



**HAL**  
open science

# Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein

Stéphanie Fatscher

► **To cite this version:**

Stéphanie Fatscher. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00915640

**HAL Id: dumas-00915640**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00915640>**

Submitted on 9 Dec 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.

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN**

Année 2013

N°

**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

**FATSCHER** Stéphanie

Née le 08 novembre 1982 à Sainte-Adresse

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2013

**LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN  
CHARGE DU CANCER DU SEIN**

**Président du jury :** Monsieur Gilles Gargala, MCU-PH (HDR)

**Membres du jury :** Madame Cécile Detuncq, Professeur associé  
Mademoiselle Solène Cordonnier, Docteur en Pharmacie  
Monsieur Yann Dulondel, Docteur en Pharmacie

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET  
Professeur Benoît VEBER  
Professeur Pascal JOLY  
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A.M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF - J. TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L.M. WOLF

**I – MEDECINE**

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale

M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>CRIBIER (Surnombre)</b>	HCN	Cardiologie
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCN	Épidémiologie. économie de la santé
M. Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stefan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine - Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques

M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Éric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Éric <b>MALLET (Surnombre)</b>	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT (Surnombre)</b>	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe <b>RICHARD (Mise en dispo)</b>	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence

M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie - Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Éric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie

M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Épidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

### **PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Élisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Élisabeth <b>CHOSSON</b> (Délégation)	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Éric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie

Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roselyne <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

### **PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elisabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Mazim <b>MEKAOUI</b>	Chimie Analytique
Mlle Virginie <b>OXARAN</b>	Microbiologie

### III- MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI TEMPS

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Économie de la Santé
Mlle Élisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL CARON</b>	Microbiologie
Mme Élisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANT

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie informatique

**Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

# **REMERCIEMENTS**

A Monsieur Gilles Gargala,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci également pour votre aide et tous vos conseils.

A Madame Cécile Detuncq,

Merci de l'intérêt que vous portez à ce sujet et merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

A Solène Cordonnier,

Merci de m'avoir ouvert la voie de la pharmacie et de m'avoir donné l'envie de te suivre.

Merci d'être celle que tu es, de ton soutien quotidien depuis bientôt 20 ans et plus particulièrement lors de cette épreuve.

A Yann Dulondel,

Merci d'avoir toujours été présent pendant la rédaction de ma thèse et de m'avoir remotivé lorsqu'il était nécessaire.

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble (notamment nos soirées télé du lundi) et ceux à venir.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours encouragée et d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Cette thèse c'est à vous que je souhaite la dédier. Sans votre immense soutien, je n'aurai pas réussi à surmonter cette dure épreuve. Pour cela, encore merci !!! Je vous aime.

A Sébastien, Virginie, Guillaume, Nicolas et Benjamin mes frères et sœurs,

A Marie, Jeff, Marion et Clémence mes beaux-frères, belles-sœurs,

Merci pour tous ces bons moments passés en famille et ceux à venir.

Un immense merci à vous tous de m'avoir tant soutenu durant ces 9 mois de « galère ».

Un grand merci à Benji pour toutes tes corrections et ta patience envers le boulet de l'informatique que je suis.

A Arthur, Valentin, Louise, Agathe, Simon et .....,

Mes neveux et nièces que j'aime tant.

A Amandine, Antoine, Carotte, Charles, Doudou, Rodolphe, Solène, Sophie, mes amis de Lillebonne,

Ah là là les années lycées.... Que de bons souvenirs !!!!!

A Delph, Kimi, Laurent, Pelous et Polak les membres de la PTC,

Merci pour cette extraordinaire aventure, une année chargée en émotions qui aura créé de très belles amitiés.

Delph et Kimi vous aurez toutes deux été des collocs en « or » !!!

A Claire, Dorothee, Gatou, Juju, Léna, Lisette, Mab, Marion, Martine Mathilde et Mémé les moufs,

Merci pour toutes ces soirées « Champagne-Johnny » qui sont toujours une bouffée d'oxygène et pour tous les autres bons moments passés et futurs.

A Alicia, Anne-So, Cécilia, Dodo, Groltot, Jean, Kéké, Lolo, Margo, Marine, Max, Olive L, Olive S, Paul, Sophie, Valoche et Yann mes amis pharma,

Merci pour tous ces bons moments : les cours, les journées BU, les intés et ces mémorables soirées pharma !!!

A JB et Charlotte, mes opticiens préférés...

A Joanne, Mortam et Nicoco, mes docteurs en herbe...

A Camille et Léon, les premiers p'tits bouts de Rouen.

A Martine ma grande acolyte de 1<sup>ère</sup> année,  
Ce soutien mutuel nous aura permis d'avoir ce satané concours et de créer une très belle amitié qui dure depuis maintenant 10 ans.

A Cécilia ma chatoune des îles,  
Que de bons moments passés avec toi : les soirées, les après-midi glande, les journées révisions, les moments BU-café et ses fous-rires, les rattrapages, les vacances !!!  
Profites bien et reviens nous vite.

A Kimi ma deuxième maman,  
Merci d'être toujours présente, d'avoir toujours confiance en moi et pour moi et de me rassurer. Merci pour tous ces bons moments à tes côtés.

A Chrystèle, Claire, Erika, Florence, Françoise, Karine F, Karine P, Lorène, Murielle et Sandrine mes anciennes collègues,  
A Carole, Fadwa, Laetitia et Laura, mes collègues actuelles

A Madame Bachelet, Madame Lefebvre-Scelles, Monsieur Savalle et Monsieur et Madame Mallet mes patrons,  
Merci de m'avoir fait découvrir et aimer mon métier et de m'avoir chaque jour formé.

A tout le personnel de l'Institut Curie,  
Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Merci à ceux que j'ai oublié.

Et enfin un grand merci à tous pour votre soutien lors de mon cancer qui, il faut le dire, m'aura inspiré pour mon sujet de thèse.

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>22</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>25</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>26</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>27</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>28</b>
<b>PARTIE I – GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN</b> .....	<b>29</b>
<b>1. Glande mammaire et développement des cellules cancéreuses</b> .....	<b>29</b>
<b>1.1. Le sein, la glande mammaire</b> .....	<b>29</b>
1.1.1. Anatomie.....	30
1.1.1.1. <i>La plaque aréolo-mamelonnaire et la peau</i> .....	30
1.1.1.2. <i>La glande mammaire</i> .....	30
1.1.1.3. <i>Le tissu adipeux et conjonctif</i> .....	31
1.1.2. Vascularisation des seins.....	31
1.1.3. Drainage lymphatique .....	32
1.1.4. Innervation du sein.....	33
<b>1.2. Cancérogénèse</b> .....	<b>33</b>
1.2.1. Les étapes de la cancérogénèse .....	34
1.2.1.1. <i>Initiation</i> .....	34
1.2.1.2. <i>Promotion</i> .....	34
1.2.1.3. <i>Progression</i> .....	34
1.2.1.3.1. <i>Angiogénèse</i> .....	35
1.2.1.3.2. <i>Invasions et disséminations tumorales</i> .....	35
1.2.2. Les facteurs de la cancérogénèse .....	36
1.2.3. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse .....	37
1.2.4. Propriétés des cellules tumorales .....	37
<b>1.3. Marqueurs tumoraux</b> .....	<b>38</b>
1.3.1. Récepteurs hormonaux.....	38
1.3.2. Statut HER 2.....	38
1.3.3. Marqueur Ca 15.3 .....	38
<b>1.4. Classifications des différents types de cancer du sein</b> .....	<b>39</b>
1.4.1. Classification TNM .....	39
1.4.2. Classification histologique.....	42
1.4.2.1. <i>Carcinome in situ (CIS)</i> .....	43
1.4.2.2. <i>Carcinome infiltrant (CI)</i> .....	43
1.4.3. Classification moléculaire.....	44
<b>2. Facteurs de risque de développement de cancer du sein</b> .....	<b>44</b>
<b>2.1. Age et sexe</b> .....	<b>45</b>
<b>2.2. Facteurs génétiques</b> .....	<b>46</b>
<b>2.3. Facteurs hormonaux</b> .....	<b>47</b>
2.3.1. Facteurs endogènes .....	47

2.3.1.1.	<i>Age des premières règles et de la ménopause</i> .....	47
2.3.1.2.	<i>Grossesse</i> .....	47
2.3.1.3.	<i>Allaitement</i> .....	47
2.3.2.	Facteurs exogènes .....	48
2.3.2.1.	<i>Contraception orale</i> .....	48
2.3.2.2.	<i>Traitement hormonal substitutif (THS)</i> .....	48
<b>2.4.</b>	<b>Facteurs hygiéno-diététiques</b> .....	<b>49</b>
2.4.1.	Alimentation .....	49
2.4.2.	Alcool .....	49
2.4.3.	Tabac .....	49
2.4.4.	Activité physique .....	49
<b>2.5.</b>	<b>Facteurs environnementaux</b> .....	<b>50</b>
2.5.1.	Radiations ionisantes .....	50
2.5.2.	Anti-transpirants .....	50
2.5.3.	Agents chimiques.....	50
2.5.4.	Champs magnétiques .....	50
<b>2.6.</b>	<b>Autres</b> .....	<b>51</b>
2.6.1.	La densité mammographique.....	51
2.6.2.	Les mastopathies bénignes .....	51
2.6.3.	Le stress .....	51
<b>3.</b>	<b>Diagnostic, dépistage et pronostic du cancer du sein</b> .....	<b>51</b>
<b>3.1.</b>	<b>Epidémiologie</b> .....	<b>51</b>
<b>3.2.</b>	<b>Dépistage organisé du cancer du sein</b> .....	<b>53</b>
<b>3.3.</b>	<b>Diagnostic</b> .....	<b>56</b>
3.3.1.	Examen clinique.....	56
3.3.1.1.	<i>Auto examen des seins (AES)</i> .....	56
3.3.1.2.	<i>Examen clinique</i> .....	57
3.3.2.	Mammographie et échographie .....	58
3.3.2.1.	<i>Mammographie</i> .....	58
3.3.2.2.	<i>Echographie</i> .....	58
3.3.3.	IRM .....	59
3.3.4.	Cytoponctions et biopsies .....	59
3.3.4.1.	<i>Cytoponctions</i> .....	59
3.3.4.2.	<i>Biopsies</i> .....	59
3.3.5.	Bilan d'extension .....	60
<b>3.4.</b>	<b>Facteurs pronostiques</b> .....	<b>60</b>
<b>3.5.</b>	<b>Survie et risque de récurrence</b> .....	<b>61</b>
<b>PARTIE II - PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN</b> .....		<b>63</b>
<b>1.</b>	<b>Chirurgie</b> .....	<b>64</b>
<b>1.1.</b>	<b>Chirurgie de la tumeur mammaire</b> .....	<b>64</b>
1.1.1.	Mastectomie.....	64
1.1.1.1.	<i>Technique opératoire</i> .....	64
1.1.1.2.	<i>Alternative à la mastectomie</i> .....	65
1.1.1.3.	<i>Chirurgie prophylactique</i> .....	66

1.1.2.	Tumorectomie .....	66
<b>1.2.</b>	<b>L'envahissement ganglionnaire.....</b>	<b>68</b>
1.2.1.	Curage axillaire .....	68
1.2.2.	Ganglion sentinelle .....	69
1.2.2.1.	<i>Technique du ganglion sentinelle .....</i>	<i>69</i>
1.2.2.2.	<i>Nomogramme MSKCC du cancer du sein.....</i>	<i>69</i>
<b>1.3.</b>	<b>Reconstruction mammaire et chirurgie oncoplastique .....</b>	<b>70</b>
1.3.1.	RMI (reconstruction mammaire immédiate) .....	70
1.3.2.	RMS (reconstruction mammaire secondaire).....	70
1.3.2.1.	<i>Reconstruction par lambeau du grand dorsal .....</i>	<i>70</i>
1.3.2.2.	<i>Reconstruction par lambeau de grand droit de l'abdomen .....</i>	<i>71</i>
1.3.2.3.	<i>Reconstruction aréolo-mammellaire .....</i>	<i>71</i>
1.3.3.	Prothèses mammaires internes .....	71
<b>2.</b>	<b>Chimiothérapie .....</b>	<b>72</b>
<b>2.1.</b>	<b>Généralités.....</b>	<b>72</b>
<b>2.2.</b>	<b>La chambre implantable .....</b>	<b>73</b>
<b>2.3.</b>	<b>Molécules utilisées dans le cancer du sein .....</b>	<b>75</b>
2.3.1.	Les taxanes.....	75
2.3.1.1.	<i>Docétaxel : Taxotère® .....</i>	<i>75</i>
2.3.1.2.	<i>Paclitaxel : Taxol® .....</i>	<i>76</i>
2.3.2.	Les anthracyclines .....	76
2.3.2.1.	<i>Doxorubicine : Adriamycine® .....</i>	<i>77</i>
2.3.2.2.	<i>Epirubicine : Farmorubicine® .....</i>	<i>77</i>
2.3.3.	5-fluoro-uracile : Fluoro-Uracile® .....	77
2.3.4.	Cyclophosphamide : Endoxan®.....	78
<b>2.4.</b>	<b>Protocoles utilisés dans le traitement du cancer du sein .....</b>	<b>78</b>
2.4.1.	FEC 100.....	78
2.4.2.	TAC.....	79
2.4.3.	AC 60 .....	79
2.4.4.	TC .....	79
<b>2.5.</b>	<b>Chimiothérapies orales.....</b>	<b>79</b>
2.5.1.	Capécitabine : Xéloda® .....	80
2.5.2.	Vinorelbine : Navelbine® .....	80
2.5.3.	Protocoles de chimiothérapies orales .....	81
<b>3.</b>	<b>La radiothérapie .....</b>	<b>81</b>
<b>3.1.</b>	<b>Principe de fonctionnement .....</b>	<b>81</b>
<b>3.2.</b>	<b>Repérages anatomiques.....</b>	<b>82</b>
<b>3.3.</b>	<b>Posologie et rythme des séances.....</b>	<b>82</b>
<b>3.4.</b>	<b>Positionnement de la patiente .....</b>	<b>82</b>
3.4.1.	Décubitus dorsal .....	83
3.4.2.	Décubitus latéral isocentrique .....	83
<b>3.5.</b>	<b>Irradiations des différentes zones .....</b>	<b>83</b>
3.5.1.	Irradiation au niveau du lit tumoral .....	83
3.5.2.	Irradiation des aires ganglionnaires .....	83

3.5.3.	Irradiation de la chaîne mammaire interne .....	84
3.5.4.	Irradiation des ganglions axillaires .....	84
3.5.5.	Irradiation des ganglions sus-claviculaires .....	84
<b>3.6.</b>	<b>Radiothérapie pariétale après mastectomie .....</b>	<b>84</b>
<b>3.7.</b>	<b>Effets indésirables .....</b>	<b>85</b>
<b>3.8.</b>	<b>Contre-indications .....</b>	<b>85</b>
<b>4.</b>	<b>Hormonothérapie .....</b>	<b>85</b>
<b>4.1.</b>	<b>Les anti-oestrogènes .....</b>	<b>86</b>
4.1.1.	Tamoxifène .....	87
4.1.2.	Torémifène .....	88
4.1.3.	Fluvestrant .....	89
<b>4.2.</b>	<b>Les inhibiteurs de l'aromatase .....</b>	<b>90</b>
4.2.1.	Létrozole .....	90
4.2.2.	Anastrozole .....	91
4.2.3.	Exemestane .....	91
<b>4.3.</b>	<b>Les analogues de la LH-RH .....</b>	<b>92</b>
4.3.1.	Goséréline .....	93
4.3.2.	Leuproréline .....	93
<b>5.</b>	<b>Thérapies ciblées .....</b>	<b>94</b>
<b>5.1.</b>	<b>Inhibiteurs HER2 .....</b>	<b>95</b>
5.1.1.	Trastuzumab .....	95
5.1.2.	Lapatinib .....	96
<b>5.2.</b>	<b>Les anti-angiogéniques .....</b>	<b>97</b>
<b>PARTIE III - PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES ET ROLE DU PHARMACIEN .....</b>		<b>99</b>
<b>1.</b>	<b>Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de cancer .....</b>	<b>99</b>
<b>1.1.</b>	<b>Loi HPST .....</b>	<b>99</b>
<b>1.3.</b>	<b>Les soins de support .....</b>	<b>100</b>
<b>1.4.</b>	<b>Rôles du pharmacien d'officine .....</b>	<b>100</b>
1.4.1.	Organisation et coordination .....	101
1.4.2.	Bien être et confort du malade .....	101
1.4.3.	Traitement .....	101
1.4.4.	Ecoute et relationnel .....	102
1.4.5.	Conseils du pharmacien .....	103
<b>1.5.</b>	<b>Rôle du pharmacien hospitalier .....</b>	<b>103</b>
<b>2.</b>	<b>Effets indésirables de la chirurgie du sein .....</b>	<b>104</b>
<b>2.1.</b>	<b>Prise en charge des cicatrices .....</b>	<b>105</b>
<b>2.2.</b>	<b>Prise en charge de la douleur .....</b>	<b>105</b>
<b>2.3.</b>	<b>Prise en charge du lymphœdème .....</b>	<b>106</b>
2.3.1.	Kinésithérapie .....	106
2.3.2.	Bandages compressifs .....	107
2.3.3.	Manchons de compression .....	107
<b>2.4.</b>	<b>Prothèses mammaires .....</b>	<b>109</b>

2.4.1.	Les différents types de prothèse externes .....	110
2.4.1.1.	<i>Les prothèses temporaires</i> .....	110
2.4.1.2.	<i>Les prothèses partielles</i> .....	110
2.4.1.3.	<i>Les prothèses permanentes</i> .....	110
2.4.1.4.	<i>Les complexes aréolo-mammelonnaires</i> .....	111
2.4.1.5.	<i>La lingerie</i> .....	111
2.4.2.	Remboursement .....	112
2.4.3.	Entretien des prothèses mammaires.....	112
<b>3.</b>	<b>Prise en charge des effets indésirables dus à la chimiothérapie .....</b>	<b>114</b>
<b>3.1.</b>	<b>Toxicité hématologique .....</b>	<b>114</b>
3.1.1.	Neutropénie .....	114
3.1.2.	Thrombopénie.....	116
3.1.3.	Anémie.....	116
3.1.4.	Conseils du pharmacien.....	117
<b>3.2.</b>	<b>Toxicité digestive .....</b>	<b>118</b>
3.2.1.	Aphtes et mucites .....	118
3.2.2.	Nausées et vomissements .....	120
3.2.2.1.	<i>Prise en charge des nausées et vomissements</i> .....	121
3.2.2.1.1.	<i>Aprépitant : Emend®</i> .....	121
3.2.2.1.2.	<i>Les sétrons</i> .....	122
3.2.2.1.3.	<i>La dexaméthasone</i> .....	122
3.2.2.1.4.	<i>Autres traitements</i> .....	122
3.2.2.2.	<i>Conseils du pharmacien</i> .....	122
3.2.3.	Constipation, diarrhée .....	123
3.2.3.1.	<i>Diarrhée</i> .....	123
3.2.3.2.	<i>Constipation</i> .....	125
3.2.4.	Dénutrition.....	126
<b>3.3.</b>	<b>Toxicité cutanée .....</b>	<b>127</b>
3.3.2.	Toxicité sur les phanères .....	127
3.3.2.1.	<i>Alopécie</i> .....	127
3.3.2.2.	<i>Onychodystrophie</i> .....	129
3.3.3.	Syndrome main-pied .....	130
3.3.4.	Autres toxicités cutanées .....	130
<b>3.4.</b>	<b>Toxicité cardiaque.....</b>	<b>131</b>
3.4.1.	Toxicité des anthracyclines .....	131
3.4.1.1.	<i>Toxicité aiguë</i> .....	131
3.4.1.2.	<i>Toxicité chronique</i> .....	131
3.4.1.3.	<i>Prévention</i> .....	132
3.4.2.	Toxicité du trastuzumab .....	133
<b>4.</b>	<b>Prise en charge des effets indésirables dus à la radiothérapie .....</b>	<b>133</b>
<b>4.1.</b>	<b>Traitement.....</b>	<b>134</b>
<b>4.2.</b>	<b>Conseils du pharmacien.....</b>	<b>134</b>
<b>5.</b>	<b>Effets indésirables dus à l'hormonothérapie.....</b>	<b>135</b>
<b>5.1.</b>	<b>Les anti-œstrogènes (tamoxifène).....</b>	<b>136</b>

<b>5.2. Les inhibiteurs de l'aromatase.....</b>	<b>137</b>
<b>6. Prise en charge d'effets généraux et conseils pharmaceutique .....</b>	<b>137</b>
<b>6.1. Prise en charge de l'asthénie.....</b>	<b>137</b>
6.1.1. Facteurs favorisant l'asthénie .....	137
6.1.2. Evaluation de l'asthénie .....	138
6.1.3. Traitement.....	138
6.1.4. Prévention de la fatigue .....	138
<b>6.2. Prise en charge des douleur .....</b>	<b>139</b>
6.2.1. Généralités sur la douleur .....	139
6.2.1.1. <i>Etiologies de la douleur</i> .....	139
6.2.1.2. <i>Bilan initial</i> .....	139
6.2.1.3. <i>Evaluation de la douleur</i> .....	140
6.2.2. Prise en charge de la douleur .....	141
6.2.2.1. <i>Antalgiques</i> .....	142
6.2.2.2. <i>Médicaments adjuvants ou co-antalgiques</i> .....	145
<b>6.3. Règles hygiéno-diététiques.....</b>	<b>146</b>
<b>6.4. Activité physique et programme Activ' .....</b>	<b>147</b>
6.4.1. Activité physique .....	147
6.4.2. Programme Activ'.....	148
<b>6.5. Homéopathie et prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie .....</b>	<b>149</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>152</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>153</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>184</b>
<b>SITES INTERNETS CONSULTES.....</b>	<b>193</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>197</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>3C</b>	Centre de Coordination en Cancérologie
<b>5-FU</b>	5-FluoroUracile
<b>AC</b>	Adriamycine® - Cyclophosphamide
<b>ACR</b>	American College of Radiology
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo Nucléique
<b>AES</b>	Auto Examen des Seins
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>ALD</b>	Affection Longue Durée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARN</b>	Acide Ribo Nucléique
<b>AVK</b>	Anti Vitamine K
<b>AVML</b>	Association Vivre Mieux le Lymphoedème
<b>BI-RADS</b>	Breast Imaging Reporting And Data System
<b>BrCA</b>	Breast Cancer
<b>CCI</b>	Carcinome Canalaire Infiltrant
<b>CCIS</b>	Carcinome Canalaire In Situ
<b>CI</b>	Carcinome Infiltrant
<b>CLI</b>	Carcinome Lobulaire Infiltrant
<b>CLIS</b>	Carcinome Lobulaire In Situ
<b>CIS</b>	Carcinome In Situ
<b>CMI</b>	Chaîne Mammaire Interne
<b>CRMV</b>	Centre Régional de MatérioVigilance
<b>CRPV</b>	Centre Régional de PharmacoVigilance
<b>CYP</b>	Cytochrome
<b>DCC</b>	Dossier Communiquant de Cancérologie
<b>DD</b>	Décubitus Dorsal
<b>DLM</b>	Drainage Lymphatique Manuel
<b>DMP</b>	Dossier Médical Personnel
<b>DN4</b>	Douleurs Neuropathiques en 4 questions
<b>DP</b>	Dossier Pharmaceutique
<b>EC</b>	Epirubicine Cyclophosphamide
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor
<b>EI</b>	Effets Indésirables
<b>EN</b>	Echelle Numérique
<b>EPO</b>	ErythrPOïétine
<b>ERI</b>	Espace de Rencontres et d'Informations
<b>ETP</b>	Education Thérapeutique du Patient
<b>EVA</b>	Echelle Visuelle Anatomique
<b>EVS</b>	Echelle Verbale Simple
<b>FAC</b>	5-Fluorouracile – Adriblastine - Cyclophosphamide

<b>FEC</b>	5-Fluorouracile – Epirubicine - Cyclophosphamide
<b>FEVG</b>	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
<b>FGF</b>	Fibroblast Growth Factor
<b>FISH</b>	Fluorescence In Situ Hybridization
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone
<b>GS</b>	Ganglion Sentinelle
<b>HAD</b>	Hospitalisation A Domicile
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HPST</b>	Hôpital-Patient-Santé-Territoire
<b>HSV</b>	Herpes Simplex Virus
<b>HTA</b>	Hyper Tension Artérielle
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
<b>IHC</b>	ImmunoHistoChimique
<b>IM</b>	Intra-Musculaire
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>InVS</b>	Institut de Veille Sanitaire
<b>IP</b>	Indice de Protection
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IRS</b>	Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine
<b>IRSNA</b>	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline
<b>ISAP</b>	International Association for the Study of Pain
<b>IV</b>	Intra-Veineuse
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone
<b>LH-RH</b>	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAM</b>	Plaque Aréolo-Mammellaire
<b>PDGF</b>	Platelet Derived Growth Factor
<b>PNNS</b>	Programme National Nutrition Santé
<b>Pq</b>	Plaquette
<b>QDSA</b>	Questionnaire Douleur de Saint-Antoine
<b>RE</b>	Récepteur aux oestrogènes
<b>RMI</b>	Reconstruction Mammaire Immédiate
<b>RMS</b>	Reconstruction Mammaire Secondaire
<b>RP</b>	Récepteur à la progestérone
<b>RR</b>	Risque Relatif
<b>RT-PCR</b>	Real Time – Polymerase Chain Reaction
<b>SBR</b>	Scarff – Bloom – Richardson
<b>SC</b>	Sous-Cutanée
<b>SEMEH</b>	Soins Esthétiques et Mieux-Etre à l'Hôpital
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>TAC</b>	Taxotère® - Adriamycine® - Cyclophosphamide
<b>TC</b>	Taxotère® - Cyclophosphamide
<b>THS</b>	Traitement Hormonal Substitutif
<b>TNM</b>	Tumor-Nodes-Metastasis
<b>TNS</b>	Type Non Spécifique

<b>UICC</b>	Union Internationale Contre le Cancer
<b>UV</b>	UltraViolet
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VEGFR</b>	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
<b>VO</b>	Voie Orale

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I</b> - Classification TNM .....	40
<b>Tableau II</b> - Classification par stade UICC .....	41
<b>Tableau III</b> - Classification histologique des tumeurs malignes selon l'OMS .....	42
<b>Tableau IV</b> - Classification moléculaire des cancers du sein .....	44
<b>Tableau V</b> - Facteurs de risque de cancer du sein.....	45
<b>Tableau VI</b> - Risque relatif de cancer du sein en fonction de l'âge et de l'activité physique .....	49
<b>Tableau VII</b> - Survie relative au cancer du sein à 5 et 10 ans selon le stade TNM ..	62
<b>Tableau VIII</b> - Les principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein .....	74
<b>Tableau IX</b> - Classification des toxicités selon l'OMS .....	113
<b>Tableau X</b> - Les 4 grades OMS de la leuconéutropénie .....	114
<b>Tableau XI</b> - Les 4 grades OMS de l'anémie .....	116
<b>Tableau XII</b> - Pouvoir émétisant des médicaments anti-tumoraux utilisés dans le traitement du cancer du sein .....	120
<b>Tableau XIII</b> - Les 4 grades OMS des nausées-vomissements .....	120
<b>Tableau XIV</b> - Les 4 grades OMS de la diarrhée et leurs fréquences .....	124
<b>Tableau XV</b> - Classification des toxicités de la radiothérapie selon l'OMS.....	133
<b>Tableau XVI</b> - Effets secondaires des traitements hormonaux du cancer du sein .	135
<b>Tableau XVII</b> - Classification des antalgiques selon l'OMS.....	141
<b>Tableau XVIII</b> - Recommandations alimentaires journalières.....	146
<b>Tableau XIX</b> - Risque relatif de récurrence de cancer du sein en fonction de l'apport en fruits et légumes (FL) et de l'activité physique (AP).....	148
<b>Tableau XX</b> - Conseils homéopathiques et cancérologie.....	150

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> - Anatomie structurale du sein .....	30
<b>Figure 2</b> - Drainage du sein .....	33
<b>Figure 3</b> - Etapes de la cancérogénèse .....	34
<b>Figure 4</b> - Invasion et dissémination tumorales.....	36
<b>Figure 5</b> - Carcinomes mammaires in situ et infiltrants .....	43
<b>Figure 6</b> - Incidence et mortalité par âge en 2005, InVS.....	46
<b>Figure 7</b> - Incidence et mortalité du cancer du sein (1980-2010).....	53
<b>Figure 8</b> - Dépistage organisé du cancer du sein .....	55
<b>Figure 9</b> - Evolution du taux de participation au dépistage du cancer du sein .....	56
<b>Figure 10</b> - Prise en charge du cancer du sein métastatique.....	63
<b>Figure 11</b> - Dessin de la cicatrice de mastectomie classique.....	65
<b>Figure 12</b> - Les différents types d'incision des mastectomies conservatrices .....	65
<b>Figure 13</b> - Incisions préconisées dans la chirurgie conservatrice du sein .....	67
<b>Figure 14</b> - Nomogramme MSKCC.....	70
<b>Figure 15</b> - Schéma d'une chambre implantable.....	74
<b>Figure 16</b> - Cible d'action des principaux anticancéreux sur le cycle cellulaire .....	74
<b>Figure 17</b> - Cibles d'action des médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein .....	86

## **LISTE DES ANNEXES**

<b>Annexe 1</b> - Bon de prise en charge du dépistage organisé .....	153
<b>Annexe 2</b> - Classification ACR des images mammographiques .....	155
<b>Annexe 3</b> - Technique de réalisation de l'auto-examen des seins .....	157
<b>Annexe 4</b> - Qu'est-ce que la chimiothérapie ? .....	158
<b>Annexe 5</b> - Programme souplesse et prévention suite à un curage axillaire.....	160
<b>Annexe 6</b> - Feuille de prise de mesure pour un manchon.....	162
<b>Annexe 7</b> - Conseils pratiques pour l'enfilage et l'entretien d'un manchon .....	164
<b>Annexe 8</b> - Etude de la gamme Amoena .....	165
<b>Annexe 9</b> - Guide d'éducation aux effets secondaires de la chimiothérapie .....	168
<b>Annexe 10</b> - Délai d'apparition des effets indésirables de la chimiothérapie .....	170
<b>Annexe 11</b> - Conseils pratiques en cas de fièvre .....	171
<b>Annexe 12</b> - Gamme Evolife .....	173
<b>Annexe 13</b> - Nausées et vomissements chimio-induits.....	175
<b>Annexe 14</b> - Traitement par chimiothérapie : les conseils alimentaires .....	178
<b>Annexe 15</b> - Précautions d'hygiène locale en cas de radiothérapie.....	181
<b>Annexe 16</b> - Questionnaire de Saint-Antoine (QDSA) .....	182
<b>Annexe 17</b> - Questionnaire DN4 .....	183

## INTRODUCTION

Avec plus de 50000 nouveaux cas par an en France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme. Malgré l'amélioration du pronostic et la diminution de la mortalité ces dernières années, le cancer du sein est à l'origine d'environ 10000 décès chaque année, constituant ainsi la première cause de décès par cancer en France.

Sachant qu'une femme sur neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie, ce cancer représente un véritable problème de société. Améliorer la précocité du diagnostic et de la prise en charge est un objectif essentiel à viser.

La connaissance des facteurs de risque de ce cancer doit permettre une meilleure prise de conscience de la part des femmes et les inciter à se faire dépister. Une fois diagnostiqué, les possibilités thérapeutiques pour cette pathologie sont nombreuses : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie. Si la prise en charge du cancer du sein est avant tout hospitalière, le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patientes est sans doute trop peu connu, voire sous-estimé.

En effet, au-delà de son rôle dans la délivrance des médicaments en tant que spécialiste du médicament, le pharmacien est l'interlocuteur idéal des patientes, du fait de sa proximité et de sa disponibilité. Il se doit alors d'avoir un rôle d'écoute, d'accompagnement et de conseil auprès de la patiente et ce, depuis le diagnostic jusqu'à la rémission ou la guérison.

Après l'exposé de données générales actualisées sur le cancer du sein, notamment concernant son diagnostic, les stratégies thérapeutiques ou les thérapies adjuvantes, les différents rôles du pharmacien d'officine seront exposés dans ce travail.

## **PARTIE I – GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN**

### **1. Glande mammaire et développement des cellules cancéreuses [1-4,113]**

#### **1.1. Le sein, la glande mammaire**

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum. Ils s'étalent entre la 3<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> côte, en avant du muscle pectoral, les mamelons se situant au niveau de la 9<sup>ème</sup> vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de leur propre poids, les seins tombent légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. Les seins font en moyenne 12 cm de hauteur et de largeur, les mamelons sont distants d'environ 20 cm. Ils sont très souvent asymétriques, de consistance irrégulière, de forme semi-sphérique pour les femmes européennes et asiatiques et coniques pour les femmes africaines. Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme, la grossesse et la lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante, voire 900 g dans certains cas.

Le sein est divisé en quatre quadrants (supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne). Cette division en quadrants a un rôle de repérage. A la jonction de ces quatre quadrants, on retrouve l'aréole (zone circulaire pigmentée) avec, en son centre, le mamelon (cône érectile formant la pointe du sein). Les seins sont constitués des glandes mammaires, de tissu conjonctif et de la peau.

La glande mammaire se développe à la puberté et évolue tout au long de la vie de la femme sous l'influence des hormones sexuelles, de facteurs de croissance et de différenciation, la rendant sensible aux processus de cancérisation.

En fin de période fœtale, le sein est représenté par un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores et reste à ce stade jusqu'à la puberté. A la puberté, des modifications morphologiques sont observées :

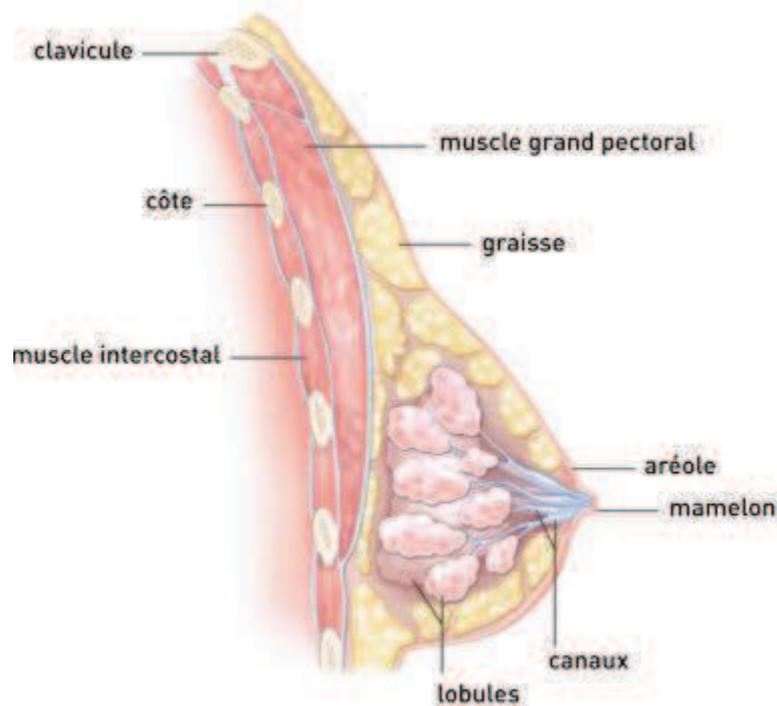
- augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique ;
- saillie du mamelon, élargissement et pigmentation rosée de l'aréole.

La sécrétion d'œstrogènes liée au premier cycle ovulatoire stimule la croissance et la multiplication des canaux. Le tissu glandulaire, les lobules et les alvéoles se développent quant à eux sous l'action de la progestérone.

En période de gestation, le sein augmente de volume, le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente avec un aspect grenu.

A la ménopause, la glande mammaire s'atrophie mais, du fait de l'augmentation des tissus graisseux, son volume n'est pas modifié.

### 1.1.1. Anatomie (Figure 1)



**Figure 1 - Anatomie structurale du sein [114]**

#### 1.1.1.1. La plaque aréolo-mamelonnaire et la peau

La plaque aréolo-mamelonnaire est une unité constituée de l'aréole et du mamelon. Le mamelon est cylindrique et pigmenté, constitué d'un tissu cutané fibro-élastique. A sa surface, on retrouve des orifices d'abouchement des canaux galactophores disposés de façon circonférentielle. Le mamelon peut être de différentes formes : plat ou court, invaginé mais érectile lors de la contraction du muscle aréolaire, ombiliqué non érectile. Il est de largeur et de volume variables.

L'aréole est un disque cutané de 15 à 30 mm de diamètre, plus ou moins pigmenté. Elle a une surface irrégulière où l'on observe des petites saillies : les tubercules de Morgagni. Lors de la grossesse, ces glandes sébacées sont plus volumineuses et plus nombreuses, on parle alors de tubercules de Montgomery.

La peau adhère à la glande mammaire par les ligaments de Cooper. Elle est séparée de la glande par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction des fibres musculaires du mamelon sous l'influence du froid, de stimulations sexuelles ou de la succion, réduit la surface aréolaire et projette le mamelon en avant, on parle de thélotisme.

#### 1.1.1.2. La glande mammaire

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable et de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est

composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles. L'unité de base est l'alvéole, aussi appelée acinus. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire (canal de troisième ordre). Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule, drainé par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire, drainé par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon. La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles :

- les œstrogènes qui permettent le développement du sein à la puberté, stimulent les canaux en deuxième partie de cycle et jouent un rôle tout au long de la grossesse (augmentation du volume sanguin nécessaire à l'alimentation du bébé, assouplissement des tissus...) ;
- la progestérone qui intervient dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel (densification et développement de la vascularisation de la muqueuse utérine).

#### 1.1.1.3. Le tissu adipeux et conjonctif

Le tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins. Chez les femmes qui n'allaitent pas, le sein est composé principalement de graisse, alors que chez la femme qui allaite, le tissu glandulaire est plus important.

Une couche de tissu conjonctif (espace rétromammaire) sépare la poitrine du fascia profond et permet un certain degré de mouvement des structures sous-jacentes. Au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, on retrouve des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la glande à la peau. Ces ligaments ont un rôle de maintien des seins, tout comme les sillons sous-mammaires.

L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le muscle grand pectoral.

*Remarque : chez l'homme, le sein est rudimentaire et formé simplement de petits canaux composés de cordons cellulaires qui ne s'étendent pas hors de l'aréole.*

#### 1.1.2. Vascularisation des seins

Le sein est richement vascularisé et drainé par un réseau lymphatique permettant la diffusion sanguine ou lymphatique des cellules cancéreuses dans l'organisme.

La glande mammaire est irriguée par 3 réseaux artériels :

- un réseau latéral issu de l'artère axillaire pour les quadrants latéraux ;
- un réseau médial issu de l'artère thoracique interne pour les quadrants internes ;
- un réseau profond, plus accessoire, issu des artères intercostales provenant de l'artère axillaire.

Le réseau veineux assure un drainage :

- médial vers les veines thoraciques internes qui communiquent directement avec les capillaires pulmonaires et constitue ainsi une voie métastatique vers les poumons ;
- latéral vers la veine axillaire ;
- postérieur vers les veines intercostales rejoignant la veine cave supérieure, constituant une voie de métastases pulmonaires ou osseuses.

Le réseau veineux superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible. Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes et s'anastomose au réseau superficiel.

### 1.1.3. Drainage lymphatique (Figure 2)

Le réseau lymphatique mammaire est très développé et possède de très riches anastomoses avec les réseaux voisins.

Le drainage lymphatique du sein est assuré par deux réseaux :

- le plexus superficiel ou dermique ;
- le plexus profond ou sous dermique.

Des collecteurs drainent ensuite la lymphe. Parmi eux, les collecteurs principaux qui se dirigent vers les ganglions axillaires et les collecteurs accessoires qui se dirigent vers la voie sus claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

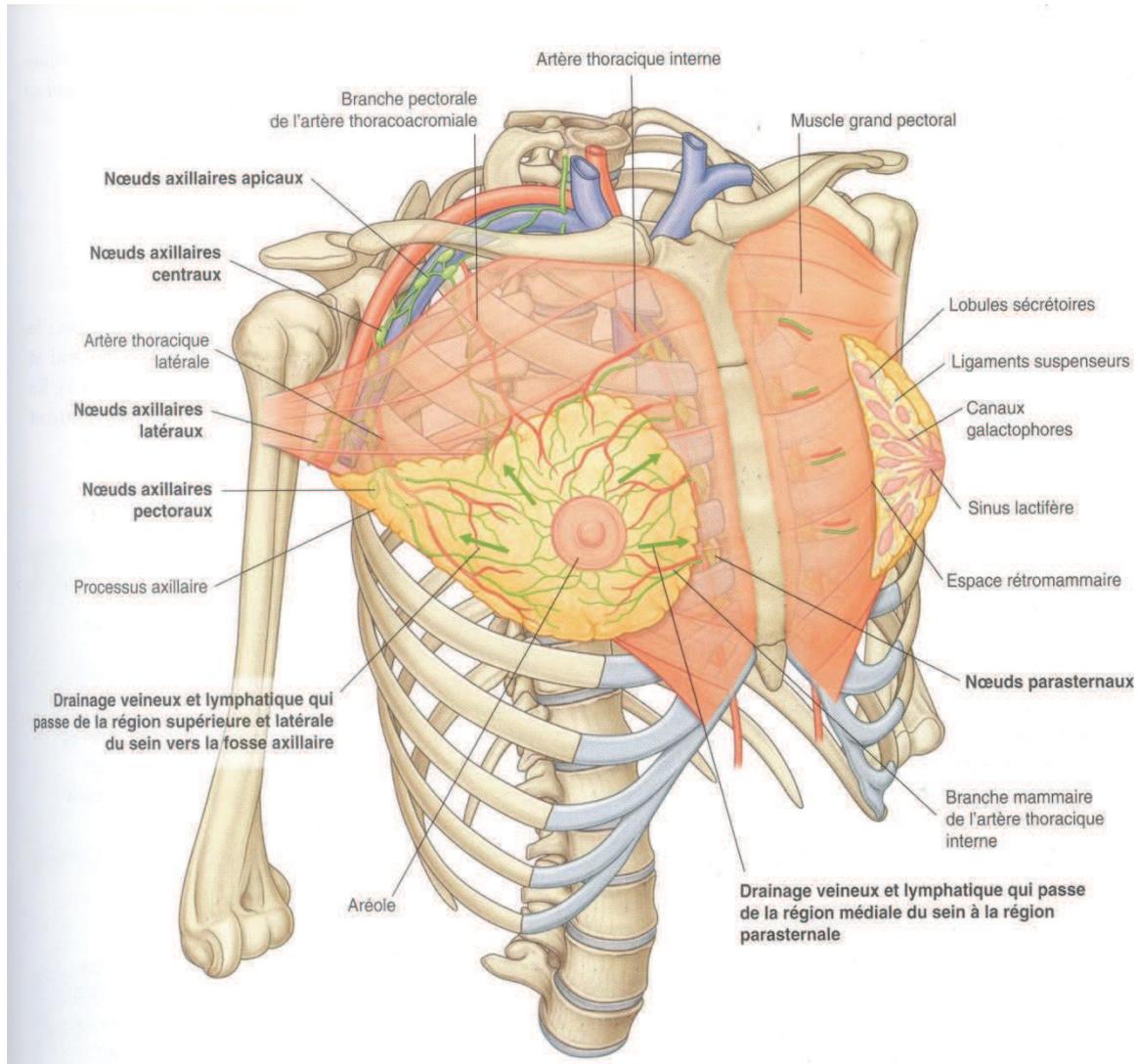
Le drainage du sein se fait à 75 % par les vaisseaux lymphatiques latéraux et supérieurs vers le groupe ganglionnaire axillaire :

- la voie thoracique latérale aboutissant aux nœuds pectoraux ou paramammaires ;
- la voie subscapulaire rejoignant les nœuds subscapulaires ou latéraux ;
- la voie centrale rejoignant les nœuds centraux ;
- la voie rétropectorale aboutissant aux nœuds apicaux ou interpectoraux.

Le reste du drainage se fait principalement vers les nœuds parasternaux situés profondément dans la paroi thoracique antérieure via l'artère thoracique interne.

Les nœuds axillaires se drainent dans les troncs subclaviers, les nœuds parasternaux dans les troncs bronchomédiastinaux et les nœuds intercostaux dans le conduit thoracique ou dans les troncs médiastinaux.

Les nœuds lymphatiques axillaires représentent l'adénopathie essentielle du cancer du sein (la première palpée), on la retrouve chez 95% des patientes. Les nœuds parasternaux situés le long de l'artère thoracique interne drainent les quadrants internes du sein. Dans 30% des cancers du sein centraux et 15% des cancers latéraux, on retrouve un envahissement de ces ganglions parasternaux.



**Figure 2 - Drainage du sein [4]**

#### 1.1.4. Innervation du sein

L'innervation du sein est réalisée par des rameaux cutanés antérieurs et latéraux issus des 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> nerfs intercostaux. L'aréole est innervée par la 4<sup>ème</sup> branche intercostale. L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

#### 1.2. **Cancérogénèse [2-115-116]**

Le cancer est une maladie génétique résultant d'altérations de l'ADN dans les cellules somatiques.

L'apparition d'un cancer est étroitement liée à la prolifération cellulaire, elle n'a lieu que chez les eucaryotes multicellulaires à tissus « renouvelables ». Le cancer est le résultat d'une évolution cellulaire clonale, toutes les cellules cancéreuses provenant de la même cellule transformée ou maligne.

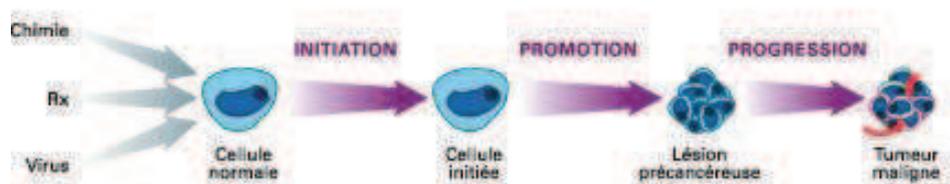
La cancérogénèse est l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en une cellule cancéreuse. Elle comprend plusieurs étapes.

### 1.2.1. Les étapes de la cancérogénèse

La formation d'une tumeur maligne met en jeu un ensemble d'événements qui aboutissent à une prolifération incontrôlée des cellules.

La cancérogénèse (**Figure 3**) comprend trois grandes étapes :

- initiation ;
- promotion ;
- progression.



**Figure 3 - Etapes de la cancérogénèse [117]**

Les tumeurs apparaissent lorsqu'environ six gènes participant au contrôle de la croissance cellulaire ont muté. Cependant, les systèmes de défenses de l'organisme doivent normalement empêcher le cancer de se développer.

#### 1.2.1.1. Initiation

Il s'agit de la première phase. Elle ne concerne qu'une seule cellule qui va devenir immortelle. On suppose que cette phase n'est due qu'à un seul facteur (chimique, physique, ou génétique) et que ce phénomène ne survient qu'une seule fois.

#### 1.2.1.2. Promotion

Au cours de la deuxième phase, la cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer un cancer. Ces étapes peuvent être réversibles et sont modulées par de nombreux facteurs immunitaires et hormonaux. Cette étape aboutit à la formation d'une lésion précancéreuse, on parle de cancer in situ.

#### 1.2.1.3. Progression

Pendant cette phase, les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones de plus en plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant, par exemple, de métastaser.

Lors de la phase de progression, plusieurs mécanismes peuvent être observés :

- l'angiogénèse ;
- les invasions et disséminations tumorales : invasion des tissus avoisinants puis prolifération des cellules tumorales dans un site secondaire (métastases).

#### 1.2.1.3.1. Angiogénèse [118]

Une tumeur solide ne peut pas excéder 1 à 2 mm<sup>3</sup> sans néovascularisation. Une tumeur, tout comme les tissus sains, nécessite de l'oxygène et des nutriments pour sa croissance. Pour cela, elle induit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux présents dans le tissu sain avoisinant. Une fois formés, ces vaisseaux facilitent non seulement la croissance de la tumeur, mais aussi la dissémination de cellules cancéreuses vers d'autres organes distants (métastases). Ceci se fait grâce à l'intervention de facteurs de croissance angiogéniques, sécrétés par les cellules tumorales.

Les tumeurs sont caractérisées par un déséquilibre de la balance facteurs angiogéniques (VEGF, FGF, PDGF, EGF...) et facteurs anti-angiogéniques qui, eux, sont faiblement présents au sein des tumeurs.

La connaissance des mécanismes moléculaires de l'angiogénèse a permis la conception de thérapeutiques anti-angiogéniques.

#### 1.2.1.3.2. Invasions et disséminations tumorales

La cellule cancéreuse a la capacité d'envahir les tissus avoisinants et de proliférer dans des sites secondaires. Le processus métastatique (**Figure 4**) se fait en 3 grandes étapes :

- détachement et invasion ;
- passage dans la circulation ;
- survie et multiplication dans un site étranger.

La première invasion se fait partiellement dans les ganglions drainant le territoire lymphatique de la tumeur. C'est l'envahissement locorégional. Dans le cancer du sein par exemple, l'envahissement des ganglions axillaires est très fréquent. C'est pour cela que le curage ganglionnaire du creux axillaire est associé à l'exérèse de la tumeur. Ensuite survient l'étape de dissémination. Au cours de sa croissance, la tumeur continue d'acquies les possibilités de métastaser. Les cellules cancéreuses peuvent migrer, survivre dans la circulation générale, s'implanter dans un organe à distance et proliférer pour donner une nouvelle tumeur. Ces capacités sont permises par des mutations successives et sont donc plus fréquentes dans les plus grosses tumeurs. Lorsqu'une tumeur a acquis la capacité de métastaser, le seul traitement curateur est général, c'est à dire par chimiothérapie.

Les localisations préférentielles des métastases du cancer du sein sont pulmonaires, hépatiques et osseuses. La dissémination métastatique est la principale cause de décès des cancers du sein. Il est donc essentiel d'accentuer la recherche sur le contrôle de la dissémination.

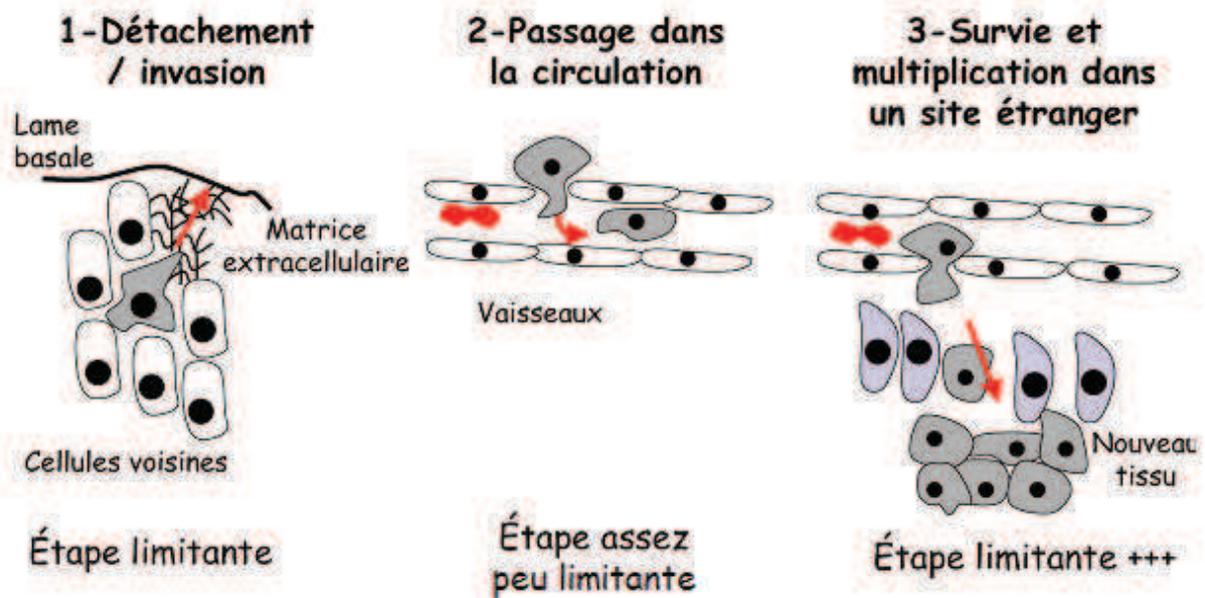


Figure 4 - Invasion et dissémination tumorales [115]

### 1.2.2. Les facteurs de la cancérogénèse

Pour acquérir un phénotype cancéreux, la cellule doit accumuler plusieurs altérations de l'ADN. Au cours de la vie d'une cellule, ces altérations surviennent en permanence. Elles peuvent être de plusieurs origines :

- mutation, délétion de bases sur les brins d'ADN ;
- méthylation de la séquence d'ADN ;
- erreur de réplication de l'ADN ;
- agressions endogènes ;
- altérations spontanées ;
- agressions exogènes par les carcinogènes : environnement, rayons X, UV, agents chimiques (hydrocarbures, agents alkylants), virus, parasites... Ce sont les tissus en prolifération ou les cellules en cycle qui sont le plus sensibles aux carcinogènes. Les co-carcinogènes vont favoriser l'expression d'une lésion induite par un carcinogène. Les plus connus sont l'alcool, le stress ou les déséquilibres hormonaux. En effet, les œstrogènes sont les principaux agents promoteurs du cancer du sein.

Sur une cellule saine, les altérations de l'ADN sont détectées et réparées. Lors d'accumulation de lésions de l'ADN, le cycle cellulaire peut s'arrêter et la cellule mourir par apoptose. Aucun phénomène de détection ou de réparation de l'ADN n'existe pour les cellules tumorales, ce qui entraîne un dysfonctionnement des systèmes de surveillance et de réparation du génome. Ceci entraîne une instabilité génomique de la cellule. Cette instabilité pourrait être due à plusieurs facteurs comme l'environnement (mode de vie, exposition professionnelle, agents infectieux...), des facteurs génétiques (predisposition héréditaire aux cancers,

polymorphisme génétique), vieillissement, système de détoxification (carcinogènes), système immunitaire.

### 1.2.3. Les gènes impliqués dans la cancérogénèse

Deux groupes de gènes sont impliqués dans la progression tumorale : les oncogènes qui sont des régulateurs positifs et les gènes suppresseurs de tumeurs. Le proto-oncogène (équivalent cellulaire normal de l'oncogène) va subir une mutation au niveau d'un seul allèle et va alors être transformé en oncogène superactif par gain de fonction. Parmi ces proto-oncogènes, on retrouve le gène HER2, gène RET muté.

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des verrous protecteurs contre la transformation tumorale de la cellule. Ils perdent leur fonction inhibitrice de prolifération lorsque les deux allèles du gène sont altérés. La progression tumorale se fait uniquement lorsqu'il y a une perte de fonctionnalité totale du gène. On retrouve deux grands types de gènes suppresseurs de tumeurs :

- les « caretakers » ou gènes mutateurs : gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome cellulaire (surveillance, réparation). (gènes BRCA1 et 2 impliqués dans le cancer du sein) ;
- les « gatekeepers » : gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaires. (gène pRb, p53).

L'altération de ces gènes (activation des oncogènes et inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs) provient essentiellement des mécanismes suivants :

- génétiques : délétions, amplifications géniques, recombinaisons chromosomiques ;
- épi-génétiques : troubles de méthylation de l'ADN principalement :
  - troubles de la méthylation de certaines régions du génome aboutissant à une instabilité génétique ;
  - hypo- ou hyper-méthylation de gènes entraînant une modification de l'expression de gènes.

### 1.2.4. Propriétés des cellules tumorales

Les cellules tumorales possèdent des caractéristiques qui leur sont propres et les distinguent des cellules saines :

- indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération ;
- insensibilité aux signaux anti-prolifératifs ;
- résistance à l'apoptose ;
- prolifération illimitée (perte de la sénescence) ;
- capacité d'angiogenèse ;
- capacité d'invasion et de diffusion métastatique.

### **1.3. Marqueurs tumoraux**

#### **1.3.1. Récepteurs hormonaux [119]**

Au niveau physiologique, les œstrogènes se lient spécifiquement aux récepteurs aux œstrogènes (RE) puis ceux-ci se dimérisent et activent la promotion de plusieurs gènes qui induisent la prolifération cellulaire et confèrent à la cellule une résistance à l'apoptose. De même, il existe aussi les récepteurs à la progestérone (RP).

La recherche du statut des récepteurs hormonaux est faite par immunohistochimie sur des prélèvements cytologiques ou sur des échantillons tissulaires congelés ou fixés et inclus dans de la paraffine. Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. On parle de récepteur positif lorsqu'au moins 10% des cellules tumorales sont marquées pour les RE ou les RP.

L'expression du RE ou du RP est associée à un bon pronostic dans les deux premières années qui suivent le diagnostic de cancer mais s'atténue avec le temps. Ces facteurs sont essentiellement prédictifs de la réponse à l'hormonothérapie.

#### **1.3.2. Statut HER 2 [5-7]**

Certains cancers sont dits HER2 +. Ils sont caractérisés par une surexpression de la protéine HER2, par multiplication du nombre de copies du gène HER2.

Le statut HER2 est déterminé par immunohistochimie qui permet d'évaluer l'expression des antigènes (récepteur HER2) grâce à des anticorps spécifiques marqués. Les résultats s'échelonnent de 0+ à 3+. Les scores de 0+ et 1+ correspondent à un statut HER2- pour lequel on ne retrouve pas de surexpression de la protéine HER2. Le score 3+ indique un statut HER2+ avec surexpression de HER2. Lors d'un score 2+, l'anatomopathologiste ne peut pas conclure sur un statut HER2+ ou HER2- et dans ce cas un FISH (méthode d'hybridation par fluorescence) devra être réalisé pour détecter ou non l'amplification du gène.

#### **1.3.3. Marqueur Ca 15.3 [8]**

Le dosage du marqueur Ca 15.3 se fait sur le sang par fluorescence à l'aide de deux anticorps monoclonaux (Ac 115D8 et Ac DF3). Il est surtout utile dans le diagnostic et le suivi de traitement de métastases du cancer du sein notamment osseuses et hépatiques. C'est un marqueur peu spécifique qui s'élève lors de cancers digestifs et dans diverses affections hépatiques non cancéreuses comme les cirrhoses et les hépatites. Il n'est donc pas utilisable pour le dépistage ou le diagnostic de la tumeur primitive.

La valeur seuil habituelle est d'environ 25UI/ml.

## 1.4. Classifications des différents types de cancer du sein

### 1.4.1. Classification TNM [2, 120]

Les tumeurs mammaires sont classées selon la classification TNM (**Tableau I**) qui différencie les différents stades et formes de cancer du sein. Elle repose sur différents critères tels que la taille, la localisation et l'éventuelle extension de la tumeur. Il s'agit d'une classification internationale comprenant 3 items :

- T : tumeur primaire de T0 à T4 ;
- N : envahissement ganglionnaire (*node* en anglais) de N0 à N3 ;
- M : présence de métastases de M0 à M1.

On distingue la classification cTNM de la classification pTNM. La classification cTNM est une classification clinique pré-thérapeutique alors que la classification pTNM tient compte des résultats anatomo-pathologiques de l'exérèse de la tumeur. Il s'agit de la classification anatomopathologique post-chirurgicale qui reflète l'atteinte métastatique ganglionnaire.

La classification TNM est une classification validée par l'union internationale contre le cancer (dernière édition en 2010). Elle n'est applicable qu'aux carcinomes et permet un langage international pour les oncologues, ce qui facilite les échanges d'information.

## Tableau I - Classification TNM

### Tumeur Primaire T

**Tx** : la tumeur primitive ne peut être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq 5$  mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur  $\leq 1$  cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T2** : 2 cm < tumeur  $\leq 5$  cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

### Ganglions lymphatiques régionaux pN

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases > 0,2 mm et  $\leq 2$  mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

---

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

---

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

---

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
  - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- 

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
  - N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
  - N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
- 

### **Métastases à distance (M)**

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
  - M0 : absence de métastases à distance
  - M1 : présence de métastase(s) à distance
- 

La combinaison des 3 paramètres T, N et M permet d'établir le stade d'évolution du cancer étudié. On parle alors de classification par stade UICC (Tableau II).

**Tableau II - Classification par stade UICC**

<b>0</b>	Tis N0 M0
<b>I</b>	T1 N0 M0
<b>IIA</b>	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
<b>IIB</b>	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
<b>IIIA</b>	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
<b>IIIB</b>	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
<b>IIIC</b>	Tous T N3 M0
<b>IV</b>	Tous T Tous N M1

#### 1.4.2. Classification histologique [9]

La classification histologique de référence est la classification établie par l'OMS en 2003. Elle se fait par biopsie échoguidée (microbiopsies pour les lésions palpables ou macrobiopsies pour les lésions infracliniques).

Les adénocarcinomes (tumeurs malignes de l'épithélium glandulaire) représentent 95% des cancers du sein. Ils peuvent être canaux (atteinte des cellules épithéliales des canaux galactophores) ou lobulaires (atteinte des cellules glandulaires des lobules). On retrouve aussi les sarcomes (tumeur du tissu conjonctif), les lymphomes (atteinte mamelonnaire) et les métastases mammaires (**Tableau III**).

**Tableau III - Classification histologique des tumeurs malignes du sein selon l'OMS [121]**

<b>Tumeurs épithéliales malignes</b>
<b><u>Carcinomes non infiltrants (in situ)</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- carcinomes canaux in situ (CCIS) ou intracanaux sans autre indication (SAI)</li><li>- carcinomes lobulaires in situ (CLIS)</li></ul>
<b><u>Carcinomes infiltrants</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- carcinomes canaux infiltrants de type non spécifique (TNS ou SAI)</li><li>- carcinomes canaux infiltrants avec composante intracanaux prédominante</li><li>- carcinomes lobulaires infiltrants</li><li>- autres : mucineux, médullaires, papillaires, tubuleux, adénoïdes kystiques, sécrétants, apocrines, métaplasiques, riches en glycogène, à cellules riches en lipides, à différenciation neuroendocrine, maladies de paget du mamelon</li></ul>
<b>Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- sarcome phyllode</li><li>- carcinosarcomes</li></ul>
<b>Autres tumeurs malignes</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- mélanomes</li><li>- angiosarcomes et autres sarcomes</li><li>- lymphomes malins</li></ul>
<b>Métastases intramammaires</b>

Les carcinomes lobulaires ne présentent pas de réaction inflammatoire contrairement aux carcinomes canaux, la tumeur est donc moins palpable et moins visible à la mammographie.

Il convient de différencier les carcinomes in situ des carcinomes infiltrants (**Figure 5**).

#### 1.4.2.1. Carcinome in situ (CIS) [10-11]

Les cellules cancéreuses restent au niveau de leur tissu d'origine sans franchir la membrane basale des canaux et/ou des lobules, c'est-à-dire sans coloniser les tissus voisins. Il n'existe théoriquement pas de risque de métastases.

Les carcinomes canaux in situ (CCIS) sont les plus fréquents et représentent 85 à 90 % des CIS et 20 % des cancers du sein. Le CCIS est plus souvent diagnostiqué par des micro-calcifications à la mammographie. Il y a prolifération des cellules épithéliales dans les structures canaux qui peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire sans invasion du tissu mammaire adjacent.

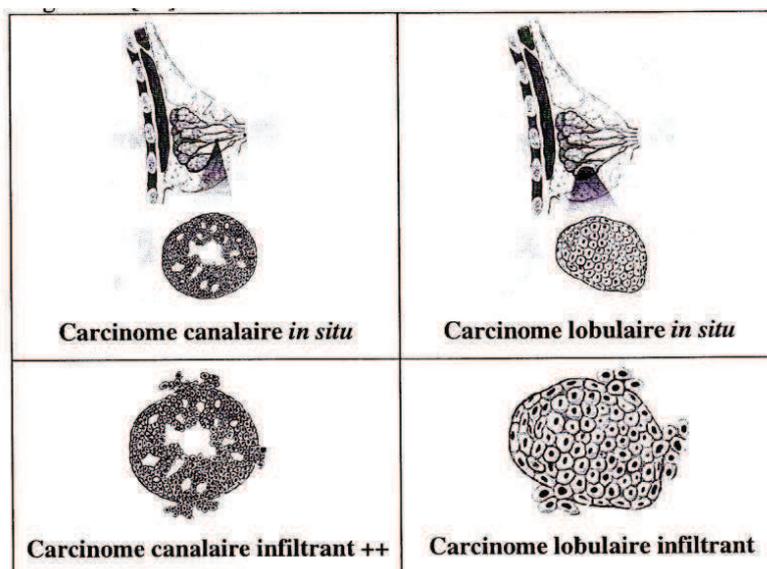
Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) représentent environ 5 % des cancers du sein, ils sont souvent multicentriques et considérés comme une forme pré-invasive de cancer. Le CLIS se développe après prolifération de petites cellules arrondies régulières et peu cohésives dans les canalicules intralobulaires. Il est souvent diagnostiqué par la biopsie d'une masse palpable ou suite à une anomalie découverte à la mammographie.

#### 1.4.2.2. Carcinome infiltrant (CI) [9,11]

Les carcinomes deviennent infiltrants lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien. Elles entrent alors en contact avec des vaisseaux sanguins et lymphatiques à l'origine d'une possible diffusion métastatique.

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est la forme la plus courante des cancers infiltrants. Au niveau histologique, on retrouve des cellules de grande taille, irrégulières, très cohésives regroupées en tubes, travées ou massifs.

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente 5 à 10 % des cancers infiltrants. D'un point de vue histologique, on observe des cellules non cohésives, se disposant isolément ou en file indienne.



**Figure 5 - Carcinomes mammaires in situ et infiltrants**

### 1.4.3. Classification moléculaire

La recherche des marqueurs HER2, RE et RP permet de classer les cancers du sein par type moléculaire (**Tableau IV**). On distingue 4 types de tumeurs : luminal A, luminal B, basal, HER2+.

Cette classification a un intérêt dans l'évaluation du pronostic et de la prise en charge thérapeutique.

**Tableau IV - Classification moléculaire des cancers du sein [122]**

<b>TYPE</b>	<b>MARQUEURS</b>	<b>PREVALENCE</b>
Luminal A	RE+ et/ou RP+, HER2-	40-60%
Luminal B	RE+ et/ou RP+, HER2+	5-20%
Basal	RE-, RP-, HER2-	15-20%
HER2+	RE-, RP-, HER2+	7-12%

Les tumeurs de type luminal sont des tumeurs RE+. Il s'agit principalement des CCI de grade I ou II et sont en général de bon pronostic.

Les tumeurs de type basal sont des tumeurs « triple négatif ». On retrouve principalement les CCI de grade III et les carcinomes avec mutation de gène BRCA1. Le pronostic de ce type de tumeur est défavorable pour la survie globale et sans rechute. Les tumeurs de type HER2+ sont de pronostic défavorable. Ce sont essentiellement les CCI de grade II et III.

## **2. Facteurs de risque de développement de cancer du sein [2,9,12-17,123]**

L'étiologie du cancer du sein est multifactorielle. Certains de ces facteurs ne sont pas modulables (âge, hérédité...) alors que d'autres (traitements hormonaux, hygiène de vie...) le sont et peuvent faire l'objet d'une prévention primaire. Dans certains cas, le médecin pourra détecter un risque élevé et ainsi le patient devra bénéficier d'une surveillance accrue.

La connaissance de ces facteurs de risque (**Tableau V**) peut devenir un moyen de prévention et réduire le risque de développer un cancer du sein.

Le degré d'importance du facteur de risque est déterminé par le calcul du risque relatif. Il correspond à la possibilité de développer un cancer du sein pour les personnes exposées à un facteur de risque donné par rapport aux personnes non exposées à celui-ci.

**Tableau V - Facteurs de risque de cancer du sein [123]**

<b>Catégories de risque</b>	<b>Facteurs de risque</b>
Risque principal RR $\geq$ 6,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age avancé</li> <li>- Sexe féminin</li> <li>- Prédilection héréditaire</li> </ul>
Risque élevé $4 \leq$ RR $\leq$ 6,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mastopathies prolifératives avec cellules atypiques et antécédents familiaux de cancer du sein</li> <li>- Antécédents personnels de carcinome lobulaire ou de cancer du sein</li> </ul>
Risque modéré $2 \leq$ RR $\leq$ 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mastopathies prolifératives avec cellules atypiques</li> <li>- Irradiations thoraciques</li> <li>- Antécédents familiaux de cancer du sein (1 apparenté avant 50 ans)</li> <li>- Densité mammographique</li> </ul>
Risque faible RR $\leq$ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puberté précoce</li> <li>- Ménopause tardive</li> <li>- Grossesse tardive</li> <li>- Absence d'allaitement</li> <li>- Alcool</li> <li>- Obésité post-ménopausique</li> </ul>

### **2.1. Age et sexe [14]**

Le sexe est un facteur de risque très important pour le cancer du sein. En effet, plus de 99 % des cancers du sein sont observés chez la femme.

L'âge moyen de dépistage de cancer du sein est de 61 ans. L'incidence du cancer du sein est très faible avant 30 ans (moins de 2 000 cas annuels), elle augmente de manière importante pour atteindre un plateau entre 60 et 69 ans puis elle décroît à partir de 80 ans. En revanche, la mortalité augmente continuellement avec l'âge (**Figure 6**).

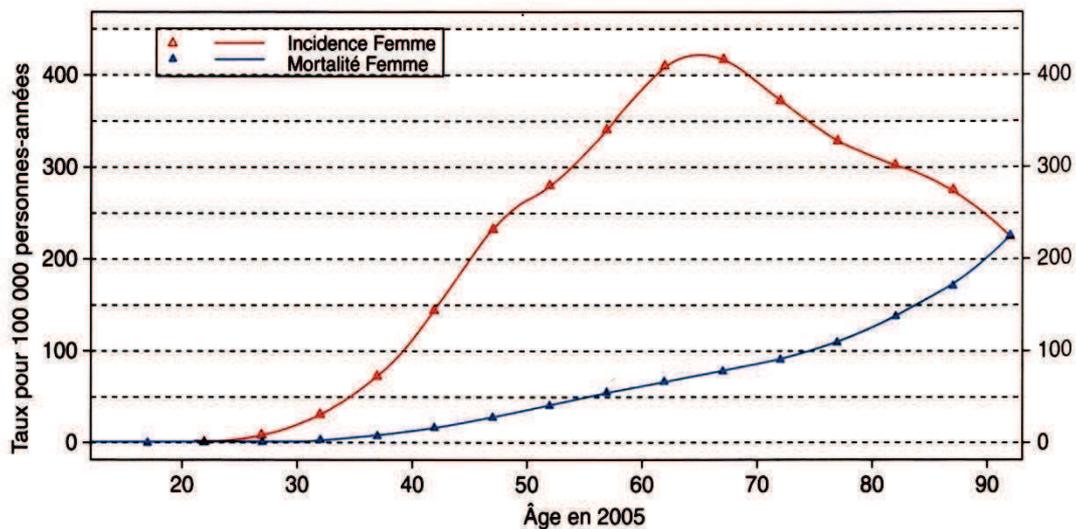


Figure 6 - Incidence et mortalité par âge en 2005, InVS [12]

## 2.2. Facteurs génétiques

Entre 5 et 10% des cancers du sein sont liés à une prédisposition héréditaire. Le risque de cancer du sein est majoré en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein. Le risque relatif pour tout lien de parenté est de 1,9 [16]. Cependant, ce niveau de risque dépend de l'âge de diagnostic de la parente (âge inférieur à 50 ans), du degré de parenté (risque augmenté lors de parenté de premier degré).

Lors des études pour évaluer les prédispositions génétiques, les gènes étudiés sont les gènes BRCA1 et BRCA2 situés respectivement sur les chromosomes 17q21 et 13q12. Une femme porteuse d'une mutation délétère sur le gène BRCA1 ou BRCA2 a entre 40 et 85% de risque de développer un cancer du sein avant 70ans contre 10% sans mutation sur le gène. Ce risque est plus élevé et plus précoce pour le gène BRCA1 que pour le BRCA2 : 65 % à 70 ans pour BRCA1 contre 45% pour BRCA2 [18-19]. Ces mutations se transmettent de manière autosomique dominante [20].

Il existe d'autres gènes prédisposant au cancer du sein, notamment les gènes PTEN, TP53, STK11. Ils présentent alors un risque respectivement de 25 à 50 %, 28 à 43 % et de 29 % de développement d'un cancer du sein [21]

Certains facteurs peuvent évoquer un caractère héréditaire du cancer du sein, ainsi le médecin peut être amené à proposer une étude génétique : caractère précoce (diagnostic avant 40 ans), antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire, cancer du sein chez un homme de la famille, tumeurs primitives multiples (cancers du sein et de l'ovaire ou cancer du sein bilatéral).

## 2.3. Facteurs hormonaux

### 2.3.1. Facteurs endogènes [9,17,22]

#### 2.3.1.1. Age des premières règles et de la ménopause

La survenue précoce des premières règles (avant l'âge de 12 ans) augmente le risque de cancer du sein. Ce risque diminue de 5 % par année de retard [23]. Par ailleurs, l'arrivée tardive de la ménopause (après l'âge de 50ans) augmente le risque de cancer du sein. Ce risque augmente de 3 à 4 % par année de retard ( $1,5 < RR < 2$ ) [22].

Ces risques augmentés sont dus à une exposition prolongée aux hormones ovariennes et plus particulièrement les œstrogènes qui stimulent la prolifération des cellules épithéliales mammaires (prolifération du tissu mammaire).

#### 2.3.1.2. Grossesse [23]

La multiparité présente un effet protecteur face au risque de cancer du sein, qui augmente avec le nombre de grossesse (risque réduit de 10% à chaque accouchement). L'âge retardé de la première grossesse augmente le risque de développement de cancer du sein, une femme ayant son premier enfant après 30 ans aurait un risque cinq fois plus élevé de développer un cancer du sein qu'une femme l'ayant eu avant 20 ans [22]. En effet, le taux d'œstriol protecteur très important mesuré chez les femmes enceintes diminue le risque de cancer du sein. Les femmes nullipares ou ayant eu leur premier enfant après 35 ans ont un risque de tumeur mammaire 4 fois supérieur aux femmes multipares.

Cependant, la grossesse a un rôle ambivalent sur le cancer du sein. En effet, à long terme elle diminue le risque de tumeur mammaire mais celui-ci est accru immédiatement après l'accouchement puis diminue régulièrement pour devenir nul au bout de 3-4 ans. Ceci est dû à la différenciation très rapide du tissu mammaire et à la prolifération accélérée de l'épithélium lors de la grossesse par augmentation des taux sanguins d'œstrogènes et de progestérone. Si la femme enceinte est déjà porteuse de cellules initiées celles-ci vont se multiplier beaucoup plus rapidement et augmenter le risque de cancer du sein.

#### 2.3.1.3. Allaitement [23]

L'allaitement maternel aurait un rôle protecteur vis-à-vis du cancer du sein (risque relatif de 0,96). Chaque période d'allaitement de 12 mois réduit le risque de 4,3 % [24]. Ceci semble résulter des changements hormonaux endogènes induits par l'allaitement :

- la lactation permet de diminuer le niveau d'exposition cumulative aux œstrogènes en diminuant leur concentration et en augmentant la production de prolactine ;
- l'allaitement retarde le rétablissement de l'ovulation et diminue ainsi le nombre de cycles ovulatoires, or le risque de cancer du sein augmente avec la période ovulatoire de la femme.

Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ayant allaité pendant une période totale d'au moins 12 mois présentent un risque diminué de 45 % par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Cette diminution n'est pas retrouvée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2 [25].

### 2.3.2. Facteurs exogènes

#### 2.3.2.1. Contraception orale

D'après la méta-analyse du Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer regroupant 54 études épidémiologiques, les contraceptifs oraux augmentent légèrement le risque de cancer du sein (risque relatif de 1,24) [24]. Ce risque existe seulement pendant la période d'utilisation et diminue progressivement à l'arrêt pour disparaître au bout de 10 ans.

Il n'y a pas d'augmentation du risque en fonction de la durée, cependant l'utilisation tardive de pilules contraceptives est un véritable facteur de risque. Bien que les contraceptifs oraux puissent entraîner une légère hausse du risque de cancer du sein, son utilisation n'est pas remise en cause étant donné la balance bénéfice risque. En effet, la pilule diminue de moitié le risque de cancer de l'ovaire alors qu'elle n'est mise en cause que dans 1 % des cas de cancer du sein.

#### 2.3.2.2. Traitement hormonal substitutif (THS) [14]

Lors de la ménopause, certaines femmes sont gênées par des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes ou encore une sécheresse vaginale. Ceci est dû à une carence œstrogénique qui peut être comblée par les THS.

Le risque de cancer du sein est augmenté par les THS, il est dépendant de la durée du traitement et des molécules utilisées. En effet, pour un traitement par œstrogènes seul, le risque relatif de cancer du sein est de l'ordre de 1,3 alors qu'il est d'environ 2 pour un traitement combinant œstrogènes et progestérone. Il est recommandé d'avoir recours à un THS pour une durée inférieure à 5 ans, le risque est augmenté de 35 % à 5 ans mais diminue de manière progressive à l'arrêt du traitement. Selon la méta-analyse d'Oxford de 1997, le risque est majoré de 15 à 25 % pour une utilisation de plus de 5 ans (risque relatif de 1,35).

Les THS augmentent la densité mammaire et pourraient ainsi retarder le diagnostic de cancer du sein.

Par ailleurs, les THS présentent un risque thromboembolique, cérébrovasculaire, coronarien mais ont un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colorectal. Les THS sont donc indiqués uniquement pour les femmes symptomatiques en péri-ménopause et sont contre-indiqués en cas d'antécédents de cancer du sein ou de maladies cardiovasculaires. Lors de ces traitements, une surveillance mammaire ainsi qu'un bilan cardiovasculaire annuel sont recommandés.

Il n'y a pas de données disponibles pour les femmes ménopausées prenant des phytoœstrogènes à base de soja pour pallier aux effets indésirables de la ménopause.

## 2.4. Facteurs hygiéno-diététiques

### 2.4.1. Alimentation [26-28]

Les études sont parfois contradictoires sur l'implication de l'alimentation dans le développement des cancers du sein. Une consommation excessive de graisses saturées augmenterait le risque de cancer du sein, tandis qu'une consommation importante de légumes verts et de graisses végétales aurait un rôle protecteur. Les isoflavones de soja consommés de manière excessive chez des femmes n'ayant pas l'habitude d'en consommer depuis l'enfance augmenterait le risque de cancer du sein.

### 2.4.2. Alcool [15,29-30]

L'alcool est un facteur de risque établi de cancer du sein. 4 % de ces cancers sont dus à l'alcool. Ce risque est augmenté de 7 % par absorption de 10 g d'alcool par jour (soit deux verres d'alcool par jour). Ceci s'explique par le fait que l'alcool augmente les concentrations sériques d'œstrogènes.

### 2.4.3. Tabac [16,29]

Le tabagisme n'est pas considéré comme un facteur de risque de cancer du sein même si la fumée a une concentration sérique élevée en carcinogènes. Certains pensent même qu'il pourrait diminuer ce risque par son effet antioestrogénique. Le tabac est cependant un facteur favorisant avéré dans le développement des cancers du poumon, de la vessie, du rein ou des voies aérodigestives supérieures.

### 2.4.4. Activité physique [16]

Les femmes pratiquant une activité physique régulière (30 à 60 min, 4 à 5 fois par semaine) ont un risque de développer un cancer du sein diminué jusqu'à 30 % (**Tableau VI**). Cela est dû à la diminution de production d'œstrogènes. Le sport permet de limiter la prise de poids et ainsi d'éviter l'obésité post-ménopausique qui augmente aussi le risque de cancer du sein par augmentation de la production d'œstrogènes.

**Tableau VI - Risque relatif de cancer du sein en fonction de l'âge et de l'activité physique [31-32]**

		RR
Sport à 18 ans	Non	1
	Oui	0,94 (0,85-1,04)
Sport à 35 ans	Non	1
	Oui	0,86 (0,78-0,95)
Sport à 50 ans	Non	1
	Oui	0,92 (0,83-1,01)

## **2.5. Facteurs environnementaux**

### **2.5.1. Radiations ionisantes**

Les jeunes femmes traitées pour une maladie de Hodgkin par irradiations doivent par la suite avoir une surveillance accrue. Le risque de cancer du sein est multiplié par trois pour une exposition de 1 Gy chez les femmes de moins de 40 ans [16]. Ce risque semble plus élevé lorsque ces radiations ont été administrées dans l'enfance ou l'adolescence.

Il en est de même pour les femmes exposées aux radiations en cas de tuberculose pulmonaire.

Une surveillance par mammographie et IRM est nécessaire dès 25 ans ou 8 ans après la fin de l'irradiation [33].

### **2.5.2. Anti-transpirants**

Certains cancers du sein situés dans le quadrant supéro-externe pourraient être liés à la pénétration des composés des déodorants comme les parabènes ou les sels d'aluminium. Les parabènes pourraient favoriser la croissance des cellules cancéreuses en mimant l'activité œstrogénique.

Après plusieurs études, la commission européenne a conclu que les parabènes utilisés dans les anti-transpirants n'augmentent pas le risque de cancer du sein du fait de leur très faible pouvoir œstrogénique. Une étude cas-témoins portant sur 813 femmes avec cancer et 793 sans n'a pas permis d'établir de relation entre cancer du sein et anti-transpirants [34].

### **2.5.3. Agents chimiques**

Les pesticides augmentent le risque de cancer du sein. Ils sont considérés comme des xénoœstrogènes, perturbateurs endocriniens par leur activité œstrogénique en se liant aux récepteurs des œstrogènes. Le risque relatif de cancer du sein lié à l'exposition à ces substances varie entre 1,4 et 2,4. Une étude menée au Canada a montré que les femmes travaillant dans une ferme avaient un risque augmenté de développer un cancer du sein du fait de l'exposition prolongée aux pesticides agricoles [35].

### **2.5.4. Champs magnétiques [22]**

Vivre à moins de 300 m d'une ligne à haute tension augmenterait significativement le risque de cancer du sein par diminution de la production de mélatonine, hormone intervenant dans le cycle ovarien.

L'exposition aux champs magnétiques augmente le risque de cancer du sein, particulièrement en période pré-ménopausique.

## **2.6. Autres**

### **2.6.1. La densité mammographique [16]**

Le sein est considéré comme dense lorsqu'au moins 25 % du sein est radiologiquement dense.

Le risque de cancer du sein augmente avec la densité mammaire. En effet, 30 % des cancers du sein sont corrélés à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne.

Toute femme présentant une mutation du gène BRCA1/BRCA2 ou une histoire familiale de cancer du sein ont un tissu mammographique avec des lobules moins développés et plus différenciés. Ainsi les femmes porteuses de cette mutation et ayant une densité mammographique supérieure à 50 % voient leur risque de développement de cancer du sein multiplié par 2,29 par rapport aux femmes présentant une densité mammaire normale [36].

### **2.6.2. Les mastopathies bénignes [14,16]**

Selon le type de la pathologie mammaire le risque relatif de cancer du sein est plus ou moins élevé :

- risque relatif entre 8 et 10 pour les carcinomes lobulaires *in situ* et les carcinomes canauxaux *in situ* non comédocarcinomateux ;
- risque relatif entre 4 et 5 pour les hyperplasies atypiques canauxaux ou lobulaires ;
- risque relatif entre 1,5 et 2 pour les mastopathies proliférantes sans atypie, les fibroadénomes, les adénoses sclérosantes ;
- pas d'augmentation du risque pour les kystes, les hyperplasies radiaires communes, les cicatrices radiaires.

### **2.6.3. Le stress [15]**

Selon la « psycho-endocrinologie » (nouvelle discipline qui met en relation les fluctuations hormonales de l'organisme avec les réactions hormonales provoquées par des troubles psychologiques), le risque de cancer du sein pourrait être accru par le stress.

## **3. Diagnostic, dépistage et pronostic du cancer du sein [9,14,37]**

### **3.1. Epidémiologie**

Avec plus 53 000 nouveaux cas en France en 2011, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il occupe également la 2<sup>ème</sup> place de tous les cancers, tous sexes confondus, derrière le cancer de la prostate.

Le cancer du sein de l'homme représente moins de 1 % des cas de cancer du sein.

Le taux de mortalité du cancer du sein diminue mais 11 500 décès ont tout de même été observés en France en 2011. Statistiquement, une femme sur 10 développera au cours de sa vie un cancer du sein et une sur 25 en mourra. Selon le rapport de l'InVS de 2005, une baisse de la mortalité de 1,3 % a été observée entre 1980 et 2005 [124]. La réduction de la mortalité s'explique pour moitié par le développement du dépistage organisé et le nombre croissant de femmes y participant.

Son pronostic est favorable, sa survie à 5 ans est d'environ 85%. Cette survie est supérieure à 90 % pour les stades locaux, supérieure à 80% pour les stades régionaux mais inférieure à 25 % pour les cancers métastatiques.

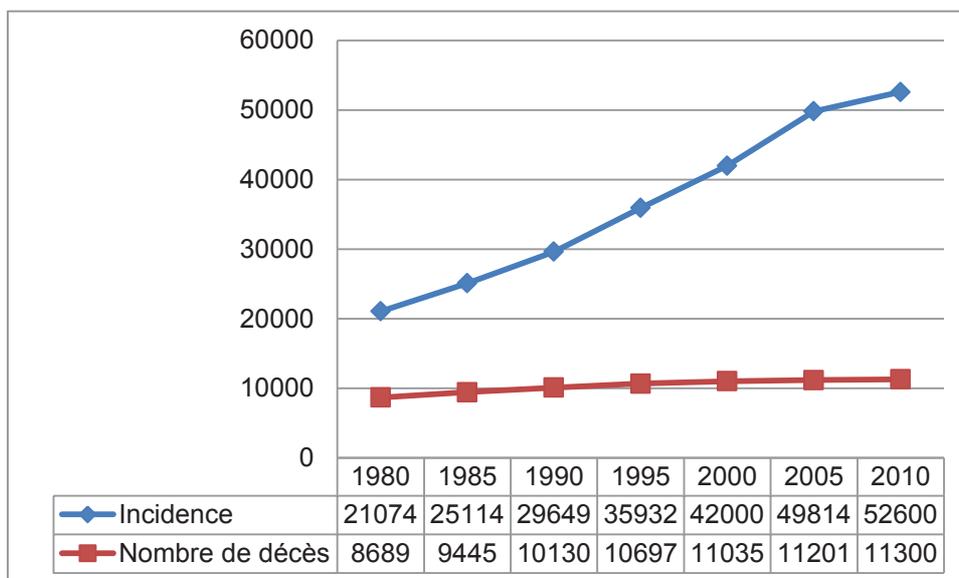
L'incidence a presque doublé en 25 ans : 56,8/100 000 en 1980 contre 101,5/100 000 en 2005 (**Figure 7**). L'augmentation du nombre de cas de cancer du sein est due à différents facteurs [38] :

- allongement de la durée de vie ;
- dépistage par mammographie tous les 2 ans entre 50 et 74 ans ;
- évolution des risques environnementaux et comportementaux : âge de la maman lors de sa 1<sup>ère</sup> grossesse, les hormones.

Cependant, cette évolution s'est légèrement ralentie entre 2000 et 2005 et semble s'inverser depuis. Les données médico-administratives (données ALD, [120]) décrivent une diminution de l'incidence du cancer du sein sur la période récente qui serait potentiellement due à une diminution de la prescription des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause.

L'incidence du cancer du sein varie selon l'âge. L'âge moyen de diagnostic est de 61 ans, sachant que 20 % des cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans et 10 % avant l'âge de 40 ans. L'âge médian de décès est de 71 ans (sur la période 2004-2008) [39].

En 1980, dans 15 % des cancers diagnostiqués, la tumeur avait une taille inférieure à 2 cm (stade T0-1 : stade de petite tumeur). En 2012, ce pourcentage est de 50 % (ceci grâce aux mammographies de dépistage) [125]. Or, plus la tumeur est de petite taille, meilleur est le pronostic. Sur cette même période, on observe également une diminution du risque de mortalité de moitié grâce aux progrès thérapeutiques.



**Figure 7 - Incidence et mortalité du cancer du sein (1980-2010)**

Avec 53 000 nouveaux cas par an, le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique. Il est donc très important d'essayer de diminuer les facteurs de risque, de participer au dépistage organisé et à la recherche clinique.

### **3.2. Dépistage organisé du cancer du sein [40-41,126]**

En France, le dépistage organisé du cancer du sein a été instauré progressivement dans certains départements pilotes à partir de 1989, puis généralisé à l'ensemble du territoire français en 2004.

Un courrier, envoyé tous les deux ans, invite les femmes de 50 à 74 ans, asymptomatiques et sans facteur de risque identifié, à un examen clinique des seins et une mammographie, pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie. Il existe un centre de dépistage organisé dans chaque département. La mammographie de dépistage doit avoir lieu dans certains centres de radiologie. En effet, tous les médecins radiologues ne participent pas au dépistage organisé : au dos de la feuille de dépistage se trouve la liste des centres de radiologies agréés où la patiente peut prendre rendez-vous (**Annexe 1**).

Les femmes ayant déjà eu un cancer du sein, ou celles pour qui un risque accru a été détecté ou encore celles porteuses d'une prédisposition génétique au cancer du sein bénéficient d'un suivi spécifique. Elles doivent pratiquer une mammographie tous les ans à partir de 40 ans, prescrite par leur médecin généraliste ou gynécologue.

Ce dépistage organisé comprend un examen clinique des seins et une mammographie bilatérale avec deux incidences par sein : face et oblique. Il y a une double lecture systématique des clichés normaux ou bénins. La première lecture sera faite par le médecin radiologue ayant effectué les clichés et la deuxième par la

structure de gestion dans les jours suivants. Si les deux lectures sont concordantes, le compte rendu initial rédigé par le médecin radiologue est envoyé à la patiente par l'intermédiaire de la structure de gestion du dépistage organisé et celle-ci recevra 2 ans après une nouvelle invitation au dépistage organisé (**Figure 8**).

Le radiologue ayant effectué la mammographie utilise la classification BI-RADS (cf. 3.3.2.1.).

Si les résultats de la mammographie sont négatifs (classement BI-RADS ACR0, 1 ou 2) (**Annexe 2**), la structure de gestion reçoit du radiologue les clichés avec son compte-rendu et la fiche d'interprétation. Le radiologue informe oralement la patiente sur son interprétation des clichés et lui confirme qu'une deuxième lecture sera réalisée.

Si la densité mammaire est très importante et gêne l'analyse (nombre limité de cas), le radiologue peut juger utile de faire une échographie. La structure de gestion reçoit alors la mammographie ainsi que les clichés supplémentaires, les comptes-rendus et la fiche d'interprétation dûment renseignée afin d'organiser cette deuxième lecture.

Dans le cas d'une mammographie/échographie suspecte (classement BI-RADS ACR3, 4 ou 5), la fiche d'interprétation avec les conclusions du bilan de diagnostic, la conduite à tenir préconisée ainsi qu'un cliché mettant en évidence l'anomalie (selon qu'il s'agit d'une image nécessitant une surveillance, d'une image indéterminée ou suspecte nécessitant une vérification histologique) seront envoyés par le radiologue de première lecture au centre de gestion. La deuxième lecture a pour unique objectif de vérifier s'il n'y a pas d'anomalie sur la mammographie et si les clichés sont techniquement suffisants. Elle n'a pas pour objectif de vérifier l'échographie ou la conduite à tenir proposée. Il est conseillé que ces dossiers soient vus rapidement en seconde lecture pour ne pas gêner la prise en charge des anomalies détectées.

Si les résultats de la mammographie avant bilan sont positifs, le radiologue réalise extemporanément les examens complémentaires nécessaires (bilan de diagnostic immédiat) pour le classement définitif de l'image. Le radiologue ne peut pas, en particulier, classer des micro-calcifications sans cliché de profil et sans agrandissements ou une masse sans avoir fait d'échographie.

Dans les cas où le radiologue découvre une anomalie suspecte à l'examen clinique chez une femme qui lui est adressée pour une mammographie de dépistage dans le cadre du programme, qu'il y ait ou non une anomalie radiologique, il doit faire le bilan de diagnostic nécessaire, et orienter la femme en concertation avec ses médecins vers une prise en charge adaptée. Il doit remplir la fiche d'interprétation et adresser ses conclusions à la structure de gestion. Pour ce faire, le radiologue répertorie la mammographie selon la classification BI-RADS de l'ACR pour rester dans la logique de l'évaluation du programme (même si en principe la classification

BI-RADS est réservée aux images radiologiques infra-cliniques). Ces cas ne doivent pas être exclus du programme, ils permettent d'évaluer l'apport de l'examen clinique dans le dépistage.

L'objectif de la seconde lecture est la détection de cancers non repérés en première lecture, sans pour autant générer un nombre élevé de faux positifs.

Cette deuxième lecture ne concerne que les clichés jugés normaux ou bénins :

- mammographies classées BI-RADS ACR1 ou 2 d'emblée par le premier lecteur ;
- mammographies classées BI-RADS ACR1 ou 2 après un bilan de diagnostic immédiat ;
- mammographies classées BI-RADS ACR1 ou 2 pour lesquelles une échographie a été pratiquée, quel que soit le résultat de l'échographie.

Les mammographies classées BI-RADS ACR3, 4 ou 5 en première lecture ne passent pas en deuxième lecture.

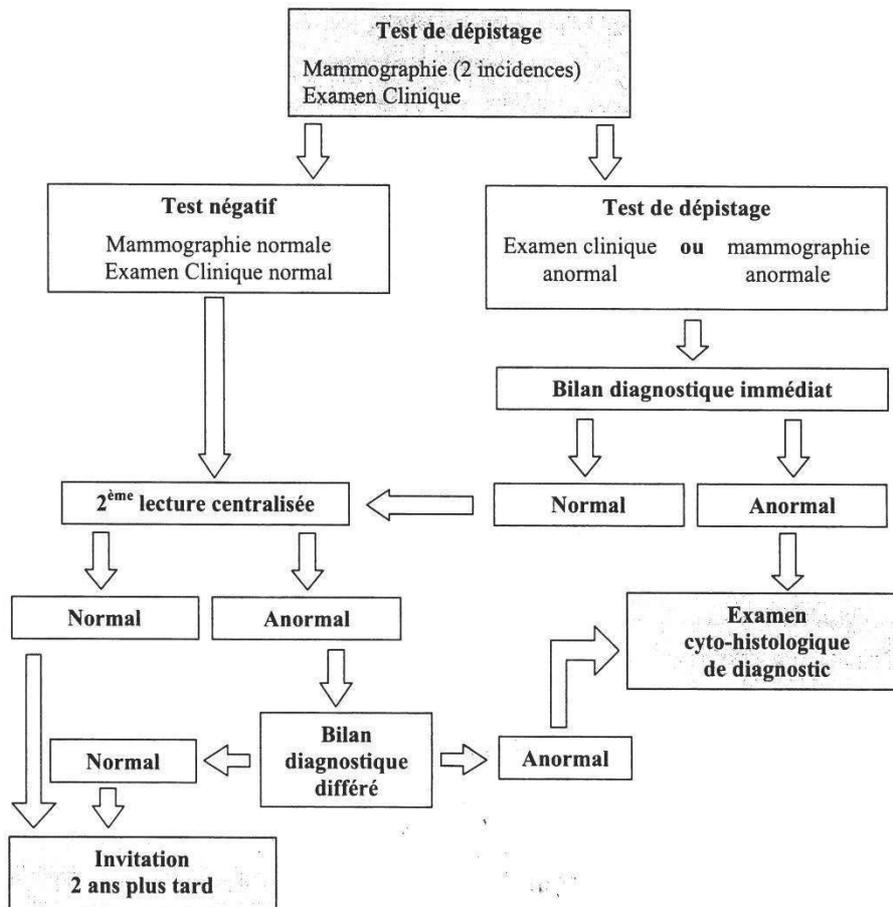


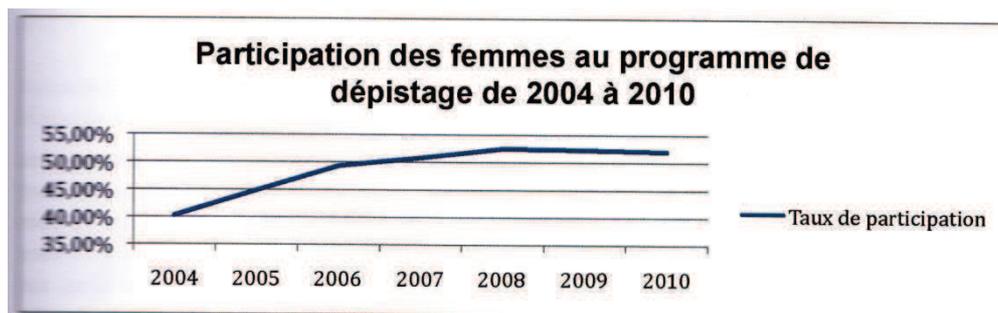
Figure 8 - Dépistage organisé du cancer du sein [2]

La structure de gestion réceptionne les clichés et les fiches d'interprétation et organise les deuxièmes lectures.

Les deuxièmes lecteurs sont des radiologues volontaires ayant reçu une formation spécifique, réalisant au moins 500 mammographies par an pour l'ensemble de leur exercice et s'engageant à en lire au minimum 1500 par an de plus en tant que deuxième lecteur. Il est important que la deuxième lecture soit centralisée. Les séances de deuxième lecture sont organisées à un rythme au minimum hebdomadaire, avec le nombre de radiologues nécessaires pour les clichés à lire en vacations de 2-3 h au maximum. Ce travail est rémunéré par les structures de gestion dans les conditions fixées par convention dans le respect des réglementations sociales et fiscales. A ce jour, la rémunération forfaitaire fixée par l'Assurance Maladie est de 4 € par seconde lecture. La structure de gestion met à disposition du second lecteur la mammographie et toutes les incidences complémentaires éventuellement pratiquées par le premier lecteur, les résultats du bilan de diagnostic si celui-ci a été pratiqué et a permis de négativer l'examen (classement final du premier lecteur BI-RADS ACR 1 ou 2), avec un ou des documents démonstratifs, ainsi que les bilans antérieurs le cas échéant. Le second lecteur dispose de la fiche d'interprétation remplie par le premier lecteur et devra la renseigner à son tour.

Le dépistage permet de détecter très tôt d'éventuelles anomalies ou des tumeurs de très petite taille, ce qui rend en général les traitements plus faciles et améliore beaucoup les chances de guérison.

De 2004 à 2008, le taux de participation a nettement augmenté. Entre 2008 et 2010, ce taux est resté constant (**Figure 9**).



**Figure 9 - Evolution du taux de participation au dépistage du cancer du sein**

### **3.3. Diagnostic [9,20,40-42,126]**

#### **3.3.1. Examen clinique**

##### **3.3.1.1. Auto examen des seins (AES) [126-129]**

L'auto-examen des seins peut permettre de détecter un nodule d'au moins 1cm de diamètre. Certains signes doivent alerter la femme (apparition d'une grosseur

dans le sein ou sous l'aisselle, écoulement du mamelon, rétractation non innée du mamelon, modification de la forme ou de la taille du sein, un changement de l'aspect de la peau ou de l'aréole, présence d'une fossette sur le sein) et l'inciter à consulter le médecin qui fera alors les examens complémentaires nécessaires.

L'autopalpation doit être réalisée une fois par mois, 2 à 3 jours après la fin des menstruations (à cette période les seins ont retrouvé leur souplesse et leur sensibilité diminue) ou à une date fixe pour les femmes ménopausées. Cette autopalpation peut être réalisée sous la douche, le savon permettant que les doigts glissent mieux sur le sein.

Tout d'abord, la femme se place debout devant la glace et observe ses seins bras tendus le long du corps puis les bras levés derrière la tête (ce qui permet de voir la moitié inférieure du sein), et vérifie qu'aucune déformation ou douleur n'apparaît. Pour la palpation à proprement dit, il faut lever le bras puis effectuer la palpation avec les 3 doigts du milieu de la main opposée bien à plat, doigts tendus, sur toute la surface mammaire en position debout : débiter par la partie externe en effectuant des petits cercles en insistant plus particulièrement au niveau de la zone située entre le sein et l'aisselle puis répéter la même opération sur le second sein. Cette palpation devra être effectuée en pressant fermement les seins afin de pouvoir détecter une tumeur des tissus profonds (**Annexe 3**). Pour finir, il faut presser délicatement le sein et vérifier qu'il n'y ait aucun écoulement.

#### 3.3.1.2. Examen clinique [41-43]

Plusieurs signes d'appels peuvent amener la patiente à consulter : masse palpable, douleur, gêne, prurit, rétractation ou écoulement du mamelon, modification cutanée, adénopathie axillaire. Pour les cancers en stade plus avancé des signes généraux tels que l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie peuvent être retrouvés et inciter la patiente à consulter son médecin.

Le signe clinique le plus souvent retrouvé est la présence d'une masse palpable d'au moins 1 cm (les masses de moins d'1 cm ne sont pas décelables) localisé principalement dans le quadrant supéro-externe.

Lors de la consultation, le médecin va rechercher les risques généraux de cancer du sein : âge des premières règles, de la première grossesse, de la ménopause, traitements hormonaux, antécédents personnels et familiaux, nature et ancienneté des symptômes mammaires. Lors de l'examen clinique, le médecin pratique l'inspection et la palpation des seins quadrant par quadrant et des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires à la recherche d'une éventuelle adénopathie. Il permet de faire une description détaillée du nodule : taille, consistance, forme, mobilité, revêtement cutané. Tout d'abord, le praticien pratique une palpation de la patiente assise les bras le long du corps puis les bras levés, puis sur la patiente couchée.

Lorsqu'une tumeur est palpable, le médecin évalue sa taille, sa mobilité par rapport au plan thoracique et sa topographie. Classiquement, les lésions malignes sont dures, indolores, irrégulières, peu mobiles ou fixées. Un examen de la peau en regard de la tumeur est effectué pour rechercher des signes inflammatoires, une

zone infiltrée, un aspect « peau d'orange ». Au niveau de l'aréole et du mamelon, un écoulement, un eczéma, une déformation ou une rétractation peuvent être observés. Les cancers palpables sont accompagnés de douleurs ou gêne dans 10 % des cas, d'écoulement mamelonnaire dans 2 % et de lésions mammaires dans environ 1 %.

### 3.3.2. Mammographie et échographie [40-45]

#### 3.3.2.1. Mammographie [40]

La mammographie reste l'examen de référence de dépistage du cancer du sein. Elle utilise les rayons X. Il est préférable de réaliser la mammographie pendant la deuxième semaine du cycle, le degré de congestion mammaire étant au plus bas ce qui permet un examen moins douloureux pour la patiente et un meilleur repérage des anomalies pour le radiologue.

Lors de la mammographie, deux clichés (face et oblique) sont réalisés : clichés en incidence cranio-podale (face) et clichés obliques externes suivant l'axe donné par le muscle pectoral lorsque le bras est en élévation. Le sein va être compressé afin d'obtenir un cliché interprétable, cette compression empêche de voir la glande mammaire dans sa globalité d'où la nécessité de plusieurs clichés sous plusieurs incidences. Le seuil de détection des nodules est de 2 à 3 mm, masses non perceptibles à la palpation.

Les images obtenues sont classées en 6 catégories selon la classification BI-RADS ACR [46] :

- ACR 0 : investigations complémentaires nécessaires ;
- ACR 1 : mammographie normale
- ACR 2 : anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance, ni examen complémentaire
- ACR 3 : anomalie probablement bénigne nécessitant une surveillance à court terme ;
- ACR 4 : anomalie indéterminée ou suspecte nécessitant une vérification histologique ;
- ACR 5 : anomalie évocatrice de cancer.

#### 3.3.2.2. Echographie

L'échographie n'est pas un examen de première intention. Elle est souvent réalisée en complément de la mammographie, en cas d'image douteuse (densité asymétrique ou opacité circonscrite) ou en cas de mammographie normale avec un examen clinique anormal. Elle sera pratiquée en première intention chez la femme enceinte puisqu'elle ne présente aucun risque, cette technique d'imagerie utilisant les ultrasons. Elle peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle.

Le radiologue applique un gel froid sur le sein et dans le creux axillaire de la patiente, celui-ci permet de chasser l'air et d'éviter toute atténuation du signal, puis il déplace sa sonde.

Tout d'abord, le radiologue effectue une vue d'ensemble puis il procède à un examen plus approfondi en 6 phases :

- le creux axillaire ;
- les quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-interne et inféro-externe ;
- la zone aréolaire.

### 3.3.3. IRM [42]

L'IRM est de préférence réalisée dans la deuxième semaine du cycle chez la femme non ménopausée, minimum 28 jours après une intervention et un an après la fin d'une radiothérapie. Elle permet l'observation des tissus mous. Elle n'est pas invasive et n'irradie pas. Elle comprend des séquences sans injection puis avec injection de gadolinium. L'IRM analyse les morphologies et l'évolution du signal des anomalies en fonction du temps après injection du gadolinium (l'injection du produit de contraste est réalisée afin de voir une éventuelle vascularisation déclenchée par une tumeur du sein). A partir de ces résultats, certains auteurs ont établi des scores de probabilité, de bénignité et de malignité.

L'IRM mammaire est réservée aux patientes classées à haut risque, c'est-à-dire [44,130] :

- les femmes jeunes en raison d'une plus forte densité mammaire ;
- en cas d'antécédent personnel ou familiaux de cancer du sein (mutation BRCA1 et 2) ;
- en cas de recherche d'un cancer primitif mammaire devant une métastase du cancer du sein ;
- en cas de suspicion de rupture de prothèses mammaires ;
- en cas de discordance entre la clinique et l'imagerie ;
- en cas de forme lobulaire.

### 3.3.4. Cytoponctions et biopsies

#### 3.3.4.1. Cytoponctions

La cytoponction permet de déterminer le caractère bénin ou malin d'une lésion grâce à l'étude des cellules. Elle peut être réalisée sur une lésion cutanée, un écoulement ou une ponction nodulaire ou kystique. Le liquide est étalé sur la lame puis fixé pour un examen à la coloration de Papanicolaou ou non fixé pour un examen au May-Grünwald-Giemsa. Ce geste est peu douloureux, parfois un hématome parfaitement résorbable peut apparaître.

#### 3.3.4.2. Biopsies

La biopsie permet de déterminer le type histologique de la tumeur, ce qui permettra de choisir la stratégie thérapeutique la plus adaptée.

Elle est réalisée avec une aiguille de 11 G voire de 14 G. Le guidage se fait par palpation, échographie ou stéréotaxie (guidage par mammographie). Entre 4 et 24 prélèvements sont réalisés. Ils sont envoyés au laboratoire d'anatomo-pathologie pour une étude microscopique. Les résultats ne sont disponibles qu'au bout de quelques jours.

Dans certains cas, une biopsie peut être réalisée extemporanément au cours de l'intervention par un anatomo-pathologiste. Selon le caractère bénin ou malin de la lésion, le chirurgien adapte l'intervention.

### 3.3.5. Bilan d'extension [20]

Le bilan d'extension permet de participer à la démarche diagnostique et d'évaluer la gravité du cancer.

Le bilan d'extension comprend :

- la clinique : stades T, N, M, multifocalité, taille de la tumeur, signes cutanés inflammatoires, adhérence à la peau, au mamelon ou au plan musculaire, adénopathies axillaires, métastases (os, foie, poumon, cerveau) ;
- une radiographie du thorax, échographie hépatique et ovarienne ou scanner thoraco-abdomino-pelvien ;
- une scintigraphie osseuse si signes d'appel clinique ou haut risque de cancer du sein ;
- bilan hépatique, dosage du Ca 15.3.

Les principales localisations des métastases d'un cancer du sein sont les os (28 – 43 %), les poumons (19 – 32 %), le foie (10 %), les tissus mous (7 – 12 %) et le SNC (2 – 7%) [31].

## **3.4. Facteurs pronostiques** [2]

La connaissance des facteurs pronostiques permet de déterminer les stratégies thérapeutique et de surveillance les mieux adaptées à chaque patient pour une prise en charge optimale. L'évaluation pronostique repose sur des critères cliniques et anatomopathologiques :

- âge de la patiente : un diagnostic avant l'âge de 35 ans est de moins bon pronostic ;
- précocité du diagnostic : le risque métastatique croît de façon linéaire avec la taille de la tumeur. Il en est de même pour le risque d'envahissement ganglionnaire. Si la tumeur fait plus de 3 cm, une chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée ;
- taille de la tumeur : plus la tumeur est de petite taille, meilleur sera le pronostic ;
- stade tumoral selon la classification TNM ;
- données histologiques : envahissement ganglionnaire, grade histopronostique, caractère infiltrant de la tumeur ;

- facteurs biologiques : lorsque la tumeur exprime les RE, la probabilité de bonne réponse à l'hormonothérapie augmente ;
- HER2+ : les tumeurs exprimant la protéine HER2+ sont de mauvais pronostic puisqu'il y a un risque élevé de diffusion et d'invasion métastatique mais il existe un traitement spécifique ayant une bonne réponse, l'Herceptin® (trastuzumab), anticorps monoclonal ciblant le site HER2.

Certains facteurs spécifiques sont de très mauvais pronostics : signes inflammatoires, adénopathie axillaire fixée (N2), fixation de la tumeur à la paroi thoracique (T4), adénopathie sus-claviculaire (N3c). Dans ces cas-là, un traitement systémique néo-adjuvant est réalisé.

### 3.5. Survie et risque de récurrence [2,47]

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic : la survie à 5 ans est de 80 à 90 % selon l'âge et le type de cancer, le taux de rémission complète est de 72,8 % (étude EUROCORE-4) [49].

Les cancers sont classés en trois groupes selon les facteurs pronostiques et thérapeutiques :

- Très mauvais pronostic avec une survie à 5 ans inférieure à 30% : les cancers inflammatoires et à forte invasion axillaire ( $\geq 8N+$ ) ;
- Très bon pronostic avec une survie à 5 ans proche de 95% : les cancers dont la taille est de moins d'1cm, de grade SBR1 et sans envahissement ganglionnaire ;
- Intermédiaire : la survie est corrélée à T, N, au SBR, à l'âge. Le risque métastatique augmente et la survie diminue proportionnellement à la taille de la tumeur et au nombre de ganglions envahis et ce quelque soit le traitement (**Tableau VII**).

Environ 75 % des récurrences ont lieu dans les 5 années suivant le diagnostic. Le risque de récurrence diminue au fil des années.

Il faut distinguer les « vraies récurrences » qui sont localisées au niveau du site tumoral initial ou alors dans le même quadrant, des « fausses récurrences » qui surviennent à distance ou dans un autre quadrant. La majorité des récurrences est invasive (80 %) et nécessitent un nouveau traitement.

**Tableau VII - Survie relative au cancer du sein à 5 et 10 ans selon le stade TNM [47]**

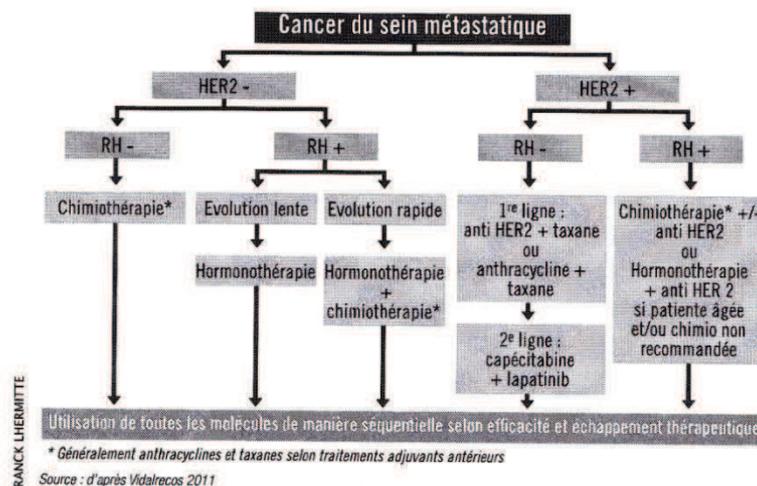
Stade T, N, M	Survie relative à 5ans (%)	Survie relative à 10 ans (%)
Stade T		
T1	93	87
T2	75	61
T3	56	41
T4	35	10
Stade N		
N0	90	83
N1	68	53
Stade M		
M0	85	76
M1	13	3
Tous stades	82	72

## PARTIE II - PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

La guérison du cancer passe par l'éradication de la tumeur et éventuellement des ganglions locorégionaux envahis, c'est ce que l'on appelle le contrôle local ; mais elle doit nécessairement s'accompagner de l'élimination de la maladie micro métastatique, infra clinique ou tout du moins à la signification clinique encore mal comprise. Les traitements à visée locorégionale comme la chirurgie et la radiothérapie seront donc régulièrement accompagnés de traitements à visée générale comme la chimiothérapie anticancéreuse [48].

Etant donné la diversité des traitements, une concertation pluridisciplinaire doit être réalisée pour chaque patient et à chaque modification évolutive de la pathologie, afin de lui garantir que le traitement proposé a fait l'objet d'une réflexion entre plusieurs professionnels de santé. Cette mesure est une obligation imposée par le premier Plan Cancer de 2003-2007 puis reprise dans le plan de 2009-2013 ainsi que dans le Contrat de Bon Usage des médicaments et dispositifs médicaux. Ces réunions associent des oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes, pharmaciens, infirmiers et toutes personnes pouvant aider à la prise en charge [131].

La technique de prise en charge la mieux adaptée à chaque patient sera discutée selon son état général, ses comorbidités, et le bilan de la maladie (extension locale et à distance, facteurs pronostics liés à la maladie) (**Figure 10**) [31].



**Figure 10 - Prise en charge du cancer du sein métastatique [38]**

Il est classique de distinguer d'abord les chimiothérapies dites « conventionnelles », « à large spectre » ou « cytotoxiques », dont la cible n'est autre que la prolifération cellulaire elle-même. Ce sont les premières qui aient été disponibles dans l'arsenal thérapeutique.

Plus récemment, les thérapies « ciblées » ou « cytostatiques » ont été développées en s'intéressant, en amont, à la cause du cancer ; elles ciblent en fait les perturbations fondamentales de l'oncogenèse : transduction des signaux de prolifération, mort cellulaire et immortalisation, angiogénèse, invasion et

dissémination pour l'essentiel. Leur toxicité est généralement plus faible que celle des thérapeutiques classiques.

L'hormonothérapie complète l'action de ces deux premières classes thérapeutiques.

## 1. Chirurgie [49-51]

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de cancer du sein. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques chirurgicales peuvent être réalisées. Deux objectifs prévalent: assurer une exérèse totale de la lésion et, dans la mesure du possible, conserver un bon résultat esthétique. La chirurgie conventionnelle ainsi que les nouvelles techniques de chirurgie oncoplastique mises en œuvre permettent à une majorité de femmes de conserver leur sein. Lorsque la préservation du sein n'est pas possible, les chirurgiens proposent une reconstruction, qui selon les cas, peut être immédiate ou différée.

### 1.1. **Chirurgie de la tumeur mammaire**

#### 1.1.1. Mastectomie

Jusque dans les années 1950, la chirurgie de référence était l'intervention de Halsted [52] décrite en 1898: mastectomie radicale élargie. Elle consistait à retirer en bloc le sein, les muscles pectoraux et le contenu lymphatique du creux axillaire. En 1948, le chirurgien Patey [53] publia une technique de mastectomie radicale modifiée consistant à conserver le muscle grand pectoral mais réséquant le petit pectoral pour permettre un curage. C'est le chirurgien Madden [54] qui, en 1972, proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, elle permet la conservation des muscles grand et petit pectoral et de réaliser un curage moins important (2 étages de Berg au lieu de 3).

##### 1.1.1.1. Technique opératoire [55]

La patiente est installée en décubitus dorsal, le bras homolatéral en abduction à 90°. Dans la mesure du possible, le chirurgien devra éviter de réaliser des cicatrices trop hautes et trop internes visibles dans le décolleté. Il commence par dessiner les limites du sein au feutre sur la patiente sans sous-estimer le prolongement axillaire du sein. En l'absence de nécessité carcinologique, l'incision la plus classique est à orientation oblique. Il définit le point interne et le point externe de l'incision puis, en luxant successivement le sein vers le haut puis vers le bas, il trace une ligne droite reliant les extrémités de la cicatrice. Il obtient ainsi le dessin d'une palette cutanée fusiforme centrée sur la plaque aréolo-mamelonnaire (**Figure 11**).

La hauteur de peau réséquée doit permettre une fermeture sans tension excessive sur les berges cutanées mais également sans excédent cutané. Lors d'une suspicion d'atteinte cutanée, la palette réséquée devra emporter la région concernée.

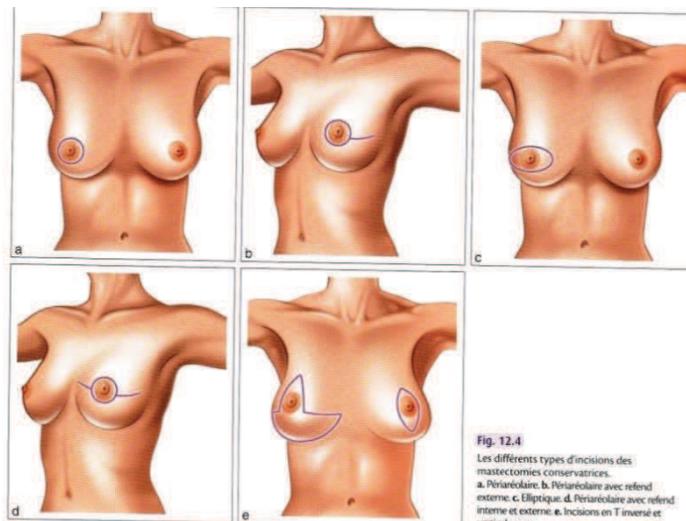


A : repérage de la tumeur, B et c : marquage des limites du sein, D : dessin de la palette cutanée

**Figure 11 - Dessin de la cicatrice de mastectomie classique [55]**

### 1.1.1.2. Alternative à la mastectomie

Il est possible de réaliser des mastectomies dites « conservatrices » ou « mastectomie sous-cutanée ». Il y a conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire. Cette technique est utilisée en vue d'une RMI (Reconstruction Mammaire Immédiate). Les voies d'abord de cette technique diffèrent selon la morphologie des seins de la patiente. Pour les petits seins et les seins de volume moyen sans ptôse, une voie péri-aréolaire peut être proposée. Si l'aréole a un petit diamètre, une contre-incision externe et/ou interne peut permettre d'élargir la voie d'abord. Une incision fusiforme centrée sur la PAM est également possible. Pour limiter au maximum les risques vasculaires sur les lambeaux cutanés et également adapter la peau au volume que l'on souhaite reconstruire, une réduction cutanée pourra être envisagée en cas de seins ptôsés et/ou hypertrophiques. L'incision doit être la plus courte possible afin de limiter au maximum le risque de nécrose cutanée et donc si possible verticale plutôt qu'en T inversé (**Figure 12**).



**Fig. 12.4**  
Les différents types d'incisions des mastectomies conservatrices.  
a. Périaréolaire. b. Périaréolaire avec refend externe. c. Elliptique. d. Périaréolaire avec refend interne et externe. e. Incisions en T inversé et verticale pure.

**Figure 12 - Les différents types d'incision des mastectomies conservatrices**

La fermeture se fait après la mise en place de deux drains aspiratifs : l'un dans la loge de la mastectomie et l'autre dans l'aisselle en cas de curage axillaire associé. Ils sont tous deux extraits par le bas de l'aisselle. Ils permettent l'évacuation du sang et de la lymphe accumulés. Ils sont conservés 2 à 5 jours puis retirés lorsque l'exsudat n'est plus que de quelques millilitres. Des pansements recouvrant les cicatrices sont réalisés quotidiennement.

Les principales complications de la mastectomie sont des abcès, hématomes, nécroses cutanées, lymphocèles.

#### 1.1.1.3. Chirurgie prophylactique

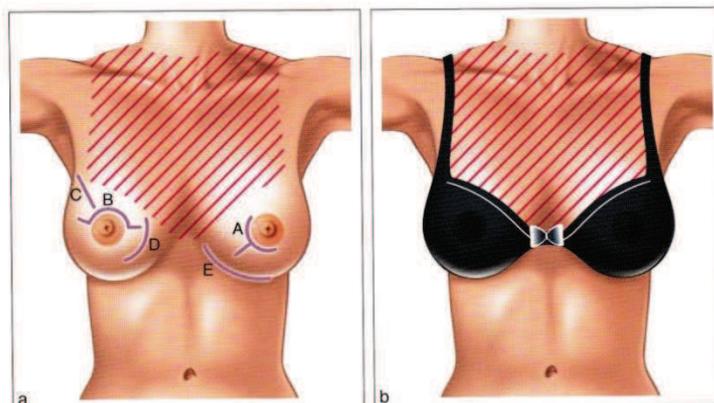
Elle s'adresse aux femmes qui présentent une prédisposition héréditaire (> 40 %) de cancer du sein du fait d'une mutation du gène BRCA1-2. La technique utilisée est la mastectomie sous-cutanée avec RMI bilatérale. Elle n'est réalisable que chez les femmes de plus de 30 ans, nécessite une grande réflexion de la patiente (délai d'au moins 4 mois) et est validée par une équipe pluridisciplinaire.

#### 1.1.2. Tumorectomie [56]

La tumorectomie est indiquée dans le traitement de tumeurs de petites tailles (2 cm) ou un peu plus grosses si les seins sont suffisamment volumineux. L'exérèse de la lésion palpable doit se faire au large, 1 à 2 cm de ses limites et conserver un résultat esthétique correct. Elle est monobloc et part du plan superficiel sous-cutané et arrive en profondeur jusqu'au plan du pectoral. Les marges d'exérèse doivent être à distance, fonction de la taille de la tumeur et surtout de son siège dans le sein. Certaines zones, comme le sillon sous-mammaire, le prolongement axillaire ou l'extrémité interne du sein, ne permettent pas d'exérèse « au large ». Le chirurgien peut pratiquer une tumorectomie classique, une segmentectomie ou une quadrantectomie (ablation d'un quadrant du sein avec en général de larges marges saines, au résultat esthétique souvent médiocre). Dans certains cas, il peut être amené à retirer la PAM lors de la tumorectomie.

Plusieurs types d'incision sont possibles (**Figure 13**) :

- Arciformes : respect des lignes de tension cutanées, très souvent utilisées pour les tumorectomies des quadrants supérieurs ;
- Radiaires : en regard de la tumeur ;
- Dans le sillon sous-mammaire : pour les tumeurs situées très bas, très peu visibles ;
- Péri-aréolaire : pour les lésions de petite taille proche du mamelon.



**Figure 13 - Incisions préconisées dans la chirurgie conservatrice du sein**

Dans la quasi-totalité des cas, le drainage n'est pas nécessaire si le lit de tumorectomie est comblé et que l'hémostase est minutieuse. Pour les grands décollements ou en cas de troubles de l'hémostase, un drainage par drain aspiratif ou par lame peut être laissé en place quelques jours.

Généralement, en fin d'intervention, un clip métallique peut être placé au niveau du lit de tumorectomie pour guider le radiothérapeute ou une éventuelle reprise chirurgicale.

Les principales complications de la tumorectomie sont des hématomes, abcès, lymphocèles et déformations séquellaires. La meilleure prévention de ces déformations réside dans le remodelage du sein lors de la tumorectomie. Le remodelage peut faire appel aux techniques d'oncoplastie : décollement et lambeaux glandulaires, transposition de la PAM. Certaines équipes chirurgicales proposent des plasties contralatérales immédiates.

Les limites du traitement conservateur sont : taille de la tumeur, situation centrale, caractère évolutif, multifocalité, récurrence après un traitement conservateur, mutations des gènes BRCA1 et 2, grossesse.

Pour des tumeurs plus importantes (3 à 5 cm), une chimiothérapie néoadjuvante est possible pour limiter la taille de la tumeur et rendre possible, par la suite, le traitement conservateur. Le risque de récurrence est alors plus élevé.

Le développement du dépistage a entraîné une augmentation de la fréquence des formes infracliniques non palpables [49]. La segmentectomie (ou zonectomie : tumorectomie des lésions non palpables) nécessite un repérage radiologique préopératoire : mise en place d'un harpon sous échographie. Ensuite, le chirurgien s'oriente par rapport aux clichés mammographiques.

## 1.2. L'envahissement ganglionnaire [57]

L'envahissement ganglionnaire garde une valeur significative absolue sur la survie. Hormis la taille de la tumeur, aucun autre facteur pronostic ne prend le pas sur l'envahissement ganglionnaire. L'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive (pour les tumeurs de moins d'1 cm, l'atteinte ganglionnaire n'excède pas 10-15 %, le plus souvent un seul est atteint et jusqu'à 3 exceptionnellement).

La réalisation du ganglion sentinelle ou du curage axillaire doit être systématique pour tous les cancers du sein infiltrants.

### 1.2.1. Curage axillaire

L'intérêt du curage ganglionnaire est avant tout pronostique en raison de sa valeur prédictive concernant le risque de dissémination métastatique, il constitue également un élément de contrôle locorégional.

Les ganglions axillaires sont les principaux relais ganglionnaires du sein et constituent une voie métastatique pour le cancer. Ils bénéficient de la classification en 3 niveaux de Berg en pratique chirurgicale. Auparavant, le curage axillaire concernait les ganglions des 3 étages de Berg. A l'heure actuelle, il est moins extensif et concerne uniquement les étages I et II de Berg afin de diminuer la morbidité de cette expertise ganglionnaire. Le recueil d'au moins 10 ganglions est nécessaire pour la stadification TNM.

Un éventuel envahissement ganglionnaire s'effectue de proche en proche sans sauter de relais ganglionnaire. Ainsi, en l'absence d'envahissement des relais inférieurs (sous la veine axillaire), la probabilité d'atteinte des ganglions internes ou sus claviculaires est faible. Au contraire, la découverte d'envahissements ganglionnaires sur la partie basse du curage incite à étendre l'exérèse.

Pour la réalisation du curage axillaire, la patiente est placée en décubitus dorsal, le bras est en abduction à 90° et le creux axillaire est placé le plus près possible du bord de la table. Plusieurs types d'incision ont été décrits : le long du bord externe du grand pectoral, transversale dans le creux axillaire, sinusoïde pour éviter les brides. Dans le cas d'un curage axillaire associée à une tumorectomie, les 2 incisions sont souvent distinctes, excepté pour certaines tumeurs supéro-externe.

A la fin de l'intervention, un capitonnage du creux axillaire est réalisé afin de reconstituer une anatomie la plus physiologique possible. Celui-ci permet d'éviter le drainage post-opératoire par un drain de Redon. Le drainage n'est plus systématique puisqu'il a été montré qu'il n'empêche pas les hématomes. Pour cela, le chirurgien réalise un adossement de 3 muscles : le grand pectoral, le grand dentelé et le grand dorsal préalablement décollés de la peau.

Les principales complications du curage axillaire sont précocement le lymphocèle pouvant nécessiter plusieurs ponctions évacuatrices et plus tardivement des troubles dysesthétiques, raideurs et surtout le lymphœdème.

Le curage axillaire est obligatoire lorsque la chirurgie fait suite à une chimiothérapie néo-adjuvante.

### 1.2.2. Ganglion sentinelle

On considère que 85 % des lymphatiques mammaires sont drainés dans le creux axillaire [57]. En cas d'atteinte ganglionnaire, l'envahissement est séquentiel du bas vers le haut de l'aisselle sans sauter de relais. Le premier relais lors de l'envahissement ganglionnaire est appelé « ganglion sentinelle ».

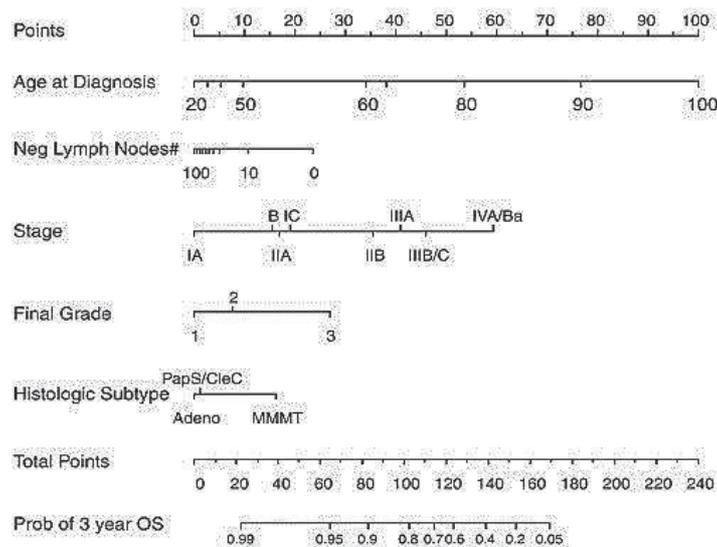
Le principe de cette procédure est d'éviter le curage axillaire aux patientes à faible risque d'atteinte ganglionnaire. Cette technique est réservée aux tumeurs infiltrantes de petite taille (15-20 mm).

#### 1.2.2.1. Technique du ganglion sentinelle

La première étape du ganglion sentinelle est réalisée la veille de l'intervention : injection de nanocolloïde radioactif en péri-aréolaire ou en péri-tumoral. Au bloc opératoire, le chirurgien utilise une méthode colorimétrique par injection de 2 ml de bleu patente (colorant lymphotrope) au début de l'intervention du côté du nodule. Ensuite, le sein est massé pendant 5 à 15 min avant de réaliser l'incision du creux axillaire. La recherche du ganglion sentinelle est visuelle, le chirurgien recherche les canalicules bleutés. Il peut éventuellement s'aider d'une sonde de détection. De manière générale, le chirurgien retire 2 à 3 ganglions qui seront analysés extemporanément par un anatomo-pathologiste. La négativité du ganglion sentinelle fournit la quasi-certitude que les autres ganglions prélevés sont indemnes et évite la réalisation d'un curage axillaire inutile. Le curage est systématique en cas de macrométastases (> 2 mm), recommandé en cas de micrométastases (0,2-2 mm, classées N1mi) et discuté en cas de lésions de moins de 0,2 mm. Plusieurs nomogrammes ont ainsi été proposés pour aider à la décision.

#### 1.2.2.2. Nomogramme MSKCC du cancer du sein (Figure 14)

C'est un outil statistique permettant de calculer la probabilité de l'atteinte ganglionnaire résiduelle en cas de GS positif. Il est basé sur l'intégration simultanée de huit variables histopronostiques : taille de la tumeur, type et grade nucléaire, multifocalité, embols, RE et/ou RP, nombre de ganglions sentinelles négatifs et positifs, méthode de détection des métastases au niveau du GS. Un nombre de points est affecté selon les caractéristiques des variables, le total des points sera reporté sur une échelle permettant de calculer la probabilité de risque individuel.



**Figure 14 - Nomogramme MSKCC [132]**

Les complications postopératoires du ganglion sentinelle se limitent à de très rares cas de lymphocèle. Il est contre-indiqué en cas de chimiothérapie néo-adjuvante, d'antécédents de chirurgie du sein, d'adénopathies axillaires palpables.

### 1.3. Reconstruction mammaire et chirurgie oncoplastique [2,58]

La reconstruction mammaire fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle nécessite de prendre en compte l'état général et la motivation de la patiente puisqu'il s'agit d'une nouvelle épreuve physique et morale dans la prise en charge.

#### 1.3.1. RMI (reconstruction mammaire immédiate)

La reconstruction mammaire immédiate peut être proposée lorsque la patiente ne doit pas avoir de traitement par la suite qui pourrait altérer la qualité de la reconstruction. Elle est indiquée en cas de mastectomie isolée, de carcinome in situ de grande taille, en chirurgie prophylactique ou lors d'une récurrence de traitement conservateur.

#### 1.3.2. RMS (reconstruction mammaire secondaire)

La reconstruction mammaire secondaire peut être réalisée 6 à 12 mois après la fin de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie. Durant cette période, la femme peut porter une prothèse mammaire externe permettant d'équilibrer la silhouette. Elle est indiquée chez toutes les femmes quel que soit le stade de la maladie.

##### 1.3.2.1. Reconstruction par lambeau du grand dorsal [59]

La technique de reconstruction par lambeau du grand dorsal consiste à décrocher le muscle grand dorsal et la peau le recouvrant, la patiente se trouvant en décubitus

latéral. Celle-ci sera ensuite installée en décubitus dorsal pour mettre le lambeau en place. Cette technique ne donne généralement pas de gros volume, une alternative est possible : lambeau de grand dorsal autologue grasseux qui permet d'augmenter le volume par prélèvement de la graisse sous-cutanée. Dans le même temps ou secondairement, une prothèse peut être mise derrière le lambeau pour compléter le volume.

Cette technique est simple, rapide et n'engendre que peu de complications postopératoires immédiates. Ses inconvénients principaux sont la cicatrice dorsale, le petit volume mammaire et la présence d'une lymphocèle dorsale persistante nécessitant des ponctions répétitives. Elle est contre-indiquée si la patiente souffre de dorsalgies, pathologies vertébrales ou si elle se déplace avec des béquilles.

#### 1.3.2.2. Reconstruction par lambeau de grand droit de l'abdomen [60]

Cette technique consiste à transférer en sous cutané un lambeau abdominal cutané-grasseux de la région sous-ombilicale du muscle situé du côté opposé à la mastectomie jusqu'à la cicatrice du sein. Ce lambeau est ensuite modelé et réduit. Il permet de recréer le volume du sein sans avoir recours à des prothèses. Il en résulte une cicatrice horizontale dans le bas ventre.

La vascularisation de ces lambeaux est plus fragile que celle du grand dorsal et par conséquent ils sont contre-indiqués chez les fumeuses et les personnes âgées. Cette méthode est particulièrement indiquée pour les femmes présentant un excès de graisse abdominale et des seins assez volumineux. Une fragilité de la paroi abdominale est une des conséquences de cette intervention, il faut donc que la patiente évite les efforts brusques et le port de charges lourdes. Les patientes étant gênées pour marcher les jours suivant l'intervention, le risque de phlébite est augmenté.

#### 1.3.2.3. Reconstruction aréolo-mammellaire [61]

La reconstruction de l'aréole et du mamelon fait partie du processus de reconstruction mammaire quelle qu'en soit la technique. Une fois le volume mammaire reconstitué, certaines patientes ne souhaitent pas réaliser cette étape finale du fait des résultats inconstants et de l'impossibilité de récupérer la sensibilité. L'aréole peut être tatouée ou une greffe peut être réalisée soit à partir du mamelon controlatéral soit à partir d'une grande lèvre.

Quelle que soit la technique de lambeau, il persiste souvent des zones de defect volumétrique ; le recours au « lipofilling » pour remplir ou à la lipoaspiration pour réduire est de pratique quasi constante dans les deuxièmes temps de reconstruction mammaire.

#### 1.3.3. Prothèses mammaires internes [62]

C'est la technique la plus fiable et la plus simple de reconstruction mammaire. Elle consiste en une reconstruction du capital cutané puis la mise en place d'un implant.

La pose des prothèses mammaires se déroulent en trois temps, un intervalle de 3 mois est nécessaire entre 2 interventions :

- mise en place de la prothèse d'expansion : l'expansion lente permet de reconstituer l'enveloppe cutanée qui a la même structure et la même couleur que les téguments de voisinage. Le choix de la taille de la prothèse d'expansion est fonction de la morphologie de la patiente et de la surface de la base mammaire disponible. Elle sera remplie par des injections hebdomadaires de sérum physiologique jusqu'à l'obtention du volume souhaité ;
- ablation de la prothèse d'expansion, pose de l'implant mammaire définitif et symétrisation du sein opposé en cas d'hypertrophie ;
- reconstruction de la PAM.

Cette technique n'est pas recommandée chez les femmes ayant des seins volumineux, les personnes âgées ou ayant subi une irradiation de la paroi thoracique.

## **2. Chimiothérapie [63-66]**

### **2.1. Généralités [2,9]**

Le but de la chimiothérapie est d'éradiquer les micrométastases. Le cancer du sein est l'un des cancers les plus chimiosensibles.

Les anticancéreux vont exercer leur action en inhibant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles de l'ADN qui conduiront à la mort cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules tumorales à croissance rapide mais aussi sur les cellules saines à renouvellement élevé. C'est pour cela qu'elle présente de nombreux effets indésirables (toxicité digestive, toxicité hématologique, troubles des phanères) (**Annexe 4**).

Avant de débiter un traitement par chimiothérapie, il faut tenir compte des éléments pronostics, de l'âge de la patiente, de ses pathologies associées, de l'éventuelle réponse au traitement. C'est l'étude de la balance bénéfice/risque qui dicte la thérapeutique.

De manière générale, la chimiothérapie est adjuvante (elle fait suite à la chirurgie et/ou à la radiothérapie) ; dans certains cas, elle peut être effectuée avant la chirurgie, on parle de chimiothérapie néo-adjuvante. En cas de cancers volumineux ou infiltrant, pour permettre l'accès à une chirurgie conservatrice, le traitement peut être débuté en néo-adjuvant afin de réduire le volume tumoral ou de circonscrire son contour et ainsi faciliter le geste chirurgical. Cela permet d'éviter une mastectomie plus d'une fois sur deux.

Elle est indiquée chez les femmes présentant un haut risque métastatique ou un risque de récurrence élevé ; c'est-à-dire chez les patientes présentant au moins un des critères suivants :

- âge de diagnostic inférieur à 35 ans
- atteinte métastatique ganglionnaire ;
- taille tumorale supérieure à 10 mm ;
- grade histologique élevé (grade SBR II ou III)
- absence de récepteurs hormonaux ;
- surexpression de HER2.

Avant chaque cure de chimiothérapie, la patiente aura un rendez-vous avec l'oncologue pour évaluer l'état général (palpation des seins, poids, tension artérielle, fatigue, état psychologique). La veille de la cure, la patiente fera un hémogramme pour vérifier le nombre de leucocytes, de plaquettes et son hémoglobine. Suite à la consultation, l'oncologue validera la chimiothérapie (si besoin, il modifiera la posologie d'un ou plusieurs cytotoxiques) et le service de pharmacie hospitalière préparera de manière extemporanée la perfusion.

## **2.2. La chambre implantable [133]**

La chimiothérapie est généralement administrée par voie IV au niveau d'un cathéter ou le plus souvent sur une chambre implantable (**Figure 15**). Celle-ci sera posée quelques jours avant le début du traitement au niveau du thorax (veine sous-clavière ou veine jugulaire), du côté opposé au sein présentant la tumeur. La pose se fait par un chirurgien au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale. Ensuite la patiente fera une radiographie pour vérifier le bon positionnement. La chambre implantable permet d'éviter les ponctions veineuses répétées pouvant altérer le capital veineux, elle augmente le confort du patient et diminue le risque infectieux. Elle est utilisée pour l'administration des cytotoxiques et autres médicaments, l'alimentation parentérale et les prélèvements sanguins. Elle est contre-indiquée chez les patients hémophiles, présentant des troubles de la coagulation et en cas de compression vasculaire. Les principaux effets indésirables sont le retournement de la chambre, l'extravasation lors de la perfusion du cytotoxique, l'obstruction du cathéter conduisant à la thrombose et les infections. Avant toute manipulation, la chambre sera désinfectée, l'infirmière et la patiente porteront toutes deux un masque afin de diminuer les risques de contamination. Le malade devra surveiller tous signes infectieux pouvant apparaître au niveau de la chambre (rougeurs, gonflement, écoulement) et consulter le plus rapidement possible.

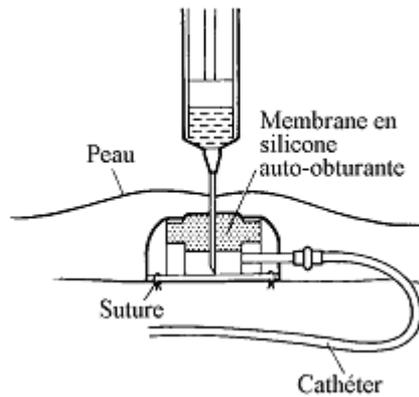


Figure 15 - Schéma d'une chambre implantable

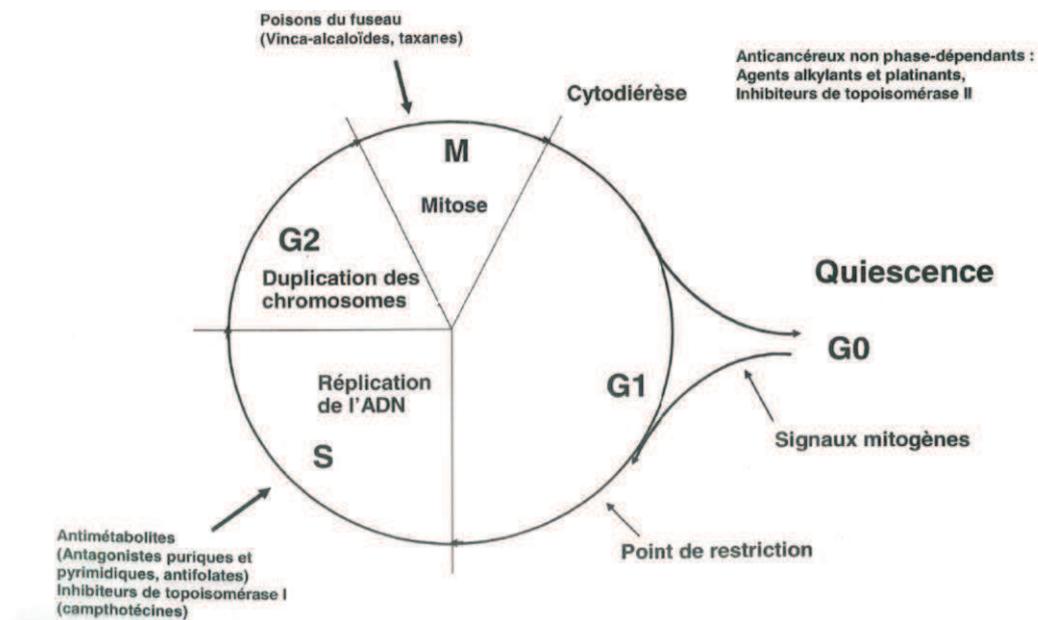


Figure 16 - Cible d'action des principaux anticancéreux sur le cycle cellulaire [68]

Tableau VIII - Les principales molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein [67]

DCI	Spécialités	Classe d'anticancéreux
Docétaxel	Taxotère®	Taxane, poison du fuseau
Paclitaxel	Taxol®	Taxane, poison du fuseau
Doxorubicine	Adriamycine®	Anthracyclines
Epirubicine	Farmorubicine®	Anthracyclines
5-FU	Fluoro-Uracile®	Antiprimidique, antimétabolite
Cyclophosphamide	Endoxan®	Moutarde à l'azote, alkylant

## 2.3. Molécules utilisées dans le cancer du sein (Tableau VIII) [65,134]

### 2.3.1. Les taxanes

Les microtubules jouent un rôle fondamental dans la séparation des chromosomes durant la mitose, ainsi que dans de nombreuses fonctions de l'interphase, tels que forme cellulaire, maintien tridimensionnel, transport intracellulaire, sécrétion, neurotransmission, voire relais des signaux entre récepteurs de la surface cellulaire et noyau.

L'assemblage – désassemblage des microtubules est mis en évidence dans la cellule, qu'elle soit normale ou tumorale. Les sous-unités alpha et bêta de la tubuline se polymérisent en microtubules, ce phénomène étant réversible. Les poisons du fuseau agissent aux deux niveaux de cet équilibre ; ils sont phase-M dépendants.

Les taxanes inhibent la dépolymérisation de la tubuline. Parmi les poisons du fuseau, il existe aussi les vinca-alcaloïdes qui agissent par inhibition de la polymérisation (**Figure 16**).

Les taxanes se lient à la tubuline, favorisant sa polymérisation en microtubules. Cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation, ce qui conduit à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire.

Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse-allaitement, d'insuffisance hépatique sévère, de neutropénies. Des adaptations posologiques peuvent être nécessaires. Il est donc important que la patiente fasse un bilan sanguin avant chaque cure.

Une prémédication par dexaméthasone ou prednisolone est indispensable pour éviter les réactions d'hypersensibilité.

Les principaux effets indésirables des taxanes sont : neutropénie, anémie, troubles digestifs (nausées-vomissements, diarrhée), alopecie, fatigue, rash cutané dû à une hypersensibilité, paresthésies, myalgies.

#### 2.3.1.1. Docétaxel : Taxotère®

Le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein :

- traitement du cancer du sein opérable, chez des malades présentant un envahissement ganglionnaire, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide ;
- traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association à la doxorubicine chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure ou en monothérapie après échec d'une chimiothérapie cytotoxique avec anthracyclines ;
- traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression d'HER2 en association au trastuzumab, chez les malades non pré-traitées par chimiothérapie ;
- traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association à la capécitabine après échec d'une chimiothérapie par anthracyclines.

Le docétaxel a aussi une indication dans la prise en charge des cancers du poumon non à petites cellules, cancers gastriques, cancers de la prostate et cancer des voies aérodigestives supérieures.

Il s'administre par voie IV stricte, en perfusion sur 1 h toutes les 3 semaines. En monothérapie, il sera utilisé à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> et à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> en association.

En plus des effets communs des taxanes, le docétaxel peut être responsable de dyspnée et d'un syndrome main-pied. Des problèmes de rétention hydrique sont fréquemment rencontrés, l'administration d'un diurétique peut s'avérer nécessaire. Dans les cas les plus sévères (prise pondérale), l'arrêt du traitement peut être envisagé.

#### 2.3.1.2. Paclitaxel : Taxol®

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein :

- traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par AC (anthracyclines+cyclophosphamide) ;
- traitement initial du carcinome mammaire localement avancé ou métastatique en association à une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient ou en association au trastuzumab chez les malades HER2+ lorsqu'un traitement par anthracycline ne peut être envisagé ;
- en monothérapie, dans le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les malades en échec d'un traitement par anthracyclines.

Il est aussi utilisé dans le traitement des cancers de l'ovaire, cancers du poumon non à petites cellules, sarcome de Kaposi.

Il est administré par voie IV à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup>, la perfusion est de durée variable, entre 3 et 24 h.

Les effets indésirables spécifiques du paclitaxel sont des altérations au niveau hépatique : élévation transitoire et dose-dépendante des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

#### 2.3.2. Les anthracyclines

Ce sont des molécules induisant des coupures de l'ADN par inhibition des topoisomérases II. La topoisomérase II altère le degré de super-enroulement de l'ADN en créant une coupure double-brin, permettant à une portion du brin d'ADN de passer à travers l'autre. Cette opération est requise en particulier lors de la mitose, pour la disjonction des chromatides.

Les anthracyclines sont des molécules s'intercalant entre 2 paires de base de l'ADN, stabilisant les complexes clivables ADN-topo II et provoquant ainsi des coupures de l'ADN (**Figure 16**).

Elles sont administrées par voie IV lente pour éviter tout risque de nécrose sévère en cas d'extravasation. Elles sont contre-indiquées en cas de grossesse-allaitement et en cas de pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque, troubles du rythme, dysfonction ventriculaire pour la doxorubicine et en cas d'insuffisance myocardique pour l'épirubicine).

Les principaux effets indésirables des anthracyclines sont des effets hématologiques (anémie, neutropénie), nausées-vomissements, mucites, alopecie, veinites. L'effet le plus redouté est la toxicité cardiaque.

#### 2.3.2.1. Doxorubicine : Adriamycine®

La doxorubicine est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique en association avec le cyclophosphamide. Il existe une forme pégylée pour le traitement du cancer du sein chez les femmes présentant un risque cardiaque élevé, elle est alors utilisée en monothérapie.

Elle est également indiquée dans le traitement des sarcomes des os et des parties molles, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, tumeurs solides de l'enfant, cancer du poumon, leucémies, cancer de la vessie, de l'ovaire ou de l'estomac. La posologie varie entre 35 et 75 mg/m<sup>2</sup> selon la pathologie. Cette molécule colore les urines en rouge pendant 24 à 48 h, la patiente ne doit pas s'inquiéter.

La doxorubicine peut être responsable d'hémorragies digestives, de radiodermites (érythème, brûlure).

#### 2.3.2.2. Epirubicine : Farmorubicine®

L'épirubicine est indiquée dans le traitement des carcinomes mammaires, cancers de l'ovaire, des lymphomes non hodgkinien et maladie de Hodgkin, cancers microcellulaires du poumon, sarcomes des parties molles, cancers de l'œsophage, du pancréas, de l'estomac.

Dans les carcinomes mammaires métastatiques, la dose peut aller jusqu'à 120 mg/m<sup>2</sup>. La posologie usuelle est comprise entre 40 et 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### 2.3.3. 5-fluoro-uracile : Fluoro-Uracile®

Le 5 fluoro-uracile (5-FU) est un antimétabolite, analogue des bases pyrimidiques.

Le fluor en position 5, de petite taille, permet au 5-FU d'interférer avec la pyrimidine naturelle et d'interagir avec les enzymes de métabolisation. Deux mécanismes principaux sont individualisés : la liaison du FdUMP à la thymidylatesynthase, conduisant à une déplétion en thymidine 5' monophosphate et en thymidine 5' triphosphate et à l'accumulation de déoxyuridinemonophosphate et d'oxyuridine triphosphate ; l'incorporation du F-UTP dans l'ARN, interférant avec sa synthèse et sa fonction (**Figure 16**).

Le 5-FU est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes, adénocarcinomes ovariens, adénocarcinomes digestifs métastatiques, carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.

La posologie moyenne est comprise entre 400 et 600 mg/m<sup>2</sup>.

Il est contre-indiqué en cas de grossesse-allaitement.

Les principaux effets indésirables du 5-FU sont: troubles hématologiques, troubles digestifs (nausées-vomissements, diarrhées, stomatites), alopecie.

#### 2.3.4. Cyclophosphamide : Endoxan®

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bi-fonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes à l'azote. Il agit après transformation dans l'organisme.

Le cyclophosphamide est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes mammaires en traitement adjuvant ou métastatique, cancers ovariens, cancers bronchiques à petites cellules, cancers de la vessie, sarcomes, lymphomes, leucémies aiguës.

Il est administré en IV lente ou en perfusion à une dose variant entre 500 et 4000 mg/m<sup>2</sup>.

Il est contre-indiqué en cas de grossesse-allaitement, chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas de contraception, chez les femmes ayant une infection urinaire ou une cystite hémorragique.

Les principaux effets indésirables du cyclophosphamide sont une toxicité hématologique, des troubles digestifs (nausées-vomissements, stomatites-mucites), risque de stérilité. Les oxazaphosphorines ont une toxicité excréto-urinaire (cystite hémorragique, rétention hydrique). Les symptômes débutent 5 à 20 jours après le début du traitement et peuvent persister 10 à 12 jours. Cette cystite est provoquée par l'élimination rénale de métabolites toxiques. Pour éviter cet effet, la patiente doit s'hyperhydrater et préférer les boissons alcalines.

### **2.4. Protocoles utilisés dans le traitement du cancer du sein [69,135-136]**

#### Tumeurs HER2-

- Tumeurs N+ : Taxane + Anthracyclines
  - o 3 FEC 100 + 3 Taxotère®
  - o 6 TAC
  - o 4 AC + 12 Taxol®
  - o 4 AC + 4 Taxotère®
- Tumeurs N- : Anthracyclines sans taxane ou taxanes sans anthracycline
  - o 6 FEC 100
  - o 4 AC 60
  - o 4TC
  - o Associations taxanes/anthracyclines possible

#### Tumeurs HER2+

Un schéma séquentiel associant les taxanes et les anthracyclines sera mis en place afin de diminuer la dose cumulée d'anthracyclines avant la prescription d'Herceptin®.

#### 2.4.1. FEC 100

Association 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>), Epirubicine (100 mg/m<sup>2</sup>), Cyclophosphamide (500mg/m<sup>2</sup>). Si nécessaire, la posologie de l'épirubicine peut être diminuée à 50 ou 75 mg/m<sup>2</sup>. On parle alors de FEC 50 ou FEC 75.

En cas d'extravasation de l'épirubicine, il y a un risque de nécrose sévère. L'infirmier doit impérativement rester auprès du malade pendant toute la durée de l'administration. En général, celle-ci est faite à la seringue en IV lente par le personnel soignant.

#### 2.4.2. TAC

Association docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>), cyclophosphamide (500mg/m<sup>2</sup>). La perfusion de docétaxel se fait en IV lente en 1 h. Tout comme l'épirubicine, la doxorubicine doit être administrée à la seringue pour éviter le risque de nécrose en cas d'extravasation. Ce protocole ne peut être réalisé qu'en traitement adjuvant du cancer du sein.

#### 2.4.3. AC 60

Association doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>), cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>). La doxorubicine doit être administré en premier à la seringue, ml par ml. Ce protocole est indiqué en adjuvant ou dans les cancers du sein métastatiques.

#### 2.4.4. TC

Association docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>). La perfusion du cylophosphamide dure 30 min et celle du docétaxel 1 h.

### **2.5. Chimiothérapies orales [38,65-66,134,137-138]**

Certaines chimiothérapies sont administrées par voie orale et sont disponibles en ville : capécitabine (Xéroda<sup>®</sup>), vinorelbine (Navelbine<sup>®</sup>), lapatinib (Tyverb<sup>®</sup>) (cf.5.1.2). Les gélules doivent être manipulées avec des gants et ne doivent pas être ouvertes. Les comprimés ne doivent jamais être coupés ou écrasés. Le lavage des mains avant et après la manipulation des comprimés est obligatoire pour éviter la contamination, il faut également rapporter les emballages à son pharmacien. Il est recommandé d'uriner en position assise lors du traitement pour éviter une contamination.

Comme pour les chimiothérapies IV, un anti-émétique devra être pris avant. Les médicaments doivent être pris à heure régulière. En cas de vomissements ou d'oubli de prise, il ne faut pas prendre double dose ou les comprimés oubliés mais noter ceci dans le carnet de suivi. Si une double dose a été prise, il faut contacter au plus vite le médecin.

La délivrance de ces molécules nécessite une prescription hospitalière réservée aux oncologues et hématologues.

### 2.5.1. Capécitabine : Xéloda®

La capécitabine est une fluoro-pyrimidine, prodrogue du 5-FU. Elle est transformée en 5-FU au niveau des cellules tumorales par la thymidilate phosphorylase. Si l'activité de cette enzyme est insuffisante, une résistance à la capécitabine peut être observée.

Elle est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, en monothérapie après échec du traitement par taxanes, anthracyclines ou en association avec le docétaxel (Taxotère®), la chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.

Elle a également une indication dans le traitement du cancer du côlon, du cancer gastrique.

Les comprimés sont à prendre 2 fois par jour, 30 min après les repas et à 12 h d'intervalle. La prise au cours des repas diminue l'absorption. Ils ne doivent pas être écrasés.

En monothérapie, la dose est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour de J1 à J14 suivie d'une pause de 7 j.

Le Xéloda® est contre-indiqué en cas de grossesse-allaitement, hypersensibilité au 5-FU, insuffisance hépatique ou rénale sévère, thrombopénies ou neutropénies sévères.

Les principaux effets indésirables sont une anémie, de la diarrhée, des nausées-vomissements, des stomatites, un syndrome main-pied, une perte d'appétit, de la fatigue et une hyperbilirubinémie. Le patient pourra noter ses effets indésirables sur le carnet de surveillance qui lui aura été remis au début du traitement. Il faudra attendre 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour faire des vaccins inactivés (leur activité serait diminuée au cours du traitement).

### 2.5.2. Vinorelbine : Navelbine®

La vinorelbine est un vinca-alcaloïde appartenant à la famille des poisons du fuseau, inhibiteur de la polymérisation de la tubuline qui bloque la division mitotique en phase G2-M et provoque la mort cellulaire.

Elle est utilisée en polychimiothérapie (association à la capécitabine) pour le cancer du sein métastatique. Elle est également indiquée dans le cancer du poumon non à petites cellules.

Les capsules molles de Navelbine® doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8°C dans leurs emballages d'origine). Elles se prennent en une prise unique avec de l'eau à la fin d'un repas léger, elles peuvent être avalées directement à partir de leurs emballages.

Elle est contre-indiquée en cas de grossesse-allaitement, insuffisance hépatique sévère, neutropénies sévères (< 1500/mm<sup>3</sup>).

Les principaux effets indésirables sont une leucopénie, des nausées-vomissements, constipation-diarrhée, des paresthésies. Tous les effets sont potentialisés en cas de prétraitement par les alcaloïdes de la pervenche.

Le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué avec ce traitement, les vaccins vivants inactivés sont déconseillés et il faudra attendre 3 mois après le traitement pour les faire.

Les comprimés sont dans un conditionnement sécurisé. La patiente ne doit pas toucher les comprimés ; pour cela, il faut découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir, peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette et appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet d'aluminium.

### 2.5.3. Protocoles de chimiothérapies orales [136]

#### Protocole Navelbine<sup>®</sup>/Xéloba<sup>®</sup>

La Navelbine<sup>®</sup> est prise à la posologie de 25 mg/m<sup>2</sup> en IV ou 60 ou 80 mg/m<sup>2</sup> par VO à J1 et J8 et le Xéloba<sup>®</sup> à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h de J2 à J15. Chaque cycle dure 3 ou 4 semaines.

#### Protocole Xéloba<sup>®</sup>/Taxotère<sup>®</sup>

Le Taxotère<sup>®</sup> est administré par voie IV à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 h. Le Xéloba<sup>®</sup> sera pris par VO à la dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J14. Chaque cycle dure 21 jours.

#### Protocole Xéloba<sup>®</sup>/Tyverb<sup>®</sup>

Le Tyverb<sup>®</sup> est pris en continu de J1 à J21 à la posologie de 1250 mg/m<sup>2</sup>/j et le Xéloba<sup>®</sup> de J1 à J14 à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour.

Des fiches destinées aux patients sur les chimiothérapies orales sont disponibles sur le site :

[http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches\\_patients\\_chimiotherapie\\_orale\\_443.htm](http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_patients_chimiotherapie_orale_443.htm)

## 3. La radiothérapie [70-71,139]

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice.

Néanmoins, le traitement par radiothérapie rencontre certains obstacles tels que la proximité d'organes critiques, la prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou encore les variations anatomiques d'une patiente à une autre.

### 3.1. Principe de fonctionnement

La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants (photons X) délivrés par des accélérateurs linéaires, elle délivre une énergie à un tissu donné dont l'unité de base est le Gray (Gy). L'énergie choisie est adaptée à l'épaisseur du tissu à traverser et de l'épaisseur de la tumeur à traiter.

Les photons X vont tuer les cellules tumorales : l'ionisation du milieu par transfert d'énergie produit des radicaux libres instables qui induisent des coupures sur les brins d'ADN provoquant la mort cellulaire. Seules les cellules en division sont radiosensibles. Cette radiosensibilité est supérieure pour les tissus tumoraux du fait de la division rapide des cellules tumorales [139].

### **3.2. Repérages anatomiques [72]**

Avant de débiter la radiothérapie, il est indispensable de faire des repérages de la zone à traiter. Ils se font environ 15 jours avant le début du traitement afin de pouvoir enregistrer tous les réglages. Cette étape de repérage dure entre 30 et 60 minutes. La patiente est allongée sur un simulateur permettant de cerner la région à traiter et de simuler les paramètres de l'irradiation envisagée. Le simulateur est un appareil à rayons X qui reproduit les conditions physiques de l'appareil de traitement pour obtenir des images radiographiques ou scannographiques. Les images acquises permettront de définir précisément les volumes cibles (sein, tumeur, ganglions) et de repérer les organes à protéger (cœur, poumon). La patiente sera sur un plan incliné de 15 à 30° avec le bras du côté du sein traité en abduction sans un appui-bras et la tête légèrement tournée du côté opposé au sein traité. La radiologue fait les marquages cutanés (petits points de tatouage) qui serviront de repères lors du traitement. Ensuite, il est nécessaire de réaliser le calcul précis de la dose irradiante.

### **3.3. Posologie et rythme des séances**

La radiothérapie doit être débutée dans les 5 semaines après la chimiothérapie et moins de 6 mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas d'un traitement uniquement par chirurgie et radiothérapie, celle-ci doit commencer dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale.

La dose moyenne minimale est de 50 Gy en 25 séances, du lundi au vendredi, soit 5 semaines de traitement. La durée de traitement peut être augmentée d'1 ou 2 semaines selon les caractéristiques de la tumeur.

Lors du traitement, la patiente aura une consultation hebdomadaire avec son radiothérapeute qui évaluera les effets.

### **3.4. Positionnement de la patiente [70]**

Lors d'une tumorectomie, le chirurgien laisse un clip radio-opaque à l'endroit de la tumeur afin de guider l'irradiation post-opératoire. La radiothérapie permet une irradiation post-opératoire de la glande mammaire dans sa totalité avec surimpression de la cavité opératoire. L'irradiation du sein peut être associée aux irradiations axillaires, sus claviculaire et celle de la chaîne mammaire.

#### 3.4.1. Décubitus dorsal

La technique de référence est celle où la patiente est placée en décubitus dorsal (DD) sur un plan incliné. La glande mammaire est ainsi déployée sur la paroi thoracique. Le volume cible sera traité par deux faisceaux tangentiels opposés à la paroi thoracique. Pour permettre un traitement homogène et en profondeur de la glande mammaire, ces faisceaux devront englober la paroi thoracique et une partie du poumon homolatéral (ce qui limite l'irradiation du sein gauche, d'autant plus chez les patientes ayant un sein volumineux, ptosé ou ayant une courbure thoracique marquée).

#### 3.4.2. Décubitus latéral isocentrique

L'institut Curie propose une alternative à la technique du décubitus dorsal lorsque le volume cardiaque ou pulmonaire irradié est trop important avec la technique standard. Il s'agit de l'irradiation en décubitus latéral opposé [73]. Cette technique est basée sur le principe de détacher la glande mammaire de la paroi thoracique afin de réduire ou d'éliminer l'irradiation du poumon et du cœur. La patiente est installée sur le côté du sein traité avec le bras homolatéral sous la tête. Le sein traité repose sur un support rigide et très fin. La glande sera alors traitée par deux faisceaux isocentriques inclinés de 0 à 10° par rapport à la verticale qui raseront la paroi costale et le muscle pectoral.

### **3.5. Irradiations des différentes zones**

#### 3.5.1. Irradiation au niveau du lit tumoral

La dose moyenne minimale est de 50 Gy mais dans certains cas une dose additionnelle de 10 Gy est ajoutée. Selon une étude réalisée en France sur 1024 patients, cette dose additionnelle permet de réduire significativement le risque de récurrence à 5 ans [74].

Un essai réalisé par l'EORTC sur 5318 patientes ayant subi une tumorectomie avec des berges saines et ayant reçu une irradiation mammaire de 50 Gy additionnée d'une dose de 16 Gy au niveau du lit tumoral a montré une diminution de 41 % du risque de récurrence à 5 ans [75]. Cette constatation était plus importante chez les femmes jeunes, c'est pourquoi une dose additionnelle est systématiquement ajoutée maintenant pour les femmes de moins de 50 ans.

#### 3.5.2. Irradiation des aires ganglionnaires

L'irradiation des différentes aires ganglionnaires est délicate à mettre en œuvre du fait du risque de chevauchement des différents faisceaux, de la difficulté d'imagerie de ces régions et de la proximité d'organes critiques comme le cœur et le poumon.

Les récurrences ganglionnaires les plus fréquentes sont les récurrences sus-claviculaires.

### 3.5.3. Irradiation de la chaîne mammaire interne

La récurrence au niveau de la chaîne mammaire interne est très rare. Elle est applicable sur les tumeurs internes.

Le volume cible inclut au moins les trois premiers espaces intercostaux. La dose délivrée est de 46 à 50 Gy, 2/3 en photons et 1/3 en électrons.

### 3.5.4. Irradiation des ganglions axillaires

La seule indication reconnue par tous pour l'irradiation axillaire est l'absence de curage, un curage insuffisant ou la présence certaine du chirurgien d'adénopathies. En effet, un curage insuffisant peut augmenter le risque de récurrence. Une étude réalisée au Danemark a montré un risque de récurrence de 10 % lorsque seulement deux ganglions ont été retirés contre 3 % si plus de 5 ganglions ont été prélevés [76]. L'irradiation axillaire se fait en 1 ou 2 temps : en un temps, le traitement se fait par l'émission de photons. Lors du traitement en deux temps, la dose complémentaire à partir de 26 Gy sera délivrée en électrons pour la partie interne et en photons pour la partie externe axillaire.

### 3.5.5. Irradiation des ganglions sus-claviculaires

Les récurrences à ce niveau-là sont non négligeables et sont étroitement liées au nombre de ganglions axillaires atteints. En effet, lorsque plus de 4 ganglions sont atteints, le risque de récurrence sus-claviculaire est de l'ordre de 15 à 20 % [77].

La totalité des ganglions sus-claviculaires est incluse lors de l'irradiation. Un cache sera mis en place pour éviter l'exposition du larynx. La dose est délivrée par un faisceau mixte de photons et d'électrons afin de limiter la dose pulmonaire. Une dose de 46 à 50 Gy sera délivrée, 2/3 sous forme de photons et 1/3 sous forme d'électrons.

## **3.6. Radiothérapie pariétale après mastectomie**

La méta-analyse de 2005, concernant 8500 mastectomies de 36 essais réalisés entre 1962 et 1984, a montré un gain de 4 % au niveau du contrôle local à 5 ans pour les patientes N- et de 17,6 % pour les patientes N+, ainsi qu'une baisse de la mortalité de 5,4 % à 15 ans chez les femmes N+ [78-79].

Cette radiothérapie est indiquée chez les patientes présentant des facteurs de risque (âge jeune, envahissement ganglionnaire).

Pour cette radiothérapie, la technique du décubitus dorsal est la plus souvent utilisée. Elle se fera au niveau de la cicatrice, de la peau qui recouvre la glande et le muscle pectoral ainsi que les éventuels reliquats glandulaires.

### **3.7. Effets indésirables [71]**

La radiothérapie entraîne des effets aigus et des effets tardifs.

Les effets aigus apparaissent pendant le traitement et persistent jusqu'à 6 semaines après. De manière générale, ils sont réversibles, prévisibles, fréquents et peu graves. Ce sont principalement de la fatigue, des érythèmes, des radiodermites, des douleurs du sein, des œdèmes du sein, des radioépithélites sèches ou exsudatives. Une gêne à la déglutition peut aussi être retrouvée mais disparaît rapidement après le traitement.

Les effets tardifs peuvent survenir au niveau des zones irradiées entre 6 mois et 30 ans après le traitement. Ces complications sont irréversibles, plus rares et plus graves que les aiguës. Parmi elles, on retrouve une fibrose mammaire pouvant conduire à la nécrose, une toxicité cardiaque, une rétractation mammaire, des télangiectasies.

La radiodermite est une réaction cutanée ou sous-cutanée induite par la radiothérapie. Plusieurs degrés de radiodermite sont connus, pouvant aller du simple érythème à la desquamation sèche, suintante ou ulcéreuse. Il existe des formes tardives se traduisant par des troubles de pigmentation, des sécheresses cutanées irréversibles.

La radiothérapie axillaire et sus-claviculaire entraîne des risques de lymphœdèmes. Les différentes publications font état de 9 à 37 % de risque de lymphœdème après un curage axillaire suivi d'une irradiation. La technique d'irradiation et l'importance du curage ainsi que l'obésité et l'âge sont les principaux facteurs de risque.

L'irradiation de la CMI peut provoquer une toxicité cardiaque, surtout lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie par les anthracyclines.

### **3.8. Contre-indications**

La radiothérapie est contre-indiquée en cas d'antécédents de radiothérapie thoracique, d'atteintes coronaires et cardiaques (pour le sein gauche), d'insuffisance respiratoire.

## **4. Hormonothérapie [2,65-66,80,137-138]**

La croissance de certaines tumeurs mammaires est favorisée par différentes hormones : les œstrogènes et la progestérone. En s'opposant à l'action de ces substances sur les cellules cancéreuses, il est possible de freiner le développement de ces tumeurs et des métastases associées. Cette stratégie est nommée hormonothérapie.

Dans environ deux tiers des cancers du sein, les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP), on parle alors de tumeurs hormono-sensibles.

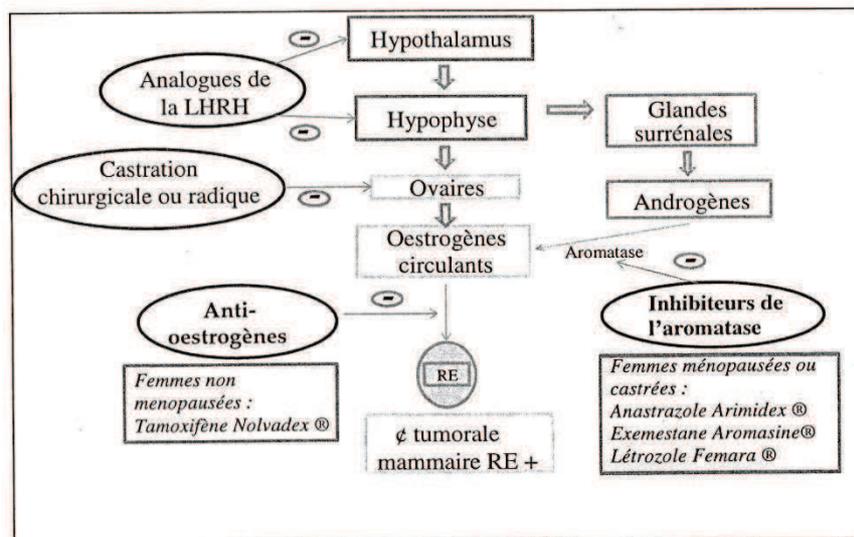
Le traitement par hormonothérapie va permettre de bloquer la synthèse et l'activité de ces récepteurs qui stimulent la prolifération des cellules cancéreuses.

L'hormonothérapie est utile pour :

- diminuer le risque de récurrence locale dans le sein opéré ;
- diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein ;
- diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme d'une métastase à distance.

Plusieurs classes thérapeutiques de médicaments peuvent être utilisées, on retrouve (**Figure 17**) :

- les anti-œstrogènes ;
- les inhibiteurs de l'aromatase ;
- les analogues de la LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone).



**Figure 17 - Cibles d'action des médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein**

#### 4.1. Les anti-œstrogènes

Parmi les anti-œstrogènes, trois molécules sont retrouvées :

- le tamoxifène : Nolvadex<sup>®</sup> qui est le chef de file ;
- le torémifène : Fareston<sup>®</sup>
- le fluevestrant : Faslodex<sup>®</sup> injectable.

#### 4.1.1. Tamoxifène

##### Mécanisme d'action

Le tamoxifène est un agoniste-antagoniste, il présente des effets antagonistes au niveau de la tumeur (action par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs hormonaux) mais agonistes au niveau endométrial (augmentation du risque de cancer de l'utérus) et osseux (diminution de la perte osseuse post-ménopausique).

##### Indications

Le tamoxifène est indiqué dans le traitement des tumeurs du sein présentant des RE et/ou RP. Il peut être indiqué en traitement adjuvant ou dans les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

##### Posologie

La posologie habituelle recommandée pour le tamoxifène est de 20 mg par jour *per os*, en 1 à 2 prises. Dans le cas de formes évoluées, une posologie à 40 mg par jour peut être retrouvée.

La durée de prescription optimale est de 5 ans. Le bénéfice du tamoxifène est d'autant plus important que le taux de récepteurs est élevé. Il permet une réduction significative des récurrences (42 %) et une amélioration de la survie à 5 ans (baisse de la mortalité de 32 %). L'effet est significativement supérieur pour un traitement de 5 ans par rapport à un traitement de 1 ou 2 ans. En effet, le bénéfice de survie existe dès la première année de traitement et augmente jusqu'à 5 ans. Au-delà de 5 ans, il n'est pas nécessaire de continuer le traitement puisque celui-ci n'apporte plus de bénéfice quant à la survie [82].

##### Contre-indications et interactions médicamenteuses

Lorsqu'il est associé aux anticoagulants oraux et plus particulièrement aux anti-vitamines K (AVK), le tamoxifène entraîne une augmentation du risque hémorragique par réduction de leur métabolisme. La posologie des AVK peut dans certains cas être diminuée.

Associé aux agents cytotoxiques, le tamoxifène augmente le risque d'accidents thromboemboliques.

L'enzyme hépatique CYP2D6 est responsable de la formation du principal métabolite actif du tamoxifène, ainsi la paroxétine et la fluoxétine qui sont deux antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 sont contre-indiqués avec un traitement par tamoxifène [140].

Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

##### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le tamoxifène sont des nausées et vomissements, des bouffées de chaleur (40 %), des œdèmes périphériques, des myalgies et des arthralgies, des accidents thromboemboliques par diminution de l'activité antithrombine 3, une prise de poids.

Le tamoxifène est aussi responsable de complications ophtalmologiques comme les rétinopathies, les névrites optiques et surtout les cataractes.

Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre a été établie chez les femmes ayant reçu un traitement par tamoxifène du fait de son effet agoniste sur la muqueuse endométriale. En effet, il entraîne une hyperplasie endométriale et la formation de polypes. Ce risque est directement corrélé à la durée du traitement. Une échographie pelvienne annuelle est recommandée.

#### 4.1.2. Torémifène

##### Mécanisme d'action

Le torémifène est un médicament anti-oestrogénique agissant par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs.

##### Indications

Le torémifène est indiqué en première intention dans le cancer du sein métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée.

##### Posologie

La posologie recommandée est de 60 mg par jour *per os*, en une prise. Il doit être administré avec précaution chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique puisqu'il est essentiellement éliminé sous forme métabolisée dans les fèces.

##### Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le torémifène est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque gauche, d'antécédents de troubles du rythme, avec les médicaments des classes thérapeutiques suivantes en raison d'un effet additif de l'allongement de l'espace QT :

- les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
- les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) ;
- les neuroleptiques (phénotiazine, pimozide, sertindol, halopéridol, sultopride) ;
- certains agents antimicrobiens (moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, halofantrine) ;
- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine) ;
- autres (cisapride, vincamine IV, bépridil, diphémanil).

Les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide : Esidrex<sup>®</sup>) utilisés avec le torémifène peuvent augmenter le risque d'hypercalcémie.

L'utilisation concomitante du torémifène avec les anticoagulants (plus particulièrement la warfarine) est à éviter du fait d'un allongement important du temps de saignement.

Les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) peuvent accélérer le métabolisme du torémifène et diminuer la concentration plasmatique du

médicament. Il pourra alors être nécessaire de doubler la dose quotidienne du produit.

Le métabolisme du torémifène est théoriquement inhibé par les inhibiteurs du cytochrome CYP3A comme par exemple le kétoconazole ou l'érythromycine.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patientes présentant une hyperplasie de l'endomètre ou une insuffisance hépatique sévère, en cas de bradycardie, d'hypokaliémie. Il est réservé aux femmes ménopausées, par conséquent il est contre-indiqué avec une grossesse ou un allaitement.

#### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le torémifène sont des nausées et vomissements, des bouffées de chaleur, de la fatigue, des œdèmes des membres, des étourdissements et des vertiges.

#### 4.1.3. Fluvestrant

##### Mécanisme d'action

Le fluvestrant est un antagoniste pur dont l'action est à la fois la destruction et la diminution de l'expression des récepteurs aux œstrogènes.

##### Indications

Le fluvestrant est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des RE positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène.

##### Posologie

La dose recommandée est de 250 mg par mois, en une injection IM unique. L'administration se fait dans le muscle fessier sous forme d'IM lente.

##### Contre-indications

Le fluvestrant est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement puisque réservé à la femme ménopausée.

##### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le fluvestrant sont des bouffées de chaleur, des nausées et vomissements, des accidents thromboemboliques, des éruptions cutanées et des réactions au point d'injection.

## 4.2. Les inhibiteurs de l'aromatase

Parmi les inhibiteurs de l'aromatase, trois molécules sont retrouvées :

- le létrozole : Fémara<sup>®</sup> ;
- l'anastrozole : Arimidex<sup>®</sup> ;
- l'exemestane : Aromasine<sup>®</sup>.

L'aromatase est l'enzyme qui permet, après la ménopause, la transformation d'androgènes surrénaliens et ovariens (androstènedione et testostérone) en œstrogènes.

### 4.2.1. Létrozole

#### Mécanisme d'action

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il bloque ainsi la conversion des androgènes en œstrogènes en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe aromatase.

#### Indications

Le létrozole est indiqué dans le traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. Il est aussi prescrit en prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 5 ans ou alors en cas de rechute de la maladie chez la femme ménopausée antérieurement traitée par des anti-œstrogènes.

#### Posologie

La dose recommandée de létrozole est de 2,5 mg en une prise quotidienne pendant 5 ans, à prendre pendant ou en dehors des repas.

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant la durée de traitement est de 2 ans.

En aucun cas, les comprimés de létrozole ne peuvent être broyés.

#### Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le létrozole ne doit pas être coadministré avec des médicaments contenant des œstrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.

Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de létrozole avec des médicaments dont la biodisponibilité dépend des isoenzymes 2A6 et 2C19 du cytochrome P450 du fait que le létrozole est un inhibiteur de ces 2 isoenzymes.

Le létrozole est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement ainsi que chez les femmes en préménopause.

### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec le létrozole sont des bouffées de chaleur, des céphalées, de la fatigue, des nausées et des vomissements.

#### 4.2.2. Anastrozole

##### Mécanisme d'action

L'anastrozole est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Chez la femme ménopausée, une dose quotidienne d'anastrozole de 1 mg permet de diminuer de 80 % la production de l'œstradiol.

##### Indications

L'anastrozole est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou invasif à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. Il est aussi indiqué dans le traitement du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

##### Posologie

La posologie est de 1 comprimé à 1 mg en une prise quotidienne pendant 5 ans. Le traitement peut être pris au cours ou en dehors des repas.

##### Contre-indications

L'anastrozole ne doit pas être coadministré avec des médicaments contenant des œstrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisances rénale et hépatique sévères, chez les patientes intolérantes au lactose, présentant un syndrome de malabsorption du glucose/galactose puisque les comprimés contiennent du lactose.

L'anastrozole ne doit pas être administré chez la femme en préménopause (un dosage des LH, FSH et œstradiol est nécessaire avant la mise en place du traitement), la femme enceinte ou allaitante.

### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec l'anastrozole sont des nausées et vomissements, des bouffées de chaleur, des céphalées, des douleurs, de la fatigue, des œdèmes périphériques, de l'hypercholestérolémie et un risque accru d'ostéoporose.

#### 4.2.3. Exemestane

##### Mécanisme d'action

L'exemestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase de 3<sup>ème</sup> génération. C'est un analogue structurel de l'androstènedione qui se fixe de manière irréversible et sélective au site actif de l'aromatase ce qui bloque complètement son activité. Le taux d'œstrogènes circulants est alors abaissé sans modifier la production surrénalienne d'aldostérone et de corticostéroïdes.

### Indications

L'exemestane est indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antioestrogènes. Il est également indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des RE, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement de 2 à 3 ans par du tamoxifène.

### Posologie

La dose quotidienne recommandée d'exemestane est d'1 comprimé à 25 mg à prendre de préférence après un repas. La durée du traitement adjuvant hormonal séquentiel (tamoxifène puis exemestane) est de 5 ans.

### Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'exemestane ne doit pas être administré avec des médicaments contenant des œstrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.

Il est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose/galactose puisque les comprimés contiennent du saccharose.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré avec des inducteurs du cytochrome 3A4 à marge thérapeutique étroite (carbamazépine, phénobarbital).

L'exemestane est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement et ne peut pas être administré chez la femme en préménopause.

### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec l'exemestane sont des bouffées de chaleur et de la transpiration, des œdèmes des membres, des arthralgies et des céphalées, de la fatigue, des insomnies, des vertiges, des éruptions cutanées, des troubles digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhée ou constipation, ainsi qu'un risque accru d'ostéoporose.

## **4.3. Les analogues de la LH-RH**

Parmi les analogues de la LH-RH, deux molécules sont retrouvées :

- la goséréline : Zoladex®
- la leuproréline : Enantone®

La castration ovarienne engendrée par les analogues de la LH-RH doit être associée à un traitement par anti-oestrogènes.

#### 4.3.1. Goséréline

##### Mécanisme d'action

La goséréline tarit la production des stéroïdes sexuels ovariens en bloquant la libération des hormones hypophysaires LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante). Les concentrations d'œstradiol chute 21 jours après l'injection et reste à un niveau comparable à celui observé chez les femmes ménopausées pendant toute la durée du traitement. Il s'agit d'une castration chimique ovarienne réversible.

##### Indications

La goséréline est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.

Ce médicament n'est en aucune façon le traitement adjuvant du cancer du sein non métastasé.

##### Posologie

Un implant d'acétate de goséréline dosé à 3,6 mg sera injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure tous les 28 j.

##### Contre-indications

La goséréline est contre-indiquée en cas de grossesse.

##### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des céphalées, des troubles de l'humeur, une sécheresse vaginale. Le risque d'ostéoporose est accru du fait d'une diminution de la densité minérale osseuse.

Les effets de la ménopause sont aussi souvent rencontrés comme les bouffées de chaleur, une baisse de la libido due à la castration ovarienne.

La goséréline augmente le risque de survenue d'un infarctus hypophysaire chez les patientes porteuses d'un adénome hypophysaire.

#### 4.3.2. Leuproréline

##### Mécanisme d'action.

La leuproréline est un analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines. Son administration prolongée permet de diminuer la sécrétion d'œstradiol gonadique chez la femme.

##### Indications

La leuproréline est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.

### Posologie

Une injection sous-cutanée ou intra-musculaire dosé à 3,75 mg de leuproréline sera faite toutes les 4 semaines.

### Contre-indications

La leuproréline est contre-indiquée chez la femme présentant des hémorragies génitales de cause non déterminée et chez la femme enceinte.

### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants avec la leuproréline sont des bouffées de chaleur, des crises sudorales, de l'ostéoporose due à l'induction d'une ménopause artificielle.

Chez les patientes présentant des métastases osseuses, une hypercalcémie peut survenir.

Une réaction au point d'injection est possible.

Avec les analogues de la LH-RH, un effet « flare up » est observé. Une aggravation des symptômes peut survenir en début de traitement du fait de l'effet stimulant qui précède l'effet inhibiteur de ces molécules. Ceci peut activer transitoirement le processus tumoral et engendrer des complications lors du premier mois de traitement.

Ces molécules entraînent une aménorrhée hypogonadotrophique mais au cours du premier mois de traitement la survenue de métrorragies est fréquente. Si celles-ci surviennent en dehors du premier mois de traitement, un dosage du taux d'œstradiol plasmatique doit être réalisé. Lorsque celui-ci est inférieur à 50 pg/ml, la recherche d'éventuelles lésions organiques associée doit être effectuée.

Les traitements hormonaux étant longs et occasionnant divers effets indésirables, l'observance n'est pas toujours très bonne. En effet, selon une étude publiée dans le Journal of Clinical Oncology (étude menée sur 8 800 patientes aux Etats-Unis), 51% des patientes ne poursuivent pas leur traitement hormonal suite à un cancer du sein ; l'observance ayant été particulièrement basse chez les femmes de moins de 40 ans et celles de plus de 75 ans.

## **5. Thérapies ciblées [9,65,136-138,141]**

Les chimiothérapies s'attaquent aux cellules tumorales mais aussi aux cellules saines qui se divisent beaucoup (cellules de la peau, des muqueuses, du sang...). C'est la raison pour laquelle ces traitements sont associés à d'importants effets secondaires. Des médicaments plus récents, dits de « thérapie ciblée » agissent plus spécifiquement sur les cellules des tumeurs ou celles de leur environnement. Ces traitements ciblent une anomalie moléculaire présente uniquement dans les cellules tumorales ou leur environnement. Ils sont prescrits uniquement aux patientes dont la tumeur présente l'anomalie moléculaire.

Les deux principales classes thérapeutiques utilisées sont les inhibiteurs de HER2 et les anti-angiogéniques.

## **5.1. Inhibiteurs HER2**

Les inhibiteurs de HER2 bloquent la protéine HER2 située à la surface de la cellule et responsable de la multiplication des cellules cancéreuses. Ce blocage a pour effet d'inhiber la croissance tumorale. Les anti-HER2 ne sont efficace que chez les patientes dont la tumeur présente une quantité importante de récepteurs HER2. Ils sont généralement prescrits à l'issue d'une chirurgie, pour limiter le risque de récurrence.

Le chef de file des anti-HER2 est le trastuzumab : Herceptin<sup>®</sup>. On retrouve aussi le lapatinib : Tyverb<sup>®</sup>.

### 5.1.1. Trastuzumab

#### Mécanisme d'action

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous-classe des IgG1 dirigé contre le récepteur HER2, il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 va empêcher le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, mécanisme d'activation de HER2. Ceci va inhiber la prolifération des cellules tumorales humaines surexprimant HER2.

#### Indications

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ chez les patientes non traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquelles un traitement par anthracyclines ne peut être envisagé ou alors pour le traitement du cancer du sein précoce HER2+ après chimiothérapie adjuvante à base de doxorubicine et de cyclophosphamides.

Le trastuzumab réduit le risque de récurrence de moitié en redonnant une courbe de survie semblable à celle des tumeurs HER2-. Son association à une chimiothérapie dans les cancers du sein métastatiques améliore la survie.

Cependant, le bénéfice de ce traitement est limité par la résistance de nombreuses tumeurs.

### Posologie [136]

Plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles :

- Schéma hebdomadaire :
  - o Lors de la première cure, la dose sera de 4 mg/kg à J1 et 2 mg/kg à J8 et J15 ;
  - o Lors des cures suivantes, la dose sera de 2 mg/kg à J1, J8 et J15.
- Schéma sur 21 jours :
  - o Lors de la première cure la dose administrée sera de 8 mg/kg ;
  - o Et de 4 mg/kg pour les cures suivantes à raison d'une injection IV tous les 21 jours.

Dans tous les cas, la première injection dure environ 1h30 et nécessite une surveillance de 6 h alors que pour les autres injections, celles-ci ne durent que 30 min et nécessite une surveillance de 2 h. Ce traitement est établi pour une durée d'un an sauf si une rechute a lieu avant.

### Contre-indications et effets indésirables

Des toxicités cardiaques et pulmonaires parfois sévères peuvent être engendrées. letrastuzumab est donc contre-indiqué en cas de dyspnée de repos et de cardiopathies. Un bilan cardiaque préalable est nécessaire (ECG, mesure de la FEV gauche), la patiente devra avoir une surveillance régulière : au départ tous les 3 mois puis une fois par an jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement.

Les anthracyclines ayant une toxicité cardiaque élevée, elles ne doivent pas être associées au trastuzumab.

Il est nécessaire de surveiller la patiente durant 6 h après la première injection et durant 2 h aux suivantes puisqu'une réaction d'hypersensibilité rarement sévère peut survenir : fièvre, dyspnée, hypotension. Cet effet implique un arrêt immédiat du traitement et une reprise lente après régression des symptômes.

#### 5.1.2. Lapatinib

##### Mécanisme d'action

Le lapatinib est un double inhibiteur de tyrosine kinase inhibant de façon irréversible les récepteurs EGFR et HR2. En bloquant ces récepteurs, il contribue à contrôler la division et le développement des cellules cancéreuses.

##### Indications

Le lapatinib est utilisé dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique avec surexpression du gène HER2, en association à la capécitabine ou à un inhibiteur de l'aromatase.

### Posologie

Le lapatinib est utilisée en association avec la capécitabine sur un schéma thérapeutique de 21 j :

- Le lapatinib est administré per os de J1 à J21 à la dose de 1250 mg/j ;
- La capécitabine est utilisé à la dose de 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J14.

Cette molécule est disponible en officine de ville. Elle doit être prise en une prise par jour à distance des repas (1 h avant ou après) mais toujours au même moment par rapport aux repas.

### Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés avec la lapatinib sont perte d'appétit, diarrhées associées ou non à une déshydratation, nausées, vomissements, fatigue. Ces effets sont retrouvés chez plus d'1 patiente sur 10.

De fréquents troubles cutanés tels que rash, syndrome main-pied et dermatite acnéique sont retrouvés.

## **5.2. Les anti-angiogéniques**

Ces molécules permettent un arrêt de la croissance tumorale en agissant sur le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Le bévacizumab : Avastin<sup>®</sup> est le premier anti-angiogénique à avoir été mis sur le marché et il est le seul à avoir une AMM dans le cancer du sein.

### Mécanisme d'action

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1. Il s'attache au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une protéine qui circule dans le sang et qui agit sur la croissance des vaisseaux sanguins. En s'attachant au VEGF, il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs endothéliaux (VEGFR1 et 2) et bloque ainsi l'angiogenèse tumorale. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent développer leur propre alimentation sanguine et sont privées d'oxygène et de nutriments, ce qui favorise le ralentissement de la croissance des tumeurs.

### Indications

Le bévacizumab est utilisé en première ligne dans le traitement du cancer du sein métastatique en association au paclitaxel. Il peut ensuite être utilisé seul en traitement d'entretien du cancer du sein métastatique.

### Posologie [136]

Plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles :

- schéma sur 14 j à la dose de 10 mg/kg à J1, seul ou en association au paclitaxel dosé entre 80 et 90 mg/m<sup>2</sup>/semaine soit à J1 et J8 ;
- schéma sur 21 j à la dose de 15 mg/kg à J1, seul ou associé au paclitaxel à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup>/semaine (J1 et J8) ;
- schéma sur 21 j à la dose de 15 mg/kg à J1 associé à la capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>) à la dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour de J1 à J14.

Lors de la première cure, la perfusion IV dure 1h30, la deuxième 1 h et les suivantes 30 min. Et ceci quel que soit le schéma thérapeutique choisi par le praticien.

Deux grandes études ont été menées sur Avastin<sup>®</sup> :

- une étude menée sur 722 patientes montre une survie moyenne sans progression de 11,4 mois lorsque le paclitaxel est associé à Avastin<sup>®</sup> contre 5,8 lorsque le paclitaxel est utilisé en monothérapie ;
- Lorsque la capécitabine est associée à l'avastin<sup>®</sup>, une survie moyenne sans progression de 8,6 mois est observée contre 5,7 lorsque la capécitabine est utilisée en monothérapie.

### Contre-indications et effets indésirables

Le bévacizumab peut entraîner des complications graves mais assez rares telles que des perforations intestinales, des hémorragies et des thromboembolie artérielle. Les hémorragies s'arrêtent le plus souvent au stade des épistaxis, il est conseillé de porter des gants pour toute activité à risque.

Les autres effets indésirables les plus courants sont fatigue, dyspnée, diarrhées, douleurs abdominales et HTA. L'hypertension est retrouvée chez 40 % des patientes et est en général traitée comme une HTA classique. Il est nécessaire d'inciter la patiente à l'autosurveillance et de lui rappeler les règles hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, diminuer le sel et l'alcool, manger des fruits et légumes, pratiquer une activité physique et éviter les situations de stress).

Le bévacizumab ne doit pas être administré à moins de 28 jours d'une chirurgie car il retarde le processus de cicatrisation.

## **PARTIE III - PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES ET ROLE DU PHARMACIEN**

### **1. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de cancer [83-84,142-143]**

Du fait de la sortie hospitalière de nombreux médicaments anticancéreux et du développement des thérapeutiques par voie orale, le pharmacien d'officine est devenu un réel acteur dans la prise en charge des patients cancéreux. Son rôle est fondamental et souvent sous-estimé des spécialistes. Il est un soutien indispensable pour le malade et son entourage avec lesquels il établit une relation de confiance grâce à sa proximité et à sa plus grande disponibilité à tous les stades de la maladie. Il aura un rôle important d'accompagnement. De manière générale, un patient communique plus facilement avec son pharmacien.

#### **1.1. Loi HPST**

Dans le cadre de la loi HPST parue au journal officiel le 21 juillet 2009, le rôle du pharmacien est renforcé (article 36 relatif au conseil pharmaceutique et article 38 relatif au rôle du pharmacien d'officine et ses nouvelles missions [144]). Cette loi intègre les pharmaciens dans le parcours de soin de premier recours et redéfinit le métier de pharmacien en créant des missions additionnelles autour du patient axées sur trois axes :

- La prévention, le dépistage et le conseil pharmaceutique ;
- le suivi pharmaceutique ;
- l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

L'entretien pharmaceutique est un moment d'échange privilégié entre le patient et son pharmacien pour suivre l'évolution de sa pathologie, contrôler l'observance du traitement et lui proposer une éducation thérapeutique.

Le dossier pharmaceutique (DP) du patient se trouve sur sa carte vitale. Il permet au pharmacien de voir toutes les délivrances de médicaments effectuées au cours des quatre derniers mois dans chaque officine (officine anonymisée), ce qui permet la sécurisation de la dispensation et facilite la vigilance pharmaceutique en évitant les interactions médicamenteuses et les redondances de traitement ainsi qu'une amélioration du conseil. Pour pouvoir l'activer le pharmacien doit avoir le consentement du patient. Il est le seul acteur de santé à y avoir accès. Dans l'avenir, il sera accessible aux autres professionnels de santé dans le dossier médical personnel (DMP), dans le but d'améliorer la coordination.

Le pharmacien doit permettre une coordination ville-hôpital dans la mise en place et le suivi des hospitalisations à domicile (HAD). Il fait partie intégrante d'une équipe pluridisciplinaire globale et continue.

## **1.2. Centre de coordination en cancérologie (3C) [145]**

En Haute-Normandie, il existe trois centres 3C : 3C Caux Maritime (Dieppe), 3C Estuaire (Le Havre) et 3C Rouen/Elbeuf. Ils appartiennent au Réseau Onco-Normand. En application du plan cancer, quatre consultations psychologiques en ville, à n'importe quel moment de la maladie sont financés par le Réseau Onco-Normand. Pour ce faire, le malade contacte un des psychologues affiliés et convient d'un rendez-vous. Les consultations suivantes sont à la charge du patient.

Dans le cadre du plan cancer, un dossier communiquant de cancérologie (DCC) a été mis en place. Il s'agit d'un support qui permet les échanges, entre les différents professionnels de santé impliqués dans le réseau de cancérologie, sur les données d'un même patient.

Les patients peuvent consulter le site [www.onco-normand.org](http://www.onco-normand.org). Ils y trouveront des informations sur la nutrition entérale, des conseils pendant la radiothérapie et l'après curage axillaire. Une liste des médecins prenant en charge la douleur est également mise à disposition sur le site.

## **1.3. Les soins de support**

La prise en charge d'un cancer ne s'arrête pas au traitement de la seule maladie. Le terme « soins de support » désigne l'ensemble des soins qui prennent en charge les conséquences, pour le malade, d'un cancer et de ses traitements : douleurs, troubles alimentaires, problèmes sociaux, psychologiques... Les soins de support sont donc complémentaires des traitements destinés à soigner la tumeur en tant que telle (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie...). Ils sont déterminants en termes de qualité de vie pour la personne malade, ils permettent d'alléger un minimum la souffrance physique et psychologique des patients. Le pharmacien aura un rôle important dans la dispensation de ces médicaments supports (facteurs hématopoïétiques, antiémétiques, bains de bouche...), il sera un soutien psychologique pour le patient mais aussi pour son entourage.

## **1.4. Rôles du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine peut intervenir dans de nombreux domaines. Il doit répondre à certaines fonctions pour assurer la qualité et la sécurité de la dispensation des traitements anticancéreux. Il a pour objectif d'effectuer un suivi rapproché des patients atteints de cancers et de faire leur éducation thérapeutique pour optimiser l'observance et la gestion des effets indésirables. Il doit s'assurer de la bonne dispensation de l'ensemble des médicaments et dispositifs médicaux associés et effectuer une visite à domicile pour vérifier la mise en place de la chimiothérapie à domicile.

Le pharmacien a un rôle tout au long de la prise en charge d'un patient cancéreux :

- au moment du dépistage, le pharmacien devra répondre aux nombreuses questions que le patient peut se poser ;
- pendant le traitement (radiothérapie, chimiothérapie), il dispensera tous les médicaments nécessaires à la prise en charge des EI ;
- lors de la rémission, il vérifiera la bonne observance des traitements éventuels (hormonothérapie) ;
- lors d'éventuelles rechutes, il aura un rôle important de soutien psychologique.

Il peut intervenir dans quatre grands domaines : organisation et coordination, bien être et confort du malade, traitement, écoute et relationnel.

#### 1.4.1. Organisation et coordination

Le pharmacien d'officine est un maillon de la chaîne dans le cadre de la loi HPST, il permet un lien ville-hôpital. Il peut informer les patients sur l'existence d'associations de patientes, aide-soignant. Il peut également assurer un service de livraison à domicile.

Dans le cadre d'un accompagnement de fin de vie au domicile, le pharmacien participera à la délivrance des soins palliatifs (commandes, livraisons...), ce qui lui confère un rôle important.

#### 1.4.2. Bien être et confort du malade

Le pharmacien doit être en mesure d'apporter des conseils diététiques, esthétiques, d'orthopédie, de phytothérapie ou d'homéopathie aux patients.

#### 1.4.3. Traitement

Le pharmacien a un rôle important dans l'éducation thérapeutique du patient :

- analyse et explication de l'ordonnance (indications du médicament, posologie, moment de prise) ;
- compréhension de la maladie, des différents traitements avec leurs effets indésirables et leurs interactions ; le pharmacien propose des solutions qui amélioreront le bien-être et le confort du patient, pour faire face à ces effets ;
- vérification de la bonne observance ;
- indications sur la manipulation des anticancéreux et la gestion des produits non utilisés ;
- incitation au dépistage pour les femmes de 50 à 74 ans ;
- information relative au curage axillaire et au risque de développement de lymphœdèmes ;
- des fiches techniques sur les médicaments disponibles en ville (hormonothérapie, chimiothérapie orale) peuvent être données aux patients. Elles sont disponibles sur le site de l'Omédit de Haute-

Normandie. Il existe une version destinée aux patients et une pour les professionnels de santé, plus détaillée.

En cas de rapport par un patient d'un effet indésirable grave ou inattendu, le pharmacien devra faire une déclaration au CRPV (Centre Régional de PharmacoVigilance) s'il s'agit d'un médicament et au CRMV (Centre Régional de MatérioVigilance) pour les dispositifs médicaux (les fiches sont disponibles sur le site de l'AFSSAPS).

Le pharmacien peut proposer des consultations officinales dans un espace confidentiel, il sert de relais entre le patient et les autres acteurs médicaux et sociaux.

#### 1.4.4. Ecoute et relationnel

Les patients atteints de cancer ont besoin d'être écoutés, compris et respectés. Ils souhaitent une information claire et précise, ils ne veulent être ni brutalisés ni surprotégés.

Le pharmacien d'officine doit être un soutien psychologique pour le patient et son entourage ; les traitements lourds ont un impact important sur le quotidien des patientes et de leur entourage. Il doit être disponible, avoir un devoir de réserve pour rassurer le malade et est tenu au secret professionnel. Son accessibilité (uniforme sur l'ensemble du territoire) et sa disponibilité immédiate lui confère une position privilégiée pour l'accueil, l'écoute et l'information du patient. Il est important de privilégier l'écoute du patient en posant des questions ouvertes car la parole permet d'évacuer l'angoisse. Il est important d'inclure l'entourage dans la prise en charge du cancer : en effet, celui-ci a besoin d'être écouté et il vient chercher de l'information et du soutien psychologique à l'officine.

Le pharmacien peut orienter la patiente vers des associations de malades leur proposant de nombreux services. Un certain nombre d'associations sont regroupées sur le site : <http://www.onco-normand.org/fr/grand-public/liens-utiles/110-association-de-patients>.

Les deux associations suivantes sont spécialisées dans l'aide face au cancer du sein. Elles permettent d'apporter aux femmes atteintes d'un cancer du sein un soutien psychologique, des conseils nutritionnels, des soins esthétiques. Des espaces de rencontres et d'échanges sont également à disposition des malades. Ces associations ont des centres dans différentes grandes villes françaises.

Association vivre comme avant : <http://www.vivrecommeavant.fr/>

Association étincelle : <http://www.etincelle.asso.fr/>

En Haute-Normandie, l'ERI (Espace de Rencontre et d'Information) et le SEMEH (Soins Esthétiques et Mieux-Etre à l'Hôpital) se trouvent au centre Henri Becquerel à Rouen.

Il est important de rappeler à la patiente que ce n'est pas toujours bon d'aller chercher des informations sur internet et plus particulièrement sur les forums où ce

sont la plupart du temps des « femmes désespérées » qui y écrivent. Certains sites internet sérieux peuvent être consultés :

- les sites des centres hospitaliers. Par exemple, en Haute-Normandie, le site du centre Becquerel : <http://www.becquerel.fr/> ;
- le site de l'Inca : <http://www.e-cancer.fr/>

#### 1.4.5. Conseils du pharmacien

Le pharmacien doit donner des conseils à ses patientes pour essayer de vivre le plus normalement possible, d'améliorer la qualité de vie au quotidien :

- modifier son mode de vie : contrôle du poids, alimentation saine et équilibrée, activité physique modérée mais régulière, boire beaucoup ;
- accepter son nouveau corps et apprendre à se mettre en valeur (soins esthétiques, maquillage) ;
- se reposer dès les premiers signes de fatigue : il faut être à l'écoute de son corps ;
- se détendre et pratiquer les activités d'avant en préférant les activités douces (musique, peinture, lecture, activités créatrices...) ;
- économiser son énergie : il faut déléguer, demander de l'aide à son entourage ;
- reprendre le travail à temps partiel après le traitement. Les effets de la fatigue se ressentent encore pendant un an.

Le cancer peut être vécu par les malades comme une rupture physique et morale qui peut aboutir à la remise en cause de la vie sociale. Il est essentiel de rappeler à la patiente que l'entourage est primordial, c'est un immense soutien tout au long de la maladie. Il permet de garder le moral, d'améliorer la qualité de vie (aider à réaliser les tâches quotidiennes), d'avoir envie de se battre pour soi mais aussi pour les personnes qui nous aime. Les bons moments passés permettent d'oublier un instant la maladie et de redonner le sourire aux patients.

### **1.5. Rôle du pharmacien hospitalier**

Le pharmacien hospitalier n'est pas en contact direct avec le patient mais sa place est très importante dans la sécurisation des chimiothérapies : validation des prescriptions, contrôle des préparations.

Circuit des chimiothérapies :

- prescription et validation de l'oncologue en fonction des résultats de la prise de sang ;
- validation pharmaceutique de la prescription par le pharmacien hospitalier (respect du protocole, des doses) ;
- préparation extemporanée de la chimiothérapie en respectant les règles d'asepsie ;
- contrôle de la préparation par le pharmacien hospitalier ;

- acheminement de la préparation dans le service où se trouve le malade (hôpital de jour, service d'oncologie ou à domicile dans le cadre d'une HAD) ;
- administration par l'infirmière qui effectue une dernière vérification préalable ;
- élimination des déchets.

Dans le cadre d'une HAD, le pharmacien hospitalier sera le lien entre la ville et l'hôpital. Il valide les traitements anticancéreux et les soins de support, et suit le bon déroulement des traitements à domicile. Le pharmacien hospitalier participe à la sélection de protocoles réalisables en HAD (peu toxiques, suffisamment stables, durée maximale d'administration de 2 h).

## **2. Effets indésirables de la chirurgie du sein [9,49]**

La chirurgie est la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local de la tumeur.

Les complications les plus fréquentes de la mastectomie et de la tumorectomie sont :

- les abcès, le plus souvent chez les femmes obèses. Ils nécessitent une reprise chirurgicale pour laver et drainer et ainsi éviter la désunion cutanée ;
- les hématomes, ils peuvent nécessiter une reprise chirurgicale pour la mise en place d'une lame de drainage. Ils sont assez rare après une tumorectomie ;
- les désunions et les nécroses cutanées en cas de fermeture sous tension excessive et/ou en cas d'irradiation ;
- une déformation séquellaire, suite à une tumorectomie. Elle doit être prévenue par un remodelage du sein au moment de l'intervention, ce qui peut faire appel à la chirurgie plastique ;
- les lymphocèles qui peuvent être traités par des ponctions itératives après l'ablation du drainage ;
- des complications thromboemboliques, comme après toute chirurgie. La patiente doit donc porter des bas de contention pour éviter tout risque de phlébite.

La lymphorrhée et le lymphocèle sont les principales contraintes postopératoires du curage axillaire. Un drain de Redon est mis en place et est conservé tant qu'il est productif (> 30ml/24h). Les lymphorrhées sont plus fréquentes chez les femmes âgées, obèses, sous héparine, souffrant d'HTA ou ayant des seins volumineux [85]. Dans tous les cas, il est retiré après 7 j. La patiente est alors prévenue de la possibilité de ponction de lymphocèle. Des troubles sensitifs du thorax et de la face interne du bras (hyperesthésie, paresthésie, hypoesthésie) sont fréquents. Des hématomes, des retards de cicatrisation, des lymphangites et plus rarement des abcès sont également possibles.

## 2.1. Prise en charge des cicatrices

Du fait des cicatrices (plus particulièrement celle située sous l'aisselle pour le curage axillaire), une raideur de l'épaule peut apparaître. Des exercices de kinésithérapie débutent en principe le lendemain de l'opération pour récupérer la fonction de l'épaule et éviter les complications précoces (écoulement de lymphes, persistance d'un épanchement lymphatique). Une rééducation active, régulière et progressive de l'épaule et du bras augmente et accélère la récupération totale de l'ensemble des possibilités physiques [86]. Néanmoins, celle-ci doit être adaptée à la pathologie, la patiente devra respecter quelques consignes :

- ne pas utiliser de poids ou de poulies, il ne faut pas rechercher l'effort ;
- respecter la douleur, ces exercices permettent de repousser petit à petit les limites supportables, l'amplitude des mouvements augmente au fur et à mesure ;
- ne pas chercher l'amplitude extrême ;
- effectuer des mouvements actifs, lents et non brusques.

Les exercices de kinésithérapie sont à réaliser 5 à 10 fois, 2 à 3 fois par jour. Ils concernent le cou (flexion extension, rotation, inclinaison latérale), les mains (abduction adduction, flexion extension, pronation supination), les poignets et les coudes (flexion extension), les épaules (haussement, rétro- et anté-pulsion, circumduction, flexion extension, abduction adduction, mouvement fonctionnel). Une fois que ces exercices seront faits avec aisance, la patiente pourra réaliser l'exercice d'auto-posture (**Annexe 5**).

Il est important de masser les cicatrices pour essayer de les atténuer et éviter les indurations. L'application de crèmes réparatrices (type Cicalfate<sup>®</sup> de chez Avène, Cicaplast<sup>®</sup> de la Roche-Posay, Cicaderma<sup>®</sup> de Bioderma) ou d'huile d'amande douce sur la cicatrice matin et soir permet de lui redonner une souplesse cutanée ; celle-ci est importante pour l'esthétique mais aussi pour une éventuelle reconstruction mammaire.

La patiente doit surveiller tout signe d'infection au niveau de la cicatrice : rougeur, chaleur. Il est important de désinfecter la plaie matin et soir et en cas de signe infectieux, une consultation chez le médecin est indispensable, un traitement antibiotique peut être nécessaire surtout si la patiente a eu un curage axillaire.

## 2.2. Prise en charge de la douleur

Des douleurs postopératoires liées au processus de cicatrisation peuvent être responsables d'un inconfort de quelques jours à quelques semaines. A distance de l'opération, des douleurs neuropathiques peuvent survenir, il s'agit de douleurs de « sein fantôme » ou liées à une atteinte nerveuse suite à la chirurgie. Elles se manifestent au niveau de la paroi thoracique, du creux axillaire ou du bras et peuvent survenir dans les semaines suivant l'intervention et persister des mois et voire des

années si elles ne sont pas identifiées et prises en charge. Un traitement antalgique peut être nécessaire. (cf. 6.2.).

### **2.3. Prise en charge du lymphœdème**

Le lymphœdème provient d'une accumulation de lymphe dans les espaces interstitiels, le curage axillaire ayant pour conséquence un ralentissement de la circulation lymphatique. Il apparaît chez 25 % des patientes traitées et constitue un effet secondaire handicapant sur le plan physique et psychologique [87]. Son incidence a beaucoup diminuée depuis le développement du ganglion sentinelle (5 % des cas). La kinsithérapie précoce (avec drainage manuel, massage progressif de la cicatrice, exercice d'étirements des muscles du thorax et de l'épaule, exercices actifs de l'épaule), selon un essai randomisé, diminue le risque d'apparition d'un lymphœdème (7 % contre 25 % sans) [88-89]. Une différence de circonférence de plus de 2 cm entre les deux bras permet de poser le diagnostic. Les signes cliniques du lymphœdème sont une tension, une lourdeur, une gêne ou des douleurs occasionnelles du membre supérieur et une difficulté à pincer la peau entre les doigts (signe de Stemmer positif). Il débute classiquement à la racine du membre pour descendre progressivement jusqu'au poignet et/ou à la main. Il peut aussi débiter à la main et s'étendre à l'ensemble du membre supérieur.

Il existe différents stades de lymphœdèmes [90] :

- stade I : il est spontanément réversible à l'élévation du membre, le signe du « godet » est positif ;
- stade II : l'élévation ne réduit plus le volume et l'œdème est toujours dépressible mais il y a des transformations de la peau et des tissus sous-cutanés qui deviennent durs et cartonnés, une fibrose ainsi qu'un engraissement s'installe ;
- stade III : éléphantiasis avec disparition du caractère dépressible de l'œdème et présence de troubles trophiques : hyperkératose, verrues et vésicules lymphatiques. Ce stade se rencontre de moins en moins du fait de l'évolution des techniques chirurgicales et de la prise en charge précoce des formes débutantes.

La complication la plus fréquente est le risque infectieux (lymphangite ou érysipèle) par déficit de drainage lymphatique, dont la porte d'entrée est une blessure. Le bras devient chaud, rouge, douloureux et augmente de volume. Par la suite, des signes généraux peuvent survenir : fièvre, altération de l'état général...

#### **2.3.1. Kinésithérapie**

La kinésithérapie est le traitement majeur du lymphœdème. Il associe le drainage lymphatique manuel (DLM) et les bandages réducteurs dans un premier temps puis les orthèses de compression, dans un second temps.

Les objectifs de ce traitement sont de faire diminuer le volume du membre, de lui faire retrouver sa mobilité et d'empêcher les complications grâce à différents moyens tels que :

- des drainages lymphatiques manuels quotidiens ou rapprochés ;
- des mobilisations tissulaires ;
- la pose de bandages réducteurs ;
- une gymnastique sous bandages ;
- une mise en place de conseils d'hygiène de vie personnalisés.

Dans un deuxième temps, il faudra stabiliser le volume du membre, éviter les récurrences et retrouver une fonction normale. Ceci se fait par des drainages lymphatiques manuels plus espacés, le port d'une orthèse de compression adaptée le jour (manchon), et éventuellement des autobandages ou un manchon en Mobiderm® la nuit.

### 2.3.2. Bandages compressifs

Les bandages compressifs permettent une diminution du volume du bras par accélération du drainage veineux et lymphatique lors des mouvements. La force de compression est choisie en fonction de la pathologie, de l'aspect clinique et de la tolérance de la patiente. Tout d'abord, la patiente recouvre son bras par un dispositif de capitonnage (exemple : Tubifast® ligne bleue du laboratoire Mölnlycke Health Care) pour protéger la peau et uniformiser la pression. Le bandage multicouche est ensuite réalisé en commençant par l'extrémité distale du membre en laissant les bouts de doigts libres puis plusieurs bandes sèches inélastiques ou à allongement courts sont superposées (exemple : sur la main, mettre une bande Rosidal SC®, sur l'avant-bras une bande Rosidal K® 6cm, et sur le bras une bande Rosidal K® 10cm du laboratoire Lohmann Rauscher). La patiente pourra faire ses bandages elle-même après que son médecin ou son kinésithérapeute lui ait montré la méthode.

### 2.3.3. Manchons de compression

Le manchon de compression est une orthèse aux propriétés élastiques exerçant une certaine pression même au repos. Il est porté uniquement le jour. Une variante au manchon est le manchon en Mobiderm® de chez Thuasne (non remboursé) porté la nuit en alternative aux bandages. Il est toujours réalisé sur mesure. Sur l'ordonnance le médecin devra préciser la classe de contention (classe I à IV), le type de manchon (simple, avec mitaine attenante ou séparée ou sans, tresse simple, tresse anti-glisse, attache-épaule, couvre-épaule). Le pharmacien devra prendre différentes mesures selon le type de manchon souhaité (**Annexe 6**), le matin après une éventuelle séance de kinésithérapie en veillant à ne pas trop serrer le mètre et à ce qu'il ne soit pas trop lâche non plus. Il est remboursé 26,01 € par la sécurité sociale. Il doit être renouvelé dès qu'il n'est plus adapté (usure mécanique, modification du volume du bras). Il est important de choisir un modèle confortable et acceptable par la patiente pour une bonne observance.

En cas d'œdème de la main, la réalisation d'un manchon avec mitaine intégrée sera préférable car cette solution diminue le risque de surpression au niveau de la superposition. Une mitaine distincte du manchon peut être utilisée pour offrir une plus grande polyvalence. Dans ce cas, la mitaine devra couvrir environ 6cm après le poignet afin d'assurer une superposition plus importante avec le manchon et d'éviter de provoquer un garrot.

#### Conseils de mise en place et d'entretien d'un manchon (Annexe 7)

Lors de l'essayage, le pharmacien retourne le manchon jusqu'à l'ouverture prévue pour la main puis l'enfile progressivement sur le bras (le faire glisser et ne pas trop tirer le tissu). Il faudra veiller à ce qu'il n'y ait aucun pli (bien ajuster au niveau du coude). Une fois que le manchon est complètement mis en place, un massage du produit est nécessaire pour assurer une contention homogène.

Il est recommandé de laver le manchon quotidiennement avec une lessive pour linge délicat et sans assouplissant, de le rincer à l'eau tiède, de l'essorer sans le tordre et de ne pas utiliser de sèche-linge ou de sources de chaleur directe (radiateur, soleil) pour le séchage ; il ne faut pas repasser le manchon. Le lavage permet de le nettoyer mais aussi de resserrer les fils distendus par le port.

Il est recommandé de ne pas appliquer de crème grasse sous le manchon ; par contre, il est conseillé d'appliquer un agent émollient la nuit.

Le manchon doit être mis en place le matin après la douche et retiré en fin de soirée. Il doit être porté lorsque le bras est sollicité et lors de voyages en avion.

L'Endotélon<sup>®</sup> (oligomères procyanidoliques) est le seul médicament ayant une AMM dans la prise en charge du lymphœdème du bras après traitement radiochirurgical du cancer du sein. Il doit être utilisé en complément de la contention élastique adaptée. Sa posologie est de deux comprimés par jour, en deux prises matin et soir. Il a un intérêt au début, lorsque l'œdème est réversible [66].

Le pharmacien pourra rappeler quelques mesures à prendre par la patiente pour prévenir le lymphœdème (**Annexe 5**):

- éviter le port de charges lourdes : ne pas porter une charge de plus d'un kilo au bout du bras ;
- éviter de porter des vêtements serrés, bagues ou bracelets trop étroits. Porter des soutiens gorges à bretelles larges, peu serrées et sans armature métallique ;
- éviter les perfusions, injections, prise de sang, prise de tension du côté opéré ;
- éviter les bains chauds (sauna, hammam) et l'exposition au soleil, la chaleur favorisant le lymphœdème ;
- utiliser des gants pour la vaisselle, le jardinage ;
- en cas de blessures, bien désinfecter la plaie et surveiller tout signes infectieux ;
- éviter de tirer et de pousser de façon répétitive dans le cadre de vos activités quotidiennes ;

- privilégier le rasoir électrique pour l'épilation de l'aisselle et veiller à ne pas arracher de peau lors des soins de manucure ;
- faire attention en portant un enfant : il est conseillé de s'agenouiller, de le ramener contre soi avant de se redresser par la force des membres inférieurs en portant l'enfant sur la hanche du côté non opéré ;
- surélever le bras dans la journée au cours des activités repos (télévision, lecture) ;
- maintenir une activité physique adaptée favorisant la circulation lymphatique. Stopper l'activité dès que le bras est lourd ou que la fatigue se fait ressentir ;
- éviter la prise de poids favorisant la survenue de lymphœdème ;
- poser les avant-bras sur une table pour écrire à l'ordinateur ;
- porter un manchon pour les voyages en avion ou pour les efforts ;
- ne pas porter de sac à main ou sac à dos du côté opéré ;
- demander conseil à un médecin avant de reprendre certaines activités physiques, le golf et le tennis n'étant pas conseillés.

Les patientes peuvent consulter le site de l'association AVML (Association Vivre Mieux le Lymphœdème) : [www.avml.fr](http://www.avml.fr). Il s'agit d'une association de patientes atteintes de lymphœdème qui propose à ses adhérents de l'information, des conseils et des ateliers d'auto-soins et d'échanges.

#### **2.4. Prothèses mammaires [90-92,146]**

La perte d'un sein ou sa déformation, secondaires à une chirurgie du cancer du sein, altèrent souvent l'image corporelle et la perception que la femme a d'elle-même. Cette ablation a des conséquences sur la féminité et la sexualité.

La décision d'avoir recours à une prothèse mammaire externe dépend de différents facteurs comme les besoins, les désirs et le mode de vie de la patiente. Certaines femmes choisissent dans un premier temps de porter une prothèse externe avant d'opter secondairement pour une reconstruction mammaire. A l'heure actuelle, sept femmes sur dix choisissent le port d'une prothèse plutôt que la reconstruction mammaire, afin de ne pas subir de nouvelles interventions chirurgicales.

La patiente peut choisir de recréer la forme naturelle de son sein en portant à l'intérieur de son soutien-gorge un coussinet, encore appelé prothèse mammaire externe. Elle permet de pallier la disparition du sein, la femme retrouve alors sa silhouette féminine et symétrique. Celle-ci peut être utilisée dès que la plaie est suffisamment cicatrisée et que l'œdème s'atténue, soit environ un à deux mois après l'intervention. Lors de la phase de cicatrisation, ce sont des prothèses temporaires en coton que la femme portera. En France, trois laboratoires en proposent : Amoena (**Annexe 8**), Anita et Thuasne.

## 2.4.1. Les différents types de prothèse externes

### 2.4.1.1. Les prothèses temporaires

Les prothèses temporaires sont des coussinets souples et légers en coton qui peuvent être modelés selon la forme du sein et épinglés à l'intérieur d'un vêtement ou glissé dans un soutien-gorge ample. Grâce à leur souplesse et à leur légèreté, elles sont très confortables et évitent toute pression sur la cicatrice. Le port de cette prothèse immédiatement après la chirurgie doit se faire avec un soutien-gorge souple sans couture (soutien-gorge d'exercice) ou avec la camisole conçue pour les femmes ayant subi une mastectomie. En général, la mise en place est faite à l'hôpital par des spécialistes, ceci permet de respecter l'image de soi au moment de la sortie. Avec les soutiens-gorge habituels, il faut attendre 8 à 10 jours après l'intervention pour la porter.

Cette prothèse est temporaire, car sa légèreté ne compense pas la perte de poids du sein opéré et peut provoquer des douleurs à l'épaule ou au dos ou encore une modification de la posture si utilisée à long terme. Elle sera portée durant toute la phase de cicatrisation (8 à 10 semaines) et lors des séances de radiothérapie puisqu'elle n'entraîne aucune irritation cutanée.

Après la phase de cicatrisation, la patiente sera guidée dans le choix d'une prothèse mammaire externe après une mastectomie ou d'un complément mammaire externe après une chirurgie conservatrice et d'un soutien-gorge adapté.

### 2.4.1.2. Les prothèses partielles

Les prothèses partielles (aussi appelées coquilles ou enveloppes) peuvent être utilisées dans le cas où une grande quantité de tissus mammaires a été enlevée. Il existe plusieurs formes de prothèses partielles et deux types : soit en silicone de consistance plus naturelle, soit une poche en tissu remplie d'un matériau de remplissage léger. Elles peuvent être pourvues d'une bande adhésive. Elles se portent par-dessus le sein pour lui donner une apparence plus naturelle et uniforme. La patiente peut utiliser son soutien-gorge habituel ou opter pour un soutien-gorge spécialement conçu à cet effet, muni d'une pochette cousue à l'intérieur.

### 2.4.1.3. Les prothèses permanentes

Les prothèses permanentes sont conçues de façon à avoir le même poids et la même apparence que le sein normal. Ajustées correctement, elles procurent un équilibre qui favorise un bon maintien, empêchent le soutien-gorge de remonter vers le haut et donnent une forme naturelle aux vêtements. Certains modèles se fixent directement sur la poitrine par adhérence tandis que d'autres se glissent dans un soutien-gorge normal ou post-mastectomie. Des versions allégées (poids diminué de 20 à 30 %) sont disponibles, elles permettent de diminuer les tensions cervicales, dorsales et des épaules. Elles sont recommandées pour les poitrines généreuses, en cas de lymphœdème ou pour la pratique d'une activité physique. La prothèse auto-adhérente peut être portée trois mois après la fin des traitements de chimiothérapie

et de radiothérapie à condition que la cicatrice ait plus de six mois. En adhérant directement à la peau, le poids est reparti sur le buste et permet de soulager l'épaule.

#### 2.4.1.4. Les complexes aréolo-mammelonnaires

Les complexes aréolo-mammelonnaires sont positionnés sur une prothèse mammaire ou directement sur la peau afin de reconstituer le plus possible l'anatomie naturelle du sein. Ils sont adhésifs ou collés avec une colle spéciale. Il existe différentes teintes et tailles, afin de retrouver un effet naturel optimal.

#### 2.4.1.5. La lingerie

Des soutiens-gorge et des maillots de bain adaptés aux prothèses externes donnent la possibilité de maintenir les activités habituelles.

Un grand nombre de fabricants de prothèses mammaires externes conçoivent des soutiens-gorge adaptés munis d'une pochette dans chaque bonnet qui maintient la prothèse en place. Les bretelles sont assez larges et molletonnées afin de réduire la tension exercée au niveau des épaules. Une large bande sous poitrine et un renfort des bonnets soutiennent la prothèse. Ces soutiens-gorge supportent le poids de la prothèse et sont habituellement en vente dans les boutiques offrant des produits post-mastectomie. Le bon soutien-gorge peut aussi être celui que la patiente a toujours porté avec quelques ajustements permettant de le rendre confortable.

Des soutiens-gorge conçus pour le sommeil ou les loisirs sont également disponibles.

Certains modèles de prothèses sont conçus spécialement pour les maillots de bain. La patiente devra vérifier que son maillot habituel est compatible. Le cas échéant, il faudra en acheter un spécialement conçu pour la prothèse.

Lors des premières utilisations de la prothèse, elle peut sembler lourde. Il ne faut pas hésiter à la porter régulièrement pour que le corps s'y adapte plus facilement.

Quelques conseils pour choisir sa prothèse externe :

- le choix d'une prothèse doit se faire sans précipitation chez un prothésiste compétent. L'équipe soignante peut transmettre les coordonnées de magasins spécialisés qui aideront la patiente à choisir la prothèse la mieux adaptée à son corps ;
- si possible, se faire accompagner par une personne proche qui connaît la silhouette habituelle de la patiente et lui donnera son avis ;
- une prothèse externe a d'autant plus une apparence naturelle sous les vêtements que sa forme correspond le plus possible à celle de l'autre sein. Le jour de l'achat, n'hésitez pas à porter ou apporter un haut moulant afin de s'assurer de l'effet rendu une fois portée ;
- ne pas hésiter à comparer les modèles et les prix.

Comment choisir la prothèse la mieux adaptée :

- discuter des besoins, des attentes et des craintes avec la patiente ;
- trouver le soutien-gorge adapté. Pour cela, mesurer le tour du buste complet juste en dessous de la poitrine puis le demi-tour de poitrine (du côté non opéré, au niveau du mamelon, en partant du sternum jusqu'au centre de la colonne vertébrale) et multiplier par 2 puis se reporter au tableau de correspondance de taille ;
- sélectionner le segment de prothèse appropriée (pour les prothèses Amoena, ligne Essential, Natura, Energy, Contact) ;
- choisir ensuite la taille, le galbe et la forme de la prothèse en fonction de la morphologie à l'aide des tables de correspondance des tailles.

Conseils à adopter pour une bonne communication :

- écouter la patiente ;
- ne pas parler sans arrêt. Des silences sont nécessaires pour recentrer les idées ;
- maîtriser ses expressions de visage, de langage, la patiente y fera attention ;
- ne pas avoir d'*a priori*. Certaines patientes feront des choix surprenants ;
- donner toutes les options ;
- laisser la patiente réfléchir seule un instant si nécessaire.

#### 2.4.2. Remboursement

Les prix des prothèses mammaires externes sont variables, ils varient entre 100 et 300 €. Elles sont remboursées par l'assurance maladie sur la base de 69,75 €, une seule fois par an. Certaines mutuelles remboursent le complément. Seule la prothèse Amoena Contact bénéficie d'une prise en charge à 100 % du tarif LPPR, soit 160 €. Les coussinets sont pris en charge à hauteur de 2,54 €. La lingerie est à la charge de la patiente.

#### 2.4.3. Entretien des prothèses mammaires

Les prothèses non adhérentes se lavent à l'eau tiède avec un savon doux ou à l'aide de produits d'entretien spécifiques. Il faut tamponner la prothèse puis la faire sécher loin d'une source de chaleur et la conserver dans sa boîte d'origine. Elles résistent à l'eau salée et chlorée. Il faut éviter de pulvériser des parfums et déodorants directement sur les prothèses. Il n'y a pas de risque d'éclatement en cas de chute au sol, le principal risque est la piqûre, il est conseillé de ne pas mettre de broche, de ne pas porter de chat et de pratiquer le jardinage ou la couture avec précaution.

**Tableau IX - Classification des toxicités selon l'OMS**

Organes atteints	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hémoglobine (g/l)</b>	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
<b>Leucocytes (10<sup>9</sup>/l)</b>	> 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
<b>Granulocytes (10<sup>9</sup>/l)</b>	> 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
<b>Plaquettes (10<sup>9</sup>/l)</b>	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
<b>Hémorragie</b>	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
<b>Muqueuse buccale</b>	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
<b>Nausées vomissements</b>	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
<b>Diarrhée</b>	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
<b>Constipation</b>	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
<b>Rythme cardiaque</b>	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
<b>Fonction cardiaque</b>	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dys fonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dys fonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dys fonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
<b>Neuropathie périphérique</b>	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
<b>Cutané</b>	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
<b>Chute des cheveux</b>	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
<b>Signes infectieux</b>	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
<b>Créatinine</b>	<125 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
<b>ASAT/ALAT</b>	<1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
<b>Bilirubine</b>	<1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N

### **3. Prise en charge des effets indésirables dus à la chimiothérapie [90,93-95]**

La chimiothérapie, active sur les cellules néoplasiques, a également un effet sur les autres cellules en renouvellement, ce qui explique sa toxicité (**Annexes 9-10**). L'effet de la chimiothérapie est d'autant plus remarquable qu'il s'agit d'un tissu à renouvellement cellulaire rapide, dont le métabolisme est important. Ces effets sont pour la plupart bien connus et largement décrits. Des moyens de prévention et de traitement ont été développés pour limiter certains de ces effets indésirables attendus et améliorer ainsi la qualité de vie des patients traités [48].

Afin d'homogénéiser le langage, l'OMS a publié des tables de toxicité qui concernent différents appareils et différentes fonctions. Le tableau (**Tableau IX**) ci-dessous décrit quelques exemples de toxicité.

En général, les grades 1 montrent un trouble léger, les grades 2 un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, les grades 3 requièrent un traitement, les grades 4 sont des affections sévères nécessitant un traitement et une hospitalisation.

#### **3.1. Toxicité hématologique [93,96-97]**

La toxicité hématologique est le facteur limitant de l'initiation ou de la poursuite de la chimiothérapie. Cette toxicité intervient sur les 3 lignées : globules blancs (GB), globules rouges (GR), plaquettes (Pq), mais seules la leucopénie et la thrombopénie entraînent des reports de cure.

La baisse des GB et des Pq commence vers le 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> jour après la chimiothérapie et se poursuit jusqu'à atteindre le nadir (taux le plus bas) entre le 8<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour. Ensuite, les taux de GB et Pq remontent jusqu'à atteindre un taux normal 3 semaines après la cure, d'où la nécessité d'attendre 3 semaines entre 2 cures.

##### **3.1.1. Neutropénie**

Le taux normal de leucocytes est compris entre 4 et 10 G/L avec un taux de polynucléaires neutrophiles variant de 1,7 à 7 G/L. Les neutropénies sont classées en différents stades selon le nombre de GB et de PNN (**Tableau X**). En général, les neutropénies surviennent à partir de la 2<sup>ème</sup> cure.

**Tableau X - Les 4 grades OMS de la leuconeutropénie**

<b>Grade OMS</b>	<b>GB (G/L)</b>	<b>PNN (G/L)</b>
1	3-3,9	1,5-1,9
2	2-2,9	1-1,4
3	1-1,9	0,5-0,9
4	< 1	< 0,5

Au cours du cycle de chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques sont détruites, entraînant des neutropénies. Celles-ci vont rendre le patient très vulnérable vis-à-vis des infections pouvant, dans les cas les plus graves, causer la mort. Il est donc indispensable que le patient surveille tout signe infectieux et sa température.

Une neutropénie sévère en dessous de 500 PNN/mm<sup>3</sup> est très fréquemment retrouvée avec les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés dans le traitement du cancer du sein : FEC, FAC, EC ou AC, association paclitaxel-gemcitabine, docétaxel. Elle est moins fréquente et plus limitée avec le paclitaxel et la vinorelbine utilisés seul de manière hebdomadaire et rare avec la capécitabine.

Devant tout signe de fièvre (frissons, sueurs) ou d'infection (toux, gêne respiratoire, angine, douleurs inhabituelles, lésions cutanées purulentes), la patiente devra contacter son médecin ou son oncologue en urgence et réaliser une prise de sang (NFS) (**Annexe 11**). Face à une neutropénie associée à une température supérieure à 38°C, un traitement antibiotique à large spectre sera mis en place ; le traitement de référence étant l'association Augmentin<sup>®</sup>-Ciflox<sup>®</sup>. Dans certains cas, une hospitalisation avec isolement en chambre stérile ainsi qu'une série de prélèvements seront nécessaires pour identifier la souche bactériologique et donner un traitement plus spécifique.

L'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques recombinants humains (G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor) permet de réduire la durée de la neutropénie et le risque infectieux. Actuellement 3 molécules sont disponibles :

- Le filgrastim : Neupogen 30<sup>®</sup> - Neupogen 48<sup>®</sup>. Il est administré par voie SC à la posologie de 5 µg/kg/j pendant 3 à 7 j par cure.
- Le pegfilgrastim : Neulasta<sup>®</sup>. Une seule injection à 6mg par cycle de cure est nécessaire.
- Le lénograstime : Granocyte 13<sup>®</sup> - Granocyte 34<sup>®</sup>. Il est administré par voie SC à la posologie de 150 µg/m<sup>2</sup>/j.

Pour le Neupogen<sup>®</sup> et le Granocyte<sup>®</sup>, le traitement est débuté entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour après la cure en fonction du protocole et ce jusqu'à la dernière leucophorèse (moment à partir duquel le nombre de GB remonte), soit en général 5 j.

Les principaux effets indésirables retrouvés avec ces facteurs de croissance sont des douleurs osseuses (prises en charge par des antalgiques de palier 1), des myalgies, des arthralgies et des réactions au point d'injection. Il est important de rappeler au patient qu'il faut changer de site d'injection à chaque fois pour éviter ces douleurs.

### 3.1.2. Thrombopénie

La concentration normale de plaquettes dans le sang se situe entre 150 et 400 G/L. Les thrombopénies majeures (taux inférieur à 20 G/L) ou modérées (taux compris entre 20 et 50 G/L) surviennent rarement au cours des traitements du cancer du sein mais nécessitent une hospitalisation pour prendre une décision de transfusion de plaquettes. La thrombopénie mineure (plus de 50G/L) implique une surveillance et le respect de quelques consignes telles qu'une vie calme, sans activité à risque, l'utilisation d'une brosse à dents souple et de bains de bouche quotidiens.

### 3.1.3. Anémie

L'anémie se caractérise à la prise de sang par une concentration en hémoglobine inférieure à 11 g/dl chez la femme (12 g/dl chez l'homme). Les valeurs normales d'hémoglobine sont situées entre 12 et 15 g/dl pour la femme et 14 et 17,5 g/dl pour l'homme. L'atteinte de la lignée érythrocytaire est très inconstante. Elle doit être prise en charge le plus précocement possible afin d'en corriger le plus rapidement les effets : asthénie, essoufflement liés à un apport insuffisant en oxygène aux organes. L'OMS a classé l'anémie en quatre grades (**Tableau XI**).

**Tableau XI - Les 4 grades OMS de l'anémie**

Grade	Hb en g/dl
1	9,5-10,9
2	8-9,4
3	6,5-7,9
4	< 6,5

Elle est induite soit par une toxicité directe sur la lignée érythrocytaire soit par une sécrétion inadaptée d'érythropoïétine (EPO), en rapport avec l'atteinte de cellules péri-tubulaires rénales, productrices d'EPO.

L'anémie se traite par transfusion de culots globulaires ou par administration de facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaire, tel que l'EPO. La transfusion est réservée aux anémies sévères (taux d'Hb < 8g/dl ou 10 g/dl pour les personnes de plus de 65 ans). Pour les anémies modérées (8 < Hb < 11 g/dl), le traitement de référence est l'administration de l'EPO recombinante :

- L'époïétine alpha : Eprex®
- L'époïétine beta : Néorecormon®
- La darbopoiétine alfa : Aranesp 150®

Ces traitements vont permettre de prévenir ou de corriger l'anémie en stimulant l'érythropoïèse et ainsi diminuer les besoins transfusionnels.

Ces facteurs de croissance doivent être administrés à raison de 3 injections par semaine pour l'époïétine et une seule injection hebdomadaire pour la darbopoiétine, et ce jusqu'à 3 semaines après l'arrêt des cures. Pour l'Aranesp®, une alternative au

traitement est possible en ne faisant qu'une injection toutes les 3 semaines à la dose de 500 µg.

Les injections se font en SC au niveau des membres ou de la paroi abdominale antérieure, en variant les sites d'injection. Elles sont contre-indiquées en cas d'hypertension non contrôlée.

Un dosage sanguin de la ferritine peut être réalisé pour associer ce traitement à une supplémentation en fer par voie orale ou IV afin d'en augmenter la réponse.

La réponse au traitement est évaluée au bout de 4 semaines :

- Si la réponse est majeure (augmentation du taux d'Hb > 2g/dl ou Hb > 12g/dl), la posologie sera diminuée de moitié ou les doses espacées pour maintenir un taux d'hémoglobine voisin de 12 g/dl ;
- Si le taux d'Hb atteint 13 g/dl ou plus, il faut arrêter le traitement et le reprendre à demi-dose à partir de 12 g/dl.

Les principaux indésirables retrouvés avec ces facteurs de croissance sont une hypertension artérielle, des céphalées. Une surveillance de l'apparition de thromboses est recommandée particulièrement en cas de chirurgie, d'immobilisation ou d'antécédents thromboemboliques.

#### 3.1.4. Conseils du pharmacien [93] (Annexe 11)

A la délivrance de ces facteurs hématopoïétiques, le pharmacien pourra donner quelques recommandations supplémentaires à la patiente :

- surveiller sa température : fièvre, frissons, douleurs ;
- éviter tout contact avec les personnes présentant des infections contagieuses ;
- désinfecter toute lésion cutanée ;
- éviter les contacts avec la foule ;
- éviter les endroits poussiéreux ;
- bien faire les prises de sang prescrites par l'oncologue ;
- se laver les mains fréquemment, surtout avant les repas ou après être allé aux toilettes, il est astucieux de toujours avoir du gel hydro alcoolique sur soi ;
- avoir une bonne hygiène corporelle et dentaire ;
- consulter en cas de saignements importants ou fréquents pouvant être le signe d'une thrombopénie ;
- en cas de neutropénie, certains aliments sont à éviter comme les crudités, les fruits crus non épluchés, les crustacés, le lait cru, la viande crue, la charcuterie, les pâtisseries à la crème. Il faut avoir un régime alimentaire équilibré et riche en calories.

La patiente doit être vigilante devant tous signes infectieux ou hémorragiques mais doit essayer de vivre le plus normalement possible, il ne faut pas que cela tourne à la « psychose ».

### **3.2. Toxicité digestive [90,93]**

#### **3.2.1. Aphtes et mucites [98-100]**

La mucite buccale ou gastro-intestinale est une complication très fréquente des chimiothérapies et de la radiothérapie. En effet, les lésions buccales sont les plus retrouvées. Ces mycoses peuvent être associées à des lésions plus diffuses (muqueuse génitale, conjonctivite).

Parmi les molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein, les plus impliquées sont le 5 fluoro-uracile, la doxorubicine, l'épirubicine, le cyclophosphamide, le docétaxel. Cette toxicité est dose dépendante mais aussi schéma dépendante (par exemple, l'association à la radiothérapie augmente le risque de mucites).

Les mucites apparaissent 7 à 14 j après la cure (lors du nadir), sous formes d'érythèmes avec desquamation pouvant aller aux ulcérations. Elles peuvent durer quelques semaines. Elles touchent la muqueuse labiale, les surfaces buccales, le plancher de la langue et le palais. Elles sont souvent associées à une dysphagie qui peut, dans les cas les plus graves, nécessiter la mise en place d'une nutrition parentérale.

Cette toxicité est parfois limitante et peut entraîner des reports de traitement, des diminutions de posologies, une mauvaise alimentation, une porte d'entrée infectieuse lors des neutropénies.

Des mesures préventives doivent être prises pour éviter l'apparition de ces mucites.

Avant le début du traitement (si le délai est suffisant), il est nécessaire de vérifier l'état de la dentition. Dans les 15-20 j avant la 1<sup>ère</sup> cure, les dents à haut risque infectieux, les chicots, doivent être retirées. Il faut faire un détartrage, les soins parodontaux. Le dentiste devra montrer à la patiente comment réaliser un brossage hygiénique et doux des dents. Si la patiente porte des bagues d'orthodontie ou des prothèses, celles-ci devront être réajustées pour la radiothérapie qui peut modifier les gencives et rendre le port de prothèses douloureux.

Les cellules buccales étant à renouvellement cellulaire rapide, la cavité buccale est très sensible aux produits de chimiothérapie. Il est intéressant de sucer des glaçons pendant la cure en commençant 5 min avant l'administration du cytotoxique pour induire une vasoconstriction des vaisseaux et empêcher le produit d'atteindre la bouche.

Si le taux de plaquettes est supérieur à 30 G/L, l'hygiène buccale se fera par le brossage régulier avec une brosse à dents souple et l'utilisation de fils dentaires.

Si la patiente est en thrombopénie (Pq < 30G/L), le nettoyage des dents se fera avec un coton tige pour éviter les saignements.

Les bains de bouche (« potions de Saint-Louis ») peuvent être utilisés en préventif ou en curatif, ils sont à réaliser 3 à 6 fois par jour de préférence après les repas (ne pas manger dans la demi-heure qui suit), à garder le plus longtemps possible en bouche et formulés à partir d'antiseptique, d'antifongique, de bicarbonate. (Exemple : Glycothymuline<sup>®</sup>, Fungizone<sup>®</sup>, bicarbonate). Le bicarbonate va permettre de rendre le pH de la cavité buccale plus alcalin et ainsi réduire la formation des ulcérations. Le bain de bouche aura un rôle antiseptique et l'antifongique permettra l'éradication du champignon. Les bains de bouche se conservent au frais et sont à utiliser dans un délai de 5 à 7 j. Un anesthésique local peut éventuellement être associé dans le bain de bouche si les mucites sont trop douloureuses. Dans le cas où la mycose serait trop importante, un traitement par le fluconazole : Triflucan<sup>®</sup> par voie orale (gélules ou sirop) pourra être mis en place à la dose de 3 à 6 mg/kg/j en curatif. Pour les cures suivantes, il sera donné en préventif à la dose de 50 à 100 mg/j. Un antalgique et/ou un anti-inflammatoire pourront éventuellement être associés en cas de fortes douleurs, les dérivés morphiniques étant nécessaires dans les formes sévères.

Il est important de maintenir la salive pour éviter la formation de caries. Pour cela, la patiente pourra sucer des glaçons ou utiliser des sprays buccaux tels que l'Artisial<sup>®</sup>.

En plus des mucites, les chimiothérapies peuvent induire des infections virales buccales à Herpès Simplex Virus (HSV) qui seront traitées par aciclovir : Zovirax<sup>®</sup> ou valaciclovir : Zelitrex<sup>®</sup>. Si cette infection à HSV est trop importante, un traitement par voie IV sera débuté puis un relais par voies orale et locale sera effectué.

Lors de la délivrance des bains de bouche et des antifongiques, le pharmacien se devra de rappeler les principales règles hygiéno-diététiques pour la prévention des mucites :

- évaluation de l'état bucco-dentaire avant le début du traitement ;
- importance de la bonne hygiène dentaire : brossage avec une brosse à dents souple, fil dentaire, humidification de la bouche, bains de bouche ;
- consulter un dentiste en cas de douleurs dentaires importantes ou de signes infectieux ;
- éviter les aliments irritants comme l'alcool, le tabac, les épices, les fruits secs, les produits astringents (gruyère, noix, citron, vinaigre, moutarde) ;
- privilégier les compotes, les potages, les purées ;
- manger lentement, prendre des petites bouchées, bien mâcher ou mixer un peu les aliments ;
- éviter de manger trop chaud ;
- manger et boire à la paille en cas de trop fortes lésions ;
- boire des boissons fraîches et/ou pétillantes, prendre des sorbets ou sucer des glaçons ;

- bien hydrater les lèvres, humidifier la bouche avec des sprays type Artisial<sup>®</sup>, Aequasyal<sup>®</sup>, Evodry<sup>®</sup> ou du Sulfarlem<sup>®</sup> en comprimés (1 à 2 comprimés avant les repas), humidifier l'air ;
- le laboratoire Evolife a mis sur le marché plusieurs produits pour la prévention des mucites : Evomucy<sup>®</sup> bain de bouche, Evodry<sup>®</sup> spray, Evolip<sup>®</sup> crème (**Annexe 12**).

### 3.2.2. Nausées et vomissements [66,101-102,147-148]

Les nausées et vomissements chimio-induits représentent un effet indésirable fréquent (70-80 %) et très redouté par les patientes (**Annexe 13**). Leur fréquence et leur intensité dépendent du médicament administré (**Tableau XII**), de sa dose, de la durée du traitement, de la localisation de la tumeur et de l'existence ou non d'une éventuelle irradiation.

Les anticancéreux présentent un potentiel émétisant variable, tant sur le plan de la sévérité que sur leur délai d'apparition et leur durée. Ces nausées et vomissements varient aussi en fonction de divers facteurs de risque comme le sexe féminin, un âge jeune (surtout retrouvés chez les personnes de moins de 50 ans), l'anxiété et les antécédents de vomissements de la personne (mal de transports, vomissements lors de l'enfance ou de la grossesse, vomissements post-opératoires...). L'OMS a gradé ces effets (**Tableau XIII**).

**Tableau XII - Pouvoir émétisant des médicaments anti-tumoraux utilisés dans le traitement du cancer du sein**

Très fort (> 90%)	Modéré (30-90 %)	Faible (10-30 %)	Très faible (< 10 %)
- cyclophosphamide à forte dose ou en association à la doxorubicine et l'épirubicine - cisplatine > 50 mg/m <sup>2</sup>	- épirubicine - doxorubicine - cyclophosphamide à une dose <1500 mg/m <sup>2</sup>	- taxotère - 5fluoro-uracile - capécitabine - docétaxel - tamoxifène - paclitaxel	-trastuzumab -lapatinib

**Tableau XIII - Les 4 grades OMS des nausées-vomissements**

Grade	Effets
1	Nausées
2	Vomissements transitoires
3	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique
4	Vomissements incoercibles

De manière générale, les vomissements débutent entre une et quelques heures après le début de la cure. Pour le cyclophosphamide, le délai d'apparition est entre 12 et 24h. Lorsqu'il est associé à un autre anticancéreux, les vomissements peuvent débuter plus rapidement. Les symptômes persistent environ 48h.

Trois types de vomissements sont décrits :

- Les vomissements aigus qui surviennent dans les 24 premières heures suivant la perfusion
- Les vomissements retardés débutent entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour
- Les vomissements évoqués, indépendant de la chimiothérapie, apparaissent au-delà du 5<sup>ème</sup> jour.

#### 3.2.2.1. Prise en charge des nausées et vomissements

En fonction du pouvoir émétisant des molécules injectées lors de la cure de chimiothérapie, la prise en charge différera.

- Chimiothérapies fortement et moyennement émétisantes

En prévention avant le premier cycle de chimiothérapie, on fera une association Emend<sup>®</sup>, sétron et corticoïdes : l'aprépitant (Emend<sup>®</sup>) sera prescrit per os à la dose de 125 mg le matin avant la chimiothérapie puis 80 mg les 2 j suivants. Le sétron pourra être donné uniquement le 1<sup>er</sup> jour ou continué quelques jours pour agir sur les vomissements retardés et la dexaméthasone pendant toute la durée du traitement par aprépitant.

Si le traitement préventif de la première cure s'est révélé efficace, il sera renouvelé pour les cures suivantes. En cas d'échec après la 1<sup>ère</sup> chimio, un traitement préventif en IV sera entrepris aux cures suivantes. Un éventuel traitement par anxiolytiques en prémédication pourra être envisagé si la patiente souffre de nausées et vomissements anticipés.

- Chimiothérapies faiblement émétisantes

Un traitement préventif par dexaméthasone sera entrepris. En cas d'échec à la première cure, un traitement par sétron sera mis en place par la suite.

##### 3.2.2.1.1. Aprépitant : Emend<sup>®</sup>

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs aux neurokines de type 1. C'est le traitement antiémétisant le plus puissant. Une dose de 125 mg sera à prendre 2 h avant la cure de chimiothérapie. A J2 et J3, la dose sera diminuée à 80mg à prendre le matin. Cette molécule est bien tolérée malgré quelques effets indésirables : asthénie, céphalées, constipation. Il permet de traiter les vomissements aigus. Il s'agit d'un médicament d'exception.

#### 3.2.2.1.2. Les sétrons

Les sétrons sont des antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine impliqués dans les phénomènes de réflexes émétiques. Les molécules utilisées par VO ou IV sont : ondansétron : Zophren<sup>®</sup>, granisétron : Kytril<sup>®</sup> et tropisétron : Navoban<sup>®</sup>. Les sétrons sont généralement bien tolérés et leur effet est potentialisé par leur association à une corticothérapie, mais ne fonctionnent que chez 70 à 80 % des personnes. Le Zophren<sup>®</sup> est le sétron de référence, la 1<sup>ère</sup> dose de 8 mg sera administrée 15 mn avant le début du traitement par voie IV puis un relais par VO sera fait, 16 mg en 2 prises pendant 2 à 5 j. Les sétrons ne sont pas très actifs sur les vomissements aigus mais plutôt sur les vomissements retardés.

Leurs principaux effets indésirables sont : céphalées, bouffées de chaleur, constipation.

Ce sont des médicaments d'exception.

#### 3.2.2.1.3. La dexaméthasone

La dose de dexaméthasone est de 12 mg en IV 30 mn avant la chimiothérapie ou 1h avant en per os. De J2 à J4, la posologie sera de 8mg par VO, à prendre en mangeant pour éviter les maux d'estomac. Elle est réservée à l'usage hospitalier.

#### 3.2.2.1.4. Autres traitements

Pour les vomissements qui pourraient survenir malgré un traitement prophylactique (vomissements évoqués), le traitement de référence reposera sur l'administration d'antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (anti-D<sub>2</sub>) :

- phénothiazines : métopimazine Vogalène<sup>®</sup>, chlorpromazine Largactil<sup>®</sup> ;
- butyrophénones : halopéridol Haldol<sup>®</sup> ;
- benzamides : métoclopramide Primpéran<sup>®</sup>, dompéridone Motilium<sup>®</sup>.

Ce sont les benzamides les plus couramment prescrites, la patiente prendra 1 à 2 comprimés 3 fois par jour, de préférence 15 min avant une collation.

Ils sont indiqués en première intention dans le traitement des chimiothérapies peu émétisantes ou en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres molécules.

Ces molécules peuvent induire une somnolence, des dyskinésies et rarement un syndrome malin des neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, sueurs, raideurs musculaires tachycardie, hypotension artérielle, tachypnée, incontinence, hallucinations, tremblements.

#### 3.2.2.2. Conseils du pharmacien [149]

Le pharmacien pourra donner quelques conseils à la patiente lors de la délivrance des traitements antiémétiques (**Annexe 14**) :

- fractionner les repas sans forcer sur les quantités, il faut consommer en petites quantités et manger lentement ;
- ne pas s'angoisser si la quantité d'aliments ingérés est insuffisante ;
- manger ce dont on a envie ;
- éviter les aliments gras, épicés et les fortes odeurs ;

- boire de préférence entre les repas et lentement pour ne pas avoir de sensation de satiété, mais tout de même régulièrement pour éviter les déshydratations, éviter les boissons alcoolisées ;
- boire des boissons à température ambiante ou légèrement fraîches mais éviter celles qui sont trop chaudes ou trop froides ;
- privilégier les repas froids, ne dégageant pas d'odeur et éviter les associations de couleurs vives ;
- les biscuits secs sucrés ou salés sont généralement bien tolérés ;
- boire du coca-cola dégazéifié à la cuillère ;
- garder des biscuits à proximité du lit, l'appétit peut revenir la nuit ;
- en cas de goût métallique ou amer dans la bouche (EI fréquent du 5-FU), se rincer régulièrement la bouche ;
- effectuer des repas légers, peu diversifiés 24 h avant la chimiothérapie ;
- se distraire pendant la séance et sucer des glaçons ou des bonbons ;
- focaliser son attention sur autre chose peut permettre de maîtriser les nausées : regarder la télévision, lire, écouter de la musique...

En plus des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la patiente peut avoir des vomissements d'anticipation, ceux-ci apparaissent avant le début de l'administration de la chimiothérapie. Ils sont dus à des mécanismes psychologiques lorsque la personne en a eu lors des cures précédentes, ils sont liés au stress et à l'appréhension. Leurs incidences varient entre 20 et 60%. Ils seront traités par un anxiolytique 24 à 48h avant la cure : alprazolam Xanax®, lorazépam Témesta®, clorazépatate Tranxène®.

### 3.2.3. Constipation, diarrhée [90,96,149]

#### 3.2.3.1. Diarrhée

La diarrhée se caractérise par l'émission de selles trop fréquentes (plus de 3 fois par jour) et trop abondantes (plus de 300 g/j), ayant fait un séjour trop court dans l'intestin. Les diarrhées chimio-induites sont peu fréquentes mais peuvent parfois être graves (risque de déshydratation ou de perforation digestive) (**Tableau XIV**). Les molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein et pouvant induire des diarrhées sont le 5-FU, la capécitabine et la lapatinib. En cas de signes de gravité associés (neutropénie, déshydratation, fièvre, douleurs abdominales importantes, rectorragies), une consultation voire une hospitalisation sera nécessaire.

**Tableau XIV - Les 4 grades OMS de la diarrhée et leurs fréquences**

Grade	Effets	Fréquence (%)
1	Augmentation des selles (> 4*/j)	27
2	4 à 6 selles/j, pas de retentissement sur la vie quotidienne	20
3	> 6selles/j, incontinence, déshydratation	12
4	Menace vitale (collapsus)	1

Pour les diarrhées non compliquées (grade 1 et 2), la patiente devra renforcer son hydratation orale, arrêter les aliments contenant du lactose et fractionner les repas. Un traitement complémentaire par l'opéramide : Imodium® lui sera prescrit (4 mg d'emblée puis 2 mg après chaque selle liquide). Le traitement sera réévalué au bout de 24 à 72 h :

- s'il y a disparition de la diarrhée, le traitement symptomatique sera arrêté mais les mesures diététiques seront continuées ;
- si les diarrhées persistent, la posologie du l'opéramide sera augmentée à une dose toutes les 2 h, il sera associé à un anti-sécrétoire et éventuellement à du Smecta® ;
- en cas d'aggravation des symptômes, une hospitalisation sera nécessaire.

Il n'existe pas de prise en charge préventive pour les diarrhées mais uniquement un traitement curatif qui repose sur un régime anti-diarrhéique, la réhydratation et un traitement anti-diarrhéique :

- les topiques intestinaux ou pansements absorbants : Smecta®, Bedelix®, Pepsane®, Polysilane®. Ils protègent la muqueuse digestive et absorbent les gaz intestinaux. Ils devront être pris à distance de la prise de tout autre médicament et des repas ;
- les ralentisseurs du transit, analogues structuraux des opiacés (lopéramide : Aréstal®, Imodium®). L'association avec une antibiothérapie à large spectre est contre-indiquée du fait du risque de colite pseudomembraneuse par ralentissement du péristaltisme intestinal. Il peut entraîner une constipation, des ballonnements, des vertiges, de la somnolence et des rashes cutanés ;
- les anti-sécrétoires : racécadotril : Tiorfan®. C'est un anti-sécrétoire pur qui ne modifie pas le temps de transit. De ce fait, il n'entraînera pas de constipation secondaire ;
- les antiseptiques intestinaux : nifuroxazide Ercefuryl®. Ils seront utilisés pour le traitement de la diarrhée aiguë sans fièvre d'origine bactérienne ;
- les probiotiques contenant des levures ou des bactéries lactiques (Lactéol®, Ultra-levure®) peuvent être conseillés en cure de 10 j par mois afin de restaurer la flore intestinale.

Règles hygiéno-diététiques à suivre en cas de diarrhées :

- boire au moins 2 L par jour pour compenser les pertes d'eau et d'électrolytes (eau, bouillon de légumes, tisane, coca-cola dégazéifié), de préférence par petites quantités répétées ;
- augmenter la consommation de féculents ;
- diminuer la consommation de fibres (céréales, légumes verts, fruits frais sauf la banane) ;
- supprimer les jus de fruits, les boissons glacées ;
- éviter les laitages, fromages frais, privilégier le lait sans lactose ;
- supprimer le pain et les céréales complètes, prendre des biscottes à la place ;
- ne pas utiliser d'anti-diarrhéiques sans avis médical.

### 3.2.3.2. Constipation

La constipation correspond à l'évacuation de matières dures ou liquides ayant fait un séjour trop long dans l'intestin.

Elle est rarement le fait même de la chimiothérapie mais elle est plus souvent liée à la prise de morphiniques, de sétrons ou d'une inactivité physique.

Il est impératif de consulter un médecin en cas de douleurs abdominales persistantes (plus de 48 h) ou de présence de sang dans les selles. Les principales complications d'une constipation sont des hémorroïdes, des nausées, des ballonnements, des rectorragies et parfois une occlusion intestinale.

C'est un effet indésirable très fréquent des vinca-alcaloïdes (vinorelbine). Dans ce cas, les mesures hygiéno-diététiques doivent être suivies en préventif (cf ci-dessous). Le traitement curatif de référence repose sur l'administration de laxatifs par voie orale associés à la pratique des règles hygiéno-diététiques. Il convient d'éviter au maximum les lavements (type Microlax<sup>®</sup>, Normacol<sup>®</sup>) qui peuvent être traumatiques voire grave en cas de neutropénie pour la muqueuse anale.

Les laxatifs osmotiques (Duphalac<sup>®</sup> : lactulose, macrogol : Movicol<sup>®</sup>, Forlax<sup>®</sup>, Transipeg<sup>®</sup>) agissent en 24 à 48h en créant un appel d'eau dans la lumière intestinale. Ils sont à prendre de préférence le matin dans un grand verre d'eau fraîche qui va activer le péristaltisme intestinal. Ils peuvent entraîner des douleurs abdominales ou des ballonnements. Ils sont contre-indiqués en cas de syndrome occlusif. Une prise régulière est nécessaire pour lutter contre la constipation liée à la prise d'opiacés pouvant être prescrits lors des traitements anticancéreux.

Les laxatifs de Lest (mucilage) agissent en augmentant la masse et le volume des selles en gonflant en présence d'eau. Il s'agit du psyllium (Transilane<sup>®</sup>) et de l'ispaghul (Spagulax<sup>®</sup>). Leur délai d'action est de 48h, leurs principaux effets indésirables sont des météorismes, des flatulences. Ils ne doivent pas être administrés en position allongée.

Les laxatifs lubrifiants à base d'huile de paraffine (Lubentyl<sup>®</sup>, Lansoyl<sup>®</sup>) facilitent l'exonération de selles trop dures en les rendant plus grasses. L'effet débute en 24 à 48h. Le principal effet indésirable est un risque de suintement anal lorsque le médicament est pris à forte dose. Il faut éviter tout traitement de longue durée par la

paraffine ; en effet, elle peut induire des carences par diminution de l'absorption intestinale des vitamines liposolubles.

Les laxatifs stimulants (bisacodyl : Contalax<sup>®</sup>, Dulcolax<sup>®</sup> ; les dérivés anthracéniques renfermant aloès, séné, cascara, bourdaine : Modane<sup>®</sup>, Dragées Fuca<sup>®</sup>) modifient les échanges ioniques en augmentant la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes et déclenchent l'exonération en stimulant la motricité colique par une action directe sur la muqueuse rectale. L'effet souhaité est obtenu en 12 à 24 h. Les principaux effets indésirables sont des crampes abdominales, des diarrhées, des désordres hydro électrolytiques. Le traitement doit être de courte durée pour éviter l'accoutumance et par conséquent la maladie du « tube digestif paresseux ». Ils sont contre indiqués en cas d'occlusions intestinales et de déshydratation sévère.

Règles hygiéno-diététiques à suivre en cas de constipation :

- préférer les aliments riches en fibre (fruits, légumes verts, céréales) ;
- s'hydrater régulièrement, minimum 1.5 L par jour (préférer une eau riche en magnésium va favoriser, par son pouvoir irritant, le péristaltisme intestinal (type Hépar) ou du jus de fruit) ;
- boire un verre d'eau ou de jus de fruits très frais au réveil pour déclencher le péristaltisme ;
- consommer des laitages peu sucrés ;
- éviter les aliments constipants (carotte, riz, banane, chocolat) ;
- effectuer des massages abdominaux pour favoriser le transit intestinal ;
- pratiquer une activité physique régulière (marche) ;
- ne pas prendre de laxatifs sans avis médical.

#### 3.2.4. Dénutrition [30,150]

La dénutrition se définit par un amaigrissement supérieur à 10 % du poids habituel en 6 mois (ou 5 % en un mois) ou un IMC inférieur à 18,5 (OMS). Elle est responsable d'une altération de l'état général, de la qualité de vie et d'une augmentation de la mortalité des patients cancéreux. Elle peut être expliquée par la diminution des apports alimentaires (due aux nausées et vomissements induites par les agents cytotoxiques) ou à une augmentation des besoins de l'organisme causée par la tumeur. La toxicité digestive des chimiothérapies est la première cause d'anorexie chez la patiente souffrant d'un cancer : mucites, nausées, vomissements, dysgueusies (troubles du goût), diarrhées, constipation. Elle peut aussi être la cause des troubles de l'humeur (anxiété, irritabilité, stress).

Pour éviter au maximum cette perte d'appétit, quelques conseils peuvent être donnés à la patiente (**Annexe 14**) :

- éviter de manger seul et préférer les repas conviviaux ;
- fractionner les repas en 5 à 6 prises dans la journée ;
- éviter les aliments à odeur forte ;
- boire de préférence entre les repas pour éviter l'impression de satiété ;
- laisser à disposition ses plats préférés.

Lorsque la perte de poids est trop importante, il faudra avoir recours aux compléments alimentaires par voie orale (Fresubin, Fortimel) sous forme de jus de fruits, crème, boissons lactées, soupe. Divers parfums sont disponibles. Lors de la délivrance de ces compléments alimentaires, le pharmacien pourra suggérer à la patiente de les mettre au frais pour un meilleur goût, il est également possible de mettre les crèmes dessert au congélateur pour les consommer sous forme de glaces. Dans les cas les plus graves, une nutrition par voie parentérale devra être envisagée.

### **3.3. Toxicité cutanée [90,93]**

#### **3.3.2. Toxicité sur les phanères**

##### **3.3.2.1. Alopécie**

Les anticancéreux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont plus ou moins alopéciant. Selon le type de molécule utilisée, l'alopécie pourra être totale ou partielle et survenir plus ou moins rapidement. Les conséquences psychologiques peuvent être très importantes (dégradation de l'image corporelle, baisse de l'estime de soi, idées noires).

Elle débute, en général, 10 à 20 jours après le début du traitement. Ce sont les cheveux qui tombent en premier. Elle peut s'accompagner d'une dépilation plus générale, axillaire et pubienne. Les cils et les sourcils sont les derniers touchés, ils tombent après 1 ou 2 mois.

L'alopécie est réversible à l'arrêt du traitement, la repousse débute rapidement après l'arrêt de la chimiothérapie à raison d'un centimètre par mois environ. Il est important que le personnel médical prévienne la patiente sur une éventuelle modification de la texture et de la couleur des cheveux à la repousse. Ces changements s'atténuent avec le temps. Petit à petit, la patiente retrouve une chevelure identique. Lors de la repousse, certaines femmes constatent l'apparition d'un duvet sur le visage et les bras. Il ne faut pas le raser, il disparaît généralement au bout de 6 à 12 mois.

Si le médecin ne l'a pas fait, le pharmacien peut conseiller à la femme de se couper les cheveux courts ou même de les raser avant le début du traitement pour que la chute soit moins traumatisante. Il ne faut pas les laver trop fréquemment, la patiente peut se les laver la veille de la cure et espacer au maximum le prochain shampoing. Il est préférable d'utiliser un savon doux et d'éviter les colorations, sèche-cheveux, bigoudis. Lorsque le cuir chevelu devient glabre, il est important que la patiente continue à se le laver et à l'hydrater avec un lait corporel ou de l'huile d'amande douce. Le pharmacien d'officine peut disposer de produits spécifiques adaptés et conseiller sa patiente. Par exemple, le produit Evocapil® du laboratoire Evolife peut être conseillé pour soulager l'hypersensibilité capillaire au moment de la chute des cheveux ou lors du port de la perruque : le soin peut être pulvérisé sur le cuir chevelu avant la pose de la perruque ou après le retrait si nécessaire.

La chute débutant rapidement, il est préconisé d'acheter une perruque avant le début du traitement. Elles sont prises en charge à hauteur de 125 € par la sécurité sociale et sont renouvelables. La mutuelle peut prendre en charge une part complémentaire très variable selon les organismes, jusqu'à 300 % du prix remboursé par la sécurité sociale. Le prix moyen d'une perruque est compris entre 360 et 550 € [151]. Certaines patientes préféreront porter un turban ou un foulard qui sera plus doux sur le crâne.

Les prothèses capillaires sont fabriquées sur une base en coton et sont en fibre de cheveu de synthèse. La fibre synthétique est moins onéreuse que le cheveu naturel mais possède des qualités de souplesse et de brillance équivalentes. Cette fibre dite « à mémoire » reprend sa forme initiale après chaque lavage. Les perruques possèdent un système anti-glisse et adhèrent au cuir chevelu par thermo-contact. Un réglage est prévu à l'arrière.

La perruque doit être lavée une fois par semaine avec un shampoing spécifique, à l'eau froide. Elle doit être essorée dans une serviette puis séchée à l'air libre sur un porte-perruque, loin de toute source de chaleur. Elles ne doivent pas être tordues ni pliées. Elles ont une durée de vie de 6 à 7 mois.

Les perruques peuvent être vendues en pharmacie, néanmoins celle-ci devra disposer d'un espace de confidentialité. Le pharmacien devra avoir du temps à consacrer (environ 1h pour le choix d'une perruque) et avoir le sens de l'écoute et du relationnel. A l'heure actuelle, Capipharma est l'un des seuls fabricants à proposer une offre aux pharmaciens qui peuvent disposer pour un cout réduit du catalogue, du nuancier de mèches, de brochures d'information pour les patientes. Celle-ci aura la possibilité de se faire livrer jusqu'à 3 modèles à l'officine pour faire son choix, la livraison étant assurée en 24 h.

Pour les molécules peu alopeciantes (alopécie en plaques), la mise en place d'un casque réfrigérant 15mn avant le début de la perfusion sur des cheveux mouillés et jusqu'à 2h après (minimum 30 mn) peut diminuer la chute. Grâce au froid, le casque va entraîner une vasoconstriction qui limitera l'afflux des anticancéreux dans les cellules du bulbe pileux et donc empêcher leur destruction. Son efficacité est meilleure sur des cheveux courts, il faut donc conseiller à la patiente de se couper les cheveux. Le port du casque n'est pas agréable, il peut entraîner des maux de tête, vertiges, nausées, douleurs oculaires. La prise de paracétamol 30mn avant le début de la chimiothérapie pourra prévenir de ces effets. La patiente devra se protéger les oreilles et le cou. Il est contre-indiqué au cours de certaines leucémies ou de tumeurs au niveau du crâne.

Pour la chute des sourcils, le tatouage est à proscrire. En effet, à la repousse il est possible qu'une deuxième ligne de sourcils apparaisse. Il est conseillé de faire un trait avec des crayons spécifiques pour sourcils. Par exemple, le crayon à sourcils de T.Leclerc. Le produit Revitalsh® accélère la repousse des cils et les allonge. Le maquillage permet à la patiente de redessiner ses sourcils et de cacher les éventuels

signes de fatigue. De nombreux ateliers d'esthétique sont organisés dans les hôpitaux.

L'absence de cils peut favoriser l'entrée de poussière dans les yeux, il est préconisé de porter des lunettes pour les protéger. De plus, certaines chimiothérapies peuvent aggraver une sécheresse oculaire, il sera nécessaire d'avoir recours aux larmes artificielles.

### 3.3.2.2. Onychodystrophie [90]

Les anticancéreux agissent au niveau des cheveux et des phanères en général. En effet, les ongles aussi peuvent être abîmés : cassures, stries, dédoublement, modification de coloration, onycholyses.

Le taxotère est une molécule qui agit beaucoup au niveau des ongles. En effet, il existe une interaction entre la lumière et l'anticancéreux présent au niveau de l'ongle.

Pour limiter cet effet indésirable, la patiente peut utiliser des moufles et chaussettes réfrigérantes qui créeront aussi une vasoconstriction. Elles seront mises en place 15mn avant la cure et retirées 15 mn après la fin de la perfusion. Le port des moufles est contre-indiqué chez les personnes souffrant du syndrome de Raynaud, de métastases distales et d'artériopathie distale.

Pour protéger ses ongles, la patiente pourra mettre des vernis à base de silicium :

- Evonail® : le produit s'applique tous les matins sur l'ongle, il faut le nettoyer deux fois par semaine avec Evoskin® dans un bol d'eau tiède (**Annexe 12**).
- Vernis au silicium de la Roche-Posay :
  - 2 couches de base transparente mate
  - 2 couches de vernis foncé, non nacré (ce vernis peut être un vernis ordinaire si il y a une base enrichie en silicium)
  - 1 couche de top-coat.

Cette opération est à renouveler à chaque fois que le vernis s'abîme. La mise en place d'un vernis coloré permet de faire « barrière » contre la lumière. Pour retirer le vernis, il ne faut surtout pas utiliser un dissolvant agressif mais plutôt un dissolvant sans acétone et avec de l'huile d'amande douce, par exemple le dissolvant de la marque Laino.

Il est nécessaire de retirer le vernis avant toute consultation médicale afin que le médecin puisse surveiller l'apparition de premiers signes d'atteinte unguéale.

Si les ongles de pieds restent dans des chaussures fermées, ils seront moins abîmés mais il est tout de même nécessaire de les traiter.

Ces traitements sont à continuer encore 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement, les produits cytotoxiques restant présents plusieurs mois dans l'organisme.

De la pommade Avibon® peut être appliquée en préventif sur les mains et les ongles. Il est également recommandé de porter des gants pour toute activité où l'ongle a un risque de souillure.

### 3.3.3. Syndrome main-pied [90,93]

Les atteintes cutanées sont très fréquentes du fait de la rapidité du renouvellement cellulaire cutané qui est la cible de toxicité des anticancéreux. Le syndrome main-pied est un effet fréquent (6 à 64 % des cas) et est particulièrement retrouvé avec certains anticancéreux : le docétaxel, le 5 fluoro-uracile, la capécitabine et la doxorubicine. Il est d'apparition rapide, en général au cours des 2 premiers cycles de chimiothérapie.

Il se présente presque toujours comme un érythème douloureux, souvent précédé de paresthésies (3 à 5 jours avant), localisé sur la plante des pieds et la paume des mains. Il peut se manifester par une sécheresse de la peau, une rougeur, un gonflement, la formation de petites cloques voire des crevasses. Après quelques jours, des douleurs de types brûlures apparaissent. Elles sont symétriques et touchent plus les mains que les pieds, et plus particulièrement la partie distale des phalanges. Une hyperkératose peut être observée au niveau des points de pression et de frottements des mains et des pieds.

Conseils pour prévenir l'apparition du syndrome main-pied :

- éviter les bains et douches très chauds, les expositions au soleil. Lors des sorties, mettre un écran total pour protéger la peau ;
- éviter les activités favorisant les frottements ou augmentant le risque de traumatismes (marche prolongée, jogging, jardinage, tâches ménagères) ;
- éviter le port de gants, chaussettes ou chaussures serrées ; porter des chaussures larges, souples et confortables ;
- surélever les jambes le plus souvent possible ;
- éviter l'application de pansements adhésifs ;
- ne pas utiliser de râpes ou de pierres ponce en cas d'hyperkératose plantaire ;
- protéger les mains aux cours des activités quotidiennes (jardinage, vaisselle) ;
- dès l'apparition des premiers symptômes et/ou picotements, faire tremper les mains et les pieds dans de l'eau fraîche, les laisser découverts et appliquer des crèmes émollientes (Trixéra<sup>®</sup> de chez Avène) ;
- dès l'apparition des premiers signes, consulter un médecin en vue d'un traitement kératolytique ou dermocorticoïde en cas de lésions inflammatoires.

### 3.3.4. Autres toxicités cutanées

La plupart des molécules alkylantes peuvent provoquer une hyperpigmentation cutanée localisée ou étendue.

Les anthracyclines peuvent provoquer des nécroses cutanées graves en cas d'extravasation du produit d'où la nécessité de la perfusion lente à la seringue par une infirmière.

Les anticancéreux peuvent provoquer des réactions cutanées avec le soleil du fait de leur pouvoir photo sensibilisant, il est donc important de garder une protection

vestimentaire et de toujours mettre une crème solaire indice 50+. Il faut éviter celles qui sont parfumées et qui pourraient entraîner des réactions allergiques.

### **3.4. Toxicité cardiaque [93,103]**

La toxicité cardiaque des anticancéreux est spécifique de certains traitements. Parmi les molécules utilisées pour le traitement du cancer du sein, les plus cardiotoxiques sont les anthracyclines, le 5-FU, le cyclophosphamide, le paclitaxel et le trastuzumab.

Certains facteurs préexistants peuvent aggraver la cardiotoxicité : hypertension, antécédents cardiaques, irradiation médiastinale et âge.

La surveillance de la fonction cardiaque repose sur :

- surveillance clinique : tachycardie, prise de poids, dyspnée, œdèmes ;
- électrocardiogramme ;
- échocardiographie : elle permet de surveiller la contractilité du ventricule gauche qui est la première atteinte en cas de toxicité. Tout traitement devrait débuter par une échographie initiale.

#### 3.4.1. Toxicité des anthracyclines

Le mécanisme de la cardiotoxicité des anthracyclines n'est pas parfaitement connu. Elle résulterait de la formation de radicaux libres superoxydes entraînant une peroxydation et donc une toxicité cellulaire par lésions membraneuses.

Des anomalies histologiques irréversibles ont été mises en évidence sur des biopsies cardiaques avec vacuoles, nécroses des myocytes et troubles myofibrillaires.

##### 3.4.1.1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë des anthracyclines survient 48h suivant leur injection. Elle est imprévisible, indépendante de la dose, du mode d'administration et de l'état du malade. Elle se manifeste par des modifications du tracé électrocardiographique chez 30 % des malades sans retentissement clinique net, ou plus rarement par des troubles du rythme : tachycardies supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires, bloc auriculo-ventriculaire. Exceptionnellement, des formes graves de myocardiopéricardite rapidement évolutives et imprévisibles surviennent ; ceci dans les premières heures après la première ou la seconde cure d'anthracyclines.

##### 3.4.1.2. Toxicité chronique

La toxicité chronique des anthracyclines se manifeste entre quelques jours et plusieurs mois après la dernière injection (délai moyen d'environ 1 mois) et généralement moins d'un an après le traitement. L'incidence des troubles est corrélée à la dose totale administrée. Pour l'épirubicine, le risque est de 3% pour une dose cumulée de 900 mg/m<sup>2</sup> et de 15 pour une dose de 1000 mg/m<sup>2</sup>. Pour la doxorubicine, les risques de toxicité cardiaque peuvent varier entre 30 et 40 % pour

une dose cumulée de 700 mg/m<sup>2</sup> (15 % pour 600, 7 % pour 550 et rare pour une dose inférieure à 450 mg/m<sup>2</sup>).

Cette toxicité est cumulative entre les différentes anthracyclines, elle peut s'aggraver même après l'arrêt du traitement et est irréversible.

Le risque de toxicité cardiaque est accru en cas de facteurs de risque associés : combinaison à d'autres anticancéreux cardiotoxiques, antécédents de radiothérapie thoracique ou de pathologies cardiovasculaires, sujets jeunes (< 4ans) ou âgés (> 65ans), le sexe féminin, les sujets de race noire.

Les troubles les plus fréquemment observés sont des troubles du rythme et une cardiomyopathie (principalement l'insuffisance ventriculaire gauche). L'évolution peut se faire vers une défaillance cardiaque congestive ou une insuffisance cardiaque évolutive conduisant à la mort du malade dans un tiers des cas environ. Il est important de surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui est le principal signe clinique.

Dans le cadre du traitement du cancer du sein en adjuvant, cette toxicité fait privilégier par certaines équipes l'utilisation des protocoles à base de taxanes sans anthracyclines.

#### 3.4.1.3. Prévention

La formation de radicaux libres peut être prévenue par l'administration de dexrazoxane (Cardioxane<sup>®</sup>). Cette prodrogue se transforme dans la cellule en métabolite chélateur de fer intracellulaire pour former un complexe avec l'anthracycline, réduisant ainsi la production de radicaux libres. Il est indiqué dans la prévention de la toxicité cardiaque cumulative liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine chez des malades atteints de cancer avancé et/ou métastasé, ayant déjà reçu un traitement par anthracyclines. Il est administré par voie IV 30 min avant l'administration de l'anthracycline. Il peut augmenter la toxicité hématologique du traitement par anthracyclines et induit des nausées-vomissements.

Il est important de respecter les doses cumulées : 60-75 mg/m<sup>2</sup> pour la doxorubicine et 75-95 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine. L'utilisation des anthracyclines liposomales (Caelyx<sup>®</sup>, Myocet<sup>®</sup> qui sont des anthracyclines pegylées), qui ont une toxicité cardiaque plus limitée, doit être privilégiée.

Au cours de la chimiothérapie, une surveillance régulière des fonctions ventriculaires est nécessaire. Cette surveillance doit se poursuivre au long cours car des dysfonctions myocardiques peuvent survenir plusieurs années après l'arrêt du traitement par anthracyclines.

### 3.4.2. Toxicité du trastuzumab

Chez 3 % des patients traitées par trastuzumab en monothérapie sans antécédents de traitement par anthracyclines, une cardiomyopathie est observée (5 % en cas de traitement préalable par les anthracyclines). Leur incidence augmente en cas d'association au paclitaxel (13 %), ou en cas d'association aux anthracyclines et cyclophosphamide (27 %).

La cardiomyopathie n'est pas dose-dépendante, ne concerne que certains malades et s'exprime selon des formes de sévérité très variable. Les symptômes sont réversibles et disparaissent en 2 à 6 mois après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de lésions histologiques sur les myocytes. Le mécanisme de toxicité passerait par l'inhibition des signaux ErbB2 des myocytes qui aideraient au maintien de la contractilité musculaire. Une diminution de la FEVG est observée, mais certaines patientes restent asymptomatiques. Pour les patientes symptomatiques, une prise en charge médicamenteuse adaptée améliore dans 80 % des cas les symptômes ; le traitement peut alors être réintroduit ou poursuivi.

## 4. Prise en charge des effets indésirables dus à la radiothérapie [9,70,152]

Les radiodermites constituent le principal effet indésirable de la radiothérapie, elles apparaissent généralement entre la 5<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> séance de radiothérapie. Elles sont classées en différents stades de gravité, allant de l'érythème avec desquamation sèche à une desquamation suintante voire une ulcération (**Tableau XV**).

**Tableau XV - Classification des toxicités de la radiothérapie selon l'OMS**

Grade	Effets
0	Absence de toxicité
1	Erythème débutant, épithélite desquamative sèche
2	Erythème modéré à intense, dépilation, œdème modéré, épithélite exsudative limitée aux plis cutanés
3	Epithélite exsudative confluyente, ou en dehors des plis cutanés, œdème important, saignement provoqué par un traumatisme modéré ou une abrasion cutanée
4	Nécrose cutanée, ulcération de toute l'épaisseur du derme, saignement spontané dans les champs d'irradiation

Des réactions tardives peuvent apparaître plusieurs mois ou années après la fin du traitement : troubles de la pigmentation, télangiectasies, atrophie ou sécheresse cutanée. Irréversibles, elles sont le plus souvent limitées si les conseils de prévention sont respectés.

## 4.1. Traitement

Les épithélites sèches sont habituelles après 15 j et se traitent simplement avec de la Biafine<sup>®</sup> ou par application d'un corps gras (émollient). Il est généralement recommandé de faire 2-3 applications de Biafine<sup>®</sup> (trolamine) par jour en couche épaisse, dès la première séance et ce jusqu'à ce que la peau retrouve sa couleur initiale. Elle ne doit pas être appliquée sur une peau infectée ou hémorragique. Elle permet de retarder l'apparition des érythèmes, de réduire leur intensité et/ou de diminuer leur durée. C'est le seul produit qui, à ce jour, dispose d'une AMM dans le traitement des érythèmes radio-induits. Quelques rares cas d'eczéma de contact ou d'allergies nécessitent l'arrêt du traitement.

D'autres produits émoullients peuvent être appliqués : crème au calendula<sup>®</sup> (Boiron), Bépanthen<sup>®</sup>, Ictyane<sup>®</sup> (Ducray), Trixéra<sup>®</sup> (Avène), Lipiderm<sup>®</sup>, Ialuset<sup>®</sup> (crème à base d'acide hyaluronique), crème Théta.

L'épithélite exsudative impose l'arrêt de la radiothérapie, son traitement repose sur l'application quotidienne d'éosine (antiseptique non alcoolisé et séchant), voire de tulle gras. En cas d'érythème prurigineux (non suintant), l'application quotidienne d'une crème corticoïde associée à un émoullient est souvent utilisée. La sulfadiazine : Flammazine<sup>®</sup> sera prescrite en cas d'infections ; elle est contre-indiquée pendant la radiothérapie mais sera utilisée en fin de traitement.

## 4.2. Conseils du pharmacien

Le pharmacien pourra rappeler quelques règles d'hygiène à la patiente débutant une radiothérapie (**Annexe 15**) :

- éviter les bains, privilégier les douches rapides (ne pas effacer les « marquages » au niveau de la peau), pas trop chaudes et utiliser du savon de Marseille simple ;
- utiliser des produits n'asséchant pas la peau (savon surgras ou syndet) ;
- sécher sans frotter et éviter de gratter ;
- porter des vêtements en coton, amples ;
- bien hydrater la peau mais stopper toute application dans les 4h précédant la séance ;
- ne pas mettre de crème ou de pommade sur la zone irradiée sans avis médical ;
- éviter toute exposition au soleil la première année qui suit le traitement et mettre une crème solaire IP50+ ;
- bien se rincer la peau le plus rapidement possible après une baignade ;
- utiliser un rasoir électrique (pas d'épilateur ou de rasoir manuel pouvant faire des blessures) ;
- ne pas mettre d'eau de toilette, de parfum, de déodorant ;
- éviter tout traumatisme au niveau de la zone irradiée ;

- ne pas porter de soutien-gorge qui serre ou qui irrite, préférer ceux en coton et sans armature ;
- ne pas prendre de traitement sans avis médical car certains médicaments photosensibilisants augmentent la sensibilité aux radiations ionisantes.

L'irradiation mammaire peut entraîner des douleurs au niveau du sein. Elles sont souvent liés à un œdème et sont soulagées par la kinésithérapie, un traitement par antalgiques (paracétamol, tramadol) peut parfois être nécessaire. Le risque de développer un lymphœdème après un curage axillaire suivi d'une radiothérapie se situe entre 9 et 37 %.

## 5. Effets indésirables dus à l'hormonothérapie [9,138,153]

Les effets indésirables de l'hormonothérapie sont principalement dus à l'inhibition des œstrogènes, ce qui conduit à des symptômes comparables à ceux de la ménopause : bouffées de chaleur, prise de poids par rétention d'eau, irritabilité, troubles du sommeil (**Tableau XVI**).

**Tableau XVI - Effets secondaires des traitements hormonaux du cancer du sein**

	Tamoxifène	Inhibiteurs aromatase
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bouffées de chaleur, nausées, asthénie</li> <li>- prise de poids</li> <li>- hyperplasie de l'endomètre</li> <li>- aménorrhées</li> <li>- augmentation du risque de cancer de l'endomètre</li> <li>- risque thrombotique</li> <li>- complications oculaires</li> <li>- troubles de l'humeur (irritabilité, anxiété, dépression) et de sexualité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bouffées de chaleur, nausées, asthénie</li> <li>- ostéoporose et fractures osseuses</li> <li>- arthralgies, myalgies</li> <li>- hypercholestérolémie</li> <li>- prise de poids</li> <li>- aménorrhées</li> <li>- risque thrombotique modéré</li> <li>- troubles de l'humeur (irritabilité, anxiété, dépression) et de sexualité</li> </ul>
Effets favorables	<ul style="list-style-type: none"> <li>- amélioration du profil lipidique</li> <li>- amélioration de la densité minérale osseuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pas d'élévation du risque de cancer de l'endomètre</li> </ul>
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- examen gynécologique annuel</li> <li>- consultation ophtalmologique annuelle</li> <li>- surveillance phlébites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ostéodensitométrie tous les ans ou tous les 2 ans</li> <li>- si ostéoporose sévère, traitement par calcium ou bisphosphonates</li> </ul>

### 5.1. Les anti-œstrogènes (tamoxifène)

Environ 40 % des patientes traitées par tamoxifène ont des bouffées de chaleur, elles peuvent être traitées par l'Abufène® : béta-alanine. La posologie varie de 1 à 3 comprimés par jour, par cure de 5 à 10 jours (jusqu'à disparition des symptômes). Lors de la réapparition de celles-ci, une nouvelle cure médicamenteuse est nécessaire pendant une même période. Les bouffées de chaleur peuvent aussi être traitées par l'homéopathie (association belladonna 9CH, FSH 15CH, lachesis 15CH : 5 granules de chaque le matin. Il existe également une spécialité homéopathique : Acthéane® (Ménocynésine®) : prendre 2 comprimés matin et soir et à la demande en cours de journée). Le pharmacien rappellera à la patiente que les suppléments en phyto-œstrogènes (soja) sont déconseillés en cas de cancers hormono-dépendants. Il lui conseillera de dormir dans une chambre fraîche et d'éviter la prise d'alcool et de café.

La prise de poids sous anti-œstrogènes, liée à la rétention d'eau, peut être limitée par un exercice physique régulier et le respect des règles hygiéno-diététiques. La prise prolongée de tamoxifène entraîne fréquemment une atrophie ou une hyperplasie de l'endomètre et est à l'origine d'une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (RR entre 1.3 et 2). Les patientes traitées par tamoxifène doivent avoir un suivi gynécologique particulier : une échographie pelvienne ainsi qu'un frottis doivent être réalisés avant la mise en place du traitement et renouvelés tous les ans durant les 5 ans de traitement minimum. En cas de métrorragies post-ménopausiques, la patiente devra consulter en urgence. En pré-ménopause, il induit souvent des aménorrhées, des kystes ovariens et des métrorragies.

Le tamoxifène peut également provoquer des accidents thromboemboliques par diminution de l'activité antithrombine 3, principalement chez les patientes âgées ou alitées. Devant toute suspicion de phlébites, un doppler des membres inférieurs devra être réalisé en urgence. Toute patiente prenant l'avion et traitée par tamoxifène devra porter des bas de contention classe II ou III.

Des problèmes oculaires (rétinopathies, cataractes) peuvent survenir. Il est recommandé de faire un examen ophtalmologique annuel, surtout si la prise est prolongée au-delà de 5 ans.

Il peut parfois être responsable de douleurs musculaires, arthralgies, myalgies. (cf. prise en charge de la douleur)

En revanche, le tamoxifène est susceptible de modifier favorablement le profil lipidique entraînant une réduction de la mortalité cardiovasculaire et il améliore la densité minérale osseuse, limitant ainsi le risque d'ostéoporose post-ménopausique et de fractures osseuses.

Les effets bénéfiques du tamoxifène sur la survie des femmes traitées pour un cancer du sein hormonodépendant sont certains, son rapport bénéfice/risque est favorable malgré ses effets secondaires.

## **5.2. Les inhibiteurs de l'aromatase**

Les IA entraînent moins de bouffées de chaleur, de risque thromboembolique que le tamoxifène et n'augmentent pas le risque de cancer de l'endomètre. Cependant, ils sont fréquemment à l'origine d'arthralgies (35 %), de myalgies, de crampes musculaires. Ils exposent à un risque élevé de fractures et d'ostéoporose. Avant la mise en place du traitement, une ostéodensitométrie sera réalisée. Cet examen sera renouvelé tous les 2 ans (ou tous les ans si ostéopénie initiale ( $-2.5 < T \text{ score} < -1$ )) afin d'évaluer la perte de minéralisation osseuse. En cas d'ostéopénie sévère ( $T \text{ score} < -2.5$ ), un traitement par calcium associé à la vitamine D (Calcidose D3<sup>®</sup>, Calciprat<sup>®</sup>, Cacit<sup>®</sup>, Fixical vit D3<sup>®</sup>) ou par les bisphosphonates (Fosamax<sup>®</sup>, Fosavance<sup>®</sup>, Actonel<sup>®</sup>) doit être instauré. La prise de calcium sera quotidienne alors qu'elle sera hebdomadaire pour les bisphosphonates. Une alimentation riche en calcium, une exposition solaire modérée et une activité physique régulière contribuent à limiter la décalcification osseuse.

## **6. Prise en charge d'effets généraux et conseils pharmaceutique**

### **6.1. Prise en charge de l'asthénie [9,104]**

La fatigue est un des symptômes les plus fréquents chez les patients traités pour un cancer. Les manifestations de la fatigue peuvent être physiques, mentales ou émotionnelles. La capacité de récupération est généralement diminuée chez un patient porteur de cancer, c'est ce qui définit la situation de fatigue aiguë. La fatigue chronique correspond à un état prolongé et persistant d'asthénie durant des semaines sans signes de récupération. Cette sensation de fatigue peut altérer la vie personnelle, familiale ou sociale.

#### **6.1.1. Facteurs favorisant l'asthénie**

Les mécanismes exacts conduisant à la fatigue sont mal connus. Elle pourrait être due à un dérèglement neurophysiologique portant soit sur le système nerveux périphérique et altérant le fonctionnement de la jonction neuromusculaire, soit sur le système nerveux central (SNC) comme lors de l'asthénie importante dont souffrent les patients traités par chimiothérapie comportant une neurotoxicité centrale. L'état de stress prolongé pourrait également jouer sur la fatigue. De plus, beaucoup de patients reçoivent des traitements à base d'antalgiques, d'hypnotiques, d'antidépresseurs, d'antiémétiques, d'anticonvulsivants qui ont des effets sur le SNC et peuvent entraîner l'apparition d'une asthénie chronique. Beaucoup d'éléments contribuent à la fatigue :

- traitement oncologique : lors de la chimiothérapie, l'anémie peut causer de la fatigue mais l'accumulation de produits induisant une destruction cellulaire est également en cause. Par ailleurs, la réaction psychologique au diagnostic et au traitement, les nausées-vomissements et l'insomnie participent à la constitution de l'asthénie. Après le traitement, tous les patients ne récupèrent

pas leur niveau d'énergie préthérapeutique, notamment les patients âgés ou porteurs d'une maladie en stade avancé ;

- anémie : elle génère une asthénie altérant la qualité de vie. Elle peut être due au cancer lui-même et/ou au traitement. L'impact clinique de l'anémie dépend de la rapidité d'installation, de l'âge du patient et des comorbidités associées ;
- anorexie : beaucoup de patients atteints de cancer ont un état nutritionnel médiocre qui peut être du à une diminution de production de nutriments par l'organisme, à une augmentation des besoins énergétiques (tumeur, infection) et à une diminution de l'absorption de sources énergétiques,
- détresse psychologique : dépression, anxiété ;
- troubles du sommeil et inactivité excessive : le sommeil haché, la diminution du sommeil nocturne et l'augmentation du sommeil diurne peuvent contribuer à une situation de fatigue chronique ;
- médicaments associés : les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques, les benzodiazépines peuvent entraîner des effets sédatifs ;
- insuffisance respiratoire ;
- dysfonctionnement neuromusculaire ;
- douleur ;
- infection ;
- troubles métaboliques ;
- insuffisance hormonale.

#### 6.1.2. Evaluation de l'asthénie

L'évaluation d'une asthénie chronique est multiparamétriale et doit comporter le recueil et l'analyse de plusieurs éléments : type de fatigue (début, durée, intensité, facteurs déclenchants, aggravants ou améliorants), antécédents thérapeutiques, traitement en cours, structure du sommeil et habitudes de relaxation, habitudes alimentaires, appétit, variation de poids, capacités de travail (professionnel et occupations quotidiennes), évaluation psychologique (anxiété, dépression ?), autres facteurs contributeurs (anémie, dyspnée, fièvre, démuscularisation), examen physique évaluant la démarche, la posture et le degré de mobilité spontanée.

#### 6.1.3. Traitement

Les traitements médicamenteux symptomatiques de l'asthénie sont limités et peu efficaces. Le traitement repose sur la prise en charge des autres effets indésirables : traitement de l'anémie (érythropoïétine), traitement anxiolytique, hypnotiques (zolpidem : Stilnox<sup>®</sup>, zopiclone : Imovane<sup>®</sup>), compléments alimentaires.

#### 6.1.4. Prévention de la fatigue

L'exercice physique même très modéré comme la marche semble apporter des bénéfices en augmentant l'énergie, l'appétit et l'état psychologique des patients. Les patientes doivent éviter de rester au lit trop longtemps dans la journée et réduire la durée de la sieste à moins d'une heure. En effet, même si les patients n'ont pas tous les jours le courage, il est important de prendre soin de soi et de garder une vie

sociale qui améliore le moral et a ainsi un retentissement sur la fatigue. Néanmoins, il est nécessaire de se faire conseiller et aider pour les tâches et responsabilités les plus fatigantes. Il faut répartir les tâches ménagères dans la semaine, fractionner les activités.

## **6.2. Prise en charge des douleurs [105-108,154]**

La douleur est définie par l'ISAP (International Association for the Study of Pain) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ».

Une des mesures du Plan Cancer est la lutte contre la douleur avec l'objectif d'une consultation spécialisée en douleur chronique par département.

### 6.2.1. Généralités sur la douleur

#### 6.2.1.1. Etiologies de la douleur

Les douleurs chroniques cancéreuses sont souvent d'origine mixte : nociceptives et neuropathiques. Elles se manifestent par une douleur de fond associée à des accès douloureux paroxystiques.

La douleur peut venir de la tumeur en elle-même et de son extension locale qui peuvent être source de phénomènes inflammatoires et infectieux, de compressions vasculaires, nerveuses, lymphatiques. L'extension locorégionale ou métastatique de la tumeur, notamment au niveau ganglionnaire et osseux sont les principales causes de douleur.

La chirurgie occasionne des douleurs postopératoires et des douleurs chroniques post-chirurgicales, principalement après la mastectomie ou le curage axillaire dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein.

La radiothérapie est responsable de douleurs neuropathiques tardives. Quant à la chimiothérapie, elle entraîne des mucites douloureuses, des douleurs digestives ou musculo-squelettiques, des neuropathies douloureuses des extrémités entre autres. L'hormonothérapie (en particulier le tamoxifène) occasionne des douleurs de type myalgies, arthralgies.

#### 6.2.1.2. Bilan initial

Le praticien qui prend en charge un patient douloureux doit savoir quand a débuté la douleur, comment elle a évolué, comment elle a été traitée auparavant et actuellement et quels sont les antécédents pathologiques douloureux ou non. Il est nécessaire d'écouter le patient décrire sa douleur : qualificatifs employés (brûlure, décharge électrique), localisation et irradiation, rythmicité, actions la réveillant, la calmant ou l'accentuant. L'examen clinique doit être complet : état général, appréciation de l'état tumoral, examens des zones douloureuses, examen neurologique, recherche des mouvements douloureux ou antalgiques.

### 6.2.1.3. Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur permet de déterminer sa typologie, son étiologie et ses quatre composantes : sensorielle (aspect qualitatif et quantitatif), cognitive (signification mentale), comportementale (manifestations verbales ou corporelles) et émotionnelles (retentissement sur la qualité de vie : anxiété, insomnie, dépression, activités quotidiennes, relations sociales).

Il est nécessaire de traiter la douleur dès qu'elle apparaît, à tous les stades de la maladie. Les traitements étiologiques et symptomatiques doivent débiter simultanément. Pour être traitée de façon appropriée, la douleur doit être recherchée et évaluée et son évolution doit être vérifiée tout au long du traitement entrepris. Elle est qualifiée de chronique par l'OMS quand elle évolue depuis plus de 3 à 6 mois.

L'évaluation de la douleur n'est pas toujours simple. Cependant, l'utilisation par le patient d'outils d'auto-évaluation, sous forme d'échelles unidimensionnelles, validées, permet de réaliser, la plupart du temps, une mesure globale de la douleur. Ces outils comprennent :

- l'EVS : échelle verbale simple. C'est la plus simple des échelles mais la moins discriminatives, l'avantage est quelle est comprise par tous.
  - o 0 : douleur absente
  - o 1 : douleur faible
  - o 2 : douleur modérée
  - o 3 : douleur forte
- l'EVA : échelle visuelle anatomique. Elle se présente sous la forme d'une règle contenant une ligne droite de 10 cm, avec à chaque extrémité un discriminant : aucune douleur à gauche et douleur extrême à droite. Le médecin présente cette règle au malade en lui demandant de placer le curseur sur la ligne droite en fonction de l'importance de sa douleur. Une mesure chiffrée est lisible par le médecin au dos de la règle.
- l'EN : échelle numérique. Elle est utile lorsque le patient n'arrive pas à utiliser l'EVA. Le patient donne une note à sa douleur située entre 0 et 100. Le 0 représente l'absence de douleur et le 100 la pire douleur imaginable. Seulement 3% des patients ne peuvent répondre à cette évaluation ;
- le QDSA : questionnaire douleur de Saint-Antoine (**Annexe 16**). Il est plus complexe et est généralement réservé aux consultations spécialisées de la douleur. Il s'agit d'une liste d'une soixantaine d'adjectifs différents que le malade coche si la description correspond à sa douleur. En plus de l'intensité, il permet de préciser la part affectivo-émotionnelle de la douleur et de différencier les différents types de douleurs ;
- Le questionnaire DN4 (douleurs neuropathiques en 4 questions) (**Annexe 17**). Il s'agit d'un outil de dépistage des douleurs neuropathiques [155].

Lorsque les patients sont incapables de s'auto-évaluer, le praticien utilise des échelles comportementales s'intéressant, par exemple, à la quantité de morphine utilisée, au retentissement de la douleur sur la mobilisation ou à l'envahissement du langage par la douleur. Cette hétéro-évaluation sous-estime toujours la douleur

ressentie par le patient. Les proches peuvent également apporter des éléments d'évaluation. Enfin, la demande au patient du pourcentage de soulagement obtenu par le traitement, de 0 à 100 % permet d'élucider certaines évaluations contradictoires.

### 6.2.2. Prise en charge de la douleur

**Tableau XVII - Classification des antalgiques selon l'OMS**

<b>Niveau I</b> <b>Antalgiques non morphiniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspirine</li> <li>- Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>- Diflunisal (Dolobis*)</li> <li>- Floctafénine (Idarac*)</li> <li>- Nefopam (Acupan*)</li> <li>- Noramidopyrine (Viscéralgine Forte*, Optalidan*, Avafortan*...)</li> <li>- Paracétamol</li> </ul>	
<b>Niveau II</b> <b>Antalgiques opioïdes faibles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Codéine ± paracétamol (Codoliprane*)</li> <li>- Tramadol+- paracétamol<sup>3</sup>. (Contramal®, Zamudol®, Ixprim®...)</li> </ul>	
<b>Niveau III</b> <b>Antalgiques opioïdes forts</b>	Agonistes purs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fentanyl (Durogésic*)</li> <li>- Hydromorphone (Sophidone*)</li> <li>- Morphine (Actiskenan*, Skenan*, Moscontin*)</li> <li>- Pethidine (Dolosal*)</li> <li>- Oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®)</li> </ul>
	Agonistes mixtes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buprénorphine (Temegesic*)</li> <li>- Nalbuphine (Nubain*)</li> <li>- Pentazocine (Fortal*)</li> </ul>
<b>Co-analgésiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-comitiaux (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, clonazépam)</li> <li>- Corticoïdes</li> <li>- Neuroleptiques (phénothiazines)</li> <li>- Spasmolytiques</li> <li>- Tricycliques</li> </ul>	

Les douleurs nociceptives sont liées à une stimulation mécanique, inflammatoire, thermique ou chimique excessive des récepteurs périphériques (nocicepteurs). Elles peuvent être continues ou intermittentes et sont généralement accentuées avec les mouvements. Elles sont prises en charge par des antalgiques classiques.

Les douleurs neuropathiques résultent d'une lésion nerveuse périphérique ou centrale. Ces douleurs sont permanentes à type de brûlure, compressions et fréquemment associées à un déficit sensitif (fourmillements), elles sont plus diffuses

et moins localisées que les douleurs neuropathiques. Ces douleurs ne sont pas sensibles aux antalgiques. Leur traitement fait appel aux antidépresseurs et/ou aux antiépileptiques.

#### 6.2.2.1. Antalgiques

Ils sont surtout indiqués pour calmer les douleurs dues à un excès de nociception. L'OMS a décrit trois paliers regroupant des antalgiques d'efficacité croissante (**Tableau XVII**).

La buprénorphine et la nalbuphine ne sont pas à utiliser dans le cas des douleurs cancéreuses. Il est recommandé de commencer par les médicaments de palier I, puis II et enfin III. Néanmoins, une douleur intense peut nécessiter des antalgiques de palier II voire III directement. Si au bout de 24 à 48 h, les effets recherchés ne sont pas atteints, un changement de palier d'antalgique sera nécessaire. Il ne faut pas associer plusieurs antalgiques de même palier. Il faut réévaluer rapidement et régulièrement le patient, sa douleur, l'efficacité du traitement, le degré de soulagement, l'existence d'effets indésirables afin d'ajuster au mieux le traitement. Les douleurs faibles à modérées sont traitées par des antalgiques périphériques de palier I (paracétamol, aspirine, AINS). La prise en charge des douleurs modérées à intense est réalisée par des antalgiques centraux opioïdes faible de palier II (codéine, tramadol), ils peuvent être associés à des antalgiques de niveau I et/ou des corticoïdes. Les douleurs intenses à très intense, ou non soulagées par les antalgiques de palier II sont traitées par des antalgiques centraux opioïdes forts de palier III : les morphiniques.

#### \*Antalgiques de palier I

Les antalgiques de niveau I selon l'OMS sont le paracétamol et les AINS. Pour le paracétamol (Efferalgan<sup>®</sup>, Doliprane<sup>®</sup>, Dafalgan<sup>®</sup>), la dose est limitée à 500-1000 mg par prise, jusqu'à 4 g par jour pour éviter la toxicité hépatique. L'acide acétylsalicylique (Aspirine<sup>®</sup>) est utilisé à la posologie de 25-50 mg/kg/j en 4 à 6 prises (toutes les 4 à 6 h). Il est peu utilisé car il possède de nombreux effets indésirables. Les AINS doivent être utilisés avec précaution du fait de leurs interactions avec les sulfamides hypoglycémiantes, le méthotrexate, et les AVK. Il existe aussi un risque d'hyperuricémie et d'insuffisance rénale avec l'utilisation des AINS. Le néfopam (Acupan<sup>®</sup>), plus récent, est un médicament d'action centrale, non morphinique (donc de palier I) à l'action antalgique comparable à celle d'un palier II. La posologie habituelle est de 20 mg, 4 à 6 fois par jour. Les ampoules pour la voie IV peuvent être utilisées par voie orale. Il est contre-indiqué en cas d'épilepsie ou de glaucome. Injecté trop rapidement, il est responsable d'effets atropiniques : sécheresse buccale, tachycardie, rétention urinaire, irritabilité, confusion mentale, hallucinations, convulsions.

### \*Antalgiques de palier II

Ce sont des opioïdes faibles. Le tramadol et la codéine sont généralement associés au paracétamol (Ixprim<sup>®</sup>, Dafalgan codéine<sup>®</sup>, Codoliprane<sup>®</sup>). Pour les formes à libération immédiate, l'effet est obtenu dans l'heure suivant la prise.

La codéine est partiellement métabolisée en morphine, ce qui explique son effet antalgique. Il existe une spécialité à base de codéine seule : Dicodin LP<sup>®</sup>, la posologie recommandée est de 1 comprimé toutes les 12h. Les principaux effets indésirables de la codéine sont les mêmes que ceux des morphiniques : constipation, somnolence, vertiges, nausées et vomissements.

Le tramadol est un analgésique morphinique dix fois moins actif que la morphine. Il existe des formes à libération immédiate (Topalgic<sup>®</sup> 50) ou retardée (Topalgic LP<sup>®</sup> dosés à 50, 100, 150 et 200 mg). Ses principaux effets indésirables sont des vomissements, des vertiges et des sensations de malaises.

Le dextropropoxyphène faisait partie des antalgiques de palier II mais depuis juin 2009, l'Afssaps a préconisé un arrêt progressif de la commercialisation. Il a été totalement retiré du marché en mars 2011 du fait de la toxicité de son métabolite : le norpropoxyphène responsable de syndrome convulsif. C'était certainement l'antalgique le plus prescrit.

### \*Antalgiques de palier III

La morphine est le chef de file des antalgiques de palier III. Il existe une grande variabilité interindividuelle des doses nécessaires pour soulager les patients justifiant de l'importance de la phase de titration. De manière générale, les doses de début de traitement sont de 10 mg pour les formes immédiates et de 30 mg pour les formes LP après la prise d'un antalgique non morphinique. L'évaluation de l'efficacité antalgique est effectuée toutes les 24 h et la posologie est augmentée de 50% jusqu'à l'obtention d'une analgésie suffisante. La rotation des opiacés a pour principe de changer de molécule quand l'efficacité de la molécule initiale diminue ou que les effets secondaires empêchent l'augmentation des doses.

Le traitement est dit optimal lorsque la douleur de fond est absente ou d'intensité faible, moins de 4 accès douloureux par jour, lorsque les activités habituelles sont possibles et enfin lorsque les effets indésirables des traitements opioïdes sont mineurs ou absents. Un traitement morphinique prolongé ne doit pas être arrêté brutalement afin d'éviter les syndromes de sevrage : anxiété, irritabilité, diarrhées. La naloxone : Narcan<sup>®</sup> est l'antidote de la morphine et peut être utilisée en cas de surdosage.

La morphine peut être utilisée par VO, IV ou SC. Les comprimés destinés à la voie orale existent sous différents formes :

- forme à libération prolongée qui agit en 2h et pendant 12h : Skenan<sup>®</sup>, Moscontin<sup>®</sup> (2 prises par jour espacées de 12h). Le Kapanol<sup>®</sup>, quant à lui, agit en 8h et pendant 24h (1 prise par jour) ;
- forme à libération immédiate qui agit en 30mn et pendant 4h (Actiskenan<sup>®</sup>, Sévredol<sup>®</sup>). cette forme est notamment utile pour la titration, l'équilibre des

traitements par les formes retard et le traitement préventif d'une action douloureuse (soins). On parle de « dose de secours ». L'interdose est de 1/10 à 1/6 de la dose du traitement de fond.

La voie transdermique est utile en pratique et possible avec un agoniste pur : Durogésic<sup>®</sup> (fentanyl). Le fentanyl est libéré en continu pendant 72 h grâce à des patchs délivrant 12, 25, 50, 75, 100 µg/h. Le plateau d'efficacité n'apparaît pas avant la 12<sup>ème</sup> heure. Il faut tenir compte de ce délai lorsque le patch est mis en relais d'un autre traitement pour que le patient n'ait pas une période sans antalgique. Au retrait, la diminution des concentrations plasmatiques se fait sur au moins 17 h. Cette voie d'administration est privilégiée du fait de sa facilité d'utilisation (mise en place pour 72 h, pas de problèmes avec les éventuels vomissements) et de la bonne compliance des malades. Il est changé tous les 3 j en choisissant des zones différentes (noter la date d'application sur le patch).

Les morphiniques sont responsables d'effets digestifs (constipation, nausées-vomissements) et neurologiques (sommolence, confusion, hallucinations), dépression respiratoire, rétention urinaire, myosis, xérostomie, prurit et sueurs. La constipation est le principal effet indésirable qui nécessite d'emblée le respect de règles hygiéno-diététiques (bonne hydratation, régime alimentaire riche en fibres, activité physique) et la prescription systématique d'un laxatif osmotique (Forlax<sup>®</sup>, Movicol<sup>®</sup>) ou d'un lubrifiant à l'huile de paraffine (Lubentyl<sup>®</sup>, Lansoyl<sup>®</sup>).

Les autres effets indésirables sont prévenus par un début de traitement à faible dose avec augmentation progressive des posologies. Les nausées-vomissements concernent 1/3 des patients à la mise en route du traitement et nécessitent des anti-émétiques de type Primpéran<sup>®</sup> ou Motilium<sup>®</sup> pendant une dizaine de jours.

Les effets neurologiques sont fréquents chez les personnes âgées. L'association de la morphine à des psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques) ou à l'alcool majore les risques de somnolence.

La prescription des morphiniques nécessite une ordonnance sécurisée (papier blanc sans azurant avec un filigrane ombré figurant un caducée).

- L'ordonnance doit être rédigée à la main et écrite en toutes lettres ;
- le nombre de spécialités prescrites doit figurer dans le carré pré-imprimé en bas à droite de l'ordonnance ;
- le chevauchement d'ordonnance de stupéfiants est interdite ;
- la durée maximale de traitement et la délivrance fractionnée doivent être respectées (durée de traitement maximale des stupéfiants de 28 jours, délivrance du Durogésic<sup>®</sup> pour 14 jours maximum). Cependant, le prescripteur peut exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « Délivrance en une seule fois ».

#### 6.2.2.2. Médicaments adjuvants ou co-antalgiques

Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques résultant d'une lésion nerveuse périphérique ou centrale. Ces douleurs sont permanentes à type de brûlures, décharges électriques, douleurs lancinantes, fourmillements, picotements, hyperalgésie (grande sensibilité au chaud/froid), contraction musculaire. Elles peuvent être dues à la chirurgie, la radiothérapie ou certaines chimiothérapies (vinca-alcaloïdes, sel de platine, taxanes).

Ces douleurs ne sont pas sensibles aux antalgiques, leur traitement fait appel aux antidépresseurs tricycliques, aux anti-épileptiques, aux IRSNA (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : Effexor<sup>®</sup> : venlafaxine, Cymbalta<sup>®</sup> : duloxétine), anesthésiques locaux. Parfois les antalgiques centraux peuvent être associés.

En dehors de leur indication face à une dépression, les antidépresseurs tricycliques sont aussi les médicaments de la composante de fond des douleurs neurogènes (principalement les douleurs à type de brûlures, fourmillements). Les principales molécules utilisées sont l'amitriptyline (Laroxyl<sup>®</sup>), la clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>) et l'imipramine (Tofranil<sup>®</sup>). Un effet favorable peut mettre 10 à 15 jours pour apparaître et 1 mois pour atteindre son plein effet. Le traitement est généralement débuté à faible dose avec une augmentation progressive de la posologie pour limiter l'effet sédatif et les problèmes d'hypotension orthostatique.

Les antiépileptiques sont utilisés pour les douleurs neurogènes et plus particulièrement paroxystiques et fulgurantes. Parmi eux, on retrouve le clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>, uniquement pour les fulgurances), la gabapentine (Neurontin<sup>®</sup>), la carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>), la prégabaline (Lyrica<sup>®</sup>), le valproate de sodium (Dépakine<sup>®</sup>) et la phénytoïne (Dihydan<sup>®</sup>).

Lorsque la surface douloureuse est réduite et non lésée, un traitement par anesthésique local (Lidocaïne<sup>®</sup>) peut être utilisé.

Tous ces traitements doivent être débutés à petites doses et augmentés de façon progressive afin d'être bien tolérés par le malade.

En cas d'efficacité partielle, l'association des deux classes est recommandée en seconde intention. La morphine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) sont indiqués en troisième intention, cependant les opioïdes sont généralement utilisés en cas de douleurs cancéreuses mixtes. Il faut se méfier des traitements par IRS qui peuvent entraîner des syndromes sérotoninergiques : agitation, confusion, sueurs, tremblements, voire hyperthermies et diarrhées.

### 6.3. Règles hygiéno-diététiques [30,150]

**Tableau XVIII - Recommandations alimentaires journalières**

<b>Groupe d'aliments</b>	<b>Repère</b>
<b>Fruits et légumes</b>	Au moins 5 par jour
<b>Pain, céréales, pommes de terre, légumes secs</b>	A chaque repas et selon l'appétit
<b>Lait et produits laitiers</b>	18-54 ans : 3 par jour
	55 ans et + : 3 à 4 par jour
<b>Viandes, volailles, produits de la pêche, œufs</b>	1 à 2 fois par jour
	Poisson : au moins deux fois par semaine
<b>Matières grasses ajoutées</b>	Limiter la consommation
	Privilégier les matières grasses végétales
<b>Produits sucrés</b>	Limiter la consommation
<b>Boissons</b>	De l'eau à volonté
	Limiter les boissons sucrées
	Ne pas dépasser 2 verres d'alcool par jour les femmes et 3 pour les hommes
<b>Sel</b>	Limiter la consommation

Source : ENNS, 2006-2007

Il n'existe pas d'aliments ou de compléments alimentaires « anticancer », mais un mode de vie « anticancer ». Celui-ci comprend le respect des recommandations alimentaires du programme national nutrition-santé (PNNS) (**Tableau XVIII**), la pratique d'une activité physique régulière, le contrôle du surpoids, l'absence de tabagisme, une consommation d'alcool modérée (6 g/j) mais possible car il ne faut pas oublier de se faire plaisir de temps à autre.

Les patientes demandent très peu de renseignements à leur oncologue et ont, de ce fait, de plus en plus recours aux médecines naturelles à travers les compléments

alimentaires et les plantes. Le pharmacien doit être très prudent avec les plantes médicinales en raison du manque d'études. Le pamplemousse (inhibiteur enzymatique), le millepertuis (inducteur enzymatique du CYP 3A4) peuvent interférer avec les traitements anticancéreux et autres médicaments. De même, les plantes perturbatrices endocriniennes à base de phyto-oestrogènes (sauge, soja utilisés contre les bouffées de chaleur) sont aussi déconseillées.

Une consommation excessive d'antioxydants pourrait jouer un rôle dans le développement de tumeurs cancéreuses. Les compléments alimentaires à base de minéraux antioxydants et des vitamines C et E à des doses non physiologiques ne sont pas à conseiller en dehors des carences.

Il est important de contrôler le surpoids qui est un facteur de risque de cancer ou de récurrence. Lors d'un cancer du sein, la prise de poids est fréquente. Elle est liée à la baisse d'activité physique, à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie. Le maintien d'une activité physique est nécessaire.

## **6.4. Activité physique et programme Activ'**

### **6.4.1. Activité physique**

L'activité physique aide à diminuer les risques de récurrence d'un cancer. Accompagnée d'une alimentation équilibrée, la pratique d'un sport d'intensité modérée à intensive permet de réduire jusqu'à 50 % le taux de récurrence chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Selon l'étude Holmes de 2005, le risque de décès par cancer du sein ou de récurrence est diminué de 20 à 50 % chez les femmes qui marchent 3 à 5 h par semaine, par rapport à celles qui marchent moins de 3 h par semaine [109].

Une activité physique régulière permet également de limiter certaines séquelles liées à la chirurgie des cancers du sein, notamment le lymphœdème [156].

Selon la WHEL study, analyse prospective sur 1490 femmes de moins de 70 ans ayant eu un cancer du sein stade 1 à 3 et en rémission entre 1995 et 2000, un bénéfice de 6 à 7 % sur la mortalité à 10 ans est observé pour les femmes RH+ ayant un mode de vie adaptée [31]. Une réduction de près de 50 % des risques de rechute est constatée chez les femmes mangeant plus de 5 fruits et légumes par jour et ayant une activité physique de plus de 540 MET-min/sem (soit au moins 30 min de marche soutenue par jour, 6 jours par semaine) (**Tableau XIX**).

**Tableau XIX - Risque relatif de récurrence de cancer du sein en fonction de l'apport en fruits et légumes (FL) et de l'activité physique (AP) [110]**

FL et AP	RR	IC 95%	p
Basse FL et basse AP	1		
Basse FL et haute AP	1,22	0,75-1,97	0,42
Haute FL et basse AP	0,86	0,51-1,45	0,57
Haute FL et haute AP	0,56	0,31-0,98	0,04

#### 6.4.2. Programme Activ' [157]

L'Institut Curie (centre anticancéreux parisien) a lancé en 2012, avec ses partenaires AG2R La Mondiale et le Groupe associatif Siel Bleu (sport initiatives et loisirs), le programme Activ', programme pilote d'activité physique pour les femmes ayant terminé leur traitement contre un cancer du sein depuis moins d'un an.

L'objectif de ce programme est d'améliorer la qualité de vie de ces patientes, tout en diminuant le risque de récurrence. L'enjeu à long terme est de permettre aux patientes de devenir actrices de leur propre santé en adoptant des habitudes de vie saines.

Les patientes bénéficient d'un bilan physique individuel de l'établissement et de recommandations sur le programme d'activité physique le plus adapté à leurs capacités. Les goûts et habitudes des patientes doivent être respectés.

En 2013, le programme Activ' prend de l'ampleur et développe un nouveau volet : en plus des ateliers sportifs, les participantes ont accès à des ateliers de diététique et à un programme de soutien motivationnel :

- le sport reste au cœur du programme Activ' avec 1 à 3 séances hebdomadaires, de 20 à 60min, collectives ou individuelles. Ces activités sont adaptées à la condition physique de la patiente. Une participation de 30€ par trimestre pour les cours collectifs est demandée ;
- le programme d'éducation nutritionnelle permet aux patientes de s'approprier les connaissances nécessaires pour atteindre un bon équilibre alimentaire. En appliquant ces nouvelles règles au quotidien, elles peuvent envisager une stabilisation de leur poids. Les ateliers diététiques sont innovants, ils abordent des notions vastes comme savoir calculer son indice de masse corporelle, reconnaître les constituants des aliments sur les étiquettes, connaître les repères de consommation, savoir effectuer les équivalences judicieuses ou encore connaître les effets néfastes de certains aliments ;
- à l'entrée dans le programme, des spécialistes dressent le bilan de la motivation de la patiente afin d'évaluer le niveau de soutien psychologique dont la patiente a besoin. Le programme motivationnel n'est activé que lorsque la situation l'exige.

Dès que cela est possible, il est important de pratiquer une activité physique pendant le traitement. Elle permet d'améliorer la qualité de vie, l'état psychologique et les capacités physiques des patientes. Elle limite les risques d'ostéoporose, de surcharge pondérale.

Que ce soit pendant ou après le traitement, l'activité physique est bénéfique et sans danger pour la patiente à condition de respecter son corps, c'est pourquoi il est important que les patientes soient prises en charge, ce que permet le programme 'Activ'.

### **6.5. Homéopathie et prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie (Tableau XX)**

L'homéopathie ne peut en aucun cas soigner un cancer mais elle peut permettre de diminuer certains effets indésirables induits par la chimiothérapie. Elle repose sur trois grands principes de base : la loi de similitude, l'utilisation de substances à dose infinitésimale, le principe d'individualisation du malade.

De manière générale, les granules d'homéopathie ne doivent pas être touchés avec les doigts, ils doivent être mis directement à faire fondre sous la langue au minimum 15 min avant ou 1 h après un repas. La patiente ne doit pas manger de bonbons à la menthe ou encore utiliser un dentifrice à la menthe qui diminuerait l'efficacité.

**Tableau XX - Conseils homéopathiques et cancérologie [111-112]**

Effets secondaires	Conseils homéopathiques	Posologie
Troubles hématologiques - si anémie - si thrombopénie	Meduloss 8DH + China rubra 9CH + Crotalus horridus 9CH	1 ampoule/j 5gr/j 5gr/j
Paresthésies	Association *Nerfs 8DH *Phosphorus 15 CH *Causticum 15CH	1 ampoule/j 5 gr/j 5gr/j
Bouffées de chaleur - si sueurs - si rougeurs des joues	Lachesis mutus 15 CH Belladonna 9 CH Sanguinaria 15 CH	5gr/j 15 à 20gr/j 15 à 20gr/j
Nausées-vomissements * Nausées calmées par les vomissements avec enduit blanchâtre sur la langue, hypersensibilité aux odeurs et aux parfums * Nausées aggravées par l'odeur d'aliments * Nausées non calmées par les vomissements associées à une hypersalivation * Nausées à la vue et à l'odeur d'aliment, à l'idée de manger, symptômes non améliorés par le grand air * Nausées avec vertiges et sueurs froides s'améliorant au grand air * Vomissements	Nux vomica 9CH  Colchicum autumnale 9CH  Ipeca 9CH  Cocculus 9CH  Tabacum 9CH  Veratrum album 9CH	5gr 3 à 4fois/j  5gr 3 à 4fois/j  5gr 3 à 4fois/j  5gr 3 à 4fois/j  5gr 3 à 4fois/j
Douleurs articulaires	Association *Rhus toxicodendron 9CH *Radium bromatum 15CH	5gr 3fois/j
Mucites * Aphtes * Gingivites, stomatites avec langue blanchâtre, salivation épaisse avec soif intense et haleine fétide * Gingivites avec salive sanguinolente et haleine fétide * Gingivostomatites, gencives gonflées et spongieuses avec douleurs lancinantes * Candidoses buccales	Kalium bichromicum 9CH Mercurius corrosivus 7CH  Nitricum acidum 9CH  Kreosotum 7CH  Monilia albicans 9CH	5 gr/j (préventif) 5gr 3 à 5fois/j (curatif)  5gr 3fois/j  5gr 3fois/j  5gr 2fois/j

<p style="text-align: center;">Diarrhées</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Diarrhées avec selles brûlantes</li> <li>* Diarrhées impérieuses au réveil ou après avoir bu ou mangé</li> <li>* Diarrhées matinales aqueuses, jaunâtres, à odeur fétide</li> <li>* Diarrhées impérieuses et abondantes avec sueurs froides</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Arsenicum album 15CH Aloe 5CH</p> <p style="text-align: center;">Podophyllum 9CH</p> <p style="text-align: center;">Veratrum album 9CH</p>	<p style="text-align: center;">5gr 2 à 4foi/j et même plus souvent, au rythme des diarrhées</p>
<p style="text-align: center;">Syndrome main-pied</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Phase érythémateuse</li> <li>- rougeurs, douleurs brûlantes</li> <li>- rougeurs, œdèmes et douleurs brûlantes</li> <li>- œdème, stase circulatoire</li> <li>- rougeur violacée, œdème, hypersensibilité au toucher</li> <li>- congestion cutanée localisée</li> <li>* Phase de desquamation</li> <li>- dermatose prurigineuse avec desquamation surtout au niveau des plis</li> <li>- peau sèche et squameuse, fissurations</li> <li>- crevasses et fissures des mains</li> <li>- inflammation cutanée, vésicules, sensation de brûlures</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Sanguinaria canadensis 9CH Carbo animalis 5CH</p> <p style="text-align: center;">Bovista gigantea 5CH Lachesis mutus</p> <p style="text-align: center;">Phosphorus 15 CH</p> <p style="text-align: center;">Graphites 9CH</p> <p style="text-align: center;">Natrum muriaticum 15 CH</p> <p style="text-align: center;">Petroleum 5CH Rhus toxicodendron 5CH</p>	<p style="text-align: center;">5gr 2 fois/j</p>
<p style="text-align: center;">Rashs cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si œdème rose avec sensation de piqures améliorées par le froid</li> <li>- si œdème pâle avec prurit soulagé par le chaud</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Poumon histamine 15 CH + Apis mellifica 9CH</p> <p style="text-align: center;">+ Urtica urens 5CH</p>	<p style="text-align: center;">5gr 3fois/j 5gr toutes les 30mn</p> <p style="text-align: center;">5gr toutes les 30mn</p>
<p style="text-align: center;">Asthénie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si pâleur, cernes bleuâtres</li> <li>- si profonde fatigue physique et psychologique</li> </ul>	<p style="text-align: center;">China rubra 15CH Phosphoricum acidum 15CH</p>	<p style="text-align: center;">5gr 2fois/j 5gr 2fois/j</p>
<p style="text-align: center;">Stress, anxiété et troubles du sommeil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insomnies, nervosité</li> <li>- trac</li> <li>- anxiété, hyperémotivité</li> <li>- trac par anticipation, anxiété</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Passiflora composé Gelsemium semperivens 15CH Ignatia amara 9CH Argentum nitricum</p>	<p style="text-align: center;">5gr 2fois/j 5gr 2fois/j 5gr 2fois/j 5gr 2fois/j</p>

## CONCLUSION

Le cancer du sein, véritable problème de santé publique avec plus de 50 000 nouveaux cas par an, est le cancer le plus fréquent de la femme et représente la première cause de décès par cancer.

Son incidence ne cesse de s'accroître mais sa mortalité diminue. Ceci s'explique en France par un dépistage organisé performant. Certes, la fréquence de cancers du sein diagnostiqués augmente mais le stade au moment de leur diagnostic est moins avancé ce qui permet une thérapie plus efficace et donc de meilleures chances de rémission. La baisse de la mortalité est également une conséquence de l'amélioration de l'efficacité et de la qualité des protocoles thérapeutiques alliant chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie.

Le pharmacien d'officine est un véritable acteur de santé dans la prise en charge du cancer du sein. Au-delà de la délivrance des traitements médicamenteux, le pharmacien doit avoir un rôle d'écoute, d'accompagnement et de conseil. Il doit être en mesure d'expliquer certains facteurs de risque, les techniques de dépistage et de diagnostic, de prodiguer des conseils hygiéno-diététiques (activité physique, alimentation saine et équilibrée). Il délivre les prothèses mammaires, les manchons de compression, les prothèses capillaires permettant d'améliorer la qualité de vie des patientes. Enfin, le pharmacien peut informer le patient grâce à la délivrance de fiches conseils et l'orienter vers des associations de malades qui jouent un rôle majeur dans l'amélioration de la prise en charge des malades.

Pour conserver sa place essentielle à l'interface entre médecins thérapeutes et patientes, il est néanmoins nécessaire que le pharmacien actualise régulièrement ses connaissances. L'exemple du cancer du sein illustré dans cette thèse pourrait être étendu à d'autres cancers pour la prise en charge desquels le pharmacien trouve tout aussi naturellement sa place à condition qu'il la défende par ses compétences, ses facultés d'écoute et son sens du service.

# ANNEXES

## Annexe 1 - Bon de prise en charge du dépistage organisé



Association pour le dépistage organisé des cancers en Seine-Maritime

Association EMMA : Espace Claudie André-Deshays - 42, rue des Chouquettes - 76190 YVETOT  
Tél. 02 35 96 48 87 - Fax. 02 35 96 72 28

### Bon de prise en charge

M10 9848 013 0002786 00017 V H 2 1 △

Yvetot, le 15 février 2013.

\*0131737\*



Madame,



Une campagne de dépistage systématique du cancer du sein par mammographie est organisée dans le département de la Seine-Maritime et s'adresse aux femmes âgées de 50 à 74 ans.



Nous vous invitons à prendre rendez-vous chez un radiologue agréé (liste au verso) afin de passer une mammographie de dépistage prise en charge à 100 % et sans avance de frais.



Le jour de l'examen, veuillez présenter :

- ce bon de prise en charge,
- votre carte vitale et votre carte de mutuelle,
- ainsi que les précédentes mammographies et échographies. / 16/05/2011



Vous pouvez rencontrer votre médecin traitant ou gynécologue à l'occasion d'une consultation. Il peut aussi vous remettre une fiche EMMA de prise en charge et vous expliquer l'intérêt du dépistage organisé.



Le médecin radiologue après examen vous donnera un premier résultat, votre dossier sera alors adressé à l'Association EMMA pour une seconde lecture de sécurité.



Le résultat définitif et vos clichés vous seront envoyés directement par la poste après environ trois semaines. Votre médecin généraliste traitant et/ou votre gynécologue seront aussi informés du résultat.



Si vous ne souhaitez pas bénéficier de ce dépistage, merci de nous retourner ce bon de prise en charge complété ; vous éviterez ainsi une relance inutile.



- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Je ne souhaite pas participer                                 | <input type="checkbox"/> Exclusion médicale (précisez) ..... |
| <input type="checkbox"/> Antécédent de cancer du sein                                  | <input type="checkbox"/> Autre motif (précisez) .....        |
| <input type="checkbox"/> Suivi pour une anomalie clinique et / ou radiologique du sein | .....  |

SNCF, RATP, NOTAIRES, MILITAIRES  
ASSEMBLÉES NATIONALES,  
INVALIDES DE LA MARINE,  
BANQUE DE FRANCE, CULTES  
ainsi que les mutuelles  
MGEN, MG, PTT, POLICE, EDF, MR

#### RÉSERVÉ AU RADIOLOGUE

Cachet du radiologue

Date :  
Signature :

#### RÉSERVÉ A LA FEMME

N° d'immatriculation :  
Régime d'assurance maladie :  
 Oui je souhaite participer  
Date :  
Signature :

**Au dos de cette invitation : la liste des cabinets de radiologie agréés où vous pouvez prendre rendez-vous.**

LOI DU 6 JANVIER 1978 "INFORMATIQUE ET LIBERTES" : Le droit d'accès et de rectification aux informations vous concernant peut être exercé à notre siège social

**ROUEN**

**Cabinet de Radiologie**  
41, rue Jean Leconuet 02 35 89 68 00  
Docteur DELERIS Sophie  
Docteur LEMERCIER Ebticem  
Docteur MILLET Patrick  
Docteur MONROC MORVAL Michèle  
Docteur ROGLER Michel

**Centre d'Imagerie de la femme IMAGYN**  
10, rue Octave Crutel 02 32 18 12 52  
Docteur BERTOT Gilles  
Docteur THOUMAS Denis  
Docteur ATTIGNON Irène  
Docteur LARDENOIS Laurent  
Docteur OSTYN Béatrice

**Clinique Mathilde**  
7, boulevard de l'Europe 02 32 81 11 00  
Docteur BLONDEL MEUNIER Caroline  
Docteur LIEGEOIS Fabien

**Clinique Saint-Hilaire**  
2, place Saint-Hilaire 02 35 08 66 23  
Docteur RAYNAUD Pierre  
Docteur PESQUET Anne-Sophie

**Cabinet de Radiologie**  
92, rue Jeanne d'Arc 02 35 70 17 20  
Docteur ZAHAF Fouzi

**C.H.U. Rouen**  
1, rue de Germont 02 32 88 82 39  
Docteur BARDOUX Isabelle  
Docteur GENEVOIS Anne  
Docteur MAROUTEAU Nolwenn

**AGGLO. ROUEN**

**BOIS GUILLAUME**  
Clinique Saint-Antoine  
696, rue Robert Pinchon 02 35 12 60 10  
Docteur BRANDICOURT Pierre  
Docteur GUILLEM Pierre  
Docteur BOYER Jean-Christophe

**GRAND-QUEVILLY**  
Cabinet de Radiologie  
36, place Eugène Delacroix 02 35 67 09 18  
Docteur LATOUCHE Dominique

**CANTELEU**  
Maison Médicale Jean Jaurès  
19, place Jean Jaurès 02 32 83 24 50  
Docteur ALLEAUME François Charles  
Docteur DESBOIS Catherine

**MAROMME**  
Centre de radiologie du Cailly  
42, rue Bérubé 02 35 74 33 49  
Docteur JOUBERT Agnès

**PETIT-QUEVILLY**  
Cabinet de Radiologie  
123, avenue Jean-Jaurès 02 35 72 51 50  
Docteur PRAT Stéphane

**LE MESNIL ESNARD**  
SCM de Radiologie  
9 rue d'Anjou 02 35 80 40 49  
Docteur BISMUTH-LE GOFF Eva  
Docteur LE GOFF Jean-Hervé  
Docteur THOMAS Christophe

**SAINT-ETIENNE DU ROUVRAY**

**Cabinet de Radiologie**  
32, rue Lazare Carnot 02 35 66 46 66  
Docteur HOULETTE Christine

**SOTTEVILLE LES ROUEN**  
CDI des Bruyères 02 35 62 11 11  
61, avenue des Canadiens  
Docteur CROUZET Benoit  
Docteur DUBOT Catherine

**MONT SAINT AIGNAN**  
Cabinet de Radiologie 02 35 70 71 20  
98, rue Pasteur  
Docteur SAMAIN Jean-Pierre

**SAINT-AUBIN-LES-ELBEUF**  
Cabinet de Radiologie  
57, rue Isidore Maille 02 35 81 32 00  
Docteur GRISEL François  
Docteur RECHER Sandrine  
Docteur SCHROTER VIDIL Karine  
Docteur AIT MESSAOUD Nassera

**BARENTIN**

**Cabinet de Radiologie**  
60, avenue Aristide Briand 02 32 94 99 94  
Docteur CUVELIER Fabrice  
Docteur LAMOUREUX Olivier

**LE HAVRE**

**Cabinet de Radiologie**  
14, rue Paul Souday 02 32 74 04 80  
Docteur DAVID BEAULIEU Catherine  
Docteur DE VANSSAY DE BLAVOUS Philippe  
Docteur GUILLOT Pierre  
Docteur PORCEL Alain  
Docteur VERZAUX Laurent

**Cabinet de radiologie du Mont-Gaillard**  
Centre Commercial Gd Cap 02 35 54 21 70  
Docteur BEHAR Jean-Claude

**Clinique des Ormeaux**  
63, rue Denfert Rochereau 02 32 74 05 70  
Docteur MIGRAINE Marc  
Docteur PICOT Violaine

**Cabinet de Radiologie**  
42, rue de Verdun 02 35 47 33 15  
Docteur BAUDOUDARD Pierre-Jean  
Docteur BOUDIA Mohamed  
Docteur ROBERT Thierry

**Hôpital Privé de l'Estuaire**  
505 rue Irène Joliot-Curie 02 76 84 10 10  
Docteur BURDAIRON Emmanuel  
Docteur MOLINAZZI Pierre  
Docteur DUPRAY Héloïse

**MONTIVILLIERS**

**Cabinet de Radiologie**  
2, rue de Giroit 02 35 30 03 68  
Docteur LEPREUX Alain

**Hôpital Jacques Monod**  
29, rue Pierre Mendès France 02 32 73 33 40  
Docteur MENARD Géraldine  
Docteur QUIEFFIN Farzaney  
Docteur ALEGRE Christina

**RÉGION DIEPPOISE**

**DIEPPE**  
Cabinet de Radiologie  
9 bis, bld G. Clémenceau 02 35 84 14 91  
Docteur HAESENDONCK Philip  
Docteur PHILIPPE Hervé  
Docteur SCHLEININGER Christian  
Docteur SIMONEAU Alain  
Docteur DEVRIEZE Carine

**Centre Hospitalier de Dieppe**  
Avenue Pasteur 02 32 14 76 76  
Docteur MEKKI Fawzia  
Docteur VELE Véronica

**EU**  
Centre Radiologie de la Bresle  
Résidence du Vert Bocage  
Boulevard Victor Hugo 02 35 86 24 05  
Docteur TEBACHE Camel

**VALLÉE DE SEINE**

**BOLBEC**  
Cabinet de Radiologie  
85, rue Léon Gambetta 02 35 31 04 27  
Docteur BRENDÉL Joël André

**LILLEBONNE**  
Cabinet de Radiologie  
4, rue Pasteur 02 35 38 02 36  
Docteur ISAMBERT Luc

**CÔTE D'ALBÂTRE**

**FECAMP**  
Cabinet de Radiologie  
30, rue Jules Ferry 02 35 28 13 00  
Docteur MORIAUX Antoine

**SAINT-VALÉRY-EN-CAUX**  
Cabinet de Radiologie  
78, route du Havre 02 35 97 24 26  
Docteur DOUSSOT Dominique  
Docteur GOGUILLON Patrice

**PAYS DE BRAY**

**GOURNAY-EN-BRAY**  
Cabinet de Radiologie  
39, rue de Ferrières 02 35 90 20 90  
Docteur BARUKH Fabien  
Docteur SALHI Rafik

**NEUFCHÂTEL-EN-BRAY**  
Cabinet de Radiologie  
Rue Cornes 02 35 93 22 73  
Docteur BARTHE Jean-Louis

**YVETOT**

**Cabinet de Radiologie**  
Résidence du Mazert 02 35 95 08 57  
Rue Saint-Pierre  
Docteur MARIN Dominique  
Docteur SANCHEZ PETEIRO Adolfo

## **Annexe 2 - Classification ACR des images mammographiques**

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) - correspondance avec le système BIRADS de l'*American College of Radiology* (ACR).

### **ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires**

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.

### **ACR 1 : mammographie normale**

#### **ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire**

- opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ;
- ganglion intramammaire ;
- opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie ;
- image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) ;
- cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ;
- macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ;
- microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques<sup>1</sup> ;
- calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

#### **ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée**

- microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ;
- petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ;
- opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ;
- asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

**ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique**

- microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales ;
- microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses ;
  - microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses ;
  - image(s) spiculée(s) sans centre dense ;
  - opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume ;
  - distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable ;
  - asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

**ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer**

- microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées ;
- groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ;
- microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ;
- microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ;
- opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ;
- opacité spiculée à centre dense.

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc...

# Annexe 3 - Technique de réalisation de l'auto-examen des seins

**Instructions pour l'auto palpation de vos seins**  
 Votre auto examen, mensuel, doit être fait debout ou à genoux, vos hanches reposent sur vos pieds, pas couché.

**Étape 1**

La première étape consiste à examiner vos seins en position debout ou à genoux, vos hanches reposent sur vos pieds, votre tête en arrière, votre miroir. Placez vos mains sur vos hanches et contractez les muscles de la poitrine. Penchez-vous légèrement vers l'avant.

Le but de cette étape est de repérer :

- Tout changement dans la taille et la forme de vos seins,
- Tout signe de saignement (même très léger) ou de changement de couleur de peau.



**Étape 2**

Levez vos bras au-dessus de votre tête ou placez vos mains derrière votre tête et regardez vos seins attentivement pendant que vous effectuez ces motions, en doucement de votre corps de droite à gauche. Tout changement devrait être immédiatement signalé à votre médecin traitant.



**Étape 3**

Basez vos bras, pressez les seins de chaque sein entre la paume et l'index afin de vérifier s'il y a un écoulement au niveau du téton. Il ne devrait pas y en avoir. Si vous avez un écoulement, consultez votre médecin. Cependant, si vous remarquez un écoulement de vos seins sur votre corps au moment de l'examen et que vous êtes enceinte, il se peut que vous observiez un écoulement de vos seins sur votre corps au moment de l'examen et que vous soyez enceinte. Cependant, vous devriez consulter votre médecin pour savoir si un écoulement de vos seins est normal. Cependant, si vous remarquez un écoulement de vos seins sur votre corps au moment de l'examen, consultez votre médecin pour savoir si un écoulement de vos seins est normal.



**Étape 4**

En position debout, devant un miroir, levez votre bras gauche et appuyez votre main gauche sur votre sein droit. En vous adaptant des deux côtés, touchez et examinez chaque côté de votre sein, votre bras, votre épaule, votre cou. Terminez votre examen au-dessus de votre tête. Commencez par le haut de votre sein et descendez vers le bas. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras droit. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras gauche. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras droit. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras gauche. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras droit. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras gauche.



**Étape 5**

Effectuez un mouvement circulaire pour repérer toute grosseur ou irrégularité. Assurez-vous que vous couvrez toute la zone du sein - des aréoles à la dépression de vos deux seins jusqu'à la ceinture. Touchez avec un mouvement circulaire de l'extérieur du sein vers le centre.



Une autre option, toujours en levant un mouvement circulaire avec vos doigts, vous pouvez détecter vos seins sur votre sein en touchant de haut en bas. Touchez en veillant à bien garder le contact avec le peau pendant que vous examinez votre sein de la zone des aréoles jusqu'à la ceinture, incluant votre sein.



**Étape 6**

Enfin, à plat sur le dos avec un petit oreiller ou une serviette sous votre épaule droite. Levez votre bras droit au-dessus de votre tête et appuyez votre main gauche sur votre sein droit. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras gauche. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras droit. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras gauche. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras droit. Répétez ces mêmes mouvements avec votre bras gauche.



Le Centre International de Recherche sur le Cancer, qui fait partie de l'Organisation Mondiale de la Santé indique clairement qu'un examen mensuel des seins, est la meilleure façon de détecter le début de développement d'un cancer. Il indique également que le meilleur moment pour effectuer son auto palpation est le trois ou quatre jours après la fin des règles. Si vous n'avez plus vos règles, choisissez un jour comme le premier jour du mois pour effectuer votre auto palpation.

## Annexe 4 - Qu'est-ce que la chimiothérapie ? (fiches patients Institut Curie, Paris)

### QU'EST CE QUE LA CHIMIOThERAPIE ?

#### Principe et objectifs

La chimiothérapie est l'un des traitements médicaux du cancer à différents stades de son évolution. Administrée le plus souvent par voie intraveineuse, directement ou de préférence par un cathéter, elle peut également être donnée par voie orale et plus rarement par injection intra musculaire, pleurale, péritonéale ou intra méningée.

L'objectif d'un traitement par chimiothérapie est de détruire une population cellulaire tumorale. Ce traitement peut être effectué dans deux circonstances : en complément d'une action stratégique conventionnelle, avant ou après l'acte chirurgical et le traitement par radiothérapie.

Dans ce cas, elle a pour but de réduire les risques de reprise ultérieure de l'évolution locale, régionale ou générale. L'autre possibilité est que le traitement par chimiothérapie soit donnée en action primaire parce que la population cellulaire tumorale est temporairement inaccessible à un traitement chirurgical et/ou radiothérapique. Les raisons de cette inaccessibilité peuvent être multiples : siège de la tumeur, volume de la tumeur, multiplicité des localisations, antécédents thérapeutiques ou encore imprécision du (ou des) site(s) de diffusion de la maladie.

Les cibles de la chimiothérapie sont les cellules en activité métabolique de division ou de réparation. C'est-à-dire que toutes les cellules de l'organisme sont potentiellement vulnérables à l'action des médicaments cytotoxiques administrés. Toutefois, les cellules normales sont capables de résister à cette agression et de réparer les lésions créées.

Chaque médicament cytotoxique possède un mécanisme d'action qui lui est propre. L'objectif des associations de plusieurs de ces médicaments est d'augmenter l'effet anti-tumoral propre sans aggraver la toxicité sur les tissus normaux.

Il est aujourd'hui démontré qu'il existe une relation directe entre l'effet anti-tumoral et la dose de chimiothérapie administrée.

#### Quelle est la durée d'action de la chimiothérapie ?

La durée d'action des médicaments cytotoxiques dépend de deux paramètres complémentaires. L'un est la durée d'action propre de la molécule dans l'organisme (entre quelques minutes et quelques heures pour la plupart d'entre eux). L'autre est le délai nécessaire pour l'expression de l'effet biologique sur la tumeur, de l'action instantanée ou cytotoxique. En effet, la mort des cellules tumorales ne survient que quelques heures ou jour après l'action des cytotoxiques et l'élimination des cellules mortes peut s'étaler sur plusieurs semaines.

### **Quel est l'objectif premier de la chimiothérapie ?**

Son objectif principal est la destruction complète de la population cellulaire tumorale ou à défaut, la destruction la plus large possible de la population cellulaire tumorale initialement présente.

Cette différence entre les comportements des cellules normales et des cellules tumorales explique le déroulement de chaque style de traitement et les modalités générales d'application et de durée de toute chimiothérapie. Quand la chimiothérapie s'intègre dans une stratégie thérapeutique générale à côté de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, sa durée est prédéterminer et comporte en général six cycles de traitement répétés tous les vingt-et-un jours soit une durée total de dix-huit semaines. La chimiothérapie représente un moyen thérapeutique essentiel. La durée est déterminée en fonction des résultats évalués à intervalles réguliers, en moyenne tous les deux à quatre cycles.

### **Quels sont les risques de la chimiothérapie cytotoxique ?**

Dans la majorité des cas, la chimiothérapie est actuellement administrée en situation ambulatoire, c'est-à-dire que les conséquences immédiates et secondaires prévisibles sont en général réduites et de toutes les façons transitoires. Ne sont administrées en hospitalisation brève que les traitements lourds ou complexes ou encore ceux qui impliquent une surveillance immédiate précise et difficile à assurer en ambulatoire.

En raison de sa faible spécificité, le cours d'une chimiothérapie cytotoxique anti-tumorale peut être émaillée de quelques complications le plus souvent banales. Toutefois, en raison de l'imprévisibilité, elles doivent être signalées au médecin référent afin d'apporter aux prescriptions les éventuelles modifications dictées par des manifestations imprévues.

Lors de la consultation, il convient donc de signaler toutes les manifestations d'intolérance constatées, les circonstances de leur apparition, leurs durées, les traitements particuliers nécessaires. Il peut par exemple, s'agir de réactions allergiques : lésions muqueuses, fièvre, fatigue importante, troubles digestifs, autres troubles récurrents... Toutes ces manifestations sans exception doivent être signalées et interprétées.

## Annexe 5 - Programme souplesse et prévention suite à un curage axillaire (fiches patients Institut Curie, Paris)

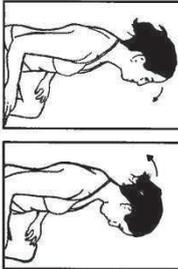
### VOTRE PROGRAMME SOUPLESSE ET PRÉVENTION

Ces mouvements à pratiquer doivent être lents, symétriques, sans charge ni à-coups et associés à une respiration calme et contrôlée. Ce programme pourra débuter dès le lendemain de votre chirurgie.

**Nous vous conseillons de réaliser selon votre état de fatigue, de 5 à 10 fois chaque exercice et ceci 2-3 fois par jour. Pour les exercices de l'étape N° 1 à 5, se mettre assise, les mains sur les genoux, le dos bien droit.**

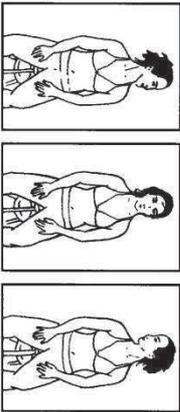
#### ÉTAPE N°1 : VOTRE COU

> La flexion extension  
Regardez vers le sol en soufflant puis redressez la tête et dirigez votre regard vers le plafond en inspirant.



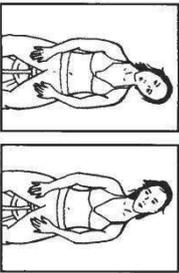
> La rotation

Ensuite, poursuivez en tournant lentement la tête à droite; puis revenez à la position de départ. Renouvelez le mouvement en tournant lentement la tête à gauche.



> L'inclinaison latérale

Pour finir, penchez doucement la tête en rapprochant l'oreille droite de l'épaule droite; puis l'oreille gauche de l'épaule gauche; toujours en regardant devant vous.

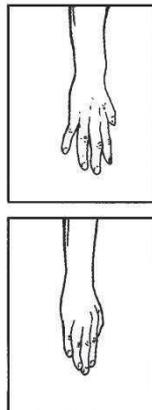


page 4

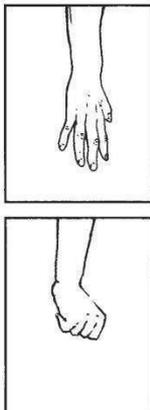
#### ÉTAPE N°2 : VOS MAINS

**Pour cette étape, restez assise et coudes au corps.**

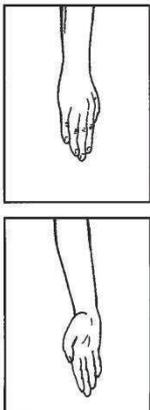
> L'adduction  
Il s'agit d'écarter les doigts des mains avant de les rapprocher de nouveau.



> La flexion extension  
Ouvrez la main puis refermez le poing.



> La pronosupination  
Orientez la paume de votre main vers le sol avant de la tourner lentement vers le plafond.

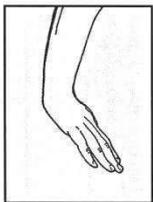
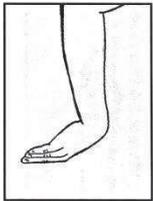


page 5

### ÉTAPE N°3 : VOS POIGNETS

**Restez assise, coudes au corps.**

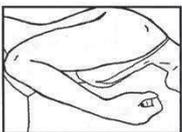
> La flexion extension  
Il s'agit d'abord de fléchir votre poignet vers le sol puis de le redresser et de l'étendre.



### ÉTAPE N°4 : VOS COUDES

**Toujours assise et coudes au corps.**

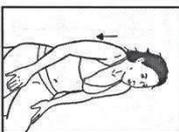
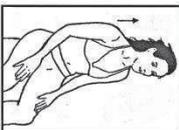
> La flexion extension  
Il s'agit de plier le coude puis de l'étendre en direction du sol.



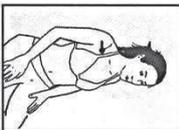
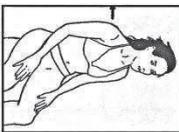
**Pour les exercices à venir, se mettre assise, le dos bien droit, le menton rentré vers le cou et les épaules basses, les mains posées sur les cuisses.**

### ÉTAPE N°5 : VOS ÉPAULES

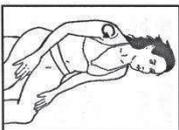
> Le haussement  
Il s'agit de lever les deux épaules vers le plafond en inspirant puis de les abaisser lentement en soufflant.



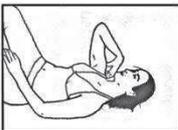
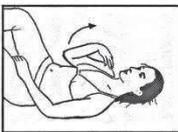
> La rétro et l'anti-pulsion  
Serrez d'abord les épaules en arrière, en inspirant, puis ramenez-les en avant en soufflant.



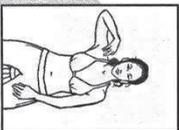
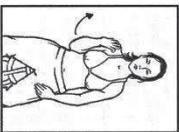
> La circumduction  
Décrivez de petits cercles simultanément avec vos deux épaules.



> La flexion extension  
Placez votre main du côté opéré sur l'épaule, et levez le coude vers le plafond puis abaissez-le en soufflant.



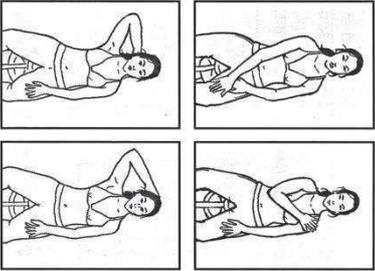
> L'abduction adduction  
Gardez votre main sur l'épaule puis élevez le coude sur le côté en inspirant puis abaissez-le en soufflant.



> Le mouvement fonctionnel

**Assise, les mains sur les cuisses, le dos bien droit.**

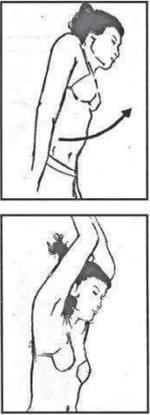
Posez votre main sur le genou opposé, sur l'épaule opposée puis sur la nuque et sur le haut de la tête avant de le tendre vers le plafond.



**Lorsque le programme souplesse et prévention est pratiqué avec aisance et que ces mouvements ne vous posent plus aucune difficulté, vous pourrez alors poursuivre avec l'exercice d'auto-posture :**

> Exercice d'auto-posture

Dans la position allongée sur le dos, bras le long du corps, portez vos mains jointes au-dessus de votre tête de façon lente, sans charge ni à-coups.



# Annexe 6 - Feuille de prise de mesure pour un manchon (Thuasne)

**THUASNE  
LYMPHOLOGY**



MANCHON  
pour LYMPHŒDÈME

IDENTIFICATION DU DÉTAILLANT

Code Client :

Nom du prescripteur : \_\_\_\_\_

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Prénom du patient : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

N° de dossier pour renouvellement : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Taille du patient : \_\_\_\_\_

Sexe :  M  F  Enfant

1<sup>er</sup> traitement    Quantité : \_\_\_\_\_

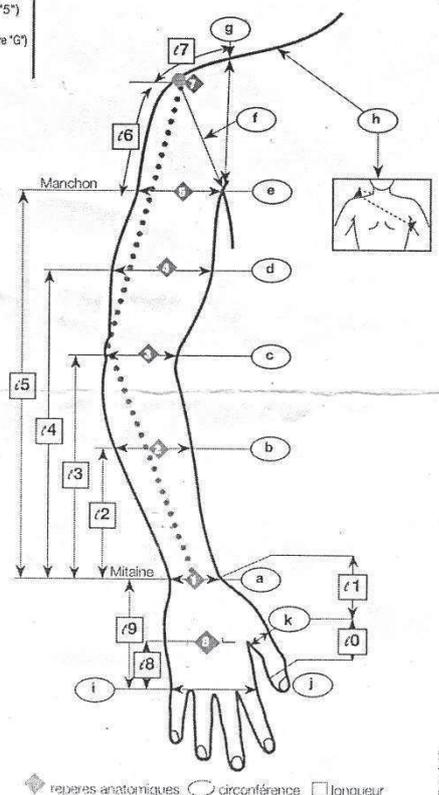
Dans la mesure du possible, merci de joindre des photos du membre à appareiller  
**Nous ne réalisons pas de doigts en lymphologie excepté le pouce.**  
**Si vous désirez les doigts, merci de basculer votre demande en Cicatrix® (Fiche main n° 3)**

▲ Précision concernant les prises de mesure pour la longueur du manchon.  
**La main doit être posée sur la cuisse. Bien positionner les repères anatomiques demandés avant la prise de mesure.**  
 Longueur entre le poignet et le coude : bien partir du milieu du poignet pour venir rejoindre la pointe du coude, il y a donc un effet de rotation du mètre ruban.  
 Pour la longueur entre le coude et l'acromion : bien positionner le mètre ruban à l'extérieur du bras en partant de la pointe du coude pour rejoindre la tête de l'acromion.  
 Pour la main, dessiner l'extrémité de la mitaine et hachurer la zone couverte par l'orthèse pour continuer la prise de mesure.

- Modèle**
- Manchon simple
  - Manchon avec mitaine et pouce
  - Manchon avec mitaine sans pouce
  - Mitaine sans pouce
  - Mitaine avec pouce
- Classe de compression** 2  3  4
- Finition extrémité proximale**
- Tresse simple (pour manchon simple, mesure "5")
  - Tresse antiglisse (pour manchon simple, mesure "5")
  - Antiglisse silicone homme (pour manchon simple, mesure "5")
  - Dentelle antiglisse silicone femme (pour manchon simple, mesure "5")
  - Antiglisse latex (pour manchon simple, mesure "5") uniquement en cas d'irritation avec le silicone
  - Attache-épaule (passant de soutien-gorge, jusqu'à la mesure "G")
  - Couvre-épaule (jusqu'à la mesure "H")

Commentaires :

Circonférences (cm)		gauche	droite
Bras	a	Circonf. du poignet à sa partie la plus étroite	
	b	Circonf. au point équidistant entre le poignet et le coude. Si l'œdème est très localisé, le point 2 devient le bord inférieur de l'œdème.	
	c	Circonf. au pli du coude	
	d	Circonf. au point le plus fort du biceps	
	e	Circonf. du bras à la hauteur du pli axillaire	
	f	Circonf. de l'acromion en passant par le creux axillaire	
	g	Circonf. passant par le creux axillaire et le point G	
	h	Circonf. thoracique de l'acromion en passant par le creux axillaire opposé	
Hauteurs		gauche	droite
Bras	r2	Du poignet au point 2	
	r3	Du poignet au coude (1 à 3)	
	r4	Du poignet au point le plus fort du biceps (1 à 4)	
	r5	Du poignet à la hauteur du pli axillaire (1 à 5)	
	r6	Du pli axillaire à l'acromion	
	r7	De l'acromion à la bretelle de soutien-gorge	
	Hauteurs		gauche
Main	r0	Longueur du pouce (minimum 2 cm)	
	r1	Du poignet à la base du pouce (1 à k)	
	r8	Distance entre la 1 <sup>re</sup> commissure et la tête des métacarpes (2 cm mini)	
Main	r9	Du poignet à l'extrémité de la mitaine	
	Circonférences (cm)		gauche
Main	i	Circonf. de la main au niveau de la tête des métacarpes	
	j	Circonf. à l'extrémité du pouce	
	k	Circonf. à la base du pouce	



THUASNE Commandes - Expéditions - 27, rue de la Jomayère - 42031 Saint-Etienne cedex 2  
 Tél. 04 77 81 11 16 - Fax. : 04 77 81 10 05 - sur-mesure@thuasne.fr - www.thuasne.fr

## Annexe 7 - Conseils pratiques pour l'enfilage et l'entretien d'un manchon (Thuasne)



Chère patiente, cher patient,

Votre médecin vous a prescrit un manchon ou un bas médical de contention Thuasne Lymphology.

Il est spécialement conçu pour stabiliser le volume du membre et conserver le résultat du traitement intensif que vous avez suivi.

Il a été réalisé à vos mesures pour exercer la pression nécessaire conseillée par votre médecin. En le portant régulièrement vous gardez la réussite du traitement.

C'est pourquoi nous avons sélectionné des matières douces et confortables.

### Indications :

- Lymphœdème débutant
- Lymphœdème stable
- Gros lymphœdème.

### Enfilage du manchon :

1. Si le manchon doit être placé sur le bras dominant, demandez conseil à un professionnel.
2. Commencez par retourner votre manchon sur lui-même jusqu'à l'ouverture prévue pour la main.
3. Enfiler le, puis faites le glisser avec précaution sur votre bras. Evitez de tirer sur le tissu plus qu'il n'est nécessaire.
4. Au niveau du coude, ajustez votre produit afin qu'il ne reste aucun pli le long du bras.
5. Une fois le manchon complètement mis en place, massez le produit afin d'assurer une contention homogène.

### Enfilage des bas :

1. Il est conseillé de porter des gants en caoutchouc pour faciliter l'enfilage de vos bas. Veillez à ne pas les abîmer avec vos ongles.
2. Retourner le bas sur lui-même jusqu'au talon.
3. Enfiler le bas retourné jusqu'au talon avant de le faire glisser sur la jambe. Vérifier que le talon soit bien en place.
4. Au niveau du genou, ajustez parfaitement votre bas, afin qu'il ne reste aucun pli le long de la jambe.

**Bas avec antiglisse :** pour mettre le bas en place, ne pas le tirer par la partie antiglisse, afin d'éviter toute détérioration.

### Conseils d'entretien :

1. Laver quotidiennement avec une lessive pour linge délicat et sans assouplissant.
2. Rincez abondamment à l'eau tiède.
3. Essorez sans tordre et n'utilisez ni sèche-linge ni source de chaleur directe (radiateur, soleil...) pour le séchage.
4. Ne pas repasser.

Stocker à température ambiante, de préférence dans la boîte d'origine.



Conservez cette notice.

THUASNE Service sur mesure : 27, rue de la Jomayère - 42031 Saint-Etienne Cedex 2  
Tel. 04 77 81 11 16 - Fax 04 77 81 10 05

Ref. 21337\_02 (Decembre 08)

## Annexe 8 - Etude de la gamme Amoena

- Prothèse post-chirurgicale : prothèse Amoena Prifor Premium

Sa face interne est en coton avec une finition antibactérienne micro-argent. Ainsi, elle n'irrite pas la peau et n'exerce aucune pression sur les tissus cicatriciels. Elle est légère et agréable à porter. Ce type de prothèse est réservé à la période post-op. Elle sera intégrée dans une lingerie spécifique (lingerie post opératoire) : ce sont des soutiens-gorge doux, en coton et ouvert devant pour faciliter les soins. Parmi-eux, on retrouve les soutiens-gorge Amoena Sandra, Amoena Hannah, Amoena Eva Compression.

- Prothèses définitives

Les prothèses existent sous plusieurs formes : symétrique, asymétrique ou universelle (adaptée à toutes les morphologies). Les prothèses possèdent des micro-capsules Comfort + qui aident à réguler et à équilibrer les changements de température corporelle, ce qui permet d'éviter la transpiration derrière la prothèse. Ce matériau absorbe les excès de chaleur lorsque le corps monte en température, les stocke à l'intérieur de la prothèse et les restitue en douceur lorsque le corps se refroidit.

### \*\* Prothèses classiques

- Prothèse Amoena Natura : elle bouge naturellement avec les mouvements du corps et suit la forme du sein en position allongée ;
- Prothèse Amoena Energy : elle réduit de manière significative la transpiration et augmente le taux d'évaporation pendant l'exercice avec 30% de Comfort + supplémentaires par rapport aux autres prothèses. Les perles tridimensionnelles sur la face interne permettent à l'air de circuler librement derrière la prothèse. Elle permet de maintenir une température constante et d'éviter le développement de bactéries. Elle est particulièrement indiquée pour les femmes faisant du sport ;
- Prothèse Aqua Wave Swimform : plus légère qu'une prothèse, elle offre un confort maximal dans l'eau et hors de l'eau. Elle se glisse dans la poche du maillot de bain et reste parfaitement en place, elle ne tire pas le maillot de bain mouillé vers le bas. Sa face interne est dotée de canaux qui laissent l'air et l'eau s'évacuer aisément. Il n'existe qu'une forme.

### \*\*Prothèse auto-adhérente : prothèse Amoena Contact

Elle adhère directement à la peau et suit les mouvements du corps, que ce soit en se penchant, en s'étirant ou en s'allongeant. Elle permet de retirer la pression des épaules, ce qui est particulièrement intéressant pour les femmes ayant une poitrine généreuse, et celles souffrant d'un lymphœdème ou les opérées bilatérales. Il existe des protections pour la face interne des prothèses Amoena Contact ce qui permet de les glisser dans la poche du soutien-gorge.

Pour une bonne adhérence à long terme de la surface perlée Contact, un entretien complet et régulier est essentiel. La prothèse s'abîme avec les produits contenant des parfums, des huiles ou autres ingrédients cosmétiques qui altèrent son adhérence. Elle doit être nettoyée quotidiennement avec le produit Amoena Soft Cleanser et sa brosse souple. La peau sera nettoyée avec le produit Amoena Skin Preparation Tonic.

- Prothèse Amoena PurFit

Il s'agit d'une prothèse évolutive qui s'adapte parfaitement aux courbes de la femme. Le volume de la prothèse est aisément ajustable avec une poche plus ou moins remplie de fibre de remplissage sur la face interne. Elle est utilisée lors de la reconstruction mammaire avec expandeur (elle s'adapte à l'augmentation progressive du volume tout en protégeant les tissus cicatriciels) ou en complément lors des chirurgies conservatrices. Elle compense exactement le volume manquant et restitue une parfaite symétrie.

- Compléments mammaires Amoena Balance

Ils permettent de restituer la forme du sein et la symétrie corporelle. Il existe plusieurs épaisseurs (A=1cm et B=2cm) et formes (Oval, Delta, Varia). On retrouve les prothèses Amoena Balance Contact et Amoena Balance Comfort +. Les bords de la prothèse sont amincis pour permettre une transition parfaite avec le corps.

- Mamelons Amoena Contact

Dans la gamme Amoena, quatre couleurs (clair, amande, bronze et foncé) et trois tailles (S= 3.4, M=3.9, L=4.9 cm de diamètre) sont disponibles.

- Vêtements

Les soutiens-gorge Amoena ont quelques caractéristiques particulières :

- dans le dos, renforts de côté pour une meilleure stabilité, une tenue parfaite, un maintien et un confort exceptionnel et jusqu'à 4 crochets d'agrafe pour assurer un maintien optimum (possibilité de mettre des rallonges dos) ;
- bande sous poitrine pour assurer le maintien et la stabilité de la prothèse ;
- armatures pour un maintien parfait de la prothèse, mise en valeur de la poitrine ;
- bretelles plus larges et molletonnées pour diminuer la tension de l'épaule. Les bretelles fines conviennent pour le port d'une prothèse Amoena Contact ;
- poches creuses bilatérales pour un maintien sécurisé de la prothèse non-adhérente.
- entregorge haut pour un meilleur maintien pour conserver la liberté de mouvements. Il permet également de cacher d'éventuelles cicatrices.

De nombreux modèles sont disponibles.

Les maillots de bain Amoena sont légèrement plus hauts dans le creux de l'aisselle qu'un maillot classique pour plus de sécurité et l'échancrure du dos est située 6-7cm

sous la ligne du bras. Ils comportent une poche de chaque côté et une bande sous-poitrine qui permettent de maintenir la prothèse au plus près du corps et éviter qu'elle ne bouge. Il existe une large gamme de maillots de bain dans différentes tailles et profondeurs de bonnets.

La gamme Amoena commercialise aussi des tee-shirts avec soutien-gorge intégré, des vêtements de nuit avec poche dans laquelle la patiente pourra glisser la prothèse Amoena Leisure.

## Annexe 9 - Guide d'éducation aux effets secondaires de la chimiothérapie (fiches patients, Institut Curie, Paris)

### **GUIDE D'EDUCATION AUX EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHERAPIE**

#### **I/ TROUBLES DIGESTIFS :**

##### **1/ Nausées, vomissements.**

- ⇒ Fractionner les repas sans forcer les quantités.
- ⇒ Eviter les aliments gras, épicés et les odeurs fortes
- ⇒ Boire de préférence entre les repas en évitant les boissons alcoolisées

Si vous le souhaitez une consultation diététique peut vous être proposée.

##### **2/ Constipation.**

- ⇒ Préférer les aliments riches en fibres (légumes verts, fruits, céréales...).
- ⇒ S'hydrater régulièrement (eau : HEPAR, jus de fruits sauf pamplemousse...).
- ⇒ Conserver une activité physique (marche par exemple).
- ⇒ Prendre des laitages peu sucrés.

##### **3/ Diarrhée.**

- ⇒ Boire fréquemment.
- ⇒ Eviter les laitages, fruits crus, légumes verts, crudités.
- ⇒ Favoriser le riz, les pommes de terre, les carottes cuites, les bananes, les compotes (pomme et coing), le tapioca...

##### **4/ Mucite.**

- ⇒ Prendre soin de votre bouche en réalisant les bains de bouche prescrits.
- ⇒ Utiliser une brosse à dents souple.
- ⇒ Eviter les aliments favorisant les aphtes (noix, gruyère, ananas, jus de fruits, vinaigre...)
- ⇒ Eviter les aliments durs pouvant blesser les gencives.

#### **II/ ALOPECIE :**

- ⇒ Couper les cheveux avant le traitement.
- ⇒ Laver les avec un shampoing doux.
- ⇒ Eviter les soins agressifs pour les cheveux et le cuir chevelu (couleur, permanente, brushing...).

Si vous le souhaitez une liste de spécialistes en prothèse capillaire et des brochures sont disponibles (penser à demander une ordonnance)

La chute des cheveux est réversible à l'arrêt des traitements.

Un casque réfrigéré peut vous être proposé selon la chimiothérapie.

#### **III/ TROUBLES HEMATOLOGIQUES :**

##### **1/ Globules blancs ou Leucocytes = diminution des défenses immunitaires entre J8 et J15 (cf. schéma.**

- ⇒ Eviter les contacts avec des personnes malades.
- ⇒ Avoir une bonne hygiène.

- ⇒ Eviter les lieux publics
- ⇒ Bien cuire la viande, laver et éplucher les légumes ainsi que les fruits.

En cas de température supérieure à 38° (2 fois dans la journée) et ou de frissons faire une prise de sang et consulter votre médecin traitant.

## **2/ Hémoglobine.**

En cas de fatigue importante et ou d'essoufflement faire une prise de sang afin de vérifier le taux d'hémoglobine.

## **3/ Plaquettes.**

- ⇒ Utiliser une brosse à dents souple, et se brosser les dents délicatement.
- ⇒ Eviter tous risques de chute
- ⇒ Eviter tous travaux de jardinage, bricolage...

En cas de saignements de nez (épistaxis), se moucher et comprimer au niveau des ailes du nez. Vous pouvez placer un pansement hémostatique.

Il est préférable de nous prévenir en cas de saignements.

## **IV/ SYNDROME MAINS-PIEDS :**

- ⇒ Appliquer une crème hydratante 2 à 3 fois par jour sur vos mains et vos pieds dès le début du traitement.
- ⇒ Laisser vos mains et vos pieds à l'air (mais ne marchez pas pieds nus => risque de blessures).
- ⇒ Mettre des chaussettes en coton afin d'éviter toute macération.
- ⇒ Porter des chaussures confortables et souples.
- ⇒ Ne pas mettre de bijoux serrés aux poignets et aux doigts.
- ⇒ Prendre des douches ou bains tièdes en évitant les écarts de température.
- ⇒ Sécher vos mains et vos pieds sans frotter.

## **V/ ONYCHOPATHIE :**

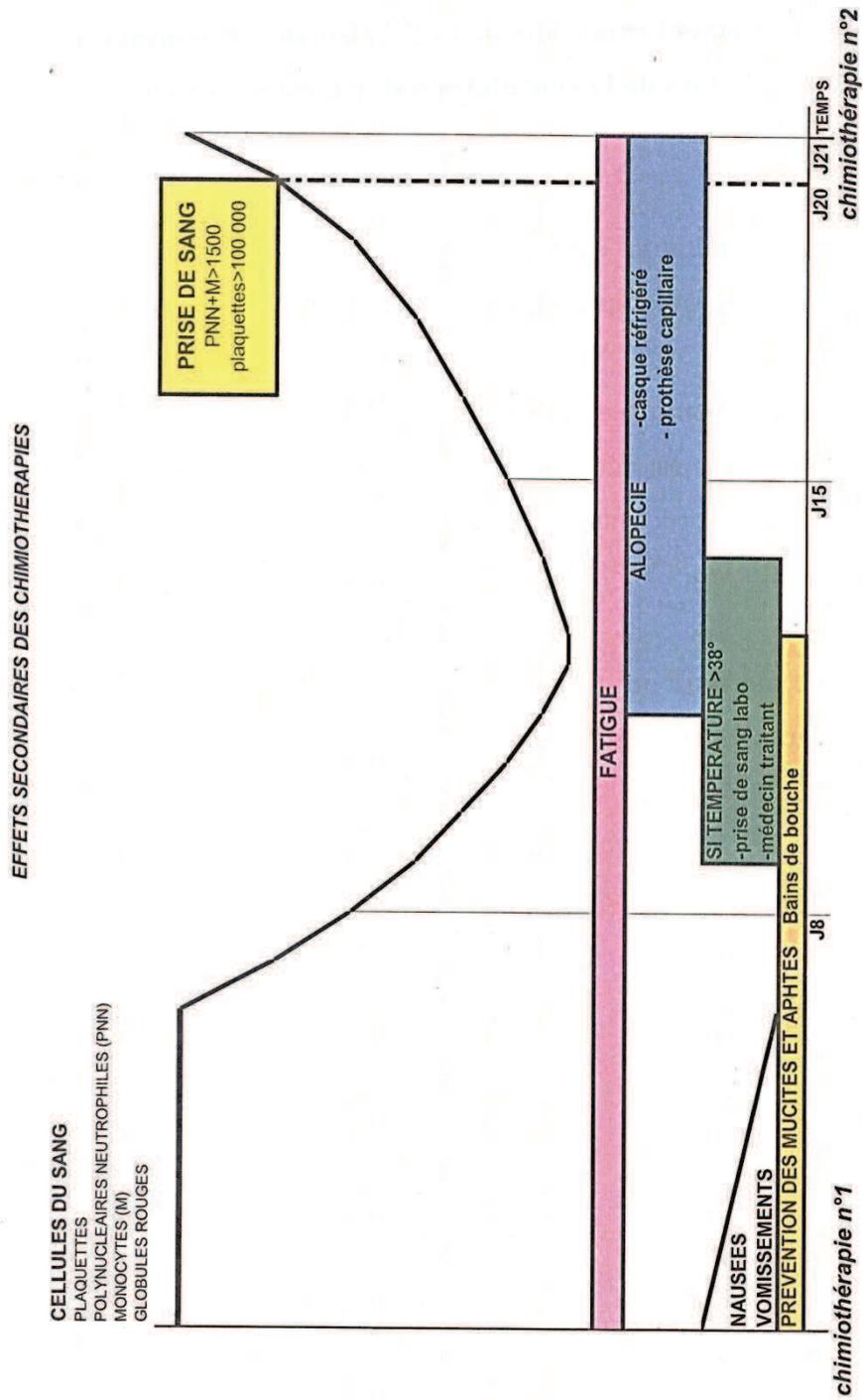
- ⇒ Eviter les dissolvants agressifs et certains travaux à risques.
- ⇒ Mettre du vernis au silicium la veille du traitement et pendant 3 jours.
- ⇒ Porter des gants réfrigérés pendant la perfusion de chimiothérapie.
- ⇒ Prévenir rapidement le médecin en cas d'infection de l'ongle.
- ⇒ Appliquer de l'AVIBON pommade sur vos mains et vos ongles.

## **VI/ DIVERS :**

Lors de votre traitement vous pouvez rencontrer d'autres symptômes comme la **fatigue** qui est plus importante vers les 10ème et 15ème jours après la chimiothérapie, et peut persister tout au long de la chimiothérapie ou une **sécheresse cutanée** dans ce cas hydrater la peau. Mais également : une modification du **goût** et de l'**odorat**, une prise ou perte de **poids**, un larmoiement ou picotement des **yeux**, des **œdèmes**, un risque **allergique**, des **arthralgies** ou des **myalgies**, des **neuropathies sensitives**, un **reflux gastro-œsophagien**. Par ailleurs il se peut que vous soyez **photosensible** donc ne pas s'exposer au soleil et utiliser une crème protectrice.

**Dans tous les cas signalez à votre médecin lors de la prochaine consultation ce qui s'est passé durant l'intercure.**

**Annexe 10 - Délai d'apparition des effets indésirables de la chimiothérapie  
(fiches patients Institut Curie, Paris)**



## Annexe 11 - Conseils pratiques en cas de fièvre (fiches patients Institut Curie, Paris)

### CONSEILS PRATIQUES EN CAS DE FIEVRE

Au cours de chaque cycle de chimiothérapie, la moelle osseuse diminue momentanément, la production de globules blancs. Les globules blancs sont les défenseurs de l'organisme. Leur baisse peut entraîner une infection qui s'accompagnera ou pas de fièvre. Le risque d'infection est maximum entre le 10<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> jour après la chimiothérapie.

Les signes d'une infection	Température supérieure à 38°
	Frissons
	Douleurs inhabituelles
	Toux, gêne respiratoire
	Angine
Lésions cutanées purulentes	

#### Conduite à tenir face à une infection

- => Contacter immédiatement votre infirmière ou votre médecin traitant.
- => Faire une prise de sang pour connaître votre taux de globules blancs (une ordonnance vous a été remise à votre sortie) et communiquer les résultats à votre médecin.
- => En cas de fièvre supérieure à 38°5, vous devrez en plus :
  - préciser une heure de survenue de la fièvre sur votre carnet de liaison,
  - faire prévenir votre médecin référent de l'Institut Curie.

#### Les conséquences

Dans la plupart des cas, une fièvre à 38° se normalisera spontanément.

Quelquefois, un traitement antibiotique sera nécessaire à domicile.

Rarement, une décision d'hospitalisation sera prise.

### Quelques recommandations

Durant la période de baisse des globules blancs :

- ☆ éviter les personnes présentant une infection contagieuse,
- ☆ désinfecter toute lésion cutanée,
- ☆ faire systématiquement les prises de sang prescrites et communiquer les résultats à votre médecin traitant,
- ☆ éviter les contacts avec la foule,
- ☆ éviter les endroits poussiéreux..

### **QUE FAIRE EN CAS D'URGENCE ?**

=> Joindre votre médecin traitant,

=> Contacter l'Institut Curie.

Indications	Produits	Code ACL	Posologie
- Altérations unguéales - Onycholyse - Ongles abîmés	<b>EVONAIL® Solution Filmogène</b> - Flacon de 12 ml avec pinceau applicateur - Protection solaire UVA/UVB (Nouveau)	469.014-8	1 application le matin* pendant toute la durée de la chimiothérapie et 3 mois après, sur l'ongle et son pourtour ; bien agiter avant chaque utilisation. Evonail® solution filmogène peut être également précomisé en préventif. Evonail® ne nécessite pas de dissolvant agressif, il suffit de diluer 1 cuillère à café Evoskin® Nettoyant dans une bol d'eau tiède 2 fois par semaine. *Nouvelle posologie simplifiée
- Mucites - Aphites	<b>EVOMUCY®</b> - Bain de bouche (Flacon de 200 ml) - Spray (50 ml avec canule / 622 pulvérisations)	472.378-7 472.377-0	Bain de bouche : 1 à 2 bouchons non dilués ½ heure après chaque repas Spray : pulvériser sur les zones concernées aussi souvent que nécessaire (3 à 6 fois par jour à distance des repas ½ heure)
- Bouches sèches, xérostomie - Hyposialivation	<b>EVODRY® Spray</b> - Spray de 50ml / 622 pulvérisations <b>EVODONTO® C.R. Dentifrice</b> - Tube de 100 ml	482.549-9 953.022-5	Pulvériser dans la bouche aussi souvent que nécessaire (2 à 3 pulvérisations par application à distance des repas ½ heure) Utiliser 2 à 3 fois par jour après les repas sur une brosse souple. Peut être utilisé en complément d'Evomucy® Bains de bouche / Spray et Evodry®.
- Hygiène dentaire adaptée - Lèvres sèches et abîmées	<b>EVOLIP® C.R. Crème Labiale</b> - Tube à dôme de 15 ml	953.023-1	Appliquer sur les lèvres abîmées à l'aide du dôme applicateur aussi souvent que nécessaire.
- Eruptions acnéiformes - Folliculites - Conséquence des traitements hormonaux	<b>EVOLZAC® Spray</b> - Spray 50 ml / 622 pulvérisations <b>EVOSKIN®</b> - Spray (50 ml / 622 pulvérisations) - Gel crème (125 ml) - Gel Crème GM (250 ml) (Nouveau) - Nettoyant (125 ml) - Douche kit + galets recharges	478.041-4 479.116-8 479.115-1 611.004-3 482.548-2 482.545-3 482.547-6	Spray : appliquer 3 fois par jour et après les séances de radiothérapie sur les zones concernées. Gel crème (125 ml et 250 ml) : 3 applications par jour sur les zones concernées et plus si besoin. Nettoyant : s'utilise comme un savon liquide pour les peaux sensibilisées et fragilisées et comme dissolvant pour Evonail® 2 fois par semaine (cuillère à café dans de l'eau tiède). Kit douche : les galets Evoskin® limitent l'agression de l'eau calcaire notamment pendant le traitement de chimiothérapie et surtout radiothérapie.
- Syndrome main pied - Epithélie, parasthésies, xeroses, - Fissures, crevasses - Radiodermites - Sein rouge - Peaux sensibilisées/Fragilisées	<b>EVODEO® Spray</b> - Spray de 50 ml / 622 pulvérisations sans sel d'aluminium/sans alcool/sans paraben <b>EVOCAPIL® Spray</b> - Spray de 50 ml / 622 pulvérisations	472.698-8 482.550-7	Pulvériser sur les zones concernées (aisselle, plis...). Particulièrement recommandé en radiothérapie et lors de sudations excessives suite à la chimiothérapie et aux traitements hormonaux. Pulvériser sur le cuir chevelu 3 à 4 fois par jour. Recommandé pour être pulvérisé sous les prothèses capillaires pour une meilleure tolérance.

Présenté à l'ASCO, 2010  
Chicago (U.S.A.)

Recherche et développement pour la qualité de vie en chimiothérapie et radiothérapie  
67 avenue de la République - 33110 EVAUX LES BAINS - Tél : 05.55.82.84.44 - Fax : 05.55.82.84.46 - e-mail : evolife@orange.fr - site : www.evolife.fr  
Les produits Evolife sont présents en pharmacie (grade AC), chez les prothésistes capillaires et sur internet

Presented at M.A.S.C.C. 2010  
Vancouver (Canada)

05/10

## Annexe 12 - Gamme Evolife

## LES PREMIERS SOINS DE SUPPORT LABELLISÉS POUR LES EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS ET CUTANÉO-MUQUEUX INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE

EVOLIFE Laboratoires s'est donné pour mission la recherche et le développement pour la qualité de vie en chimiothérapie et radiothérapie. EVOLIFE Laboratoires a mis au point grâce

aux propriétés modulatrices, notamment sur la substance P, de l'eau thermale d'EVAUX (contenant naturellement du Lithium, Strontium et Manganèse) des produits spécifiques, par leur

composition et leur présentation, à chaque étape secondaire qu'il soit cutané (peau), cutanéomuqueux (bouche), unguéal (ongle) ou capillaire (cuir chevelu) en chimiothérapie et radiothérapie.

ONGLES <b>Nouveau!</b> EVONAIL® Solution	BOUCHE					CUIR CHEVELU
	<b>Nouveau!</b> EVOLIP® CR Crème labiale	<b>Nouveau!</b> EVODONTO® CR Dentifrice	EVOMUCY® Bain de bouche	EVOMUCY® Spray buccal	EVODRY® Spray	EVOCAPIL® Spray
						
Flacon de 12ml	Tube de 15ml	Tube de 100ml	Flacon de 200ml	Spray de 50 ml avec canule	Spray de 50ml avec canule	Spray de 50ml avec canule
Anomalies de l'ongle consécutives à l'utilisation de traitements spécifiques	Crème labiale pour le soin des lèvres abîmées par des traitements spécifiques	Soin bucco-dentaire des gencives irritées par des traitements spécifiques.	Soin de la muqueuse buccale altérée par des traitements spécifiques.		Sécheresse buccale (hypersalivation) induite par l'utilisation de traitements spécifiques	Hypersensibilité des racines capillaires du cuir chevelu notamment à cours de l'utilisation de traitements spécifiques
Appliquer le matin sur l'ongle et son pourtour. Bien agiter avant chaque utilisation. Séchage moyen 3 min, ne brille pas. Enlever 1 à 2 fois par semaine EVONAIL Solution avec EVOSKIN. Nettoyant dilué dans l'eau tiède. Ne pas utiliser de dissolvant pour vernis. Possède une protection solaire UVA/UVB.	Appliquer sur les lèvres à l'aide du dôme applicateur. Renouveler l'application aussi souvent que nécessaire. SANS PARFUM, SANS PARABENS	Utiliser EVODONTO CR 2 à 3 fois par jour sur une brosse souple. L'utilisation combinée d'EVOMUCY Bain de bouche renforce l'action d'EVODONTO CR.	Utiliser matin et soir et après chaque repas. Durée du bain de bouche : 1 à 2 min. Ne pas avaler.	Pulvériser sur les zones concernées aussi souvent que nécessaire.	Pulvériser (si besoin avec l'embout fourni) sur les zones concernées aussi souvent que nécessaire.	Pulvériser sur le cuir chevelu. Lors du port de prothèse capillaire (peruque), être pulvérisé sur le cuir chevelu avant la pose pendant la journée et le retrait, si besoin.
ACL 459 014-8 CNK 2414-928 3760031690720	ACL 953 023-1 CNK 2614-451 3760031690874	ACL 953 022-5 CNK 2614-444 3760031690881	ACL 472 378-7 CNK 2449-197 3760031690744	ACL 472 377-0 CNK 2449-189 3760031690751	ACL 482 549-9 CNK 2483-444 3760031690836	ACL 482 550-7 CNK 2483-485 3760031690825

PEAU				<b>Nouveau!</b>	HYGIENE	
EVOZAC® Solution spray	EVOSKIN® Spray	EVOSKIN® Gel crème	EVOSKIN® Gel crème Grand modèle	EVODEO® Spray déodorant	EVOSKIN® Nettoyant	EVOSKIN® Douche kit et recharge
						
Spray de 50ml	Spray de 50ml	Tube de 125ml	Tube de 250ml	Spray de 50ml	Flacon de 125ml	Dispositif douche et recharge
Soin des épidermes altérés par des traitements spécifiques (rash aigéneque...)	Hyperactivité cutanée au cours de l'utilisation de traitements spécifiques.			Régulation de la transpiration excessive lors de traitements spécifiques	Hygiène des peaux hyperactives lors de traitements spécifiques. Préconisé pour éliminer EVONAIL Solution.	Soin des problèmes cutanés localisés lors de traitements spécifiques. EVOSKIN Douche limite les agressifs du calcaire.
A pulvériser sur les zones concernées aussi souvent que nécessaire.	Appliquer sur les zones concernées aussi souvent que nécessaire.			Pulvériser sur les zones concernées aussi souvent que nécessaire. SANS SEL D'ALUMINIUM ; NI ALCOOL, NI PARABEN. Ne laisse pas de traces blanches.	Utiliser sur l'ensemble du visage et du corps quotidiennement. Pour enlever EVONAIL Solution, tremper 1 à 2 fois par semaine dans un récipient avec une cuillère à café diluée à l'eau tiède.	En rinçage à la fin de la douche. Recommandé avant et après les séances de chimiothérapie et radiothérapie. Douche kit : diffuseur breveté douche + pot 60 galets de 2g. Recharge : pot 60 galets 2g. Recharge : ACL 482 547-6 CNK 2483-451
ACL 478 041-4 CNK 2452-969 3760031690768	ACL 479 116-8 CNK 2459-495 3760031690782	ACL 479 115-1 CNK 2458-503 3760031690775	ACL 611 004-3 CNK 2582-609 3760031690867	ACL 422 698-8 CNK 2549-400 3760031690850	ACL 482 548-2 CNK 2483-477 3760031690812	ACL 482 545-3 CNK 2483-469 3760031690799



**EVOLIFE LABORATOIRES**  
67, avenue de la République  
23110 Eaux-les-Bains  
Tél : 05 55 82 84 44 [www.evolve.fr](http://www.evolve.fr)

EVODEV a reçu le Label :



## Annexe 13 - Nausées et vomissements chimio-induits (fiches patients Institut Curie, Paris)

### NAUSEES ET VOMISSEMENTS

*En dépit d'un traitement préventif administré lors de chaque perfusion, des nausées voire des vomissements peuvent survenir au décours de chaque cycle de chimiothérapie.*

#### Les nausées et vomissements surviennent-ils systématiquement ?

Ces manifestations indésirables varient d'un individu à l'autre. Leur fréquence ou leur intensité dépendent de plusieurs facteurs :

- *de la nature des médicaments administrés* : Cisplatine, Actinomycine D, Adriamycine, DTIC etc....
- *de la dose administrée* : plus la dose est importante, plus l'intensité des nausées ou des vomissements augmente,
- *de la durée du traitement* : les nausées sont plus fréquentes après plusieurs mois de traitement,
- *de la localisation principale de la maladie tumorale dans l'organisme,*
- *de l'existence d'une irradiation de l'abdomen (radiothérapie) avant ou pendant la chimiothérapie.*

#### Quand vomit-on ?

Selon le moment de survenue par rapport à l'administration de la chimiothérapie, trois types de vomissements sont décrits. Ils peuvent se succéder.

**Les vomissements aigus** surviennent dans les 24 premières heures suivant la perfusion de chimiothérapie.

**Les vomissements retardés** débutent entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour après le traitement.

**Les vomissements évoqués**, indépendants de la chimiothérapie, apparaissent au-delà du 5<sup>ème</sup> jour après le traitement.

### Que faire en cas de nausées ou de vomissements ?

Il faut répertorier ces épisodes. Plusieurs éléments doivent être notés dans le carnet de liaison :

- la fréquence et l'horaire de survenue des vomissements dans la journée en précisant les plus sévères,
- la durée totale de ces troubles à partir de la date de la dernière cure de chimiothérapie,
- le retentissement sur les prises alimentaires (nombre de repas pris, en quelle quantité, part vomie...),
- les troubles associés : perte de l'appétit, courbe de poids...

Ces différents points renseignent l'équipe soignante sur la tolérance du produit et orientent, entre autre, le choix du traitement.

#### **QUELQUES CONSEILS DIETETIQUES**

- éviter les aliments gras ou fortement épicés,
- manger tiède,
- supprimer les aliments à odeur forte,
- boire entre les repas, fréquemment, par petite quantité (le coca-cola améliore souvent les états nauséux. Il doit être mélangé avec une cuillère pour perdre ses bulles),
- éviter les boissons alcoolisées,
- se reposer dans une ambiance calme,
- ne pas se laisser influencer par les conseils de son entourage.

Le respect de ces quelques règles peut améliorer les symptômes.

### Quels traitements ?

Différents médicaments en prise orale ont démontré leur efficacité sur ces diverses manifestations : Zopren, Dytril, Motilium, Primpéran, Vogalène...

En cas de vomissements trop importants, certains de ces produits peuvent être prescrits sous d'autres formes (suppositoires, voie intra-veineuse, lyoc).

A ces traitements spécifiques s'ajoutent les corticoïdes (Médrol, Solupred, Cortancyl...) et les neuroleptiques.

Ces différents produits ont des indications relativement précises. Leur choix sera fonction de l'horaire de survenue des nausées ou des vomissements.

### **Que faire en cas d'urgence ?**

- ☆ *Joindre votre médecin traitant* : En cas de vomissements trop fréquents, de mauvaise tolérance du médicament, pour obtenir un conseil, n'hésitez pas à appeler votre médecin traitant.
- ☆ *Contactez l'Institut Curie* : Les urgences sont joignables au 01 44 32 40 99.

## Annexe 14 - Traitement par chimiothérapie : les conseils alimentaires (fiches patients Institut Curie, Paris)

### TRAITEMENT PAR CHIMIOTHÉRAPIE : LES CONSEILS ALIMENTAIRES

Votre cancer est soigné par chimiothérapie. Ce traitement utilise de puissants médicaments fréquemment responsables de nombreux troubles digestifs généralement dépourvus de gravité. Ainsi, vous allez peut-être souffrir de nausées, parfois accompagnées de vomissements, d'une perte de l'appétit, d'une modification de votre odorat et de votre goût ou de douleurs abdominales et de ballonnements. Ces symptômes ne surviennent pas nécessairement. En outre, l'efficacité du traitement n'est, en aucun cas, liée à leur présence ou à leur absence.

Dans la plupart des cas de chimiothérapie initiale, ces désagréments ne diminuent pas le poids du malade. Paradoxalement, on constate même une prise de poids variant de 2 à 5 kgs.

Afin de limiter l'apparition de ces troubles et ainsi vous permettre de garder une bonne qualité de vie, nous vous proposons quelques conseils alimentaires adaptés à chacun des symptômes que vous pourriez ressentir.

#### La perte d'appétit

##### *Origine et fréquence*

Le traitement par chimiothérapie est souvent à l'origine de cette perte d'appétit. Elle est parfois liée à la maladie tumorale. Elle peut aussi refléter l'anxiété ou le début d'une phase de dépression.

La plupart du temps passagère, elle est facilement combattue par les méthodes suivantes :

- Eviter de manger seul et préférer les repas conviviaux.
- Eviter les aliments à odeur forte.
- Multiplier les prises alimentaires au cours de la journée. Dans ce cas, réduisez les proportions de chaque aliment afin de ne pas prendre de poids.
- Laisser à disposition vos mets préférés.
- Boire entre les repas plutôt que pendant. En effet, les boissons mélangées aux aliments, gonflent dans l'estomac et donnent rapidement l'impression d'être rassasié.
- Soigner le cadre et l'ambiance de chaque repas.

- Suspendre la consommation de tabac.

### **L'état nauséux**

#### *Origine et fréquence*

Les nausées sont fréquentes lors d'une chimiothérapie ou d'une irradiation de l'abdomen. Leur persistance est une des principales causes de la perte d'appétit. Elles sont souvent liées directement au traitement. Elles apparaissent alors immédiatement ou dans les 2 à 5 jours suivants. D'autre part, l'anxiété est une des causes généralement évoquées quand elles surviennent loin de tout traitement.

Dans le cas des nausées dues à la chimiothérapie, votre médecin peut vous prescrire des médicaments luttant contre les vomissements. Habituellement efficaces, ils vous permettront de reprendre rapidement une alimentation normale.

### **CONSEILS**

- Fractionner les repas en 6 (ou plus) collations. Elles comporteront des laitages (lait, fromages), des glaces, des biscuits, des fruits (frais, sec ou en jus), du miel.
- Eviter les fritures, les charcuteries, les préparations grasses, les épices fortes et les sucreries en grandes quantités.
- N'oublier pas de varier les aliments.

### **Les altérations du goût et de l'odeur des aliments**

#### *Origine et fréquence*

La chimiothérapie donne habituellement un goût métallique aux aliments et leur attribue une odeur insupportable. D'autre part, la maladie peut faire rejeter certains aliments (viande, mets salés ou sucrés). Enfin, les traitements contre la douleur ou l'anxiété peuvent réduire le volume de la salive ou altérer la saveur des aliments.

### **CONSEILS**

- Varier votre alimentation.
- Utiliser des épices douces mais limiter les épices agressives (piments, moutarde forte).
- Préférer les laitages, les poissons, les légumes verts, les œufs, aux viandes, charcuteries et féculents.

- Pour lutter contre les odeurs insupportables des aliments, éviter, bien entendu les aliments à odeur forte et préférer les repas froids ou tièdes avec des aliments sans odeur.

### Les difficultés de déglutition

#### *Origine et fréquence*

Conséquences des traitements de chimiothérapie ou radiothérapie, ils peuvent entraîner une sensation de bouche sèche, de salive épaisse, d'irritation douloureuse de la cavité buccale, de la gorge et du tube digestif. Dans ces derniers cas, votre médecin peut parfois vous prescrire des traitements permettant de diminuer les douleurs et d'augmenter la vitesse de cicatrisation des zones endommagées.

Dans tous les cas, les méthodes suivantes vous aideront à réduire votre inconfort :

- Consommer froids ou glacés les aliments et les boissons.
- Eviter les aliments acides, épais, trop sucrés ou trop salés.
- Préférer les préparations semi-liquides (soupes).

### **QUE FAIRE EN CAS DE DOUTE OU D'URGENCE ?**

*Joindre votre médecin traitant* : Il vous conseillera sur le choix des aliments et vous prescrira si nécessaire les traitements adaptés à votre cas.

*Contactez l'Institut Curie* : Téléphone des urgences 01 44 32 40 99

## Annexe 15 - Précautions d'hygiène locale en cas de radiothérapie (fiches patients Centre Henri Becquerel, Rouen)



<b>PRECAUTIONS D'HYGIENE LOCALE</b>		<b>DOCUMENT D'INFORMATION</b>
ÉMETTEUR : DEPARTEMENT DE RADIOTHERAPIE ET DE PHYSIQUE MEDICALE		<b>DI-RTH 003</b> Indice de révision : 0
Date : 13/10/2009		Page : 2/2

Madame, Monsieur,

Vous allez débiter prochainement une radiothérapie. Ce traitement est généralement bien toléré.

Néanmoins, au niveau de votre peau, dans la région irradiée, des réactions modérées peuvent survenir. Afin d'en améliorer la tolérance, voici quelques conseils pour adapter vos habitudes de vie durant ce traitement.

- Eviter les bains, privilégier les douches rapides, pas trop chaudes et utiliser du savon de Marseille simple
- Sécher sans frotter et éviter de vous gratter
- Porter des vêtements en coton, amples.
- Quelque soit la localisation, sur la zone de traitement, ne pas mettre de pommade ni de crème sans avis médical.
- Eviter toute exposition au soleil
- Si vous avez besoin de vous raser au niveau de la zone irradiée, préférer un rasoir électrique (sans après-rasage).
- Pour un traitement de l'encéphale (tête) : limiter le nombre de shampooing et éviter les colorations.
- Pour un traitement ORL (joue, cou) : espacer le plus possible les rasages (rasoir électrique), faire régulièrement vos bains de bouche, ne pas mettre de parfum ni d'eau de toilette.
- Pour un traitement au niveau du thorax (sein, poumon, œsophage ...) : ne pas mettre d'eau de toilette, ni de parfum, ni de déodorant. Ne pas porter de soutien-gorge qui vous serre ou irrite et préférez en coton.

*Quelque soit la zone irradiée, il est impératif de respecter la prescription médicale. N'initiez pas de traitement de vous-même, parlez-en à votre radiothérapeute.*

**Ces précautions seront encore à observer durant  
quelques semaines après la fin de votre traitement.**

## Annexe 16 - Questionnaire de Saint-Antoine (QDSA)

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez en général.

Sélectionnez les qualificatifs qui correspondent à ce que vous ressentez. Dans chaque groupe de mots, choisir le mot le plus exact. Précisez la réponse en donnant au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4 selon le code suivant :

- 0 absent / pas du tout
- 1 faible / un peu
- 2 modéré / moyennement
- 3 fort / beaucoup
- 4 extrêmement fort / extrêmement

- |  |  |
|--|--|
| <p><b>A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Battements</li> <li><input type="checkbox"/> Pulsations</li> <li><input type="checkbox"/> Élançements</li> <li><input type="checkbox"/> En éclairs</li> <li><input type="checkbox"/> Décharges électriques</li> <li><input type="checkbox"/> Coups de marteau</li> </ul> | <p><b>H</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Picotements</li> <li><input type="checkbox"/> Fourmillements</li> <li><input type="checkbox"/> Démangeaisons</li> <li><input type="checkbox"/> Engourdissement</li> <li><input type="checkbox"/> Lourdeur</li> <li><input type="checkbox"/> Sourde</li> </ul>                                      |
| <p><b>B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Rayonnante</li> <li><input type="checkbox"/> Irradiation</li> </ul>  | <p><b>J</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Fatigante</li> <li><input type="checkbox"/> Épuisante</li> <li><input type="checkbox"/> Éreintante</li> </ul>  |
| <p><b>C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Piqûre</li> <li><input type="checkbox"/> Coupure</li> <li><input type="checkbox"/> Pénétrante</li> <li><input type="checkbox"/> Transperçante</li> <li><input type="checkbox"/> Coup de poignard</li> </ul>  | <p><b>K</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Nauséuse</li> <li><input type="checkbox"/> Suffocante</li> <li><input type="checkbox"/> Syncopale</li> </ul>   |
| <p><b>D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pincement</li> <li><input type="checkbox"/> Serrement</li> <li><input type="checkbox"/> Compression</li> <li><input type="checkbox"/> Écrasement</li> <li><input type="checkbox"/> En étau</li> <li><input type="checkbox"/> Broiement</li> </ul>                        | <p><b>M</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Oppressante</li> <li><input type="checkbox"/> Angoissante</li> <li><input type="checkbox"/> Harcelante</li> <li><input type="checkbox"/> Obsédante</li> <li><input type="checkbox"/> Cruelle</li> <li><input type="checkbox"/> Torturante</li> <li><input type="checkbox"/> Supplicante</li> </ul> |
| <p><b>E</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tiraillement</li> <li><input type="checkbox"/> Étirement</li> <li><input type="checkbox"/> Distension</li> <li><input type="checkbox"/> Déchirure</li> <li><input type="checkbox"/> Torsion</li> <li><input type="checkbox"/> Arrachement</li> </ul>                     | <p><b>N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Gênante</li> <li><input type="checkbox"/> Désagréable</li> <li><input type="checkbox"/> Pénible</li> <li><input type="checkbox"/> Insupportable</li> </ul>   |
| <p><b>F</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Chaleur</li> <li><input type="checkbox"/> Brûlure</li> </ul>   | <p><b>O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Énervante</li> <li><input type="checkbox"/> Exaspérante</li> <li><input type="checkbox"/> Horripilante</li> </ul>  |
| <p><b>G</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Froid</li> <li><input type="checkbox"/> Glace</li> </ul>   | <p><b>P</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Déprimante</li> <li><input type="checkbox"/> Suicidaire</li> </ul>   |

**TOTAL**

**UU**

## Annexe 17 - Questionnaire DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

**QUESTION 1** : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 2** : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 3** : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piquûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 4** : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du patient : /10

### MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D *et al.*, *Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Netter F., Atlas d'anatomie humaine, 4<sup>ème</sup> édition, Masson, Issy-les-Moulineaux, 2007
- [2] Brette JP., Cancer du sein, Masson, Paris, 2007
- [3] Kamina P., Anatomie gynécologique et obstétricale, Maloines, 1996
- [4] Drake RL., Vogl W., Mitchell AWM., Thorax in Gray's Anatomie pour les étudiants, 1ère édition, Duparc J., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2006, 120-22
- [5] Azria D, Spano JP, Thérapies ciblées en cancérologie, John Libbey, 2006, 136
- [6] Penault-Llorca F., Cancer du sein et HER2, John Libbey, 2004, 88
- [7] Couturier J., Vincent-Salomon A., Mathieu MC. et *al.*, Diagnostic de l'amplification du gène HER2 dans les cancers du sein : le point de vue génétique. Pathol Biol, 2008
- [8] Lansac J., Lecomte P., Marret H., Gynécologie pour le praticien, 7<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2007, 52
- [9] Saglier J., Beuzeboc P., Pommeyrol A. et *al.*, Cancer du sein : Questions et réponses au quotidien, 3ème édition, Masson, Issy-les-Moulineaux, 2009
- [10] De Roquancourt A., Bertheau P., Tumeurs malignes du sein. Anathomopathologie in Le sein : du normal au pathologique, Espié M., Gorins A., Eska, 2001, 378-87
- [11] Damiani S., Eusebi V., Gross and microscopic pathology, Spratt JS, 2002, 347-75
- [12] Belot A., Grosclaude P., Bossard N. et *al.*, Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005, RESP 2008, 56: 56-57 et 159-75
- [13] Amsalhem P., Eteessami R., Morère JF., Epidémiologie, facteurs de risque, dépistage in Le cancer du sein, Morère JF, Springer, Paris, 2007, 11-22

- [14] Lasset C., Bonadona V., Epidémiologie du cancer du sein in Maladies du sein, Mignotte H., 2<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 21-8
- [15] Joyeux H., Arnal B., Comment enrayer « l'épidémie » des cancers du sein et des récurrences, 2010
- [16] Nkondjock A., Ghadirian P., Facteurs de risque du cancer du sein, Med Sci, 2005, 175-80
- [17] Bonadona V., Lasset V., Cancers du sein familiaux in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 43-52
- [18] Eisinger F., Bressac B., Castaigne D. et *al.*, Identification et prise en charge des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire, Bull Cancer, 2004, 91 : 219-37
- [19] Antoniou A., Pharoah PD., Narod S. et *al.*, Average risks of breast cancer and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet, 72: 1117-30
- [20] Anonyme, Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers in Abrégés de gynécologie obstétrique, CNGOF, 2<sup>ème</sup> édition, édition Masson, Issy-les-Moulineaux, 2010, 103-15
- [21] Coupier I., Pujol P., Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques in Gynécologie obstétrique et fertilité, n°33, 2005, 851-56
- [22] Zographos GC., Panou M., Panou N., et *al.*, Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review, Int. J. Gynecol. Cancer, 2004, 14: 721-40
- [23] Hunter JD., Spiegelman D., Adami HO et *al.*, Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effects modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer, Cancer causes control, 8: 49-56
- [24] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 without the disease, Lancet, 2002, 360: 187-95
- [25] Jernstrom H., Lubinski J., Lynch HT et *al.*, Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, J Natl Cancer Inst, 2004, 96: 1094-8
- [26] Baghurst PA, Rohan TE., High-fiber diets and reduced risk of breast cancer, Int J. Cancer, 1994, 56: 173-6

- [27] Barrett-Connor E., Friedlander NJ., Dietary fat, calories, and the risk of breast cancer in postmenopausal women : a prospective population-based study, J Am Coll Nutr, 1993, 12: 390-9
- [28] Anonyme, Nutrition et cancer in Le moniteur formation, 2010, 2833
- [29] Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer, Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease, Br J. Cancer, 87: 1234-45
- [30] Ancellin R., Barrandon E., Druesne-Pecollo N. et *al.*, Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations, PNNS, INCa, ministère de la santé et des sports, Paris, 2009
- [31] Leheurteur M., Cours "Cancer du sein", Centre Henri Becquerel, Rouen, 2011
- [32] Tiernan A. et *al.*, JAMA, 2003
- [33] Anonyme, Le cancer du sein in Le Moniteur des Pharmacies, 2010, 2827
- [34] Mirick DK., Davis S., Thomas DB., Antiperspirant use and the risk of breast cancer, J Natl Cancer Inst, 2002, 94: 1578-80
- [35] Brophy JT., Keith MM., Gorey KM. et *al.*, Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming, 2002, 8: 346-53
- [36] Mitchell G., Antoniou AC., Warren R. et *al.*, Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, Cancer Res, 2006, 66: 1866-72
- [37] Anonyme, Situation du cancer en France en 2012, InCa, Boulogne Billancourt, 2012
- [38] Anonyme, Le cancer du sein in Cahier Formation, Le Moniteur des Pharmacies 2012, 2938.
- [39] Anonyme, Le cancer du sein : mobilisation à l'officine in Profession Pharmacien, 2012, 80
- [40] Soler-Michel P., Lasset C., Dépistage du cancer du sein in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 29-42

- [41] Raulic P., Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 55-60
- [42] Zelek L., Morère JF., Maissiat E. et al., Diagnostic, bilan et prise en charge des cancers du sein : principes généraux in Le cancer du sein, Morère JF, Springer, Paris, 2007, 37-54
- [43] Donegan WL., Diagnosis of breast cancer, 5ème edition, Spratt JS, 2002, 311-45
- [44] Peix M., Guérin N., Techniques radiologiques d'exploration mammaire in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 61-70
- [45] Chopier J., Mammographie : le sein normal et les variantes du normal in Imagerie du sein, Stinès J., Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux, 2012, 49-64
- [46] Cherel P., Lexique BI-RADS pour la mammographie et le compte-rendu in Imagerie du sein, Stinès J., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 83-101
- [47] Anonyme, Survie attendue des patients atteints de cancer en France – Etat des lieux, InCa, 2010
- [48] Freyer G. Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, la décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade, Service d'Oncologie Médicale, Lyon Sud
- [49] Alran S., Salmon R., Traitement chirurgical du cancer du sein in Le cancer du sein, Morère JF., Springer, Paris, 2007, 73-110
- [50] Mignotte H., Chirurgie des cancers du sein opérables d'emblée in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 85-92
- [51] Giacalone PL., El Gareh N., Dubon O., Chirurgie oncologique du sein, techniques et stratégies, Sauramps médical, Montpellier-Paris, 2007
- [52] Halsted WS., the results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast, Ann Surg, 1907, 46: 1-10
- [53] Patey DH., Dyson WH., The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed, Br J Cancer, 1948, 27-13
- [54] Madden JI., Kandalaf S., Bouraque RA, Modified mastectomy, Ann Surg, 1972, 175: 624-34
- [55] Gangloff D., Garrido I., Techniques de mastectomie in Chirurgie plastique du sein : oncologie, reconstruction et esthétique, Chavoïn JP., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 99-106

- [56] Garrido I., Meresse Th., Chirurgie conservatrice et oncoplastie in Chirurgie plastique du sein : oncologie, reconstruction et esthétique, Chavoïn JP., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 107-26
- [57] Garrido I., Expertise ganglionnaire in Chirurgie plastique du sein : oncologie, reconstruction et esthétique, Chavoïn JP., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 127-32
- [58] Delay E., Reconstruction mammaire après mastectomie in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 143-54
- [59] Rodier-Bruant C., Lambeau de grand dorsal en chirurgie mammaire in Chirurgie plastique du sein : oncologie, reconstruction et esthétique, Chavoïn JP., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 157-74.
- [60] Jauffret JL., germain E., Reconstruction mammaire par TRAM in Chirurgie plastique du sein : oncologie, reconstruction et esthétique, Chavoïn JP., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 175-84
- [61] Amar E., La reconstruction de la plaque aréolo-mamelonnaire in Chirurgie plastique du sein : oncologie, reconstruction et esthétique, Chavoïn JP., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 203-10
- [62] Gangloff D., Meresse T., Grolleau JL., Reconstruction du sein par expansion et prothèse in Chirurgie plastique du sein : oncologie, reconstruction et esthétique, Chavoïn JP., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2012, 147-52
- [63] Guastalla JP., Tredan O., Ray-Coquard I. et *al.*, Traitements adjuvants du cancer du sein in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011,93-106
- [64] Anonyme, Situation de la chimiothérapie des cancers en 2012, INCa, Boulogne-Billancourt, 2013, 54-7
- [65] Madeleine I., Monographies in Anticancéreux : Utilisation pratique, 6<sup>ème</sup> édition, CNHIM, Le Kremlin Bicêtre, 2008, p.170-431.
- [66] Anonyme, Le dictionnaire Vidal, Vidal, Issy-les-Moulineaux, 2012
- [67] Touboul C., Zeitoun JD., Lefèvre J., Cancérologie, Inter mémo, 2<sup>ème</sup> édition, édition Vernazobres-grego, 2009

- [68] Cazin JL., Robert J., Mécanismes d'action des anticancéreux au niveau cellulaire in Anticancéreux : Utilisation pratique, 6<sup>ème</sup> édition, CNHIM, Le Kremlin Bicêtre, 2008, 72-87
- [69] Barret E., Berhounne M., Escalup F. et *al.*, Protocoles in Anticancéreux : Utilisation pratique, 6<sup>ème</sup> édition, CNHIM, Le Kremlin Bicêtre, 2008,
- [70] Kirova Y., Campana N., Fournier-Bidoz N. et *al.*, Radiothérapie pour qui et comment in Le cancer du sein, Morère JF, Springer, Paris, 2007, 111-24
- [71] Sunyach MP., Radiothérapies des cancers du sein in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 107-16
- [72] Delanian S., Guide pratique Radiothérapie « mes carnets de centrage », Vernazobres-gregio, Paris, 2010
- [73] Campana F., Kirova YM., Rosenwald JC. et *al.*, Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 47: 319-25
- [74] Romestaing P., lehingue Y., Carrie C. et *al.*, Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France, J Clin Oncol, 1997, 15: 963-8
- [75] Bartelink H., Horiot JC., Poortmans P. et *al.*, Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional irradiation, N Engl J Med, 2001, 345: 1378-87
- [76] Graversen HP., Blichert-Toft M., Andersen JA. et *al.*, Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla, Eur J Surg Oncol, 1988, 14: 407-12
- [77] Farrus B., Vidal-Sicart S., Velasco M. et *al.*, Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004, 60: 715-21
- [78] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials, 2000, Lancet 355: 1757-70
- [79] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials, 2005, Lancet 366: 2087-106

- [80] Espié M., Actualités thérapeutiques in Cancer du sein, J. Libbey, Paris, 2007
- [81] Bachelot T., Tredan O., Cancers du sein métastatiques in Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition, Mignotte H., Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2011, 129-136
- [82] Anonyme, Le dictionnaire Vidal, Vidal, Issy-les-Moulineaux, 2006
- [83] Bonnan B., Rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux in Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux, John Libbey Eurotext, Paris, 2008.
- [84] Baudrant M., Roupret J., Trouh H. et *al*, Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient, Journal de pharmacie clinique, 2008, 27: 201-4
- [85] Ferrandez JC., Serin D., Rééducation et cancer du sein, Masson, Issy-les-Moulineaux, 2006
- [86] Anonyme, Prendre soin de vous après un acte de chirurgie mammaire et/ou axillaire, Unité réadaptation fonctionnelle, Institut Curie, Paris, 2011
- [87] McLaughlin SA., Wright MJ., Morris KT. et *al.*, Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection : objective measurements, J Clin Oncol, 2008, 5213-9
- [88] Anonyme, Exercice du membre supérieur atteint de lymphœdème, Prescrire, 2010, 323: 692-3
- [89] Anonyme, Lymphœdème après cancer du sein, Prescrire, 2004, 255: 768-71
- [90] Anonyme, Autour du cancer du sein in Le Moniteur des Pharmacies, 2010, 2815
- [91] Anonyme, Catalogue des produits 2013, Amoena, Champagne au Mont d'Or, 2012.
- [92] De Lafontan B., Guide pratique des prothèses mammaires et différents accessoires in La lettre du sénologue, 2002, 12
- [93] Madeleine I., Prévention et traitement des principaux effets indésirables liés au cancer et à son traitement in Anticancéreux : Utilisation pratique, 6<sup>ème</sup> édition, CNHIM, Le Kremlin Bicêtre, 2008, 130-155

- [94] Touboul C., Zeitoun JD., Lefèvre J., Cancérologie, Inter mémo, 2<sup>ème</sup> édition, édition Vernazobres-grego, 2009
- [95] Fondrinier E., Pezet D., Gamelin E., Prise en charge et surveillance du patient cancéreux, Masson, Issy-les-Moulineaux, 2004, 68-82
- [96] Rougier P., Bonneterre J., Diéras V. et *al.*, Cancérologie sein, édition Margauxorange, 2007
- [97] Apro MS., Cameron DA., Pettengell R., et *al.*, EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors, Eur J Cancer, 2006, 42: 2433-53
- [98] Anonyme, Préconisation pour la pratique clinique : Saint-Paul de Vence 2009 : candidoses oropharyngées, Oncologie, 2009, 682-84
- [99] Anonyme, Mucites et candidoses in Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support, AFSOS, 2010
- [100] Peterson DE. et *al.*, Management of oral and gastro-intestinal mucositis : ESMO clinical practice guidelines, Ann Oncology, 2010, 21: 261-5
- [101] Durand JP., Madeleine I., Scotté F., Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, Bulletin du cancer, 2009, 96: 951-58
- [102] Slimane K., Perez A., Ruffié P. et *al.*, Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux, Bull Cancer, 2004, 91: 403-08
- [103] Ferrari E. Lokiek F., FACchini T. et *al.*, Cardiotoxicité des anthracyclines dans le contexte du cancer du sein in Cancer du sein : compte-rendu du 10<sup>ème</sup> cours supérieur francophone de cancérologie, Saint-Paul de Vence, 2007
- [104] Anonyme, Fatigue et cancer in Référentiels interrégionaux en soin oncologique de support, Pavic M., AFSOS, 2010
- [105] George B., Faure P., Traitement de la douleur in Anticancéreux : Utilisation pratique, 6<sup>ème</sup> édition, CNHIM, Le Kremlin Bicêtre, 2008, 156-161
- [106] George B., Buscail D., Suivi du patient cancéreux douloureux in Le suivi du patient cancéreux, Espié M., John Libbey Eurotext, Montrouge, 2001, 23-40
- [107] Fondrinier E., Pezet D., Gamelin E., Prise en charge et surveillance du patient cancéreux, Masson, Issy-les-Moulineaux, 2004, 68-82

[108] Peeters-Asdourian C., la douleur in Thérapeutique du cancer, 2<sup>ème</sup> édition, Morère JF., Mornex F., Soulières D., Springer, Paris, 2011, 909-22

[109] Anonyme, Programme Activ' à l'Institut Curie in Le quotidien du pharmacien, n°2993, 25/03/2013

[110] Pierce JP. et *al.*, Journal of clinical oncology, 2007

[111] Roux F., Karp JC., Traitements de support homéopathiques en cancérologie, CEDH, édition Meneux, 2011

[112] Millier P., Le conseil homéopathique à l'officine, Similia, 1989

## **SITES INTERNETS CONSULTÉS**

[113] Bourstyn E., Mislawski R., DIU des maladies du sein Université paris 7, 2008, [http://www.centre-maladies-sein-saintlouis.org/formations/presentations/cours\\_du\\_M\\_1/anatomie\\_sein\\_cours\\_du\\_fichiers/anatomie\\_sein\\_cours\\_du.ppt](http://www.centre-maladies-sein-saintlouis.org/formations/presentations/cours_du_M_1/anatomie_sein_cours_du_fichiers/anatomie_sein_cours_du.ppt).

[114] <http://fr.wikipedia.org/wiki/sein>

[115] Boule N., Oncogénèse : introduction générale, 2011-2012, [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales/cancero/MIB\\_cancerogenese.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancerogenese.pdf)

[116] Nauleau, Cancérogénèse, <http://www.slidefinder.net/c/cancerogenese/cancerogenesenauleau/19385856>

[117] [http://www.sante-environnement-travail.fr/UserFiles/Image/10\\_1.jpg](http://www.sante-environnement-travail.fr/UserFiles/Image/10_1.jpg)

[118] Anonyme, Angiogénèse tumorale, NCCR molecular oncology, [http://www.nccr-oncology.ch/Resumes\\_en\\_francais\\_sur\\_le\\_programme\\_et\\_ses\\_projets/Angiogenese\\_tumorale.html](http://www.nccr-oncology.ch/Resumes_en_francais_sur_le_programme_et_ses_projets/Angiogenese_tumorale.html)

[119] Saint Paul de Vence, Thérapies ciblées : détermination des cibles pour une application clinique, 10<sup>ème</sup> cours francophone supérieur sur le cancer du sein, 2007, <http://cours-saint-paul.fr/>

[120] Anonyme, Guide affection longue durée « cancer du sein », HAS, 2010, [www.has.sante.fr](http://www.has.sante.fr)

[121] Leroux A., Tumeurs épithéliales infiltrantes, classification OMS 2002-2003, 2004, [http://www.cancer-sein.fr/front/new\\_index.php?ldPage=464](http://www.cancer-sein.fr/front/new_index.php?ldPage=464)

[122] Anonyme, Classification moléculaire des cancers du sein, <http://ww5.komen.org>

[123] Jauzein F., Facteurs de risque du cancer du sein, 2010, [http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/cancersein/risq\\_cancer\\_sein/FactRisqF.htm/?searchterm=facteur%20risque%20cancer%20du%20sein](http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/cancersein/risq_cancer_sein/FactRisqF.htm/?searchterm=facteur%20risque%20cancer%20du%20sein)

[124] Anonyme, Epidémiologie du cancer du sein en France et en Europe, 2010, <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/4573>

- [125] Institut Curie, Les cancers du sein : une maladie fréquente qui concerne les femmes, 2009, <http://www.cancersdusein.curie.fr/fr/infos-cancers-du-sein/les-cancers-du-sein-une-maladie-frequence-qui-concerne-les-femmes-00217>
- [126] Anonyme, Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du sein, [www.cahierdeschargesdepistageorganise.pdf](http://www.cahierdeschargesdepistageorganise.pdf)
- [127] Anonyme, Instructions pour l'auto palpation de vos seins, <http://www.comptoir-de-vie.com/skin/frontend/default/comptoir/images/media/blog/int-instruction-gant-seinsitive-2BDEF.jpg>
- [128] Clarysse A., L'examen du sein, Bruges, 2011, <http://www.bsmo.be/faq/contenu.pdf>
- [129] Blausen, L'auto-examen du sein, 2010, [www.e-sante.fr](http://www.e-sante.fr)
- [130] Anonyme, Indications, limitations d'un examen IRM des seins, info-radiologie, [http://www.info-radiologie.ch/irm\\_seins.php](http://www.info-radiologie.ch/irm_seins.php)
- [131] Anonyme, Plan cancer 2009-2013, Ministère de la santé, 2009, <http://www.plan-cancer.gouv.fr/le-plan-cancer/presentation.html>
- [132] MSKCC, Breast Cancer Nomogram, <http://nomograms.mskcc.org/breast/index.aspx>
- [133] Anonyme, La chambre implantable, soins-infirmiers.com, 2009, [http://www.soins-infirmiers.l/chambre\\_implantable.php](http://www.soins-infirmiers.l/chambre_implantable.php)
- [134] Bentue Ferrer B., Pharmacologie des anticancéreux, [www.medicalistes.org/spip/IMG/ppt/anticancereux.ppt](http://www.medicalistes.org/spip/IMG/ppt/anticancereux.ppt)
- [135] Anonyme, Recommandations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence. Cancer du sein, Saint Paul de Vence, 2005, p.65 [http://www.prepecn.com/files-old-site/consensus/RPC\\_SOR\\_sein\\_05.pdf](http://www.prepecn.com/files-old-site/consensus/RPC_SOR_sein_05.pdf)
- [136] Veyret C., Bastit L., Cheru B. et al., Thesaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie – Localisation : sein, OMEDIT, 03/2013, [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/sein\\_version\\_finale\\_du\\_7\\_mars\\_2013\\_\\_1\\_.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/sein_version_finale_du_7_mars_2013__1_.pdf)
- [137] Anonyme, Fiches patients chimiothérapies orales, OMEDIT, 2013,, [http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches\\_patients\\_chimiotherapie\\_orale\\_443.htm](http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_patients_chimiotherapie_orale_443.htm)

- [138] Anonyme, Fiches professionnels chimiothérapies orales, OMEDIT, 2013, [http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches\\_professionnels\\_chimiotherapie\\_orale\\_444.htm](http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_444.htm)
- [139] Anonyme, comprendre la radiothérapie, Inca, <http://www.e-cancer.fr/dmdocuments/guide-comprendre-la-radiotherapie.pdf>
- [140] Anonyme, Tamoxifène et fluoxétine ou paroxetine pourquoi il est deconseillé de les associer, <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information>
- [141] Kurtz JE., Thérapies ciblées du cancer, [http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE10/document/Therapies\\_ciblees\\_cancer.pdf?cidReq=MODULE10](http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE10/document/Therapies_ciblees_cancer.pdf?cidReq=MODULE10)
- [142] Anonyme, Le pharmacien d'officine dans le parcours de soins, 2009, [www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communique-de-presse/La-loi-HPST-c-est-le-moment-d-en-parler](http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Communique-de-presse/La-loi-HPST-c-est-le-moment-d-en-parler)
- [143] Anonyme, L'éducation pour la santé – rôle du pharmacien, Cespharm, 2011, <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
- [144] Anonyme, Loi HPST, Articles 36 et 38, 2009-2010, <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
- [145] Réseau Onco-Normand, Soutien psychologique des patients atteints de cancer ou de leurs proches, <http://www.onco-normand.org/fr/grand-public/psycho-oncologie>
- [146] Anonyme, Les prothèses mammaires externes, Cancer-info, 2011, <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/protheses-externes>
- [147] Anonyme, Fiches de prescription, Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse, Omédit, 2010, <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fiche%20Antiemetiques.pdf>
- [148] Anonyme, Vomissements de l'adulte, Université médicale virtuelle francophone, 2008, <http://umvf.univ-nantes.fr/hepatogastroenterologie/enseignement/item345/site/html/cours.pdf>

[149] Anonyme, Référentiel nutrition, prise en charge diététique des nausées-vomissements, de la diarrhée, de la constipation....., [www.oncolor.org](http://www.oncolor.org)

[150] Anonyme, Les recommandations pour la prévention des cancers, Fonds mondial de recherche contre le cancer, 2007, [http://www.fmrc.fr/PDFs/comment\\_prevenir/recommandations.pdf](http://www.fmrc.fr/PDFs/comment_prevenir/recommandations.pdf)

[151] Anonyme, Combien coûte une perruque, INCa, 2009, <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/effets-secondaires/chute-des-cheveux/cout-dune-perruque>

[152] Denis F., Séquelles des traitements locorégionaux : quelle leçon du passé ? Comment éviter les séquelles en radiothérapie ? 28<sup>ème</sup> journée de la SFSPM, Lille, 2006, <http://documents.irevues.inist.fr>

[153] Jouannaud C., Hormonothérapie et cancer du sein : prise en charge des principaux symptômes in Toxicité de la chimiothérapie : prise en charge des principaux symptômes, 2008, <http://fmcsn.iffrance.com/chimiotox.pdf>

[154] Anonyme, Prise en charge de la douleur chez l'adulte, Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support, 2010, <http://www.afsos.org/IMG/pdf/Douleur.pdf>

[155] Anonyme, Les antiépileptiques à action antalgique in Médecine thérapeutique, volume 12, numéro 4, 240-8, juillet-août 2006, <http://www.jle.com/e-docs/00/04/2A/92/article.phtml?fichier=images.htm>

[156] Regnault M., Pourquoi un programme sportif pour lutter contre le cancer, Institut Curie, 14/06/2013, <http://curie.fr/fr/fondation/pourquoi-programme-sportif-lutter-contre-cancer>

[157] Regnault M., Programme Activ' 2013 : de l'activité physique et des ateliers diététiques, Institut Curie, 14/06/2013, <http://curie.fr/fr/fondation/programme-activ-2013-l-activite-physique-ateliers-dietetiques>

## RESUME

Le cancer du sein représente annuellement plus de 31 % de tous les cancers, avec 50 000 nouveaux cas et environ 10 000 morts.

A l'heure actuelle, différents facteurs de risque sont avérés (génétiques, environnementaux) et permettent, tout comme le dépistage organisé, un diagnostic plus précoce, ce qui augmente les chances de guérison.

La prise en charge thérapeutique suit 4 grands axes : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie responsables de nombreux effets indésirables.

Tout au long d'une prise en charge pour laquelle la pluridisciplinarité est essentielle, le suivi (et le soutien) du malade par un professionnel de santé tel que le pharmacien d'officine devient fondamental notamment pour une meilleure gestion des effets indésirables. Il aura également un rôle d'écoute, d'accompagnement et de conseil auprès de la patiente tout au long de sa maladie. Il devra pouvoir répondre à certaines de ses interrogations, notamment sur le dépistage, le diagnostic et la thérapeutique. Lors de la délivrance des divers médicaments, le pharmacien pourra prodiguer à la patiente quelques conseils nutritionnels, lui remettre des fiches conçues pour les patients sur les chimiothérapies orales. Enfin, le pharmacien jouera un rôle essentiel pour la délivrance de prothèses mammaires, de manchons.

Mots clés :

Cancer du sein, pharmacien, traitement, effets indésirables, officine.

**Nom – Prénom de l'étudiant :**.....

**Nom du Président de Jury :**.....

**Date de soutenance de la thèse :**.....

**Mention :** .....

**VU, le Président de Jury,**

**VU, le Directeur de la Section Pharmacie  
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen**