible sur le site de liaison du substrat.^{48, 49}

Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II

Parmi ces inhibiteurs, on retrouve :

- L'aminoglutéthimide (ORIMETENE[®]) : administrable par voie orale.

Il s'agit d'un inhibiteur non spécifique des hydroxylations des hormones stéroïdes médiées par le cytochrome P450.⁵⁰

L'aminoglutéthimide a été le premier inhibiteur de l'aromatase utilisé dans le traitement du cancer du sein, avec pour but initialement d'induire une surrénalectomie médicale, et associé à l'hydrocortisone pour compenser l'inhibition de synthèse des glucocorticoïdes.⁵¹

Il n'est désormais plus utilisé, car son utilisation nécessitait d'y associer l'hydrocortisone et qu'il présentait de nombreux effets indésirables de type neurologique.

- L'anastrozole (ARIMIDEX[®]) : administrable par voie orale.

Il s'agit d'un dérivé triazolé, inhibiteur puissant et sélectif de l'aromatase.

- Le létrozole (FEMARA[®]) : administrable par voie orale.

Il inhibe l'aromatase et supprime la sécrétion d'oestrogènes.

2.2 Mécanisme d'action

Chez les femmes non ménopausées, la principale source d'oestrogènes est l'ovaire.

Chez les femmes ménopausées, quand les ovaires ne sont plus fonctionnels, une aromatisation se produit dans le tissu adipeux, l'os, la peau, mais aussi dans le tissu mammaire normal ou tumoral. (figure 5)

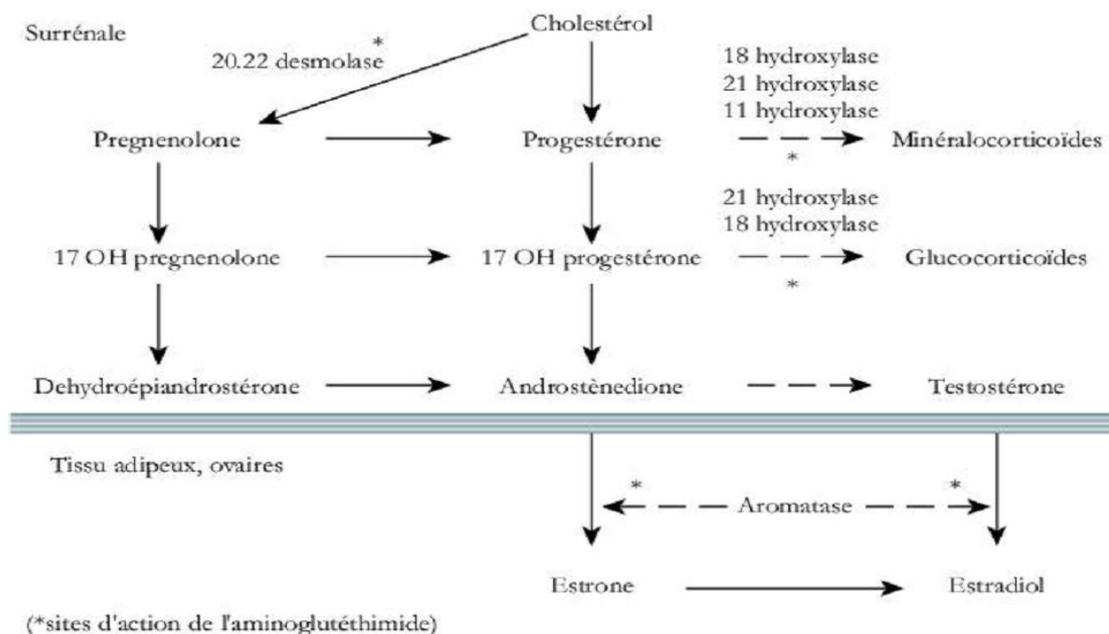


Fig 5 : Métabolisme des oestrogènes¹⁷

Classiquement, les hormones stéroïdes exercent leur action au niveau des tissus et organes cibles selon un mode endocrine, après sécrétion et circulation dans le sang

périphérique où ils sont principalement sous forme liée aux protéines plasmatiques (99%). Seule une faible fraction d'hormone active parvient au niveau des tissus cibles, définie par la présence de RE et/ou RP où elle exerce son activité sur un mode endocrine, paracrine ou autocrine.

Il a aussi été décrit, en particulier dans le cancer du sein, une sécrétion intracrine d'œstrogènes permettant d'exercer leur effet *in situ*, bien que les concentrations d'œstrogènes soient très faibles.⁵²

Les inhibiteurs stéroïdiens de type I

Ce sont des analogues structuraux du substrat, l'androstènedione. Ils entrent en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme et se lient au niveau du site catalytique de façon irréversible, spécifique et covalente. On les appelle inhibiteurs suicides.

La présence continue du médicament n'est pas indispensable et les effets secondaires indésirables sont, en théorie, moindres.

Les inhibiteurs non stéroïdiens de type II

Ils ont pour caractéristique commune d'interférer avec l'hydroxylation des hormones stéroïdes par liaison avec le fer du radical hème de l'aromatase. Ils inhibent l'enzyme de façon réversible. (figure 6)

La structure chimique de l'anti-aromatase est importante car il interagit avec l'aromatase par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes ou de Van der Waals. La

liaison entre le résidu protéique et le fer de l'hème est cruciale dans cette interaction.⁵²

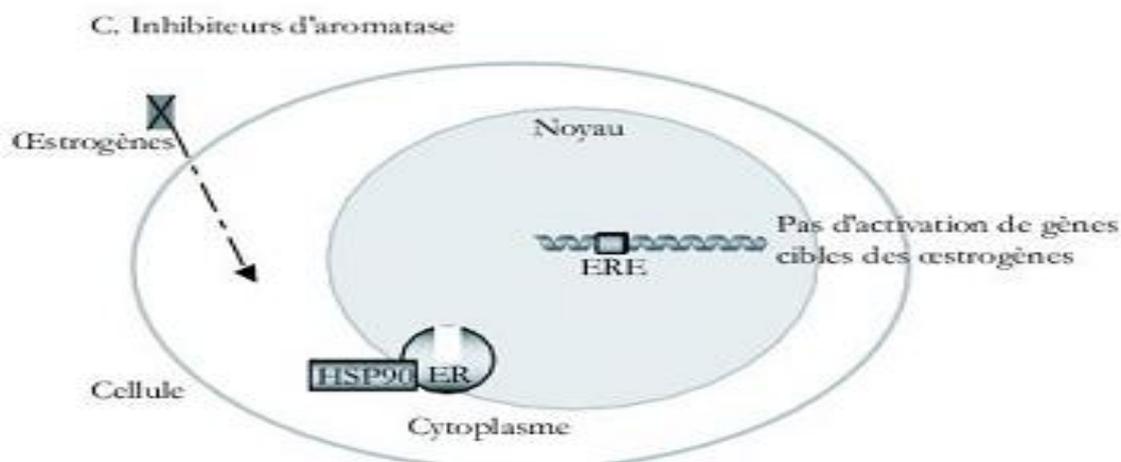


Fig 6 : Mécanisme d'action des anti- aromatases¹⁷

2.3 Indications thérapeutiques

2.3.1 Cancers du sein non métastatiques

Dans le cas d'une prise en charge adjuvante, là encore, le choix de l'hormonothérapie se fait selon le statut ménopausique de la patiente.

Chez les femmes non ménopausées

Il n'y a pas d'indication aux inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes non ménopausées car ces traitements agissent sur tous les tissus, exceptés, sur les ovaires, et comme nous l'avons vu précédemment, chez les femmes non ménopausées, la principale source d'œstrogènes est l'ovaire.

Chez les femmes ménopausées

Chez ces patientes, les inhibiteurs d'aromatase peuvent être utilisés soit en administration d'emblée pendant 5 ans, soit en administration séquentielle pendant 2 à 3 ans après 2 à 3 ans de traitement par tamoxifène si le statut ménopausique de la patiente n'est pas clairement défini.

Afin de définir la place des inhibiteurs de l'aromatase et du tamoxifène chez les femmes ménopausées dans le cancer du sein non métastatique, plusieurs essais cliniques ont été réalisés afin de définir quel était le schéma thérapeutique le plus approprié.

Il s'agit de :

- L'étude ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) : cette étude compare l'utilisation de l'anastrozole au tamoxifène sur une durée de 5 ans.^{54, 55}
- Etude comparant le létrozole et le tamoxifène sur une durée de 5 ans.⁵⁶
- L'étude TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Study) : cette étude compare les bénéfices de 5 ans de traitement avec le tamoxifène par rapport à 5 ans de traitement avec l'exemestane.³⁵
- Essais randomisés comparant le tamoxifène pendant 5 ans à un traitement séquentiel associant tamoxifène pendant 2 ou 3 ans suivi d'un inhibiteur d'aromatase.^{37, 57, 58}

Au vu des résultats des différentes études cliniques, l'anastrozole en situation adjuvante représente une bonne alternative au tamoxifène chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'exemestane peut être utilisé dans le traitement adjuvant chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.

Le létrozole, quant à lui, peut être utilisé dans le prolongement du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène sur une durée de 5 ans.⁵⁹ Mais ces données sont actuellement controversées car les dernières études ne montrent pas de bénéfice d'un traitement poursuivi au-delà de 5 ans.³⁷

Tableau 1 : Récapitulatif sur le choix de l'hormonothérapie en situation adjuvante dans le cancer du sein non métastatique.

	Femmes non ménopausées	Femmes ménopausées
Tamoxifène	Pendant 5 ans	- Seul pendant 5 ans en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs d'aromatase - 2 à 3 ans en séquentiel suivi d'un inhibiteur de l'aromatase pour une durée de traitement total de 5 ans
Inhibiteurs d'aromatase	Pas d'indication	Traitement de 1 ^{ère} intention

2.3.2 Cancers du sein métastatiques

En situation métastatique, le traitement de première ligne va dépendre de plusieurs facteurs, à savoir ⁶⁰:

- Du délai entre la fin du traitement adjuvant et le diagnostic de rechute (inférieur à 6 mois, entre 6 mois et 1 an, ou supérieur à 1 an). Plus le délai entre la tumeur initiale et l'apparition de métastases est long, meilleur est le pronostic,
- De la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor), dont la présence est associée à une survie plus faible.

Notons que ce facteur de mauvais pronostic est compensé si la patiente répond au traitement par anticorps anti Her-2 (HERCEPTIN[®])

- Du type de métastases (taille, localisation, nombre de sites,...).
- De l'état général de la patiente et de la présence éventuelle de comorbidité
- Du type de traitement adjuvant.

Si la patiente présente des facteurs de mauvais pronostic, alors un traitement par chimiothérapie sera entrepris, associé ou non à l'hormonothérapie. Si ce n'est pas le cas, alors une hormonothérapie seule pourra être proposée.

Chez les femmes non ménopausées

Chez les patientes non ménopausées, en situation métastatique, le traitement hormonal est sensiblement le même qu'en situation adjuvante, à savoir, le tamoxifène ou l'association tamoxifène et suppression ovarienne.

Chez les femmes ménopausées

Chez les patientes ménopausées, en situation métastatique, le traitement hormonal consiste en un traitement par inhibiteurs d'aromatase. S'il existe une contre-indication à ce type de traitement, alors le tamoxifène sera utilisé.

En effet, d'après les résultats des études cliniques, les inhibiteurs d'aromatase restent l'hormonothérapie indiquée en première intention chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant.^{61, 62}

2.4 Effets secondaires et interactions médicamenteuses

2.4.1 Effets secondaires

Comme pour les SERM, ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires. En effet, il est retrouvé notamment, un excès d'événements cardiovasculaires et une augmentation de la perte osseuse associés à la chute du taux d'œstrogènes due à l'utilisation des anti-aromatases.

Il est donc important de connaître les effets secondaires de ces traitements afin qu'ils puissent être prescrits après avoir évalué les risques et les bénéfices qu'ils apporteront à chaque patiente en fonction de ses propres caractéristiques, et de

pouvoir en maîtriser, si ce n'est l'apparition, au moins d'en diminuer les conséquences.

2.4.1.1 Effets secondaires bénéfiques

L'avantage du traitement par inhibiteurs de l'aromatase est qu'il est retrouvé de manière significative moins de cancers de l'utérus par rapport au traitement par tamoxifène. Une sous étude de l'essai ATAC a été réalisée sur 285 femmes de façon à analyser spécifiquement les effets de l'anastrozole sur l'endomètre.

Il est retrouvé dans cette analyse que l'épaisseur de l'endomètre est stable au cours du traitement (inférieur à 5 mm) sous anastrozole alors qu'elle passe de 3 à 7 mm sous tamoxifène.

Il existe donc un bénéfice endométrial sous inhibiteurs d'aromatase par rapport au tamoxifène.^{44, 54}

2.4.1.2 Effets secondaires néfastes

Effets cardiovasculaires

Sur la base des essais cliniques actuellement publiés^{63, 64}, il est difficile de conclure quant à un éventuel effet cardiotoxique des inhibiteurs d'aromatase.

En outre, la plupart de ces études comparent les inhibiteurs d'aromatase au tamoxifène et non à un placebo. Il ne peut donc être conclu si les différences observées sont liées aux effets du traitement par inhibiteurs d'aromatase ou à un effet cardioprotecteur du tamoxifène.

De plus, les durées de suivi sont courtes pour pouvoir observer l'apparition de pathologies cardiovasculaires, à savoir moins de 10 ans.

Enfin il existe de grandes disparités dans la méthodologie du recueil des effets secondaires cardiovasculaires et sur la définition de ceux-ci, ils ne peuvent donc pas être comparés d'un essai à l'autre.

Même s'il semble exister plus d'événements cardiovasculaires sous inhibiteurs d'aromatase, leur incidence reste faible et ne semble pas influencer sur la survie des patientes.

Douleurs articulaires

Il existe peu de précisions sur la symptomatologie et la localisation exactes des manifestations rhumatologiques douloureuses survenant sous anti-aromatases.

Les douleurs sont rapportées dans 23% à 61 % des cas^{65, 66, 67}, et apparaissent ou s'aggravent dans un délai de 8 semaines en moyenne (2 semaines à 19 mois) après le début de l'administration des inhibiteurs d'aromatase.^{67, 68}

Les signes fonctionnels les plus fréquents^{65, 68 69, 70} sont des arthralgies et myalgies avec sensation de raideur articulaire (pouvant s'améliorer après des étirements, « dérouillage matinal ») et impression de gonflement des doigts. Les douleurs articulaires sont de localisation le plus souvent symétrique, touchant par ordre décroissant les mains et les poignets, les genoux, le rachis lombaire, les épaules, et plus rarement le bassin avec les hanches, les pieds et les chevilles.^{65, 69, 71, 72}

Les diagnostics évoqués lors de ces atteintes rhumatologiques sont nombreux: arthrose (des genoux, des doigts), canal carpien, tendinite (coiffe des rotateurs, poignets, coudes), ... ^{69,71,73}.

La sévérité des symptômes ne conduit que rarement à l'arrêt du traitement par anti-aromatases : dans 2% à 5 % des cas pour l'étude ATAC⁶⁸, mais jusqu'à 20 % des patientes pour d'autres auteurs⁷⁴. Le plus souvent, l'intensité est modérée ou moyenne, les atteintes sont observées surtout au début du traitement et peuvent céder après quelques semaines, en général après 3 à 18 mois d'inhibiteurs d'aromatase.^{75,70}

Deux grands mécanismes physiopathologiques peuvent être identifiés :

- Un phénomène général de diminution du seuil de la douleur par suppression de l'effet antinociceptif des œstrogènes (chute de leur taux circulant). Les œstrogènes ont une action sur le système nerveux central de modulation du système de la douleur : il existe un effet de renforcement du système opioïde.^{76,77} Les œstrogènes ont aussi une action sur les systèmes dopaminergique et sérotoninergique central.^{78,}

⁷⁹ La chute brutale du taux d'œstrogènes induite par le traitement par anti-aromatases modifie donc le système de transmission du message douloureux et peut induire des douleurs diffuses.

- Un effet plus spécifique sur le cartilage par suppression de l'effet trophique des œstrogènes sur le cartilage (liés à l'existence de récepteurs aux estrogènes dans le cartilage) ^{65, 66} et suppression de l'effet immuno-modulateur de l'œstradiol.

Les douleurs articulaires sous inhibiteurs d'aromatase sont proches de celles

observées lors de la diminution des taux circulants d'œstrogènes (lors de la ménopause, lors de traitements par agoniste de la gonadolibérine (leuprolide), à l'arrêt de traitements hormonaux substitutifs⁷⁶), c'est ce que l'on appelle « rhumatisme de la ménopause ».

Il est donc nécessaire de prévenir les patientes du risque de survenue de ces effets secondaires et de leur proposer une prise en charge adaptée de ces douleurs.

Tissu osseux

Le mécanisme d'action des anti-aromatases sur le métabolisme osseux semble être lié à la suppression oestrogénique, les œstrogènes inhibant la résorption osseuse par de nombreux mécanismes.

D'autre part, l'aromatase a été trouvée au niveau des ostéoblastes, ce qui suggère une action directe des inhibiteurs d'aromatase sur la production locale osseuse d'œstrogènes.⁵⁴

Les inhibiteurs d'aromatase semblent augmenter le nombre de fractures^{54, 68}, et diminuer la DMO.

Les essais thérapeutiques étudiant les anti-aromatases stéroïdiens et non stéroïdiens montrent que l'utilisation de ces traitements entraîne une perte osseuse et un sur-risque de fractures.

Ainsi, avant toute prescription, il faut évaluer pour chaque patiente son risque de fracture. Pour cela, un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de facteurs de risque doivent être envisagés, ainsi qu'une ostéodensitométrie de base. Le dosage de la vitamine D et du calcium à la recherche d'un déficit, ainsi que des dosages hormonaux à la recherche de causes secondaires de perte osseuse peuvent aussi être réalisés.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables néfastes sont rapportés lors d'un traitement par anti-aromatases, notamment une augmentation des symptômes de la ménopause (surtout bouffées de chaleur, troubles trophiques vaginaux), des métrorragies, des troubles digestifs (nausées, diarrhées, anorexie), des asthénies, des sensations vertigineuses, des éruptions cutanées, ou des thromboses veineuses.

2.4.2 Interactions médicamenteuses⁴⁶

Oestrogènes : antagonisme d'effet

L'association de substances ayant un effet oestrogénique diminue l'effet des inhibiteurs de l'aromatase.

Inhibiteurs et inducteurs du métabolisme des anti-aromatases

L'anastrozole, l'exemestane et le létrozole sont métabolisés au niveau du foie.

L'exemestane est métabolisé par plusieurs voies dont l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, donc les médicaments qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 pourraient entrer en compétition avec l'exemestane.

Les médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (ex : amiodarone, vérapamil, kétoconazole, érythromycine,...) diminuent le métabolisme de l'exemestane et exposent au risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

Les médicaments inducteurs enzymatiques (ex : carbamazépine, phénytoïne, rifabutine,..) augmentent le métabolisme de l'exemestane et diminuent ses effets.

Ainsi les traitements par hormonothérapie sont de plus en plus prescrits par les oncologues car ils présentent un intérêt certain sur la survie sans récurrence et sur la qualité de vie. Cependant, il s'agit de traitements oraux, souvent préférés par les patientes en comparaison des traitements injectables, qui nécessitent une observance sans faille de la part de ces femmes, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas.

II. L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS

1. Définitions et méthodologie

1.1 Définitions

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini l'observance en 2003 comme étant la concordance entre le comportement d'une personne et les recommandations d'un soignant (prise de médicaments, le suivi d'un régime et/ou la modification du comportement).

L'observance des traitements, quels qu'ils soient a toujours été une préoccupation des professionnels de santé car leur efficacité ne peut passer que par une totale adhésion et par le respect de la prescription.

Cette observance est également une préoccupation de santé publique, car la diminution du taux sanguin de la molécule peut avoir un impact sur l'efficacité des traitements, qu'elle peut induire un risque de résistance secondaire, bien connu pour les antibiotiques et les antiviraux⁸⁰ et enfin que le coût journalier du traitement est élevé.

A contrario, l'inobservance, elle, peut se définir comme l'absence de concordance entre le comportement du patient et les recommandations médicales.⁸¹

Cette inobservance peut prendre différentes formes selon le moment auquel on se situe dans la prise en charge : le délai avant la sollicitation de soins (la population à risque), la non-participation à des programmes de santé (dépistage), l'absence aux consultations prévues (suivi), le non-respect des instructions données par le médecin (traitement).⁸² On peut aussi recevoir une prescription médicale mais ne

jamais aller chercher le traitement en officine (non-observance primaire), prendre une dose incorrecte, prendre le traitement au mauvais moment, oublier une ou plusieurs prises, arrêter le traitement trop tôt, soit avant la date prescrite par le médecin, soit en n'allant pas chercher le renouvellement de prescription (non-observance secondaire).⁸³

De même, cette inobservance peut être intentionnelle ou non intentionnelle. Au vu de ces différences, il est donc très important que les études de non-observance et les recommandations pratiques précisent à quel type d'observance elles se réfèrent.

Il existe aussi une autre forme d'inobservance, il s'agit de la « sur-observance » dont la théorie correspond à « au plus c'est mieux ».⁸⁴ Cette forme particulière et plus rare d'inobservance indique un respect excessif des prescriptions, pouvant aller jusqu'à l'anticipation des prises de médicaments ou à la majoration des doses. Ce comportement n'est pas sans danger, puisqu'il peut conduire à une toxicité accrue et particulièrement en oncologie.

Cette notion même d'« observance » est aujourd'hui un terme controversé. En effet, lorsque l'on parle d'observance, comme nous l'avons dit dans la définition de l'OMS, on parle du respect du patient des recommandations du médecin, or ce respect presque « aveugle » du patient pose un problème, celui de la soumission de ce dernier face aux médecins, ainsi il semble préférable de parler d'« adhérence » ou d'« adhésion thérapeutique » qui pourrait se définir comme une appropriation du patient de la prise en charge de sa maladie et de son traitement. L'adhésion

thérapeutique correspond au degré d'acceptation du patient vis-à-vis de sa thérapeutique.⁸⁵ Ainsi, le patient n'est plus passif ou soumis mais acteur de cette prise en charge.

1.2 Quelques chiffres

Avec l'augmentation des disponibilités et l'utilisation croissante des agents oraux, les préoccupations concernant l'adhésion aux traitements sont ou deviennent un enjeu toujours plus important en oncologie.

Il n'existe que peu d'études qui rapportent les taux d'adhérence concernant ces traitements oraux en cancérologie, et on estime que pour tous traitements oraux confondus, c'est-à-dire les chimiothérapies orales, les thérapies ciblées ou encore l'hormonothérapie, ces taux peuvent varier de moins de 20% à 100%, c'est dire les grandes variations que l'on retrouve dans les études.⁸⁴

Concernant l'hormonothérapie dans le cancer du sein, on estime que près d'un tiers des patientes seraient considérées comme non adhérentes.^{86, 87}

Notons que dans la littérature, le point charnière est de 80%, pourcentage défini par les auteurs pour estimer l'observance. En deçà de ce seuil, les patientes sont considérées comme non adhérentes, à l'inverse au-delà de 80%, on considère que les patientes sont adhérentes.

Dans une étude publiée en 2009⁸⁸, Ziller et son équipe au Pays-Bas, se sont intéressés à l'adhésion aux traitements par hormonothérapie chez des femmes ménopausées en situation adjuvante. Ainsi, l'échantillon était composé de 100 patientes qui recevaient soit un traitement adjuvant par tamoxifène (50 patientes) soit de l'anastrozole (50 patientes). Les résultats montrent un taux de non-adhésion variant de 23% à 50% après un à quatre ans de traitements pour le tamoxifène et un taux variant de 17% à 31% après un à quatre ans de traitements pour l'anastrozole.

Dans une autre étude irlandaise, menée par Baron et coll. en 2007⁸⁹, portant sur 2816 femmes traitées par tamoxifène adjuvant, on retrouve un taux de non adhésion de 22% la première année et de 35% à 3,5 ans.

Ces résultats montrent un déclin dans l'adhérence thérapeutique au fil du temps et concordent avec les résultats publiés en 2008 par Partridge et son équipe⁹⁰, à l'institut de Boston, qui quant à eux, montrent que sur 12 000 patientes sous anastrozole adjuvant, le taux de non adhésion moyen est de 12% à 18% sur les douze premiers mois, et augmente entre 21% et 38% au cours de la troisième année.

Ainsi, le facteur temps, de part, peut-être la lassitude des patientes est un facteur dont il faut tenir compte lors de la mise en place de stratégies pour améliorer l'adhérence thérapeutique.

1.3 Méthodes d'évaluation

Il est important de connaître les méthodologies qui ont été utilisées lors des études cliniques, car selon les méthodes choisies, les résultats peuvent varier énormément. De plus, selon les études, les méthodes d'évaluation ne sont pas toujours décrites et donc les résultats pas toujours interprétables ou comparables entre eux.^{91, 92}

Traditionnellement, l'auto-déclaration a été utilisée pour mesurer l'adhésion des patientes aux thérapies orales. Toutefois, la patiente est souvent inexacte et partielle par la réticence de cette dernière à admettre son « mauvais » comportement par rapport aux traitements à l'équipe de soins. Ainsi, l'auto-déclaration a été critiquée comme étant trop subjective, avec une tendance pour les patientes à surestimer leur observance.⁹²

Le décompte des comprimés avec le retour des conditionnements utilisés est une méthode qui a aussi été employée, mais elle fut également jugée comme une méthode peu fiable car les patientes peuvent les manipuler, ce qui s'avère être surtout le cas lorsqu'elles savent que les comprimés vont être comptés.^{93, 94}

La technique qui consiste à déterminer la concentration de principes actifs dans le sang et les urines pourrait être un moyen fiable pour évaluer l'adhérence, mais ces concentrations peuvent varier d'une patiente à une autre en fonction des différences pharmacocinétiques propres à chacun.⁹⁵

Il existe actuellement une nouvelle méthode appelée MEMS (Microelectronic Monitoring System) qui est un système de surveillance microélectronique, qui

implique l'utilisation d'un flacon de comprimé « intelligent » qui enregistre le moment (à l'heure près) et la date à laquelle le bouchon a été enlevé.⁹⁵

Les données sont ensuite recueillies sur plusieurs semaines et sont enregistrées sur ordinateur. Même si cette méthode semble assez fiable, elle pose un problème de coût, et qui plus est, même si les patientes ont ouvert le bouchon, il est difficile d'être sûr qu'elles ont bien pris leur traitement.

Désormais, en officine, on dispose d'un moyen très accessible pour évaluer l'adhérence, il s'agit du Dossier Pharmaceutique (DP). Il est donc possible d'utiliser des données normalisées à partir d'une pharmacie pour définir la continuité de l'utilisation des traitements et des lacunes dans la thérapie, encore faut-il bien sûr, que la patiente accepte de participer au DP.

Ainsi, comme nous l'avons vu, il existe un certain nombre de méthodes qui ont été utilisées pour évaluer l'adhérence aux traitements d'hormonothérapie. Selon les techniques employées, les résultats peuvent varier considérablement (cf tableau 2: récapitulatif sur les méthodes d'évaluation et variations des résultats), il est donc important de connaître la méthodologie afin de pouvoir conclure quant aux taux d'adhésion des patientes sous hormonothérapie.

Tableau 2 : récapitulatif sur les méthodes d'évaluation et variations des résultats d'adhérence dans le cancer du sein. ⁹⁶

Année	Nombre de patientes	Traitements	Méthodes	Résultats d'adhérence	Durée de l'étude	Etude
1993	26	Tamoxifène	Auto-déclaration Comptage de Comprimés MEMS	97,9 % (DS : 3%) 92,1% (DS : 9,8%) 85,4% (DS : 17,2%)	Moyenne 2,92 mois	Waterhouse ⁹⁵ 1993
2002	53	Tamoxifène	Auto-déclaration	76% ont manqué < 1 dose/semaine	6 mois	Murthy ⁹⁶ 2002
2003	2378	Tamoxifène	Renouvellement de prescriptions	77% de prescriptions couvrant au moins 80% des doses pendant la 1 ^{ère} année ; 50% durant la 4 ^{ème} année	4 ans	Partridge ⁹⁸ 2003
2005	110	Tamoxifène	Auto-déclaration	88% adhérentes	Non renseigné	Grunfeld ⁹⁹ 2005
2006	131	Tamoxifène	Auto-déclaration	55% ont rapporté une non-adhésion fréquente ou occasionnelle	A un moment donné	Atkins ¹⁰⁰ 2006
2007	2816	Tamoxifène	Renouvellement de prescriptions	77,9% à 1 an ; 64,8% à 3,5 ans	3,5 ans	Barron ⁸⁹ 2007
2007	1633	Tamoxifène	Notes médicales ; Audit des dossiers ; Données du registre ; Prescriptions	Médiane : 93% (IC : 95% : 84- 100%)	2,4 ans	Thompson ¹⁰¹ 2007
2008	12391	Anastrozole	Renouvellement de prescriptions	78-86% des jours étaient couverts par les prescriptions pendant la 1 ^{ère} année ; 62-79% durant la 3 ^{ème} année	3 ans	Partridge ⁹⁰ 2008

Il est intéressant de comprendre quels sont les facteurs qui vont pouvoir influencer sur l'observance des patientes en oncologie et quelles peuvent être les conséquences d'une non observance. De plus, nous savons aujourd'hui, qu'il existe des méthodes simples et peu coûteuses qui permettent d'améliorer l'observance, encore faut-il que ces méthodes soient appliquées systématiquement afin de donner toutes leurs chances à ces patientes.

2. Non-observance : facteurs et conséquences

Les patientes atteintes d'un cancer du sein sont souvent considérées comme motivées par la gravité de leur maladie, ayant beaucoup trop à perdre en étant non adhérentes à la thérapeutique.⁹⁵ Toutefois, comme les résultats cliniques le prouvent, ce n'est pas toujours le cas.

Ainsi quelles peuvent être les raisons qui poussent ces patientes à ne pas respecter les recommandations médicales ?

L'adhésion au traitement est une question complexe et multiforme qui peut modifier sensiblement les résultats de la thérapie. La non observance peut grandement contribuer à la variabilité observée de l'effet thérapeutique du médicament, mais peut aussi avoir d'autres conséquences telles que des tests diagnostiques inutiles, des hospitalisations, des changements de posologies ou de schémas thérapeutiques, et peut également entraîner une rupture de communication entre patiente et soignant.¹⁰²

Voilà donc toute l'importance de connaître les facteurs qui vont pouvoir influencer sur l'observance des patientes afin de pouvoir mettre en place des solutions adaptées.

2.1 Facteurs de la non-observance

Dans les études, il est fréquemment retrouvé que le potentiel déterminant de l'adhésion comprend : ¹⁰ »

- Les caractéristiques socio-démographiques des patientes
- Les aspects spécifiques des traitements
- Les caractéristiques de la maladie

Cependant, certains chercheurs ont remis en cause cette classification, jugée comme étant trop « médicale » pour prédire l'adhésion, argumentant que les résultats des études sont incompatibles, car les facteurs comportementaux, qui sont d'ailleurs beaucoup plus difficiles à mesurer, semblent plus importants que les facteurs médicaux dans la prédiction de l'adhérence des patientes aux traitements.

¹⁰ 3, 104, 105

Ainsi nous avons choisi de classer ces facteurs selon 3 groupes, à savoir :

- Facteurs liés à la maladie et aux traitements
- Facteurs liés aux patientes
- Facteurs liés aux professionnels de santé

2.1.1 Facteurs liés à la maladie et aux traitements

Il est important de dissocier les situations adjuvantes et métastatiques car les patientes n'ont pas toujours le même ressenti selon le stade de leur maladie.

En effet, en situation adjuvante, les femmes ne ressentent pas les effets généraux de la maladie, et peuvent ne pas « se sentir malades », elles n'ont pas toujours de symptômes, et dans ce cas précis, il peut leur incomber de prendre un traitement antihormonal tous les jours. Les symptômes qu'elles peuvent avoir sont ceux liés à la chirurgie et aux éventuels traitements adjuvants, radiothérapie et chimiothérapie qui vont heureusement s'atténuer dans les mois suivants mais qui leur rappelle leur maladie localisée avec le risque de rechute qui n'est pas complètement nul. Elles peuvent également craindre les effets indésirables liés à l'hormonothérapie, car si elles ne présentent pas de symptômes liés à la maladie, elles pourront ressentir les effets indésirables relativement fréquents dus aux traitements.

De plus, les effets indésirables ou secondaires ont tendance à être relativement immédiats, alors que les effets bénéfiques sont généralement matérialisés seulement après de longues périodes.¹⁰⁴

Au contraire, en situation métastatique, les effets de la maladie peuvent être très présents, notamment en cas de métastases osseuses par exemple, où les douleurs peuvent être très intenses et très invalidantes. De ce fait, la maladie les « rappelle à l'ordre » et peut ainsi les inciter à prendre leur traitement.

Cependant, les études montrent aussi que les douleurs liées au cancer peuvent impacter sur l'observance des patientes, car les douleurs et la fatigue sont des facteurs qui modifient le respect scrupuleux du plan thérapeutique.¹⁰⁶

Concernant les traitements, il s'agit d'une thérapeutique, que ce soit en situation adjuvante ou métastatique, de longue durée. De ce fait, les conséquences psychosociales de prendre ne serait-ce qu'un médicament par jour de façon continue sur une longue période et les exigences logistiques d'un tel traitement doivent aussi être envisagées.

Comme nous l'avons vu, d'après les études cliniques publiées,^{89, 90, 98, 101} l'adhérence aux traitements diminue avec le temps, que ce soit en situation adjuvante ou en métastatique. On estime, d'après les études, que l'adhésion thérapeutique des patientes chute dès la première année de traitement.^{90, 107}

Ceci pourrait s'expliquer par une lassitude des patientes à prendre leur médicament, une routine de traitement ou encore par l'apparition d'effets indésirables gênants pour les patientes.

Il est également nécessaire de savoir si les patientes sont polymédicamentées, car dans les études, les chercheurs ont montré qu'au-delà de 3 prises par jour, l'adhésion thérapeutique baisse significativement.^{108, 109}

Au contraire, certaines patientes rapportent qu'en prenant leur hormonothérapie en même temps que leurs autres traitements, elles ont tendance à être plus observantes.¹⁰⁸

2.1.2 Facteurs liés aux patientes

L'adhésion des patientes à toutes interventions sur de longues périodes, est largement déterminée par la perception de ces dernières face aux risques, aux avantages et au coût de l'intervention.¹¹⁰

Ainsi, l'histoire de la patiente, son ressenti, la présence de l'entourage, ses croyances et sa perception de la maladie sont des éléments indissociables de son adhésion, ou au contraire de sa « non-adhésion » thérapeutique.

De plus, comme l'OMS l'explique, « l'observance est un processus modifiable qui est soumis à des fluctuations au cours de l'évolution de la maladie. Ainsi, ce sont généralement certaines situations dans la vie d'un patient qui le conduisent à ne pas observer le traitement comme convenu. »

Stade de la maladie

Là encore, il faut différencier les patientes en situation adjuvante et celles en situation métastatique. En effet, malgré le diagnostic de cancer, souvent difficilement gérable par les patientes, le cancer du sein au stade primaire laisse entrevoir une guérison possible, ainsi la motivation de ces femmes peut être

nettement plus importante qu'en situation métastatique. Bien que la recherche avance et que, là aussi, la guérison soit envisageable, l'annonce de la présence de métastases, peut mettre à mal leur motivation et donc leur adhérence aux traitements. Ces patientes peuvent se sentir découragées par l'avancée de leur maladie et penser « qu'il est déjà trop tard »...

De plus, la présence de métastases, la progression de la maladie, peut entraîner une perte d'autonomie et rendre les patientes de plus en plus dépendantes de l'aide d'autres personnes. Là aussi, l'observance peut en pâtir parce qu'il faut de la force pour organiser de l'aide, mais également une attitude ouverte pour pouvoir l'accepter.

Histoire par rapport au cancer

Pour les deux types de patientes il est également important de connaître leur histoire par rapport au cancer. En effet, l'adhésion thérapeutique peut sensiblement varier selon le vécu des patientes. Si elles ont déjà vécu cette situation à travers un proche, si elles ont subi la perte d'un être cher,...

La représentation particulière de la maladie, voire un déni ou un refus de changement qu'elle semble imposer à leur mode de vie, peut conduire ces femmes à interrompre leur traitement momentanément.

Facteurs socio-économiques

L'observance médicamenteuse peut varier selon la diversité de la population étudiée et la méthodologie choisie.

La plupart des études décrivent qu'il n'existe pas de modification d'observance liée à l'âge.^{109, 111, 112, 113, 114}

Toutefois, dans certaines études^{115, 116}, l'adhésion a été jugée meilleure dans les populations plus âgées par rapport aux populations plus jeunes, théorie controversée, puisque d'autres résultats cliniques montrent le contraire, à savoir que l'observance diminuerait avec l'âge.^{84, 109, 115}

Ceci pourrait s'expliquer par des difficultés rattachées aux déficits sensoriels et psychiques de cette population, pouvant souffrir de problèmes cognitifs ou fonctionnels, tels que des difficultés de dextérité pour la prise des médicaments, de vision et d'audition, d'isolement social ou de problèmes financiers. Enfin, la fréquence des polyopathologies peut conduire à une complexité d'ordonnance, facteur de difficulté pour ces femmes et de non adhésion thérapeutique.^{109, 111}

D'un point de vue socio professionnel, là encore les avis divergent puisque certains auteurs ne montrent pas vraiment d'influence significative du niveau socio professionnel, ou du niveau d'étude ou encore du niveau intellectuel sur l'observance^{84, 111}, alors que d'autres affirment que le faible niveau d'étude des patientes et/ou leur statut social ou culturel, au contraire, favoriseraient une non adhésion thérapeutique.^{92, 95, 109, 117}

Facteurs environnementaux

Tout au long de la maladie, que ce soit au moment du diagnostic du cancer, pendant le traitement ou à la fin des traitements, il est indispensable que ces femmes malades puissent trouver du réconfort auprès de leur entourage. Cette maladie est un véritable combat, et le mener seule, est parfois impossible.

Bien qu'il ne soit pas toujours évident pour ces femmes de parler de leurs peurs ou de leurs angoisses, les proches de ces dernières ont un véritable rôle à jouer dans l'accompagnement.

L'étude « Face »¹¹⁸, menée en partenariat avec la Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO) confirme le rôle essentiel de l'entourage : 82% des patientes souffrant d'un cancer du sein peuvent compter sur le soutien moral de leur noyau familial qui lutte avec elles face à la maladie, le conjoint étant le principal soutien.

Cet environnement social est un élément clé de l'adhésion thérapeutique des patientes.

Facteurs psychologiques et comportementaux

L'état psychologique des patientes et leurs croyances face à la maladie sont des facteurs primordiaux qui peuvent influencer sur l'observance. Bien qu'ils soient difficilement évaluables, ils ne sont toutefois pas à négliger.^{103, 104, 105}

Certains chercheurs ont utilisé le modèle de « santé croyance »^{103, 105, 119}, qui fait référence aux perceptions de la patiente sur la gravité de sa maladie et l'efficacité

de son traitement. En effet, les perceptions et les attentes peuvent considérablement influencer l'adhérence.

Dans une étude de Bandura¹²⁰, ce dernier décrit le principe de l' « auto-efficacité » qui correspond au comportement de la patiente et à sa croyance face aux événements. Ainsi, les femmes qui pensent que leurs actions jouent un rôle dans la détermination de leur situation, peuvent avoir tendance à adhérer au traitement prescrit, parce qu'elles pensent qu'elles peuvent affecter leur santé. En revanche, les femmes qui croient que leur sort est largement déterminé par le hasard et non par leurs propres actions, peuvent être moins susceptibles d'adhérer à la thérapie hormonale, parce qu'elles sont convaincues que leurs actions ne peuvent pas affecter les résultats.^{104, 121}

D'un point de vue psychologique, les troubles anxiodépressifs sont très fréquents en oncologie de façon générale.^{122, 123, 124, 125}

Ils peuvent être liés aux conséquences intrinsèques du cancer (réflexion existentielle qui amène à envisager sa mort, symptômes des traitements hormonaux) et extrinsèques (traitements souvent lourds, associés à des changements physiques, isolement social, difficultés financières, ...)

La prévalence des troubles dépressifs est maximale durant les semaines qui suivent le diagnostic, c'est-à-dire lors de la mise en place du traitement, avec une tendance à diminuer spontanément tout en conservant des taux plus élevés que dans la population générale, et cela, même plusieurs années après le diagnostic.^{126, 127}

Il est important de noter que les patientes en situation adjuvante ne sont pas une population sans risque et peuvent même présenter des taux de dépression sévère identiques à une population métastatique. Ainsi, une étude australienne rapporte des taux similaires entre des femmes en cours de traitement hormonal adjuvant et des femmes ayant un traitement hormonal en situation métastatique (36,7% versus 31% de troubles de l'humeur, 9,6% versus 6,5% de dépression caractérisée, 27,1% versus 24,5% de troubles dépressifs mineurs).¹²⁸

Pour simplifier, et même si dans les études épidémiologiques les taux diffèrent selon, les symptômes associés, le stade de la maladie, le statut social et l'environnement familial, les antécédents personnels ou familiaux de dépression, on peut retenir, que le taux de dépression est supérieur à 4 fois celui de la population générale. On retrouve 10% à 15% de dépression sévère, 30% à 40% de troubles dépressifs mineurs à modérés, plus de 50% de troubles de l'adaptation et 50% de troubles anxieux.^{129, 130}

Ainsi, nous pouvons voir que l'adhésion thérapeutique est largement déterminée par la patiente elle-même, ses représentations de la maladie, son état psychologique et son entourage. De ce fait, les stratégies visant à optimiser l'observance doivent prendre en compte tous ces facteurs personnels, propres à chaque patiente.

2.1.3 Facteurs liés aux professionnels de santé

Comme nous venons de le voir, l'adhésion va dépendre en grande partie de la patiente, mais elle dépend aussi largement du médecin, de la plus ou moins grande complexité de sa prescription, de la façon dont elle a été présentée et des explications qui l'accompagnent.

L'oncologue a un rôle important dans le soutien de la motivation des patientes à la prise de leur traitement hormonal.

La communication entre le médecin et ces femmes est indispensable pour optimiser l'adhérence^{131, 132}, et cette communication doit se faire avec des termes que les patientes sont en mesure de comprendre.

En effet, une bonne compréhension de la maladie, du traitement hormonal est positivement liée à l'adhésion thérapeutique des patientes.

De plus, cette relation doit être régulière car les patientes qui ont vu leur médecin dans l'année précédant la mise en place du traitement sont plus adhérentes que celles qui ont des contacts irréguliers voire trop éloignés avec l'oncologue.⁹⁸

La dimension affective est également indispensable dans cette relation^{133, 1334, 135} puisque l'adhérence au traitement est déterminée par la satisfaction que retirent ces femmes de leur consultation et par la façon qu'ont les médecins d'interagir et de se comporter avec leurs patientes.

Deux facteurs seraient d'une importance fondamentale chez l'oncologue : l'attitude positive envers sa patiente et le fait de lui témoigner qu'il se préoccupe réellement

de cette dernière. Tous deux seraient de nature à favoriser chez la patiente un sentiment de responsabilité à l'égard de son propre bien-être.

Les qualités affectives du médecin sont des clés essentielles à l'adhésion thérapeutique de ces femmes, en particulier en ce qui concerne la chaleur humaine et le niveau d'empathie qu'il serait capable de mobiliser.

2.2 Conséquences de non observance

L'objectif de l'adhérence thérapeutique pour ces femmes est qu'elles bénéficient d'un traitement performant et fiable à long terme. Dans le cas d'une non adhérence, les conséquences peuvent être nombreuses et parfois très problématiques. En effet, elles risquent par exemple :

- Des rechutes à court terme plus fréquentes et parfois plus difficiles à traiter. ¹³⁶
- Des changements de doses ou de schémas posologiques, avec par exemple, arrêt de l'hormonothérapie pour des traitements plus agressifs (chimiothérapie). ⁸⁴
- Un risque accru de développer une résistance de la maladie au traitement hormonal, phénomène que l'on connaît bien avec les antibiotiques et les antiviraux. ⁸⁰
- Une augmentation de la morbidité

- Un risque de dépendance au système de santé, avec notamment une augmentation du nombre de consultations avec l'oncologue, ou encore une augmentation des hospitalisations avec notamment des hospitalisations plus longues.^{137, 138, 139}
- Un risque de rupture de communication entre patiente et soignant, et cela peut compromettre la relation de confiance entre les deux protagonistes.⁹⁵

De ce fait, le traitement hormonal ne peut être efficace que si l'adhésion thérapeutique est optimale. Les données qui sont disponibles suggèrent que la non observance peut avoir un impact considérable sur le succès thérapeutique ou l'échec pour la prévention de la rechute ou le traitement des cancers du sein.⁸⁴

Les efforts déployés pour évaluer systématiquement l'adhérence et le respect du traitement devraient être intégrés dans les soins aux patientes en oncologie afin de s'assurer que les patientes actuelles et futures soient en mesure de recevoir tous les avantages de leur traitement.

3. Comment améliorer l'observance : possibilités d'intervention

Toutes les stratégies visant à améliorer l'adhésion thérapeutique doivent être à la fois fiables et valides. On pense que le comportement des patientes dépend de leur compréhension de la maladie et du traitement, de leur motivation, de leurs croyances et leurs habitudes, ainsi ce n'est que si ces composants deviennent

conscients que l'on peut trouver des points d'accès pour initier une modification de leur comportement.¹⁴⁰

Ainsi, toutes les interventions offertes doivent continuellement être adaptées de façon variable à la situation individuelle de ces femmes. On sait aujourd'hui que les changements d'habitudes ne sont durables que si on fait régulièrement le point sur la situation, même au bout d'une longue période, et que l'on procède aux ajustements correspondants.

Selon les facteurs qui jouent un rôle dans la situation individuelle, l'obtention d'un effet substantiel et durable exige l'association de plusieurs stratégies d'intervention. Celles-ci doivent être soutenues et appliquées par toutes les personnes impliquées dans l'accompagnement des patientes.

Les interventions qui ont produit une certaine amélioration sur l'adhérence aux traitements en oncologie sont peu nombreuses et incluent des programmes éducatifs, des techniques de modifications comportementales, un soutien psychologique et l'utilisation de système de rappel.^{84, 141, 142}

Il semble donc impératif qu'une collaboration entre oncologues, médecins traitants de ville, pharmaciens hospitaliers et officinaux, personnel soignant, psycho-oncologues, l'entourage des patientes, ainsi que les organisations de patients, se mette en place afin d'optimiser toutes ces méthodes, dans le but bien sûr d'aider ces femmes à adhérer à leur traitement d'hormonothérapie.¹⁴³

3.1 Education thérapeutique

L'OMS Europe a retenu en 1998 une définition qui s'impose. ¹⁴⁴ Elle propose de retenir l'idée que « l'éducation thérapeutique a pour objet de former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à l'équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu qui devrait faire partie intégrante des soins médicaux. L'éducation thérapeutique du patient comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psychosocial, tous liés à la maladie et au traitement. La formation doit aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants. »

Une éducation thérapeutique doit se dérouler selon les « 5A », à savoir, *ask* (questionner), *advise* (conseiller), *assess* (évaluer) *assist* (assister) et *arrange* (organiser). Il s'agit des piliers de l'éducation.

Lorsque l'on questionne les patientes, les questions doivent être ouvertes pour leur permettre de s'exprimer plus librement sans impératif de réponse. Le but étant de comprendre quels sont les points clés difficiles pour ces patientes, et de les laisser aborder les thèmes qui leur tiennent à cœur.

La phase « conseiller » elle, vise à reprendre les points abordés par les patientes lors du questionnement et d'essayer de répondre au mieux à leurs interrogations. Selon la personne responsable de cette éducation (infirmière, pharmacien,...), les réponses ne seront pas toujours les mêmes. Il est toutefois primordial de rester à sa

place et de pas se lancer dans des explications qui ne relèvent pas de notre domaine de compétences. En effet, les conseils doivent rester de l'ordre du traitement, des effets éventuellement liés, de la gestion de leurs médicaments et de leur vie personnelle, mais l'aspect médical quant à lui doit être abordé par le médecin. Le but étant l'éducation thérapeutique et non l'information médicale.

Dans la phase d'évaluation, on détermine la nature des besoins et la motivation d'apprentissage, et formule les objectifs en commun avec les patientes. En effet, l'éducation implique la participation active des patientes dans la sélection et l'ajustement des prescriptions, qu'elles concernent les médicaments ou leur mode de vie.

Les phases « assister » et « organiser », consistent à aider les patientes à introduire le traitement dans leur vie de tous les jours, à le rendre le moins contraignant possible, et à trouver des solutions qui permettraient à ces femmes d'adhérer complètement à leur thérapeutique hormonale.

De plus, une éducation ne peut être réalisée utilement que si l'on choisit un moment approprié pour communiquer avec les patientes, de la manière qui convient et avec des moyens optimaux, des connaissances dont elles ont besoin dans leur situation. C'est pourquoi, cette consultation conseil doit avoir lieu dans un endroit approprié et au calme. Il semble donc intéressant en tant que pharmacien officinal, de mettre en place un local adapté, à l'abri des regards, afin

de mettre en confiance ces femmes, pour qu'elles puissent se livrer en toute intimité.

De même, le professionnel de santé doit employer un langage adapté, à la portée des patientes. Pour pouvoir les interpeler, il peut avoir recours à des supports papiers, des documents imagés par exemple, peuvent faciliter la compréhension. La compétence du professionnel est indispensable pour mener à bien cette éducation. Or ce n'est pas toujours le cas, puisqu'on constate que de nombreux soignants ne disposent pas d'une formation formelle pour les consultations conseil auprès des patientes, c'est ce que révèle Rainbird et son équipe australienne dans une étude de 2009. ^{133, 145}

Il est également nécessaire d'inclure les proches et l'entourage dans l'éducation, car eux aussi doivent jouer un rôle actif dans ce processus. Pour cela, ils doivent participer aux consultations conseils afin d'en comprendre les objectifs et de pouvoir soutenir la personne malade.

L'éducation thérapeutique est un processus permanent, elle considère la patiente en tant que personne à part entière, avec tous ses besoins et ses soucis et définit les objectifs à atteindre en collaboration avec elle. Le processus de consultation conseil englobe aussi l'évaluation de ce qui a été appris, des avantages pour la patiente et de la facilité avec laquelle elle a intégré ses pratiques d'auto-traitement.

3.2 Techniques de modifications comportementales et suivi psychologique

Ces techniques de modifications comportementales (adhésion par volontariat) comprennent des séances de formations cognitivo-comportementales, à savoir de la relaxation, des techniques pour améliorer la gestion de la douleur, si besoin. Mais aussi des thérapies collectives ainsi que des thérapies individuelles.

Ces trois types d'intervention sont ciblés à différents moments de la maladie, c'est-à-dire, lors de l'annonce du diagnostic, juste après le traitement initial, puis lors du traitement prolongé. Elles peuvent s'étendre aux soins palliatifs et même jusqu'au décès de la patiente.

Il semble que selon le moment de la maladie, certaines techniques fonctionnent mieux que d'autres. En effet, un des travaux les plus connus concernant ces techniques de modifications comportementales, est le travail de Zabora et son équipe à l'Université Johns Hopkins ^{146, 147, 148, 149, 150}, qui montre que les thérapies individuelles sont plus efficaces au moment du diagnostic, ce qui pourrait s'expliquer par le fait qu' à ce moment-là, les patientes ont peut-être du mal à accepter le diagnostic de cancer du sein. Ainsi, une thérapie individuelle pourrait les aider à accepter leur maladie. Au contraire, les thérapies collectives et les formations cognitivo-comportementales elles, semblent plus efficaces au moment des traitements prolongés, notamment lors des traitements par hormonothérapie, où le fait de se retrouver avec des femmes qui vivent la même expérience qu'elles, peuvent les aider à continuer leur combat face au cancer, et à adhérer à leur thérapie.

Comme nous l'avons vu, un état dépressif peut jouer un rôle dans la non adhérence thérapeutique. Dans une telle situation, il est extrêmement important de veiller à un traitement de ce trouble.

Certains auteurs ont suggéré que l'efficacité de la thérapie psychologique était tellement évidente, qu'elle devrait être considérée sur le même pied d'égalité que les thérapies médicales telles que l'hormonothérapie, la chimiothérapie ou la radiothérapie.^{151, 152, 153}

Il semble donc intéressant de proposer à la patiente, et ce dès le diagnostic de cancer du sein, un entretien avec un médecin psychologue ou une infirmière afin de dépister le plus rapidement possible les patientes en détresse psychologique. Ces entretiens pourraient ainsi être renouvelés pendant le traitement hormonal, de façon régulière et selon les besoins des patientes. C'est d'ailleurs ce qui a été mis en place dans les services d'oncologie en Australie et aux Etats-Unis, et ce depuis quelques années^{125, 127}, avec des résultats probants, puisque d'après une étude de 2005 de Burgess et son équipe¹²⁷, cela a permis de diminuer significativement le taux de détresse psychologique, les troubles anxieux des patientes et cette prise en charge a également permis d'améliorer la qualité de vie des patientes.

Toutefois, le problème est que ces services psychosociaux sont insuffisamment financés et que le personnel de soins est souvent surchargé, ainsi les troubles psychosociaux sont souvent négligés.^{154, 155}

Mais il est cependant clairement nécessaire de considérer l'impact des soins psychosociaux sur les patientes, car ils améliorent non seulement la qualité de vie de ces dernières mais ils diminuent aussi le coût global pour le système de soins.

156

3.3 Système d'auto-gestion

Le traitement hormonal est un traitement prolongé qui s'étend sur plusieurs années. Il est donc naturel que les patientes oublient parfois de prendre leur traitement. De ce fait, le recours au pilulier pourrait les aider dans la gestion de leur thérapeutique. On voit aussi apparaître des outils utiles sur Internet qui consistent à installer un système d'alarme, ou encore des services de rappel par SMS (www.patientcompliance.net; www.epill.com; www.forgettingthepill.com).

Malheureusement, ces systèmes ne sont pas encore disponibles en France.

Les patientes peuvent aussi avoir leur propre système d'alarme (sonnerie téléphone portable) ou placer leurs médicaments à un endroit qui permet de ne pas les oublier (à côté de la brosse à dents par exemple). Le pharmacien peut aussi proposer cela à la patiente.

3.4 Suivi téléphonique

Les patientes ont besoin de temps pour assimiler les nouvelles informations. Des informations qui paraissent encore parfaitement claires à la fin d'une consultation conseil peuvent rapidement paraître complètement flous une fois la patiente rentrée

chez elle. Des problèmes qu'elle ne prévoyait pas, peuvent rapidement surgir. Les programmes de suivi téléphonique pourraient permettre non seulement d'améliorer la satisfaction de ces femmes, mais aussi d'accroître efficacement la continuité éducative.

Au cours des dernières années, ce système de suivi s'est mis en place dans certains services d'oncologie.¹⁵⁷ Il est généralement effectué par des infirmières hospitalières lors des inter-cures de chimiothérapie. Mais concernant l'hormonothérapie, les patientes n'en bénéficient pas. De ce fait, il pourrait être pertinent que le pharmacien officinal effectue ce suivi téléphonique car les avantages sont évidents. En effet, cette forme de suivi se distingue non seulement par des frais relativement faibles pour les locaux et les déplacements, mais aussi par une grande flexibilité et adaptabilité aux besoins des patientes.

3.5 Lettre de liaison

Malgré la volonté d'une prise en charge pluridisciplinaire, lorsque les patientes sortent du cadre hospitalier, il n'existe pas de lien bien défini entre hôpital et ville. Effectivement, lors de la délivrance du traitement hormonal en officine, le pharmacien ne dispose d'aucune information médicale concernant la patiente. Il ne connaît ni le type de cancer, ni le stade de la maladie. Ainsi serait-il utile pour ce dernier d'avoir de plus amples informations de la part de l'équipe hospitalière, et ce, par exemple en ayant accès au dossier médical ou du moins au résumé du dossier. L'oncologue et le pharmacien, voire même le médecin traitant, pourraient

mettre en place un cahier de liaison, afin qu'ils puissent intervenir, et partager les informations nécessaires à la prise en charge. Le pharmacien pourrait également par ce biais informer l'oncologue de la plus ou moins bonne adhérence thérapeutique de la patiente, afin que le médecin puisse lui aussi intervenir pour tenter de l'améliorer.

La liaison entre médecin et pharmacien officinal demeure encore à l'heure actuelle bien insuffisante au vu des attentes escomptées quant à la prise en charge pluridisciplinaire des patientes en oncologie.

L'observance doit être une préoccupation de tous les instants par les professionnels de santé. Il est essentiel de déterminer les facteurs qui peuvent influencer cette adhérence thérapeutique, et de mettre en place tous les moyens qui sont à notre disposition pour pouvoir l'améliorer.

III. LE RÔLE DU PHARMACIEN OFFICINAL

Le plan Cancer 2009-2013 comporte parmi ses objectifs³, « l'amélioration du parcours de soins des personnes atteintes de cancer, celui-ci manque encore trop souvent de continuité entre l'hôpital et le domicile. Le médecin traitant est le référent médical légitime pour coordonner les soins au domicile, aux côtés des autres professionnels de santé, que sont, les infirmiers libéraux, les pharmaciens,... ». Et plus loin, le plan précise : « l'information donnée aux patients sera fortement développée car elle est un levier essentiel du processus de

démocratie sanitaire. » La personnalisation de la prise en charge des malades est ainsi une des mesures phares (mesure n°18) de ce nouveau plan, avec l'objectif de faire bénéficier plus de 80% des patients, d'un programme personnalisé de soins.

158, 159

Le pharmacien d'officine a pour mission de dispenser aux patientes leurs traitements, il lui revient à partir de l'écoute, du vocabulaire, des besoins de la patiente, d'expliquer non seulement le traitement prescrit mais aussi les effets indésirables attendus afin que ces dernières puissent les gérer au mieux et de la façon la plus autonome qui soit.

Lors de chaque visite en officine, le pharmacien crée un lien de confiance avec chaque patiente et éventuellement l'entourage de ces femmes.¹⁶⁰ Ainsi, il peut jouer son rôle de conseiller, notamment sur des traitements complémentaires, en phytothérapie, en homéopathie, ou encore orienter les patientes vers des correspondants fiables comme par exemple, des organisations de patientes. En effet, l'accompagnement complémentaire peut apporter un bénéfice supplémentaire aux patientes, s'il est prodigué en complément des traitements traditionnels.¹⁶⁰

1. Rôle d'écoute et possibilités d'intervention

Une fois le diagnostic posé, les approches sont bien différentes dans la manière d'appréhender la maladie et sont très variables au cours du temps. Mais une chose est sûre : « la manière de parler du professionnel de santé, de le dire, détermine

notre résilience. Cela participe à l’empreinte affective qu’on va mettre dans la tête de l’autre, du patient. Il ne s’agit pas seulement d’annoncer une maladie, mais de déclencher tout un processus psycho-dynamique ». ¹⁶¹

Le rôle d’écoute du pharmacien officinal est donc déterminant dans l’accompagnement de ces patientes. Il a souvent l’avantage par rapport à l’équipe hospitalière de connaître la patiente et son environnement social, et ce, même avant la maladie. Bien souvent, malgré leur entourage, ces femmes se sentent bien seules dans ce combat face à la maladie. Et il n’est pas toujours facile de faire part à sa famille ou à ses amis des craintes ou des peurs parfois ressenties. Le pharmacien, de par sa disponibilité et ce côté extérieur à l’entourage, peut aider ces patientes à exprimer leur ressenti.

Si le pharmacien est incontestablement un acteur de la prise en charge thérapeutique, aurait-il également un rôle de psychologue? « Il ajoute un certain supplément d’âme par rapport au médecin ; il a du temps, il est disponible » résume Jean-Pierre Escande, administrateur de la Ligue contre le Cancer. Le contact humain, l’écoute et la disponibilité sont incontestablement ses atouts. Informer, accompagner, écouter et orienter, voilà les tâches qui lui sont dévolues. Il devient le premier contact du retour à la ville, à la vie...

S’il est le premier lien avec ces patientes, c’est aussi à lui de mettre en place des interventions visant à améliorer l’observance.

De ce fait, il pourrait être envisagé par les pharmaciens de créer, s'il n'existe pas déjà, un endroit approprié pour réaliser ces interventions. Cet endroit se devra d'être propice au dialogue, donc au calme, et à l'abri des regards, pour que les patientes se sentent en confiance et libre de parler.

De plus, il serait intéressant de mettre en place des rendez vous avec les patientes selon leurs besoins et leurs disponibilités afin de convenir d'un moment opportun. Si les rendez-vous à l'officine ne conviennent pas aux patientes, si elles habitent loin par exemple, alors le pharmacien pourra leur proposer de mettre au point avec elles des entretiens téléphoniques.

De même, nous savons que la bonne compréhension de la maladie et des traitements est un facteur essentiel dans l'adhérence thérapeutique, il paraît donc indispensable que le pharmacien fasse preuve de disponibilité pour expliquer le traitement hormonal ainsi que les autres traitements s'il y en a, qu'il revoie également les plans de prises, les posologies, les bénéfices et les risques associés aux traitements. Il devra également s'intéresser aux autres médicaments que peuvent prendre ces femmes pour éviter toute interaction, ou toute mise en danger selon ce qu'elles utilisent.

2. Conseils associés à la délivrance des traitements

Comme nous l'avons vu, le pharmacien tient le rôle de premier lien avec la ville lorsque les patientes sortent du cadre hospitalier. Quand elles se présentent au comptoir pour la première fois, il devra vérifier les prescriptions, expliquer le

traitement et s'assurer de la bonne compréhension des patientes. Il doit trouver les mots pour expliquer sans effrayer. Lorsque les questions sont trop spécifiques, il doit aussi savoir orienter ces femmes vers l'oncologue ou le médecin traitant.

Le pharmacien peut également voir revenir les patientes avec certains effets indésirables, il se devra alors d'évaluer la situation, afin de les aider en fonction de leurs besoins.

Il continue enfin à gérer les traitements habituels, s'il y en a, et doit s'assurer de la tolérance et de la compliance de ces derniers.

S'il s'agit d'un renouvellement d'ordonnance, le pharmacien devra là encore, vérifier que la patiente a bien compris son traitement, et voir avec elle les effets indésirables éventuellement rencontrés. Bien sûr, même lors d'un renouvellement, il s'assurera de l'adhérence thérapeutique, et tentera de l'améliorer si elle lui semble compromise.

2.1 Posologies

Afin d'aider au mieux les patientes traitées par hormonothérapie, peu importe la classe pharmacologique utilisée, il est indispensable de savoir si elles prennent d'autres traitements. Le pharmacien doit connaître l'historique médicamenteux des patientes. En effet, si elles sont polymédicamentées, il pourra alors leur proposer de mettre en place avec elles un plan de prise, afin de les aider à mieux gérer leurs traitements.

Tableau 3 : exemple de plan de prise

Réalisé par : C. FRODEAU le 20 novembre 2012

Ne remplace pas une prescription médicale

	Matin 	Midi 	16H 	Soir 	Coucher 	Incidence du repas	Objectifs thérapeutiques
LEVOTHYROX 50 µg	X					A jeun	Hypothyroïdie
KARDEGIC 75 mg		X				Aucune	Prévention Thrombose
NOLVADEX 20 mg				X		Aucune	Maladie du sein
TAHOR 10 mg				X		Aucune	Hypercholestérolémie

Les anti-oestrogènes

Les anti-oestrogènes rencontrés le plus fréquemment en officine sont le tamoxifène (DCI : NOLVADEX[®], TAMOFENE[®], KESSAR[®]) qui appartient à la famille des SERM et le fulvestrant (DCI : FASLODEX[®]), qui lui appartient à la famille des SERD.

- Le Tamoxifène :

La posologie du tamoxifène est de :

- 20 mg/jour en 1 à 2 prises (traitement adjuvant)

-20 à 40mg/jour en 1 à 2 prises (traitement des formes évoluées)

Le tamoxifène se prend au cours ou en dehors des repas. On préférera la prise durant le repas si l'irritation gastrique est gênante. La prise doit également avoir lieu tous les jours approximativement à la même heure.

En cas d'oubli, la patiente dispose de 12h pour prendre le traitement, au-delà, la prise est sautée.

En cas de vomissements peu après la prise, le médicament ne doit pas être repris.

- Le Fulvestrant :

La posologie du Fulvestrant est de 250 mg/mois par voie IM par un personnel spécialisé (infirmier ou médecin) qui doit impérativement consulter la notice fournie avec le produit avant toute administration.

Les dates d'injections doivent être respectées pour que les taux de fulvestrant restent constants.

La conservation se fait entre + 2 °C et + 8 °C, dans le conditionnement d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase les plus fréquemment rencontrés en officine, sont le létrozole (DCI : FEMARA[®]), l'anastrozole (DCI : ARIMIDEX[®]) et l'exemestane (DCI : AROMASINE[®])

- Le létrozole :

La posologie du létrozole est de 2,5 mg/jour en une prise.

- L'anastrozole :

La posologie de l'anastrozole est de 1 mg/jour en une prise

- L'exemestane :

La posologie de l'exemestane est de 25 mg/jour en une prise

Les inhibiteurs de l'aromatase se prennent au cours ou en dehors des repas. On préférera la prise durant le repas si l'irritation gastrique est gênante. La prise doit également avoir lieu tous les jours approximativement à la même heure.

En cas d'oubli, la patiente dispose de 12h pour prendre le traitement, au-delà, la prise est sautée.

En cas de vomissements peu après la prise, le médicament ne doit pas être repris.

Que ce soit pour les anti-oestrogènes ou pour les inhibiteurs d'aromatase, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal, ayant une clairance à la créatinine supérieure à 30 mL/minute. En dessous de ce seuil, les

données cliniques sont insuffisantes, de même que pour l'insuffisant hépatique sévère.

2.2 Effets indésirables attendus et leur gestion

Les traitements par hormonothérapie sont généralement bien tolérés par rapport aux traitements par chimiothérapie, même s'il existe des spécificités pour chaque femme.

Toutefois, comme tous les traitements, on rencontre des effets indésirables.^{162, 163}

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Anti-oestrogènes :
 - bouffées de chaleur
 - saignements vaginaux
 - nausées
 - accidents thrombo-emboliques
 - kystes fonctionnels ovariens
 - augmentation du risque de cancer de l'endomètre

Gestion de ces effets indésirables :

- Bouffées de chaleur et saignements vaginaux

Il est très fréquent que les patientes soient confrontées aux bouffées de chaleur et aux saignements vaginaux, cela peut s'expliquer par la privation oestrogénique. Ces symptômes correspondent d'ailleurs aux troubles de la ménopause. D'après les

études cliniques, on estime que 40% des femmes sous tamoxifène présenteraient des bouffées de chaleur.^{54, 55}

Afin de palier à ses effets, il existe des traitements médicamenteux ou non médicamenteux, auxquels il faudra associer des conseils hygiéno-diététiques.

Concernant les traitements médicamenteux, on retrouve l'ABUFENE[®] (DCI : Béta-alanine), qui est un acide aminé pur qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique et qui s'opposerait à la décharge brutale d'histamine, responsables des bouffées de chaleur, sans bloquer les récepteurs H1.

Des spécialités homéopathiques peuvent aussi être proposées à ces femmes, notamment ACTHEANE[®], qui contient différentes souches à savoir : Arnica montana 4 CH, Glonoinum 4 CH, Lachesis mutus 5 CH, Sanguinaria canadensis 4 CH et Actaea racemosa 4 CH.

En phytothérapie, l'Actée à grappe noire semble également avoir un impact positif sur les bouffées de chaleur. Dans une étude de 2005 randomisée et en double aveugle, les auteurs ont montré une diminution du nombre de bouffées de chaleur grâce à cette plante.¹⁶⁴

Concernant les traitements non médicamenteux, des techniques comme l'acupuncture, l'hypnose peuvent être conseillées à ces femmes. En effet, l'hypnose a été peu évaluée sur les bouffées de chaleur, cependant dans une étude pilote, confirmée par un essai randomisé, elle montre une diminution des bouffées de chaleur de 59% à 68% à la fin du traitement hormonal.^{165, 166}

L'acupuncture, quant à elle, a été plus évaluée dans des études non randomisées, et montre elle aussi une diminution des bouffées de chaleur même après arrêt des séances.^{167, 168, 169}

Enfin des modifications de mode de vie peuvent aussi être conseillées, comme par exemple, porter des vêtements confortables en coton, avoir une alimentation équilibrée et peu épicée, éviter l'alcool, et enfin pratiquer une activité physique régulière.^{170, 171}

- Nausées

On estime que 15% des patientes souffrent de nausées sous traitement anti-oestrogènes.¹⁷²

Là encore des traitements médicamenteux ou non médicamenteux peuvent être proposés aux patientes.

Concernant les traitements médicamenteux, on retrouve une spécialité, VOGALIB[®] (DCI : Métopimazine), qui appartient à la famille des phénothiazines.

Il s'agit d'un antiémétique, antagoniste de la dopamine. On peut également trouver des spécialités homéopathiques comme COCCULINE[®] qui contient : Cocculus indicus 4 CH, Nux vomica 4 CH, Petroleum 4 CH et Tabacum 4 CH ou encore proposer simplement une de ses souches en tube granule comme le Nux Vomica à la posologie de 5 granules 3 fois par jour.

Les nausées apparaissent souvent lors de la mise en place du traitement et régressent après quelques semaines. Toutefois, si les nausées sont trop importantes, alors le médecin pourra éventuellement prescrire à ces femmes un traitement

antidopaminergique (PRIMPERAN[®] : Métoclopramide ; VOGALENE[®] : Métopimazine).

Concernant les traitements non médicamenteux, là aussi l'hypnose et l'acupuncture peuvent être conseillées puisque ces techniques ont montré leurs bénéfices cliniques.

En effet, l'hypnose montrerait une amélioration sur les nausées d'après une méta-analyse de six études randomisées et contrôlées¹⁷³. Quant à l'acupuncture, dans une étude randomisée de 2006, 70% des patientes décrivent une diminution de leurs nausées au bout de quelques séances seulement.¹⁷⁴ Cependant, l'effectif de cette étude est relativement faible, puisque seulement 40 patientes ont été incluses.

Les conseils hygiéno-diététiques consistent à insister sur le fait de continuer de manger, car plus un estomac est lesté, moins il rejette les aliments. Mais aussi à faire plusieurs repas, mais en petites quantités, à éviter les préparations riches en lait, et à consommer plutôt des aliments froids ou frais car les odeurs d'aliments chauds peuvent déclencher les nausées.

- Accidents thrombo-emboliques

Pour ce qui est du risque augmenté d'accidents thrombo-emboliques sous traitements anti-oestrogéniques, les patientes devront être régulièrement suivies par l'oncologue et leur médecin traitant afin de déceler tout facteur de risque éventuel (âge, antécédents, tabac, obésité...). C'est donc au corps médical que revient la

décision d'instaurer un traitement préventif si ces femmes sont à risque d'accidents thrombo-emboliques. Le pharmacien pourra quant à lui, conseiller de la contention veineuse à ces femmes, les aider à arrêter le tabac et les inciter à consulter si elles constatent toute douleur inhabituelle, un œdème ou tout signe de chaleur au niveau des membres, qui sont des signes évocateurs d'une éventuelle thrombose.

- Kystes fonctionnels ovariens et augmentation du risque de cancer de l'endomètre

On estime que chaque année, deux patientes sur mille sous tamoxifène vont développer un carcinome de l'endomètre.⁴⁰ Il convient donc d'insister auprès de ces femmes sur l'importance d'un suivi gynécologique. Ainsi, les patientes devront subir un examen gynécologique soigneux, avec frottis, échographie pelvienne, voire hystérocopie à la recherche d'un éventuel cancer de l'endomètre, et ce, chaque année.

- Inhibiteurs d'aromatase :
 - bouffées de chaleur
 - asthénie
 - arthralgies
 - céphalées
 - ostéoporose, fractures

Gestion de ces effets indésirables :

- Bouffées de chaleur

Les traitements médicamenteux ou non médicamenteux, ainsi que les conseils hygiéno-diététiques sont les mêmes que ceux mentionnés pour les bouffées de chaleur dues aux traitements par anti-oestrogènes.

- L'asthénie

L'asthénie est un effet indésirable difficilement mesurable, car il s'agit d'un symptôme subjectif et multifactoriel et qu'il n'existe pas d'échelle fiable.

L'acupuncture ainsi que les séances de massage sont deux techniques qui semblent améliorer cette sensation de fatigue intense^{175, 176}. Il est aussi bien sûr nécessaire que ces patientes s'octroient des moments de détente et de repos au calme dans la journée, et qu'elles bénéficient d'un sommeil réparateur.

De plus, il peut aussi être conseillé à ces femmes de garder une activité physique régulière, à savoir 30 minutes au moins 3 fois par semaine, car les études récemment publiées montrent non seulement que l'activité physique améliore la qualité de vie (bénéfice sur l'anxiété, la dépression, le sommeil, l'image du corps et le bien-être), mais elle aurait également un effet sur la survie, puisqu'elle diminuerait le risque de rechute.¹⁷⁷

- Arthralgies et céphalées

Pour ce qui est des arthralgies et céphalées fréquemment rencontrés avec les inhibiteurs d'aromatase, les stratégies de prise en charge ne sont pas définies de façon consensuelle. Notons que ce type de douleurs est rapporté dans 23% à 62% des cas. ⁶⁵

Du point de vue médicamenteux, il peut être conseillé à ces patientes d'avoir recours aux antalgiques ou aux anti-inflammatoires avec leurs précautions d'emploi habituelles, notamment au Paracétamol (max : 4G/24h), ou à l'Ibuprofène (max : 1200mg/24h). Des anti-arthrosiques d'action symptomatique lente peuvent également être proposés si des lésions arthrosiques sont associées.

A nouveau, il existe des spécialités plus puissantes qui pourront être prescrites par l'oncologue ou le médecin traitant si les symptômes persistent (corticoïdes, antalgiques de palier II, infiltration,...).

Pour ce qui est de l'approche non pharmacologique de ces douleurs, il pourra être conseillé aux patientes d'appliquer des agents physiques froids ou chauds sur les articulations ou les zones douloureuses, d'envisager des séances de kinésithérapie, de conserver une activité physique, avec si besoin la prise d'antalgiques avant l'activité physique et d'avoir des conditions de vie adaptées (lit confortable, siège ergonomique...).

- Ostéoporose, fractures

Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose ou de fractures, ou ayant un risque augmenté d'ostéoporose, devront subir une évaluation de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie avant de débiter le traitement adjuvant. Un traitement curatif ou prophylactique devra être initié si nécessaire et associé à une surveillance adaptée.

Dans tous les cas, lorsque les effets indésirables deviennent trop gênants, il est important de conseiller aux patientes de consulter, soit leur oncologue, soit leur médecin traitant, afin de décider avec lui d'un éventuel changement de stratégie thérapeutique.

2.3 Suivi

Il est indispensable que les patientes sous hormonothérapie aient un suivi clinique, biologique et échographique réguliers. Les recommandations en vigueur, concernant le suivi clinique sont : une visite avec l'oncologue, les deux premières années après la mise en place de l'hormonothérapie, tous les 4 mois, puis les trois dernières années (dès 5 ans de traitement) tous les 6 mois, selon les disponibilités de l'oncologue. Un relais est possible avec le médecin généraliste ou le gynécologue.

Cette visite permettra de faire le point avec la patiente, de détecter d'éventuels effets indésirables, et de surveiller une éventuelle rechute. De même, comme nous l'avons vu, les patientes devront aussi avoir un suivi gynécologique régulier, tous

les ans afin de surveiller l'apparition d'un cancer de l'endomètre causé par la prise d'anti-œstrogène.

Concernant le suivi biologique, il devra lui aussi être régulier afin de s'assurer de l'efficacité du traitement, notamment en dosant le CA 15-3 (cancer antigen 15-3) si celui-ci était élevé lors du diagnostic.

3. Médecines alternatives et complémentaires

Aux Etats-Unis et dans les pays anglo-saxons, la terminologie utilisée est « *complementary and alternative medicines* ». Elles ont été définies par le *National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)* comme étant « un groupe de systèmes médicaux et de santé, de pratiques et de produits divers qui ne sont pas considérés actuellement comme faisant partie de la médecine conventionnelle. »¹⁷⁸

En France se côtoient plusieurs appellations :

- Médecines « traditionnelles », définies par l'OMS comme « les pratiques, méthodes, savoirs et croyances en matière de santé, qui impliquent l'usage à des fins médicales de produits fabriqués à partir de plantes, de parties d'animaux et de minéraux, de thérapies spirituelles, de techniques et d'exercices manuels, séparément ou en association pour soigner, diagnostiquer et prévenir les maladies, ou préserver la santé. »¹⁷⁹

- Médecines « alternatives », qui ont pour objectif de supplanter une démarche thérapeutique classique quand cette dernière est en échec.¹⁸⁰
- Médecines « parallèles », qui elles, laissent supposer qu'il existe deux corpus de connaissances indépendants l'un de l'autre avec des degrés d'efficience et des savoirs comparables.¹⁸¹

Il est important de distinguer les médecines complémentaires qui sont utilisées en complément des médecines traditionnelles, les médecines alternatives qui sont prises en dehors des traitements conventionnels, et les médecines parallèles qui regroupent les médecines complémentaires et alternatives.

Nous n'avons que très peu de données sur l'utilisation des médecines alternatives et complémentaires (MAC) chez les patientes françaises.

De façon générale, on estime qu'un tiers des patients sous traitement oncologique y ont recours à un moment donné.^{182, 183, 184} Il peut s'agir de compléments alimentaires, de phytothérapie, d'homéopathie, d'acupuncture, d'hypnose,...

Les raisons de ce recours aux MAC peuvent être multiples. Le plus souvent, elles sont associées aux traitements traditionnels dans le but de soulager certains symptômes de la maladie ou certains effets indésirables dus aux traitements. Il peut également être question d'un effet anti tumoral recherché, ou d'effet préventif sur le risque de rechute.

Dans tous les cas, on peut y voir une volonté d'une prise en charge personnalisée et une volonté de vouloir s'investir dans la prise en charge de leur cancer.

Cependant, il faut rester vigilant, car ces MAC ne sont pas dénuées de risques et d'effets secondaires. Malgré le peu d'études publiées concernant les interactions entre MAC et traitements traditionnels, nous avons quelques exemples qui prouvent bien que leur utilisation peut nuire au traitement hormonal, et peut induire des effets secondaires sévères bien souvent sous-estimés. Il est donc raisonnable de recommander la prudence au sujet de l'utilisation à des doses excessives de préparations ou d'aliments connus pour leurs propriétés inductrices susceptibles d'être responsables d'une toxicité inattendue ou à l'inverse de provoquer une perte d'efficacité.

Nous avons pris pour exemples quelques MAC, à savoir la phytothérapie, les compléments alimentaires, l'homéopathie, l'acupuncture, l'hypnose et l'art thérapie.

3.1 La phytothérapie

Nous n'avons à l'heure actuelle que très peu d'études satisfaisantes sur la phytothérapie ainsi que sur les interactions avec l'hormonothérapie. Nous savons cependant qu'un certain nombre de patientes y ont recours, et ce, sans toujours en informer leur oncologue.^{180, 185}

De plus cette consommation n'est pas toujours sans risque, puisqu'en effet, l'utilisation des plantes peut avoir un effet pharmacologique et modifier la pharmacocinétique des traitements hormonaux.

- Les phytoestrogènes

Les phytoestrogènes sont des molécules d'origine végétale, qui chimiquement s'apparentent aux œstrogènes produits par l'humain. Elles comprennent deux familles principales : les isoflavones, surtout présentes dans le soja et les lignanes surtout présentes dans les graines de lin. Ces phytoestrogènes sont généralement employés pour leur efficacité sur les troubles de la ménopause.

Cependant, ils ne sont pas sans risque chez les femmes sous traitement hormonal et notamment sous tamoxifène.

Une étude menée sur 48 femmes en pré-ménopauses porteuses de maladies bénignes ou malignes du sein, montre qu'un régime enrichi en protéines de soja, à savoir 45 mg d'isoflavones par jour, pendant quatorze jours, aurait un effet prolifératif¹⁸⁶. Elle montre que le taux de prolifération de l'épithélium lobulaire et l'expression du RP avaient significativement augmenté.¹⁸⁷

De plus, il semble exister une interaction entre le tamoxifène et les phytoestrogènes.^{187, 188, 189} A priori, les phytoestrogènes déplaceraient partiellement le tamoxifène de son site d'action, diminuant ainsi son effet. Cependant quand la concentration de génistéine est très élevée, elle exerce un effet synergique au niveau de l'action anti-proliférative du tamoxifène.

Par précaution et en pratique, une contre-indication doit être mentionnée concernant l'utilisation de ces compléments en présence de cancers du sein hormono-dépendants.

○ Autres plantes

Dans un article de 2003¹⁹⁰, publié dans une revue médicale suisse, l'auteur reprend quelques interactions entre phytothérapie et médicaments. Toutefois, il s'agit bien souvent de cas rapportés plutôt que d'études pharmacologiques et cliniques.

On trouve notamment :

- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) : utilisé pour ses propriétés antidépressives
- L'ail (*Allium sativum*) : utilisé dans les dyslipidémies, l'artériosclérose et certaines infections.
- L'huile de menthe (*Mentha piperata*) : utilisée pour ses propriétés anti-spasmodiques.

Ces trois plantes présentent des interactions pharmacocinétiques avec le cytochrome CYP3A4 et la glycoprotéine P. De ce fait, même si les études cliniques sont peu nombreuses et peu concluantes, on peut penser que ces plantes vont interagir avec les traitements hormonaux des patientes et sont donc déconseillées selon le principe de précaution.

De plus, il est important que le pharmacien soit vigilant quant à la provenance de ces traitements phytothérapeutiques. En effet, certaines patientes peuvent être tentées d'acheter ces substances sur Internet et malheureusement, l'origine des plantes est souvent inconnue, et les produits rencontrés se composent bien souvent

de mélanges de plantes qui pourraient interagir entre elles. Il faut donc être très prudent quant à l'origine, la fabrication et la composition de ces composés.

3.2 Les compléments alimentaires

Lorsqu'on parle de compléments alimentaires, cela inclut les micronutriments, les vitamines et les minéraux essentiels au fonctionnement de l'organisme.¹⁹¹

Les motivations qui poussent les patientes à y avoir recours sont une fois de plus diverses et variées, mais bien souvent elles cherchent à renforcer leurs défenses immunitaires, à diminuer leur niveau des stress ou encore à renforcer un sentiment de bien-être.¹⁹²

Bien que certaines études^{192, 193} montrent que, combinée à d'autres interventions sur le mode de vie, la supplémentation peut avoir un impact positif sur certains effets indésirables, elle peut une fois de plus interférer négativement avec les traitements.

Quelques exemples de supplémentation :

- Vitamine E :

La vitamine est connue pour ses propriétés anti-oxydantes. En oncologie, elle permettrait une amélioration de l'index thérapeutique en sensibilisant les cellules tumorales aux traitements, tout en protégeant les cellules saines.¹⁹⁴

Toutefois, selon les études réalisées sur une supplémentation en α -tocophérol, les auteurs ont montré qu'elle était associée à un risque de rechute et de seconds cancers.¹⁹⁵

- Vitamine C :

La vitamine C à des doses excessives présente des propriétés pro-oxydantes, pouvant causer des dommages sur l'ADN. Certains chercheurs se sont intéressés à cette vitamine et sur le rôle qu'elle pouvait avoir sur le cancer. Il n'est actuellement pas possible d'en tirer des conclusions satisfaisantes sur une éventuelle activité anti-tumorale ou sur un effet bénéfique concernant le risque de récurrence.¹⁹⁶

- Caroténoïdes

La supplémentation concerne surtout le β carotène. Les études montrent une augmentation du nombre de cancers dans les groupes qui ont été supplémentés. Il semble qu'à des doses pharmacologiques, l'accumulation du β carotène ou de ses métabolites ait un effet pro-carcinogène.^{195, 196}

- Le Sélénium

Le Sélénium est un oligo-élément très utile dans la lutte contre les radicaux libres, mais à fortes doses, il peut devenir toxique. Selon les études, les avis divergent, puisque certains ne montrent pas de bénéfice sur les récurrences de cancer, alors que d'autres montrent une diminution des récurrences lorsque les sujets sont supplémentés (200 μ g de Se).¹⁹⁶

La supplémentation, qu'elle concerne les vitamines, les micronutriments ou encore les minéraux, ne saurait donc être recommandée chez des patientes sous traitement ou ayant un antécédent personnel de cancer lorsque ces dernières ne sont pas carencées. En effet, le peu d'études cliniques ne nous permettent de tirer aucune conclusion sur un rôle protecteur ou au contraire sur un effet délétère de cette supplémentation.¹⁹⁷

Même si elle peut avoir un impact sur la qualité de vie de ces femmes, d'autres techniques comportementales ont un effet démontré sur cette qualité de vie ou sur certains symptômes comme la fatigue, alors qu'on y a recours nettement moins souvent.

3.3 L'homéopathie

L'homéopathie repose sur le principe de similitude (*hómoios* : similaire ; *pathos* : maladie) : « toute substance capable de provoquer des symptômes chez un individu sain peut faire guérir ces mêmes symptômes chez un individu malade ».

Elle vise à traiter la personne dans sa globalité et repose sur trois grands principes établis par Samuel Hahnemann : la loi de similitude, l'infinitésimale et l'individualisation de la prescription. Le symptôme est l'expression particulière de l'organisme en réaction à un trouble. La réaction de défense ne doit pas être supprimée mais encouragée, voire stimulée. Les remèdes homéopathiques sont par conséquent conçus pour favoriser ce mécanisme naturel d'auto-guérison. Ils

peuvent être issus de substances animales, végétales, minérales, d'origine humaine ou de synthèse.

L'homéopathie n'a aucune action chimique, elle agit non pas sur la maladie mais sur l'organisme, auquel elle transmet des instructions afin de rétablir les fonctions normales du corps.

Les patientes y ont généralement recours pour pallier aux effets indésirables de leur traitement, soit suite à une consultation avec un médecin homéopathe, soit suite aux conseils de leur pharmacien, soit suite aux conseils de leur entourage.¹⁷⁹

L'avantage de l'homéopathie est qu'il n'existe pas de contre-indication, ou d'effet indésirable ni d'interaction médicamenteuse avec les traitements traditionnels, et qu'elle peut être utilisée à tout âge. Et même si l'efficacité des remèdes homéopathiques n'est pas prouvée par des études scientifiques, ces femmes peuvent se sentir rassurée par cette thérapeutique sans danger, et cela peut leur donner l'impression de gérer et de maîtriser leur traitement.

3.4 L'acupuncture

Le rôle des aiguilles est de stimuler des points précis, se trouvant sur les méridiens, qui portent tous un nom en Chine ou un numéro en Occident. Ces méridiens correspondent à des organes et des fonctions précises. L'acupuncture s'inscrit dans le cadre d'un traitement médical complexe. La stimulation grâce aux aiguilles rééquilibrerait les flux énergétiques de l'organisme.

Cherchant à rendre compte du mécanisme d'action de cette technique, les scientifiques ont avancé plusieurs théories. En effet, pour certains, les aiguilles

agirait sur le système nerveux, pour d'autres, elles libéreraient des endorphines, analgésiques naturels de l'organisme.

Pour établir un diagnostic, l'acupuncteur, qui notons-le, est docteur en médecine, cherche à identifier le maillon faible de la chaîne énergétique, puis à trouver une cohérence entre tous les symptômes afin de dresser un schéma global de dysharmonie.^{167, 168}

Comme nous l'avons vu précédemment, l'acupuncture présente un réel bénéfice sur certains effets liés au traitement hormonal, tels que les bouffées de chaleur, les nausées, l'asthénie. Les auteurs ont également démontré son intérêt dans les insomnies, les douleurs ou encore l'anxiété.^{198, 199, 200}

3.5 L'hypnose

L'hypnose peut se définir comme étant un mode de fonctionnement psychologique dans lequel un sujet, grâce à l'intervention d'une autre personne, parvient à faire abstraction de la réalité environnante, tout en restant en relation avec l'accompagnateur.

Les techniques hypnotiques agissent sur les composantes sensori-discriminative, émotionnelle ou affective. Les études neurophysiologiques expliquent le regain d'intérêt pour l'hypnose car elles ont permis de montrer l'efficacité de cette technique.

L'hypnose consiste à amener un sujet vers un état de dissociation entre le corps et l'esprit.^{165, 166}

Tout comme l'acupuncture, l'hypnose a montré son efficacité sur certains symptômes liés au traitement hormonal, à savoir les bouffées de chaleur, la douleur, ou encore les nausées.

L'hypnose est d'ailleurs de plus en plus utilisée dans les services d'oncologie et notamment en soins palliatifs.²⁰¹

3.6 L'art thérapie

Selon la Fédération française des art-thérapeutes, « L'art-thérapie est une pratique de soin fondée sur l'utilisation thérapeutique du processus de création artistique »²⁰². La pratique de l'art-thérapie implique l'utilisation de « médiations artistiques » qui peuvent être picturales, plastiques ou corporelles.

Selon la Guilde des art-thérapeutes (regroupement de professionnels expérimentés et diplômés sous l'égide de la République française) « l'art-thérapie est l'exploitation du potentiel artistique dans une visée humanitaire et thérapeutique ».

Selon Jean-Pierre Klein, créateur de la Fondation Art et Thérapie : « La thérapie ajoute à l'art le projet de transformation de soi-même. L'art ajoute à la thérapie l'ambition de figurer de façon énigmatique les grands thèmes de la condition humaine. La création - acte et résultat - peut permettre la transformation profonde du sujet créateur. L'art-thérapie consiste en un accompagnement de ces créations dans un parcours symbolique au service du développement de la personne vers un aller-mieux... »²⁰³

L'art-thérapeute envisage la personne dans une globalité, sur les plans physiques, psychiques et sociaux. Il n'interprète pas l'œuvre mais travaille la charge symbolique des actes. L'art-thérapeute travaille le plus souvent avec une équipe pluridisciplinaire en élaborant un protocole thérapeutique adapté à chacun, en fonction des objectifs fixés.

L'art-thérapie peut être utilisée en prise en charge individuelle ou de groupe, on parle alors notamment d'ateliers à médiation artistique.

Il existe un cadre professionnel, en effet, l'art thérapeute est sous l'autorité médicale dans le secteur sanitaire, ou sous l'autorité administrative de l'institution dans le secteur social.

Cette technique d'art thérapie est de plus en plus employée en oncologie et d'après les premières études, elle montrerait un certain bénéfice sur le sommeil ou encore sur les douleurs.²⁰⁴

Nous savons aujourd'hui, qu'un certain nombre de patientes ont recours à ces MAC, les raisons sont multiples mais les données de littérature étant trop peu nombreuses, il est du devoir du pharmacien, en tant que professionnel de santé de mettre en garde ces femmes sur leur risque éventuel. Toutefois, les techniques comportementales, elles, présentent un réel intérêt en oncologie et de ce fait les patientes désireuses d'une prise en charge personnalisée peuvent y avoir recours sans risquer une perte d'efficacité de leur traitement.

Ainsi nous pouvons constater que les rôles du pharmacien (cf tableau 4) sont multiples et variés et sont indispensables dans cette prise en charge personnalisée car il assure une place privilégiée d'écoute, d'information et de conseil.

Tableau 4 : Résumé des rôles du pharmacien

<p>Améliorer l'accès au système de soins</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixer des rendez-vous selon les besoins et les disponibilités des patientes • Suivi téléphonique
<p>Améliorer le plan de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Simplifier et expliquer le plan de prise • Utiliser des piluliers • Système de rappel et implication de l'entourage
<p>Education des patientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques et compréhension de la maladie et des traitements • Participation active des patientes • Evaluer les bénéfices et les risques avec les patientes
<p>Implication et disponibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecouter, évaluer leurs besoins, leurs attentes et leurs perspectives • Tenir compte des comorbidités
<p>Conseils associés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérifier la prise de MAC et l'absence de danger • Activité physique régulière
<p>Assurer une continuité des soins</p>

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Claire FRODEAU

TITRE : L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements. Quel est le rôle du pharmacien officinal ?

CONCLUSION

Le cancer est à l'heure actuelle, un véritable problème de société, qui touche, année après année de plus en plus de personnes. En France, l'élaboration des Plans Cancer (2003-2007 et 2009-2013) ont permis de formaliser les principes d'une prise en charge de qualité, ainsi que de développer des moyens à disposition pour les satisfaire.

Le pharmacien d'officine est en relation permanente avec ces patientes dès le diagnostic de cancer du sein. Ainsi son rôle d'écoute et de prise en charge est primordial.

Un certain nombre de patientes vont se livrer au pharmacien notamment sur leur stress, elles vont aussi poser des questions sur la maladie ainsi que sur les traitements ; il lui revient de les rassurer, de les informer sur les objectifs médicamenteux et d'évaluer leur compréhension. Le pharmacien se doit d'être très vigilant au moment de chaque dispensation concernant l'adhésion des patientes au traitement, qui peut évoluer dans le temps (apparition d'effets indésirables, lassitude...). A partir de cette écoute, il doit trouver des pistes pour améliorer si besoin l'adhésion thérapeutique des patientes.

Le pharmacien a un rôle essentiel dans l'accompagnement de ces femmes tout au long de leur traitement. De l'ordonnance initiale jusqu'à la fin du traitement, le pharmacien est un intervenant clé qui doit s'assurer que les patientes comprennent et respectent leur thérapeutique, ce qui se traduit par une amélioration de l'efficacité pour la santé.

Ses connaissances sur les médicaments et les médecines alternatives et complémentaires permettront aussi d'informer ou d'aider les patientes afin qu'elles s'orientent vers des produits ou des techniques comportementales de qualité qui ne compromettent pas ni leur traitement conventionnel ni leur santé globale.

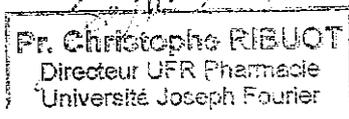
Ainsi son rôle est essentiel dans une politique de prise en charge personnalisée et pluridisciplinaire que les patientes sont en mesure d'espérer.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 22 novembre 2012

LE DOYEN

M^r Christophe Ribuot



LE PRESIDENT DE JURY

M^{me} Diane Godin-Ribuot



BIBLIOGRAPHIE

1. Hospices civils de Lyon/ Institut National de Veille Sanitaire/ Institut National du Cancer/ Francim/ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. « Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 ». Rapport technique. Avril 2010
2. Institut National du cancer, cancer du sein : <http://www.e-cancer/les-cancers/cancers-du-sein> consultation novembre 2011
3. Plan Cancer 2009-2013 <http://www.plan-cancer.gouv.fr/> consultation juin 2012
4. **Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group.** Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67
5. **Menasce LP, White GR, Harrisson CJ et al.** Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25. 1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics* 1993; 17: 263-5
6. **Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K et al.** Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258-65
7. **De Crémoux P.** Hormonothérapie des cancers du sein. *Bulletin du cancer.* Volume 98, numéro 11, 1311-9, Novembre 2011, Synthèse.
8. **Cowley SM, Hoare S, Mosselman S et al.** Estrogen receptors alpha and beta form heterodimers on DNA. *J Biol Chem* 1997; 272: 19858-62
9. **Jensen EV, Jordan VC.** The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1980-9
10. **Petterson K, Grandien K, Kuiper GG et al.** Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol* 1997; 11:1486-96
11. **Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z et al.** Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997; 389: 753-8
12. **McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW.** Nuclear receptor coregulators : cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999; 20: 321-44.
13. **Norris JD, Paige LA, Christensen DJ et al.** Peptide antagonists of the human estrogen receptor. *Science* 1999; 285: 744-6

14. **Misrahi M, Atger M, d'Auriol L et al.** Complete amino acid sequence of the human progesterone receptor deduced from cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 13; 143(2): 740-8
15. **Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Loosfelt H et al.** Localization of the human progesterone receptor gene to chromosome 11q22-q23. *Hum Genet* 1987; 77(3): 280-2
16. **Kuiper GG, Gustafsson JA.** The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell-and promoter-specific actions of estrogens anti-estrogens. *FEBS Lett* 1997; 410; 87-90
17. **De Crémoux P, Dieras V, Poupon MF.** Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *Bulletin du cancer*. Volume 91, Numéro 12.917-27. Décembre 2004. Point sur...
18. **Mc Donnell DP, Connor CE, Wijavaratne A et al.** Definition of the molecular and cellular mechanisms underlying the time selective agonist/ antagonist activities of selective estrogen receptor modulators. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 295-316
19. **Hall JM, Mc Donnell DP.** The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ER alpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999; 140: 5566-78
20. **Clarke R, Leonessa F, Welch JN et al.** Cellular and molecular pharmacology of antiestrogen action and resistance. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 25-71
21. **Ali S, Coombes RC.** Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 101-12
22. **Jordan VC.** Selective estrogen receptor modulator: a personal perspective. *Cancer Res* 2001; 61:5683-7
23. **Oesterreich S, Zhang Q, Hopp T et al.** Tamoxifen-bound estrogen receptor (ER) strongly interacts with the nuclear matrix protein HET/ SAF-B, a novel inhibitor of ER-mediated transactivation. *Mol Endocrinol* 2000; 14:369-81
24. **Osborne CK, Boldt DH, Clark GM et al.** Effects of Tamoxifen on human breast cancer cell cycle kinetics: accumulation of cells in early G1 phase. *Cancer Res* 1983; 43: 3583-5
25. **Musgrove EA, Wakeling AE, Sutherland RL.** Points of action of estrogen antagonists and a calmodulin antagonist within the MCF-7 human breast cancer cell cycle. *Cancer Res* 1989; 49: 2398-404

26. **Wintson R, Kao PC, Kiang DT.** Regulation of insulin-like growth factors by antiestrogen. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31: 107-15
27. **Knabbe C, Lippman ME, Wakefield LM et al.** Evidence that transforming growth factor beta is a hormonally regulated negative growth factor in human breast cancer cells. *Cell* 1987; 48:417-28
28. **Butta A, Machennan K, Flanders KC et al.** Induction of transforming growth factor β 1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. *Cancer Res* 1992; 52: 4261-4
29. **Jordan VC, Robinson SP.** Species-specific pharmacology of antiestrogen role of metabolism. *Fed Proc* 1987; 46: 1870-4
30. **MacGregor JI, Jordan VC.** Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 151-96
31. **Love RR, Koroltchouk V.** Tamoxifen therapy in breast cancer control worldwide. *Bull World Health Organ* 1993; 71: 795-803
32. **Osborne CK, Zhao H, Fuqua SA.** Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3172-86
33. **Diez JL.** Skeletal effects of selective oestrogen receptor modulators (SERM). *Hum Reprod Update* 2000; 6: 255-8
34. **N Daly-Schveitzer.** *Cancérologie clinique*, Masson, Paris, 2008
35. **Espie M, Hocini H, Hamy AS et al.** Hormonothérapie adjuvante des cancers du sein, In : Asselah J, Espie M, Ceapa S. *Cancer du sein. Actualités thérapeutiques*, John Libbey Eurotext, Paris, 2007 : 87-108
36. **Fisher B, Dignam J, Bryant J et al.** Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684-690
37. **Charles Coombes R, M. D., Ph D., Hall E et al.** A randomized trial of Exemestane after two or three years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92
38. **Delozier T.** L'hormonothérapie du cancer du sein: la fin du Tamoxifène? *Bull Cancer* 2005 ; 92 :142-150

39. **Howell A, Robertson JF, Abram P et al.** Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605-1613
40. **Cutuli B, Petit JC, Fricker JP, et al.** Accidents thromboemboliques chez les patientes ménopausées sous traitement adjuvant par tamoxifène. Fréquence, facteurs de risque et possibilités de prévention. *Bull Cancer* 1995 ; 82 : 51-6.
41. **Meier CR, Jick H.** Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(6): 608-12
42. **Fisher B, Dignam J, Bryant J et al.** Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(21): 1529-1542
43. **Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA et al.** Increased thromboembolic complication with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2731-7
44. **Bakour SH, Gupta JK, Khan KS.** Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76(2): 165-8
45. **Fisher B, Costantino JP, Redmond CK et al.** Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NASBP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(7): 527-37
46. **Veyria E, Alexandre C, Olieric C.** Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, Comprendre et décider. Prescrire, le guide 2012. Tome 31, n°338. Prescrire 2011, Paris.
47. **Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD et al.** Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994; 15: 342-355
48. **Di Salle E, Giudici D, Briatico G et al.** Novel irreversible aromatase inhibitors. *Ann New York Acad Sci* 1990 ; 595 : 357-367
49. **Di Salle E et al.** Novel aromatase and 5-reductase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 289-294
50. **Cash R, Brough AJ, Cohne MNP.** Aminoglutethimide as an inhibitor of adrenal steroidogenesis mechanisms of action and therapeutic trials. *J Clin Endocrinol* 1967; 27: 1239-1248
51. **Evans TR.** Clinical applications of new aromatase inhibitors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1994; 16: 129-143

52. **Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y et al.** Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 701-720
53. **Njar VCO, Brodie AMH.** Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. *Drugs* 1999; 58: 233-255
54. **Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al.** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-1810
55. **Howell A, Cuzick J, Baum A et al.** Results of the ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62
56. **Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al.** A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757
57. **Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al.** Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian tamoxifen anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138-5147
58. **Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al.** Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-462
59. **Dridi M, Astier A.** Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *J Pharm Clin* 2007 ; 26 : 5-14
60. **Oncolor web-site :** http://www.oncolor.org/referentiels/sein/sein_ttt_meta.htm
consultation juin 2012
61. **Bonneterre J, Budzar A, Nabholz JM et al.** Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2247-2258
62. **Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y et al.** Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-2109
63. **Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al.** Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-492

64. **Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J et al.** Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2005; 25: 2664-2670
65. **Crew KD, Grenlee H, Capodice J, et al.** Prevalence of joint symptoms in post menopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3877-83.
66. **Crew KD.** Effect of acupuncture on joint symptoms related to adjuvant aromatase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients. San Antonio breast cancer symposium 29th annual meeting, Dec 2006.
67. **Presant CA, Kelly C, Bosserman L, et al.** Aromatase inhibitor (AI)-associated arthralgie (A) and bone pain (BP): frequency and characterization in clinical practice. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S, 2006: 6137 [Abstr].
68. **Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al., and ATAC Trialists' Group.** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9.
69. **Henry NL, Giles JT, Ang D.** Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2007 DOI 10.1007/s10549-007-9774-6.
70. **Ohsako T, Inoue K, Nagamoto N, et al.** Joint Symptoms : A Practical Problem of Anastrozole. *Breast Cancer* 2006 ; 13 : 284-8.
71. **Laroche M, Borg S, Lassoued S.** Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjogren's Syndrome. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2259-63.
72. **Morales L, Pans S, Verschueren K, et al.** A prospective study comparing clinical rheumatological findings and tenosynovial and synovial changes on magnetic resonance imaging of breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors or tamoxifene. In: abstract 3053 presented at 30th annual meeting Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. December 13-16, 2007.
73. **Morales L, Pans S, Paridaens R, et al.** Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2007 ; 104 : 87-91.
74. **Dent S, DiValentin T, Vandermeer L, et al.** Long term toxicities in women with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors: data from a tertiary care center. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1) : S190 ; [abstr 5057].

75. **Buzdar AU and ATAC Trialists' Group.** Clinical features of joint symptoms observed in the 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 24, No. 18S, 2006 : 551 [Abstr].
76. **Felson DT, Cummings SR.** Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2594-8.
77. **Dawson-Basoa ME, Gintzler AR.** Estrogen and progesterone activate spinal κ -opioid receptor analgesic mechanisms. *Pain* 1996 ; 64 : 169-77.
78. **Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, et al.** Pronociceptive and nociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *L Neurosci* 2006 ; 26 : 5777-85.
79. **Josse RG.** Roles for estrogen in bone loss and arthralgia during aromatase inhibitor treatment. *Current Opinion in Oncology* 2007 ; 19 (Suppl 1) : S1-S8.
80. **Thompson IR, Bidgood P, Petroczi A et al.** An alternative methodology for the prediction of adherence to anti HIV treatment. *AIDS Res Ther* 2009; 6(1): 9
81. **Moreau A, Queneau P.** La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse. *Rev Prat* 2005 ; 55 : 899-902
82. **Gordis L.** Conceptual and methodologic problems in measuring patient compliance. In: TD Haynes RB, Sackett DL, eds. *Compliance in health care.* Baltimore : The John Hopkins University Press, 1979.
83. **Donovan JL, Blake DR.** Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? *Soc Sci Med* 1992; 34 507-13.
84. **Partridge AH, Avorn J, Philipp S et al.** Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 652-61
85. **Price PE.** Education, psychology and « compliance ». *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 101-5
86. **Fisher B, Costantino J, Redmond C et al.** A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen-receptor positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-84
87. **Urquhart J.** Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 202-15
88. **Ziller V, Kalder M, Albert US et al.** Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 431-36
89. **Barron TI, Connolly R, Bennett K.** Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109: 832-9

90. **Partridge AH, Lafoutain A, Mayer E.** Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 556-62
91. **Veronesi A, Pizzichetta MA, Ferlante MA et al.** Tamoxifen as adjuvant after surgery for breast cancer and tamoxifen or placebo as chemoprevention in healthy women: different compliance with treatment. *Tumori* 1998; 84: 372-5
92. **Levine AM, Richardson JL, Marks G et al.** Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1469-76
93. **Pullar T, Kumar S, Tindall H et al.** Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 163-8
94. **Rudd P, Byyny RL, Zachary V et al.** The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 169-76
95. **Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C et al.** Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1189-97
96. **Ruddy K, Mayer E, Partridge A.** Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 56-66
97. **Murthy V, Bharia G, Sarin R.** Tamoxifen non-compliance: does it matter? *Lancet Oncol* 2002; 3: 654
98. **Partridge AH, Wang PS, Winer EP et al.** Non adherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 602-606
99. **Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P et al.** Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns* 2005; 59: 97-102
100. **Atkins L, Fallowfield L.** Intentional and non-intentional non-adherence to medication among breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2271-2276
101. **Thompson AM, Dewar J, Fakey T et al.** Association of poor adherence to prescribed tamoxifen with risk of death from breast cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Symposium, San Francisco, California, 2007
102. **Avorn J, Monette J, Lacour A et al.** Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross national study. *JAMA* 1998; 279: 1458-62
103. **Becker MH.** Sociobehavioral determinants of compliance. In: Sackett DL, Haynes RB, editors. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore (MD): The Johns Hopkins University Press; 1976. p40-50

104. **Kehoe WA, Katz RC.** Health behaviors and pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1076-86
105. **Haynes RB.** A critical review of the “determinants” of patient compliance with therapeutic regimens. In: Sackett DL, Haynes RB, editors. *Compliance with therapeutic regimens.* Baltimore (MD): The Johns Hopkins University Press; 1976. p26-39
106. **G Apolone, O Corli, A Caraceni, E Negri et al.** Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *BR J Cancer* 2009; 100: 1566-1574
107. **Owusu C, Buist DS, Field TS et al.** Predictors of Tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 549-555
108. **Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL et al.** Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 1007-1013
109. **R Balkrishnan.** Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998; 20: 764-71
110. **Love RR, Cameron L, Connell BL et al.** Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1842-1847
111. **Osterberg L, Blaschke T.** Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine* 2005 ; 353 : 487-497
112. **Heather P, Mc Donald, BSc Amit et al.** Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions. *JAMA* 2002; 288, 22: 2876-2879
113. **Moreau A, Queneau P.** Décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse. *Revue du praticien* 2005; 55: 899-902
114. **Ankri J, Le Disert D, Henrard JC.** Comportements individuels face aux médicaments: de l’observance thérapeutique, à l’expérience de la maladie, analyse de la littérature. *Santé Publique* 1995 ; 4 : 427-441
115. **Monane M, Bohn RL, Gurwitz Jh et al.** Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the role of age, gender and race. *Am J Public Health* 1996; 86: 1805-8
116. **Bailey JE, Lee MD, Somes GW et al.** Risk factors for antihypertensive medication refill failure by patients under Medicaid managed care. *Clin Ther* 1996; 18: 1252-62

117. **IMBS JL.** L'observance: clé de voute de traitement au long cours. Revue du praticien Médecine Générale 2008, 22 ; 795 : 142-144
118. Etude proximiologie FACE, http://www.proximologie.com/Portals/6/PDF/Etudes/Depliant_Face.pdf, consultation en aout 2012
119. **Wang PS, Bohn RL, Knight E et al.** Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. J Gen Int Med. In press 2002
120. **Bandura A.** Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. Psychol Rev 1977; 84: 191-215
121. **Rotter J.** Generalized expectancies for internal locus of control of reinforcement. Psychol Monogr 1966; 80. Monograph No 609
122. **Herschbach P, Book K, Brandl T, Keller M et al.** Psychological distress in cancer patients assessed with an expert rating scale. Br J Cancer 2008; 99: 37-43
123. **Johansson B, Brandberg Y, Hellbom M et al.** Health-related quality of life and distress in cancer patients: results from a large randomized study. Br J Cancer 2008; 99: 1975-1983
124. **Costanzo ES, Lutgendorf SK, Mattes ML et al.** Adjusting to life after treatment: distress and quality of life following treatment for breast cancer. Br J Cancer 2007; 97: 1625-1631
125. **Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl Tet al.** Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer specific questionnaire. Br J Cancer 2004; 91: 504-511
126. **Robinson D, Renshaw C, Okello C et al.** Suicide in cancer patients in south East England from 1996 to 2005: a population based study. Br J Cancer 2009; 101: 198-201
127. **Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J.** Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. BMJ 2005; 330: 702
128. **Kissane DW, Grabsch B, Love A et al.** Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. Aust N Z J Psychiatry 2004; 38: 320-6
129. **Massie MJ.** Prevalence of depression in patients with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2004; 32: 57-71

130. **O'Connor M, Christensen S, Jensen AB et al.** How traumatic is breast cancer? Post-traumatic stress symptoms (PTSS) and risk factors for severe PTSS at 3 and 15 months after surgery in a nationwide cohort of Danish women treated for primary breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 419-426
131. **Hulka BS, Cassel JC, Kupper LL et al.** Communication, compliance and concordance between physicians and patients with prescribed medications. *Ann J Public Health* 1976; 66: 847-53
132. **Stewart M, Brown JB, Boon H et al.** Evidence on patient-doctor communication. *Cancer Prev Control* 1999; 3: 25-30
133. **Rainbird K, Perkins J, Sanson Fisher R et al.** The needs of patients with advanced, incurable cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 759-764
134. **Horwitz RI, Horwitz SM.** Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1863-8
135. **Lemasson A, Gay B, Duroux G et al.** Comment le médecin perçoit-il sa prise en compte des préoccupations du patient ? Une étude qualitative en soins primaires en Aquitaine. *Medecine* 2006 ; Volume 2, numéro 1 : 38-42
136. **Bonadonna G, Valagussa P.** Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304: 10-5
137. **Blackwell B.** The drug defaulter. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:841-8
138. **Greenberg RN.** Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984; 6:592-9
139. **Reginster JY.** Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006; 38 (2 suppl 2): S18-21
140. **Lehane E, McCarthy G.** Medication non-adherence-exploring the conceptual mire. *Int J Nurse Pract* 2009; 15(1): 25-31
141. **Urquhart J.** Noncompliance: The ultimate absorption barrier: In: Prescott LF, Nimmo WS, editors, *Novel drug delivery and its therapeutic applications*. New York (NY): Wiley; 1989. p 127-37
142. **Rotter DL, Hall JA, Merisca R et al.** Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta analysis. *Med Care* 1998; 36: 1138-61
143. **Look Hong NJ, MD, MSc, Gagliardi AR et al.** Multidisciplinary Cancer Conferences: Exploring Obstacles and Facilitators to their implantation. *Ann S Clin Oncol*. 2010 Vol 6, Issue 2

- 144.OMS Europe <http://www.euro.who.int/fr> Rapport sur l'éducation thérapeutique du patient. 1998, consultation en juillet 2012
- 145.**Smalley R.** Patient education: we have a better system now. RN 1997; 60(6), 19: 22-24
- 146.**Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B et al.** The prevalence of psychological distress by cancer site. Psycho oncology 2001; 10: 19-28
- 147.**Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Jacobsen P et al.** A new psychosocial screening instrument for use with cancer patients. Psychosomatics 2001; 42: 241-246
- 148.**Zabora JR, Smith-Wilson R, Fetting JH.** An efficient method for psychosocial screening of cancer patients. Psychosomatics 1990; 31: 192-196
- 149.**Fawzy FI, Fawzy NL, Arndt NA et al.** Critical review of psychosocial interventions in cancer care. Archives of General Psychiatry 1995; 52: 100-113
- 150.**Stoman R, Brown P, Aldama E et al.** The use of relaxation for the promotion of comfort and pain relief in persons with advanced cancer. Contemporary Nurse 1994; 3: 6-12
- 151.**Goodwin PJ, Leszcz M, Koopmans J et al.** Randomized trial of group psychosocial support in metastatic breast cancer: the BEST study : Breast Expressive Supportive Therapy Study. Cancer treatment Reviews 1996, 22: suppl 6
- 152.**Leszcz M, Goodwin PJ.** The rationale and foundations of group psychotherapy for women with metastatic breast cancer. International Journal of Group Psychotherapy 1998; 48: 245-273
- 153.**Richardson MA, Post-White J, Grimm EA et al.** Coping, life attitudes, and immune responses to imagery and group support after breast cancer treatment. Alternative Therapies in Health and Medicine 1997; 3: 62-70
- 154.National Comprehensive Cancer Network http://www.nccn.org/physicians_gls/index.html , consultation juillet 2012
- 155.American Society of Clinical Oncology <http://www.asco.fr> , consultation juillet 2012
- 156.**Carlson LE, Bultz BD.** Benefits of psychosocial oncology care: improved quality of life and medical cost offset. Health and Q of Li Out 2003; 1: 8
- 157.**Ades P, Pashkow FJ, Fletcher G et al.** A controlled trial of cardiac rehabilitation in the home setting using electrocardiographic and voice transtelephonic monitoring. Am Heart J 2000; 139(3): 543-548

158. Ligue Nationale contre le cancer : <http://www.ligue-cancer-net/article/le-cancer/qu-est-ce-que-le-cancer> consultation juin 2012
159. Institut National du cancer, cancer du sein, mise à jour avril 2008 : <http://www.invs.sante.fr/> consultation juin 2012
160. **Bonan B, Berhoune M, Benizri F, Burnel S.** Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux. Rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux, Eurotext, Paris, 2008
161. Le pharmacien de France <http://www.lepharmacien.fr/> consultation août 2012
162. **Moreddu F.** Le conseil associé à une demande spontanée. Tome 2, 2^{ème} édition, Pro-officina, Rueil-Malmaison, 2007
163. **Moreddu F.** Le conseil associé à une ordonnance. Tome 1, 2^{ème} édition, Pro-officina, Rueil-Malmaison, 2007
164. **Osmer R, Friede M, Liske E et al.** Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climateric symptoms. *Obstetric gynaecologic* 2005; 105: 1074-83
165. **Elkins G et al.** Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psycho Oncology* 2007; 16: 487-492
166. **Elkins G et al.** Randomized trial of a hypnosis intervention for the treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5022-5026
167. **Lee MS et al.** Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 497-503
168. **Cho SH et al.** Acupuncture for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009; 16: 1065-1073
169. **Deng G, Vickers A, Yeung s et al.** Randomized controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001DEC 10; 25: 5584-90
170. **Daley A et al.** Exercice for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2007; 4: CD006108
171. **Rada G et al.** Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2010; 9: CD004923

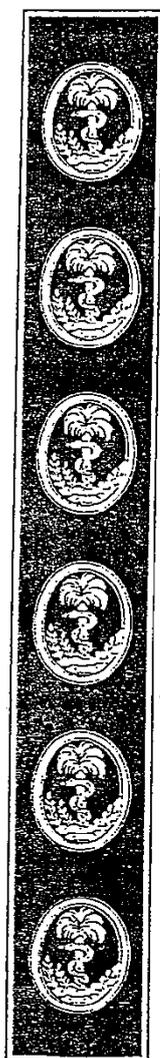
172. **Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al.** A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92
173. **Richardson J, Smith JE, McCall G et al.** Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: a systematic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16(5): 402-12
174. **Gardani G, Cerrone R, Biella C et al.** Effect of acupuncture on nausea and vomiting induced by chemotherapy in cancer patients. *Minerva Med* 2006; 97: 391-4
175. **Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B et al.** Acupuncture for chemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1731-1735
176. **Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S.** Aromatherapy and massage for symptoms relief in patients with cancer. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2008; 4: CD002287
177. **Ibrahim EM, Al-Homaidh A.** Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011 Sept; 28 (3): 753-65
178. National Center for Complementary and Alternative Medicine <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam> consultation août 2012
179. **Palayer C.** Médecines non conventionnelles: législation et pratiques professionnelles. Th D pharm, Lyon ; 2004
180. **Simon L, Prebay D, Beretz A.** Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer* 2007 ; 94 : 483-8
181. **Lazarus A, Delahaye G, Zelek L.** Les médecines complémentaires et alternatives, In : L Zelek, N Zernik, eds. *Aider à vivre après un cancer*, Springer, Paris, 2010 : 283-291
182. **Eisenberg DM, Davis RB, Ettner S et al.** Perception about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001 : 15 : 344-351
183. **Tascilar M, De Jonf FA, Verweij J et al.** Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. *Oncologist* 2006; 11: 732-41
184. **Velicer CM, Ulrich CM.** Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 665-73

185. **Dilhuydy DM.** L'attrait pour les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : une réalité que les médecins ne peuvent ni ignorer, ni réfuter. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 623-8
186. **Mc Michael Phillips DF, Harding C, Morton M et al.** Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998; 68S: S1431-S36
187. **Zava DT, Duwe G.** Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997; 27: 31-40
188. **Quella S, Lopriazi C, Barton D et al.** Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-74
189. **Duffy C, Cyr M.** Phytoestrogens: potential benefits and implications for breast cancer survivors. *J Womens Health* 2003; 12: 617-31
190. **Fattinger K, Meier-Abt A.** Interactions entre la phytothérapie et les médicaments. *Forum Med Suisse.* 2003 juillet: 693-700
191. **Zelek L, Latino-Martel P, Pecollo N et al.** Vitamines et micronutriments, In : L Zelek, N Zernik, eds. *Aider à vivre après un cancer*, Springer, Paris, 2010 : 277-281
192. **Norman HA, Butrum RR, Feldman E et al.** The role of dietary supplements during cancer therapy. *J Nutr* 2003 ; 133 : 3794S-3799S
193. **Velicer CM, Ulrich CM.** Vitamin and mineral supplement use among us adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 665-73
194. **Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL.** Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3283-90
195. **The Alpha-Tocopherol, Beta carotene Cancer Prevention Study Group.** The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-35
196. **Cancer Survivors;** In: *World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective.* 2007. AICR, Washington DC, p342-7

197. **Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ et al.** Should supplemental antioxidants be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 773-83
198. **Cheuk DK, Yeung WF, Chung KF et al.** Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 ; (3) CD005472
199. **Sun Y, Gan TJ, Dubose JW et al.** Acupuncture and related techniques for postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Anesthesia* 2008; 101 (2): 151-160
200. **Karst M, Winterhalter M, Münte S et al.** Auricular acupuncture for dental anxiety: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007; 104 (2): 295-300
201. **L'actu des CHU:** <http://web.reseau-chu.org> consultation septembre 2012
202. **Fédération Française des Art-Thérapeutes :** <http://www.ffat-federation.org> consultation septembre 2012
203. **Klein JP.** « L'art thérapie », Paris, coll. Que sais-je ? 2001, p.126
204. **Chardon F.** « Les spécificités de l'art thérapie en oncologie médicale lors de l'accompagnement en fin de vie ». In : Forestier R, eds. *Profession art-thérapeute*, Elsevier Masson, Paris, 2011 : 75-78



Serment des Apothicaïres



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

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

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

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

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