HAL
open science

Approches thérapeutiques des cancers du sein hormonodépendants et conseils à l'officine

Mathilde Terral

To cite this version:

Mathilde Terral. Approches thérapeutiques des cancers du sein hormonodépendants et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01179515

HAL Id: dumas-01179515

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01179515v1

Submitted on 22 Jul 2015

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015 Thèse n°50

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par
Melle **Mathilde TERRAL**
Née le 09 Juin 1989 à Dax

Le 06 Mai 2015 à Bordeaux

APPROCHES THERAPEUTIQUES DES CANCERS DU SEIN HORMONODEPENDANTS ET CONSEILS A L'OFFICINE

Directeur de thèse
M. Alain NUHRICH

Jury

Monsieur Alain NUHRICH	Professeur	Président
Madame Catherine CHEZE	Maître de conférences	Juge
Monsieur Nicolas BELIER	Docteur en pharmacie	Juge

REMERCIEMENTS

A mon président de jury et directeur de thèse,

Monsieur Alain NUHRICH,
Professeur de chimie thérapeutique,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail ainsi que pour vos précieux conseils dans l'élaboration de cette thèse,
Je tiens à vous présenter ma plus vive reconnaissance.

Aux membres de mon jury,

Madame Catherine CHEZE,
Maître de conférences en pharmacognosie,
Pour votre enthousiasme à faire partie des membres de ce jury et votre bon souvenir que vous laissez en tant que professeure,
Vous me faîtes l'honneur de juger cette thèse, je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements.

Monsieur Nicolas BELIER,
Docteur en pharmacie,
Pour votre expérience et votre sympathie à mon égard qui m'ont procuré un réel plaisir à effectuer ces six mois de stade dans votre officine,
Vous me faîtes l'honneur de juger cette thèse, je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements.

A mes proches,

A mes parents,
Qui m'ont permis d'arriver là où je suis aujourd'hui.
Merci pour votre soutien et votre amour éternel, je vous serai à jamais reconnaissante.

A ma sœur Charlotte,
Qui as su me supporter au quotidien pendant 5 années d'études,
Merci pour tous les fous-rires qu'on a eus et ce rôle de sœur que tu as joué à merveille,
A ton tour maintenant de réussir ta vie future,
Où tu pourras toujours compter sur moi.

A mon frère Guillaume,
Qui vole maintenant de ses propres ailes mais qui restera à jamais « mon petit frère »,
Je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents,
Maminou, Mouty*,*
Mes grands-mères qui m'ont gâtée de leur amour pendant toutes ces années,
A ***Papitou****, qui me donne la fierté de reprendre le flambeau des Umbricht,*
A ***Papé****, qui j'en suis sûre, garde un œil bienveillant sur nous de là-haut.*

A Camille et Thibault,
Les deux meilleurs … !
Qui sont devenus au fil des ans de vrais piliers dans ma vie, et à qui je dois beaucoup.

A Emilien,
Qui a croisé ma route au célèbre Pitouversaire le 14 Juin 2014,
Parce que c'est toi …

A mes amis d'enfance ou d'aujourd'hui,
Anaïs, Baptiste, Carine, Célia, Estelle, Inès, J-F, Lucie, Fabrice, Pitou,
Qui m'ont suivi durant toutes ces années et qui ont toujours répondu présents.

A mes amis de promotion,
Anne-Sophie, Constance, Julie, Julien, Margaux, Mathieu, Quentin, Polouf et Rampnoux,
Qui me permettent de garder en mémoire de très bons souvenirs de ces années d'études en pharmacie.

A la pharmacie de France,
Mes anciens patrons Frédéric ALBO et Nicolas BELIER,
Mes amies et collègues, Audrey LACHAIZE, Laura SEIRACQ et Sophie ZUNZARREN,
Qui m'ont si chaleureusement accueilli dans leur équipe que je regrette déjà.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui ont été là pour moi pendant ces sept années … .

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : LE CANCER DU SEIN

1. Epidémiologie 11
2. Facteurs de risque 11
2.1. Age et sexe 11
2.2. Facteurs héréditaires 12
2.3. Facteurs hormonaux 12
2.4. Facteurs hygiéno-diététiques 13
2.5. Facteurs environnementaux 14
2.6. Autres facteurs de risque 15
3. Physiopathologie 16
3.1. Anatomie du sein 16
3.2. Les différents cancers du sein 18
3.2.1. Selon la localisation 18
3.2.2. Selon le stade d'évolution 18
3.2.3. Selon le statut moléculaire 19
3.3. Stades du cancer du sein 20
3.4. Symptomatologie 22
4. Dépistage et diagnostic 22
4.1. Dépistage du cancer du sein 22
4.2. Outils de diagnostic de cancer du sein 25
4.2.1. Examen clinique 25
4.2.2. Mammographie 25
4.2.3. Echographie 25
4.2.4. Prélèvements : cytoponction et biopsie 26
4.2.5. Bilan d'extension 27
5. Stratégies thérapeutiques 27
5.1. Traitements locaux 27
5.1.1. Chirurgie 27
5.1.2. Radiothérapie 33
5.2. Traitements systémiques 36
5.2.1. Chimiothérapie 36
5.2.2. Hormonothérapie 39
5.2.3. Thérapies ciblées 40

PARTIE 2 : L'HORMONOTHERAPIE

1. Hormones et cancer du sein 42
2. Récepteurs hormonaux RH 44
2.1. Récepteurs des oestrogènes (RE) 44
2.2. Récepteurs de la progestérone RP 44
2.3. Analyse des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein 45
2.4. Pronostic 45
3. Principe de l'hormonothérapie 46
4. Différentes stratégies thérapeutiques 48
4.1. Les analogues de la GnRH 48
4.1.1. Mécanisme d'action des analogues de la GnRH 48

4.1.2. Composés utilisés et indications 50
4.1.3. Modalités d'utilisation 51
4.1.4. Effets indésirables et contre-indications 51
4.2. Progestatifs antitumoraux 51
4.2.1. Structure des molécules 51
4.2.2. Mécanisme d'action 52
4.2.3. Indications et modalités d'emploi 53
4.2.4. Effets indésirables et contre-indications 53
4.3. Modulateurs et antagonistes des récepteurs oestrogéniques 54
4.3.1. Classification 54
4.3.2. Structure 55
4.3.3. Présentations et indications 56
4.3.4. Effets indésirables et contre-indications 57
4.4. Inhibiteurs de l'aromatase 58
4.4.1. Structure et mécanisme d'action 58
4.4.2. Indications thérapeutiques 61
4.4.3. Présentations et modalités d'utilisation 62
4.4.4. Effets indésirables 62
4.5. Stratégies thérapeutiques actuelles en France 63
5. Domaines d'application et limites de l'hormonothérapie 65
5.1. Place de l'hormonothérapie parmi les autres traitements 65
5.2. Résistances à l 'hormonothérapie 66

PARTIE 3 : LA PRISE EN CHARGE A l'OFFICINE

1. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer 70
1.1. L'éducation thérapeutique en cancérologie 70
1.2. Les « Plans Cancer » et la loi HPST 72
1.3. Les rôles du pharmacien d'officine 73
2. Notions de « soins de support » et médecines complémentaires en cancérologie 75
2.1. Soins de support 75
2.2. Médecines complémentaires : 76
3. Gestion des effets secondaires du traitement hormonal 78
3.1. Troubles vasomoteurs : bouffées de chaleur 78
3.1.1. Soins de support médicamenteux 79
3.1.2. Médecines complémentaires 81
3.1.3. Conseils de prévention et/ou règles hygiéno-diététiques 83
3.2. Troubles gynécologiques 84
3.2.1. Soins de support médicamenteux 84
3.2.2. Médecines complémentaires 86
3.3. Troubles musculo-squelettiques 88
3.3.1. Soins de support médicamenteux 89
3.3.2. Conseils de prévention et/ou règles hygiéno-diététiques 92
3.4. Troubles digestifs : nausées et vomissements 92
3.4.1. Soins de support médicamenteux 93
3.4.2. Médecines complémentaires 95
3.4.3. Conseils de prévention et/ou règles hygiéno-diététiques 96
3.5. Effets toxiques indésirables du tamoxifène 96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du sein [23] 16

Figure 2 : Système lymphatique mammaire [23] 17

Figure 3 : Classification TNM du cancer du sein 20

Figure 4 : Différents stades du cancer du sein [124] 21

Figure 5 : Mastectomie totale [23] 29

Figure 6 : Mastectomie radicale modifiée [23] 29

Figure 7 : Tumorectomie [23] 29

Figure 8 : Signe clinique d'un lymphoedème [125] 31

Figure 9 : Méthode combinée de détection du ganglion sentinelle [22] 32

Figure 10 : Identification puis exérèse du ganglion sentinelle [23] 32

Figure 11 : Séance de radiothérapie [27] 34

Figure 12 : Schéma de l'irradiation hypofractionnée [24] 35

Figure 13 : Cibles des anticorps monoclonaux des inhibiteurs de tyrosine-kinase dans les nouveaux traitements du cancer du sein [126] 40

Figure 14 : Axe hypothalamo-hypophysaire ovarien [127] Texte 42

Figure 15 : Organes et tissus producteurs d'oestrogènes [a] 43

Figure 16 : Cibles de l'hormonothérapie 46

Figure 17 : Effet physiologique de la GnRH sur les sécrétions hypophysaires [a] 49

Figure 18 : Hyperstimulation hypophysaire par les analogues de GnRH [a] 49

Figure 19 : Effet « flare up » des analogues de la GnRH en début de traitement [a] 50

Figure 20 : Structures comparées de la progestérone et des progestatifs 52

Figure 21 : Enzymes intervenant dans la biosynthèse des oestrogènes [111] 52

Figure 22 : Interactions schématiques des anti-estrogènes (SERM et SERD) avec le récepteur oestrogénique (d'après [113]) 55

Figure 23 : Structures comparées du diéthylstibestrol (DES) et des SERM utilisés en hormonothérapie 56

Figure 24 : Structures comparées de l'oestradiol et du Fulvestrant 56

Figure 25 : Cibles biochimiques des inhibiteurs de l'aromatase [128] 59

Figure 26 : Structure des ligands de l'aromatase (androstène-3,17-dione : substrat naturel : Exémestane : inhibiteur de type I) 59

Figure 27 : Représentation de l'Exémestane dans le site actif de l'aromatase (d'après [116]) 60

Figure 28 : Structure des inhibiteurs de type II de l'aromatase 60

Figure 29 : Représentation de l'Anastrozole dans le site actif de l'aromatase (d'après [117]) 61

Figure 30 : Mécanismes de résistance dans l'hormonothérapie des cancers du sein RE+: implication des voies de signalisation (d'après [120]) 67

Figure 31 : Structure des analogues de Rapamycine (inhibiteurs de mTOR) ayant une AMM dans divers cancers et en expérimentation clinique dans les cancers du sein 68

Figure 32 : Les soins de support en cancérologie [129] 76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents types de statuts moléculaires du cancer du sein *20*

Tableau 2 : Classification ACR du cancer du sein [17] *23*

Tableau 3 : Surveillance en fonction du niveau de risque [17] *24*

Tableau 4 : Conditions de mise en œuvre d'une suppression ovarienne [38] *50*

Tableau 5 : indications des différentes hormonothérapies (d'après [23]) *64*

Tableau 6: Inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR en cours de développement [99, 120, 121] *69*

Tableau 7 : outils d'aide à disposition pour une coordination ville/hôpital (d'après [56]) *72*

Tableau 8 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement des bouffées de chaleur *82*

Tableau 9 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement de la sécheresse vaginale *86*

Tableau 10 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement des douleurs musculo-squelettiques *91*

Tableau 11 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement des nausées et vomissements *95*

GLOSSAIRE

5-FU : 5 Fluoro-Uracile

5-HT3 receptor : récepteur de la Sérotonine

AC : Adriamycine - Cyclophosphamide

ACR : *American College of Radiology*

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATAC : *Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination*

ATLAS : *Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter*

ATM *: Ataxia Telangiectasia Mutated*

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BI-RADS : *Breast Imaging Reporting And Data System*

BRCA : *BReast CAncer*

CA: *Cancer Antigen*

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CH : Centésimale Hahnemannienne

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CSAG : Cancer du Sein Associé à la Grossesse

CYP2D6 : Cytochrome P450, famille 2, sous-famille D, polypeptide 6

CYP19 : gène cytochrome 19

HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoire

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

INR : *International Normalized Ratio* – indicateur de coagulation sanguine

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IV : Intraveineuse

KI67 : marqueur de la prolifération cellulaire

LH : *Luteinizing Hormone*

LHRH : *Luteinizing Hormone Releasing Hormone* (synonyme : GnRH)

M3 receptor : récepteur de l'acétylcholine

MAP : *Mitogen Activated Proteins*

MESNA : Mercapto-éthane sulfonate de sodium

MS : Messagerie Sécurisée

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NK1 receptor : récepteur de la neurokinine-1 (substance P)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pH : Potentiel Hydrogène

PCB : Polychlorobiphényles

D2 receptor : récepteur de la dopamine

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DES : Diéthylstilbestrol

DH : Décimale Hahnemannienne

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DMP : Dossier Médical Personnel

DP : Dossier Pharmaceutique

DS : Déviation Standard

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor* – récepteur du facteur de croissance épidermique

ERK : *Extracellular signal-Regulated Kinases*

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FEC : 5-Fluoro-uracile – Epirubicine - Cyclophosphamide

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FSH : *Follicle Stimulating Hormone*

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GnRH : *Gonadotrophine Releasing Hormone*

Gy : Gray

H receptor : récepteur de l'histamine

HAD : Hospitalisation A Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HER/ERB : *Human Epidermal Growth Factor receptor*- récepteur de la famille de l'EGFR

PDK1 : *Phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1*

PI3K : Phosphatidylinositol-3 kinase

PPS : Programme Personnalisé de Soins

PTEN : *Phosphatase and TENsin homolog*

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteurs des Estrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteurs de la Progestérone

RR : Risque Relatif

SERD : *Selective Estrogen Receptor Down-regulator*

SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulator*

SNC : Système Nerveux Central

STK : *Serine/Threonine protein Kinase*

TAC : TAXOTERE® – Adriamycine - Cyclophosphamide

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TNM : *Tumor – Nodes – Metastasis*

T-score : écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes du même sexe

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

INTRODUCTION

Avec près de 50 000 nouveaux cas par an, le cancer du sein est à l'heure actuelle le cancer féminin le plus fréquemment diagnostiqué, touchant environ une femme sur dix au cours de sa vie.

Malgré des avancées considérables en matière de dépistage et la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques, il reste néanmoins un cancer meurtrier, causant plus de 10 000 décès par an.

L'objet de ce travail est de dresser un bilan sur l'état des connaissances en 2015 à propos de cette pathologie et de ses traitements. Cette étude se focalisera plus particulièrement sur les cancers du sein hormonodépendants.

La 1ère partie sera consacrée à la physiopathologie de la maladie, ainsi qu'aux facteurs de risque associés à son développement. Les modalités de dépistage et de diagnostic seront également abordées, ainsi que les principes généraux des stratégies thérapeutiques actuellement proposées ou explorées.

La 2ème partie s'intéressera plus particulièrement au traitement des cancers du sein hormonodépendants avec la présentation des diverses classes de médicaments relevant du domaine de l'hormonothérapie. Les aspects fondamentaux relatifs aux mécanismes d'action seront complétés par des notions pratiques regroupant les indications, les modalités d'emploi et les principaux effets secondaires inhérents à chaque traitement.

La 3ème partie insistera sur la place stratégique qu'occupe le pharmacien d'officine dans le cadre de cette pathologie. En effet, les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années permettent désormais d'envisager des traitements à domicile pour les patientes atteintes de ce type de cancer.

Le concept de *soins de support* sera défini, puis illustré par la présentation de quelques approches (médicamenteuses ou non) pouvant être proposées à ces patientes, afin de pallier les effets indésirables de l'hormonothérapie. Des conseils pratiques de prévention à appliquer au quotidien seront également évoqués.

PARTIE 1 : LE CANCER DU SEIN

1. Epidémiologie

Le cancer du sein représente un problème de santé publique majeur dans le monde : il est le plus fréquent des cancers de la femme, et il est estimé que presque 1 femme sur 10 développera un jour un cancer du sein. Les hommes peuvent également être touchés, mais cela ne représente que 1 % des cancers mammaires. Il est recensé en 2012 en France 48 763 nouveaux cas, avec un nombre de décès estimé à 11 886 [1].

L'incidence du cancer du sein a beaucoup augmenté à partir des années 1980, cependant elle est en baisse depuis une dizaine d'années (88 cas pour 100 000 femmes en 2012, contre 97,8 cas pour 100 000 femmes en 2005). Le taux de mortalité a également tendance à diminuer au cours de ces dernières années : ainsi, une étude statistique réalisée en 2012 a dénombré environ 16 décès pour 100 000 femmes atteintes. Tout cela peut notamment s'expliquer par un diagnostic plus précoce grâce à l'organisation de campagnes de dépistages et par une nette amélioration des thérapeutiques.

L'âge moyen de diagnostic en 2012 est de 63 ans. Comme pour la majorité des cancers, le taux d'incidence augmente avec l'âge (moins de 10 % des cancers du sein surviennent avant 40 ans). Malgré sa fréquence élevée, il reste un cancer à assez bon pronostic : la survie globale est estimée à 97 % à 1 an, 86 % à 5 ans, 76 % à 10 ans [1].

2. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Certains facteurs de risque sont clairement établis, et d'autres restent encore controversés ; de même que certains peuvent être modifiables et d'autres non. Dans tous les cas, le but est d'identifier au mieux ces facteurs afin de pouvoir connaître les sujets à risque et ainsi mettre en place une prévention primaire lorsque cela est possible.
Les facteurs de risque du cancer du sein peuvent être classés en 6 grands groupes :

2.1. Age et sexe

Le sexe constitue le principal facteur de risque du cancer du sein, puisque 99 % des sujets atteints sont des femmes.
L'âge est ensuite le deuxième facteur de risque important du cancer du sein ; en effet, 2/3 des cancers concernent des femmes de plus de 50 ans. Le risque de développer un cancer du sein augmente fortement entre 20 et 50 ans, pour se stabiliser ensuite, voire diminuer à partir de 80 ans. Il reste rare chez les femmes de moins de 30 ans [2].

2.2. Facteurs héréditaires

La patiente peut présenter soit des antécédents familiaux et/ou personnels, soit des prédispositions génétiques au cancer du sein.

Les antécédents familiaux de cancer du sein constituent un facteur de risque surtout lorsqu'ils touchent un parent du premier degré (mère, sœur et fille) : en effet, dans ce cas le risque relatif (RR) est de 2. D'autre part, le risque familial est d'autant plus élevé que la découverte de la maladie est précoce chez la parente. Concernant le risque personnel, on considère que 15 % des femmes traitées pour un cancer du sein développeront un jour un cancer sur l'autre sein [4, 8].

La patiente peut également présenter des prédispositions génétiques au cancer du sein ; deux gènes sont alors principalement mis en cause : les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, situés respectivement sur les chromosomes 17 et 13. La transmission de ces gènes se fait sur un mode autosomique dominant, par la lignée maternelle ou paternelle. Lorsqu'une personne est atteinte d'une mutation d'un de ces gènes, le risque de développer un cancer du sein est de 70 à 80 % ; de plus, celui-ci apparaît généralement à un âge plus précoce que dans le cas d'une tumeur sporadique (parfois avant 30 ans).
Il existe d'autres gènes de susceptibilité au cancer du sein : *p53, PTEN, ATM, STK* … mais leur fréquence d'apparition reste néanmoins plus faible [5].

Les cancers du sein héréditaires représentent 5 à 10 % des cancers mammaires et sont malheureusement souvent associés à un cancer ovarien. Afin de déterminer le risque de survenue de la maladie, des consultations d'oncogénétique sont alors proposées aux différents membres d'une famille à risque. Le but de cette consultation est de recueillir des informations médicales personnelles et familiales en vue de reconstituer l'histoire familiale, afin d'estimer la probabilité de prédisposition au cancer et de prescrire ou non un test génétique BRCA. En revanche, cette consultation ne peut pas donner d'indication sur l'âge de survenue probable du cancer. En cas de positivité BRCA1 et/ou BRCA2, le risque pour la patiente de développer un cancer du sein s'élève entre 40 et 85 %. Les personnes porteuses d'une mutation BRCA se voient ainsi proposer une prise en charge spécifique, basée sur des actions prophylactiques de surveillance, voire de chirurgie en cas de risque élevé : mastectomie bilatérale, associée ou non à une ovariectomie. Cela permet de faire chuter le risque de survenue d'un cancer de 90 %, ce qui n'est vraiment pas négligeable [7].

2.3. Facteurs hormonaux

Le cancer du sein étant le plus souvent un cancer hormonodépendant, différents facteurs de risque relatifs aux hormones ovariennes ont été mis en évidence et concernent plus particulièrement les oestrogènes.

- Puberté et ménopause

Une puberté précoce et une ménopause tardive sont des facteurs endogènes qui entraînent une exposition plus prolongée aux oestrogènes, ces derniers stimulant la prolifération des cellules épithéliales mammaires.

La puberté précoce est définie lorsque l'apparition des règles se fait avant 12 ans. Aussi, toute année supplémentaire de début diminue le risque de 5 % de survenue du cancer.
En revanche, l'arrivée de la ménopause après 50 ans augmente ce risque, et chaque année supplémentaire de retard accroît le risque de 3 % [2].

- Grossesse et allaitement

Le cancer du sein associé à la grossesse (CSAG) correspond à la survenue d'une tumeur mammaire pendant la grossesse proprement dite ou les 12 mois suivant l'accouchement [3]. La forte imprégnation hormonale observée pendant la gestation semble un paramètre déterminant. Toutefois, à terme, il se développe un effet protecteur qui semble évoluer proportionnellement au nombre d'enfants. D'autre part, ce dernier paraît d'autant plus élevé que la grossesse a lieu à un âge précoce : une première grossesse avant 30 ans diminue ainsi le risque de 25 % de survenue du cancer, par rapport à une femme sans enfant. La nulliparité est donc considérée comme un facteur de risque de cancer du sein [2].
L'allaitement est, quant à lui, sujet à controverse. Globalement, il aurait un effet protecteur et diminuerait le risque de 4 % en cas d'allaitement prolongé de 12 mois (ce qui est rare dans la société actuelle). Cet effet bénéfique s'expliquerait par l'augmentation de prolactine durant la période de lactation, à l'origine d'une baisse de la production d'oestrogènes [5].

- Oestrogènes exogènes : contraceptifs oraux et THS

L'implication de ces traitements dans la survenue d'un cancer mammaire n'est que partiellement comprise. Malgré diverses études aboutissant parfois à des conclusions contradictoires, certaines notions sont aujourd'hui admises par la communauté scientifique.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, l'incidence du cancer semble en réalité peu différente de celle observée dans la population générale [6]. Néanmoins, ce risque diminuerait dès l'arrêt de leur utilisation, pour devenir nul après 10 ans d'arrêt. Il serait également indépendant du type d'oestrogènes ou de la combinaison de molécules utilisées. Plus leur utilisation serait tardive dans la vie d'une femme, plus le risque augmenterait. Ce qui est par contre certain, c'est que si la pilule ne provoque pas en soi le cancer du sein, elle peut en favoriser le développement. C'est pour cela qu'elle est contre-indiquée en cas de cancer du sein ou chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer.

Concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), celui-ci est au départ prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes, et ainsi retarder les effets de la ménopause. Il serait alors associé à un risque augmenté de 26 à 35 % en cas d'utilisation prolongée (plus de 5 ans). Ce chiffre est variable selon la composition des produits, l'association oestradiol + progestatif de synthèse étant la plus délétère. Cependant, le risque de cancer diminue également dès l'arrêt du traitement, pour disparaître après 5 ans [4].

2.4. Facteurs hygiéno-diététiques

- Surpoids et activité physique

Le surpoids et l'obésité sont souvent mis en cause chez les femmes ménopausées. Avant la ménopause, le risque de cancer du sein semblerait diminué car l'obésité engendre des

cycles menstruels anovulatoires ; cependant, à partir de la ménopause, le risque s'accroît fortement car l'excès de tissu adipeux entraîne la production d'oestrogènes *via* l'aromatisation des androgènes dans ce même tissu. Une femme ménopausée ayant un IMC > 30 est considérée comme présentant un sur-risque de 31 % de développer un cancer du sein. Il faut donc à tout prix éviter la prise de poids au moment de la ménopause et ce, grâce à une activité physique régulière (30 min, 5 fois/semaine) qui annule alors ce pourcentage d'augmentation. Faire du sport pour une femme ménopausée constitue un réel facteur protecteur [2].

- Alimentation

Comme dans tous les cancers, l'alimentation joue un rôle, mais on ne sait pas clairement définir quels sont les types d'aliments à éviter ou bien privilégier. Néanmoins il est supposé que le risque augmente en cas de consommation de graisses animales (lait, fromage, beurre, viande ...), et diminue en cas d'apport de fruits, légumes et fibres.
Le rôle des phyto-oestrogènes est à ce jour, encore mal défini. Des études épidémiologiques ont révélé une diminution du risque de tumeur mammaire chez les populations asiatiques, dont l'alimentation est particulièrement riche en soja. Il semble admis que les substances oestrogéniques d'origine végétale ont un effet bénéfique, sous réserve d'être consommées à faible dose. En revanche, une consommation élevée de phyto-oestrogènes engendrerait des effets délétères. Pour l'heure, les recommandations penchent pour une utilisation précautionneuse des compléments alimentaires à base de phyto-oestrogènes chez les femmes [7, 31].

- Alcool

Un autre facteur de risque avéré est la consommation régulière d'alcool : en effet, le risque augmente de 7 % pour chaque palier de 10 grammes d'alcool pur consommé par jour (soit 1 verre). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer ce lien, et il en ressort principalement que l'alcool est susceptible de faire augmenter les taux d'oestradiol circulant [5].

- Tabac

À ce jour, aucune étude n'a permis d'évaluer l'implication réelle du tabac dans le cancer du sein, malgré le nombre élevé de substances carcinogènes contenues dans la fumée de cigarette. Certains auteurs émettent l'hypothèse d'un éventuel effet protecteur par l'action anti-oestrogénique du tabac. Rappelons toutefois qu'il constitue un facteur de risque reconnu dans les autres cancers, tels que le cancer du poumon, des voies aérodigestives supérieures, de la vessie et du rein [4].

2.5. Facteurs environnementaux

- Radiations ionisantes

Le sein est un des organes les plus sensibles aux radiations. Les femmes ayant été exposées à des radiations avant l'âge de 40 ans (exposition de 1 Gray) ont un risque multiplié par 3 de développer par la suite un cancer du sein. De plus, il semble que ce risque soit plus élevé si les radiations ont été administrées dans l'enfance ou à l'adolescence [4].

- Xéno-oestrogènes

Ce sont des substances environnementales auxquelles l'organisme peut être exposé et qui, de par leur structure chimique, vont «mimer» les hormones physiologiques. Il s'agit en fait de perturbateurs endocriniens qui constituent un leurre pour l'organisme, en se fixant sur les récepteurs aux oestrogènes et perturbent ainsi l'équilibre hormonal naturel.
Les principaux composés chimiques incriminés sont : les organochlorés (DDT), dioxines, PCB, phtalates … qui sont principalement retrouvés dans les pesticides, les matières plastiques, les produits alimentaires ou encore les produits cosmétiques [5].

- Travail de nuit

Certaines études suggèrent un risque augmenté chez les femmes exerçant un travail de nuit. Une explication hypothétique évoque une perturbation des cycles circadiens, à l'origine d'une altération de certaines fonctions biologiques intervenant dans les sécrétions hormonales, ou le fonctionnement du système immunitaire. Il en résulterait un dérèglement de la prolifération cellulaire pouvant ainsi favoriser l'apparition de cancers.
Il s'agit d'un facteur de risque non négligeable, classé comme cancérigène probable 2A, selon l'échelle définie par le CIRC [5].

2.6. Autres facteurs de risque

D'autres facteurs de risque potentiellement impliqués dans l'apparition du cancer du sein ont été suspectés [4, 9] :

- Une grande taille à l'âge adulte

Chez les femmes ménopausées, le risque augmenterait de 10 % par tranche de 10 cm supplémentaires par rapport à la taille moyenne.

- Une densité mammaire élevée

Des seins denses se traduisent généralement par un appauvrissement en tissu graisseux, compensé par un développement de tissu conjonctif et glandulaire. Il est estimé que 30 % des cancers du sein sont liés à une densité mammaire supérieure à 50 % par rapport à la moyenne.
De plus, il est à noter qu'une forte densité mammaire est un paramètre défavorable dans l'établissement du diagnostic puisque la mammographie est plus difficile à réaliser dans ce cas de figure.

- Des affections bénignes du sein

Selon le type de la pathologie mammaire, le risque relatif de cancer du sein est plus ou moins élevé, et on retrouve par ordre croissant :

- RR nul en cas de kyste, cicatrice radiaire ou hyperplasie commune légère ;
- RR entre 1,5 et 2 en cas de mastopathie proliférante sans atypie (fibroadénome) ;
- RR entre 4 et 5 en cas d'hyperplasie atypique canalaire ou lobulaire.

3. Physiopathologie

3.1. Anatomie du sein

Bien que cet organe soit présent dans les deux sexes, le sein se développe et devient fonctionnel exclusivement chez la femme.

La plus grande partie du sein est constituée de tissu graisseux qui comble l'espace situé entre les différentes structures de l'organe. Son rôle principal est de fabriquer le lait, nécessaire à la nutrition du nouveau-né. La glande mammaire est elle-même composée de quinze à vingt compartiments appelés lobes *(Figure 1).* Chaque lobe se divise en lobules, plus petits, reliés entre eux par des canaux galactophores. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement, alors que les canaux interviennent dans son transport vers le mamelon, situé au centre d'une zone pigmentée appelée l'aréole [14].

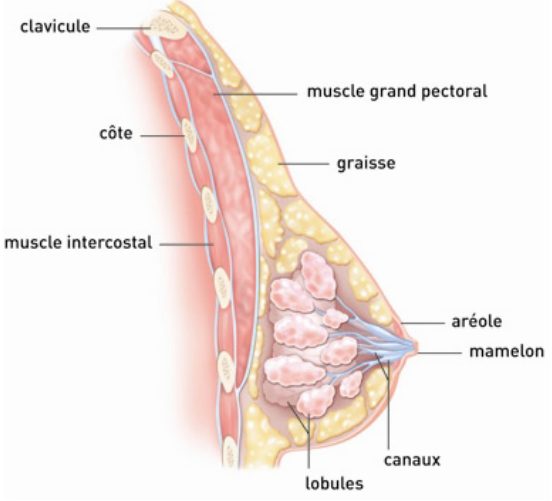


Figure 1 : Anatomie du sein [23]

La grossesse est caractérisée par un développement de la glande mammaire ainsi que l'agrandissement du mamelon, qui sont des étapes de préparation à la sécrétion lactée.
Deux types d'hormones contribuent à ces changements [23] :

- Les œstrogènes

En dehors de la grossesse, ils permettent entre autres le développement des seins lors de la puberté. Ils interviennent également dans la stimulation des canaux pendant la deuxième partie du cycle ovarien.
Pendant la gestation, les œstrogènes participent à de multiples modifications physiologiques : assouplissement des tissus, augmentation du volume sanguin nécessaire à l'alimentation du bébé, pouvoir hydratant, etc.

- La progestérone

Elle joue un rôle primordial dans la différenciation des cellules mammaires. Au cours du cycle menstruel, la progestérone prépare l'utérus à une éventuelle grossesse (densification et développement de la vascularisation de l'endomètre).

Par ailleurs, le sein est parcouru par un système lymphatique qui aide à la défense de l'organisme, en combattant les infections. Il est composé de vaisseaux lymphatiques qui forment un trajet le long duquel des renflements en chaînes ou en amas appelés ganglions lymphatiques sont retrouvés à différents niveaux *(figure 2)* :

- au niveau de l'aisselle (creux axillaire) : ganglions axillaires ;
- au-dessus de la clavicule : ganglions sus-claviculaires;
- sous la clavicule : ganglions sous-claviculaires ;
- à l'intérieur du thorax, autour du sternum : ganglions mammaires internes.

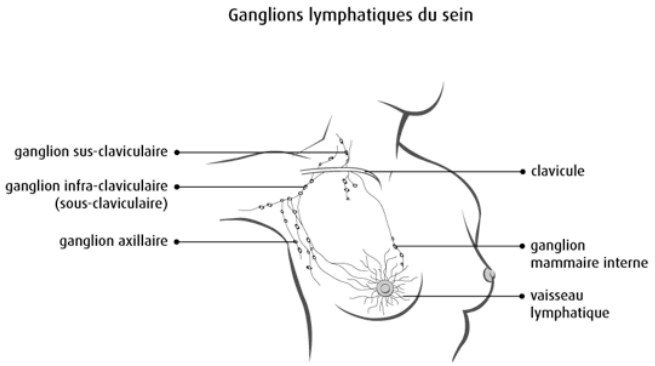


Figure 2 : Système lymphatique mammaire [23]

Cependant, ce système constitue aussi malheureusement une voie d'accès permettant la migration rapide des cellules cancéreuses vers d'autres organes, en complément de la voie sanguine. Cela est à l'origine de la généralisation du cancer avec formation de tumeurs à distance du foyer primitif (cancer métastatique).
Concernant le cancer du sein, les organes principalement touchés par les métastases sont les os, les poumons et le foie (*figure 3*).

3.2. Les différents cancers du sein

On ne parle plus aujourd'hui du cancer du sein mais plutôt des cancers du sein car il en existe différents types selon la localisation, le stade d'évolution et le statut moléculaire :

3.2.1. Selon la localisation

Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire qu'ils se développent à partir des cellules épithéliales (= carcinome) de la glande mammaire (= adéno). Deux types principaux sont retrouvés selon le point d'origine :

- soit à partir des cellules des canaux galactophores : il s'agit d'un cancer canalaire ;
- soit à partir des cellules des lobules : il s'agit d'un cancer lobulaire.

Le cancer canalaire est le plus fréquemment retrouvé ; il représente 8 cas sur 10. Néanmoins, il n'est généralement pas palpable à l'examen clinique, d'où l'importance ici du dépistage par mammographie.
Il existe d'autres formes de cancers du sein mais elles sont beaucoup plus rares : la tumeur phyllode, le sarcome et le lymphome [14].

3.2.2. Selon le stade d'évolution

En ce qui concerne le stade de d'évolution des cancers du sein, deux situations sont distinguées [7, 23] :

- Cancers *in situ*

Il s'agit de cancers non invasifs, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses restent à l'intérieur des lobules ou des canaux ; elles ne franchissent pas de barrière et n'envahissent pas le tissu adjacent.
Les cancers *in situ* représentent 25 % des cas de cancers du sein. Le traitement se limite en principe à des thérapeutiques locales comprenant la chirurgie et éventuellement la radiothérapie. Leur pronostic est généralement bon.

- Cancers infiltrants

Il s'agit de cancers invasifs, où les cellules cancéreuses vont traverser la paroi du canal ou du lobule, et pénétrer dans les tissus avoisinants. S'ils ne sont pas traités à temps, les cancers infiltrants peuvent ensuite se propager dans l'organisme par les voies lymphatique et sanguine. Les cellules cancéreuses s'accumulent dans les ganglions lymphatiques les plus proches (ganglions axillaires) du côté du sein atteint, ou vers d'autres régions du corps, entraînant ainsi la formation de métastases.
Dans plus de 80 % des cas, il s'agit d'un carcinome canalaire (CCI), le carcinome lobulaire infiltrant étant peu retrouvé. La prise en charge repose ici sur un traitement local : chirurgie plus ou moins radiothérapie, associé à un traitement général : hormonothérapie, ou/et chimiothérapie, ou/et thérapie ciblée (selon la classification moléculaire du cancer). Il s'agit d'une forme de cancer évoluée mais qui reste guérissable, à condition de s'y prendre à temps, c'est-à-dire avant l'apparition de tumeurs à distance.
Il existe d'autres formes plus rares de carcinomes infiltrants : médullaire, mucineux, tubuleux, papillaire.

- Cas du cancer inflammatoire

Il existe une forme distincte de cancer invasif qui est le cancer du sein inflammatoire. Il entraîne généralement des symptômes communs aux affections bénignes du sein, faisant penser à une inflammation (douleur locale survenant brutalement, rougeur et chaleur locale, tuméfaction…). Ce type de cancer est plus difficile à diagnostiquer car moins palpable, et il peut être au départ confondu avec une banale mastite. D'autre part, il est malheureusement souvent plus agressif que les autres carcinomes.

3.2.3. Selon le statut moléculaire

Les cancers du sein sont caractérisés par la présence ou l'absence à leur surface de trois types de molécules : les récepteurs hormonaux stéroïdiens (RH) qui comprennent les récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), et les récepteurs du facteur de croissance HER2 [11]. La classification moléculaire est réalisée par méthode immunohistochimique, à partir de prélèvements tumoraux (pièce opératoire, biopsie chirurgicale ou cytoponction). Elle permet de classer les cancers du sein en quatre sous-types tumoraux ; cette classification possède une valeur pronostique et gouverne le choix de la stratégie thérapeutique à adopter [7, 10, 13] :

- Cancers exprimant les récepteurs hormonaux stéroïdiens (RH)

L'expression des récepteurs hormonaux va déterminer l'hormonosensibilité de la tumeur : un cancer du sein est considéré hormonosensible lorsqu'au moins 10 % des cellules tumorales ont des récepteurs hormonaux positifs. Plus les récepteurs hormonaux sont exprimés, plus la réponse au traitement sera élevée. La présence de récepteurs aux oestrogènes (RE) est principalement recherchée, mais l'analyse des récepteurs à la progestérone (RP) permet d'affiner le degré d'hormonodépendance tumorale, car leur expression est induite par les RE.

- Les cancers de type luminal A représentent 40 à 60 % des cas de cancer.
  Les récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone y sont fortement exprimés (RE++ et/ou RP++), mais il n'y a pas de surexpression de HER2 (HER2-)
- Les cancers de type luminal B représentent 10 à 20 % des cas.
  Les récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone y sont plus faiblement exprimés (RE+ et/ou RP+), cependant la surexpression de HER2 peut être retrouvée (HER2 - ou HER2+).

La stratégie thérapeutique repose sur l'administration d'une hormonothérapie. Dans les deux cas, il s'agit généralement de tumeurs de bon pronostic (le pronostic du sous-type A étant meilleur du fait d'une hormonosensibilité plus importante).

- Cancers surexprimant le facteur de croissance HER2

Ils représentent 10 % à 15 % des cas. Les récepteurs hormonaux ne sont pas exprimés (RE-/RP-), mais la surexpression de HER2 est retrouvée (HER2+). Le gène *HER2* est un oncogène situé sur le chromosome 17, et sa surexpression dans le cancer du sein constitue alors un facteur de mauvais pronostic. Cependant, la survie est aujourd'hui améliorée grâce à la découverte d'une molécule ciblant son récepteur : le Trastuzumab, HERCEPTIN®.

- Cancers basal-*like*

Ils représentent 10 à 20 % des cas. Ces cancers sont dits triple-négatifs car ils n'expriment aucun des trois récepteurs (RE-/RP- et HER2-). Ils ne sont donc actuellement sensibles à aucun traitement ciblé. Concernant la prise en charge de ce type de cancer du sein, des recherches sont en cours pour tenter de trouver un traitement plus spécifique.

	Cancer luminal A	**Cancer luminal B**	**Cancer HER2+**	**Cancer basal-like**
Expression des RH (RE/RP)	RE++ et/ou RP++	RE+ et/ou RP+	RE-/RP-	RE-/RP-
Expression de HER2	HER2-	HER2– ou HER2+	HER2+	HER2-
Fréquence	60 %	20 %	10 %	10 %
Pronostic	Bon ++	Bon +	Mauvais	Mauvais
Stratégie thérapeutique	Hormonothérapie seule	Hormonothérapie + chimiothérapie	Thérapie ciblée + chimiothérapie	Chimiothérapie seule

Tableau 1 : Différents types de statuts moléculaires du cancer du sein

3.3. Stades du cancer du sein

Les tumeurs mammaires suivent, comme la plupart des cancers, la classification TNM qui gradue la maladie en plusieurs stades. Son évaluation repose sur différents critères tels que la taille, la localisation et l'éventuelle extension de la tumeur. Il s'agit en fait d'une classification internationale comprenant 3 items [7] :

- T : tumeur primitive, cotée de T0 à T4
- N : envahissement ganglionnaire, coté de N0 à N3
- M : présence de métastases, cotée de M0 à M1

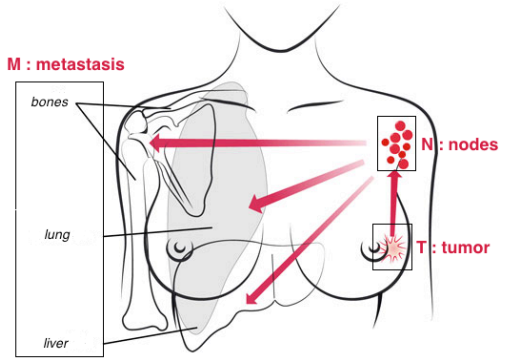


Figure 3 : Classification TNM du cancer du sein

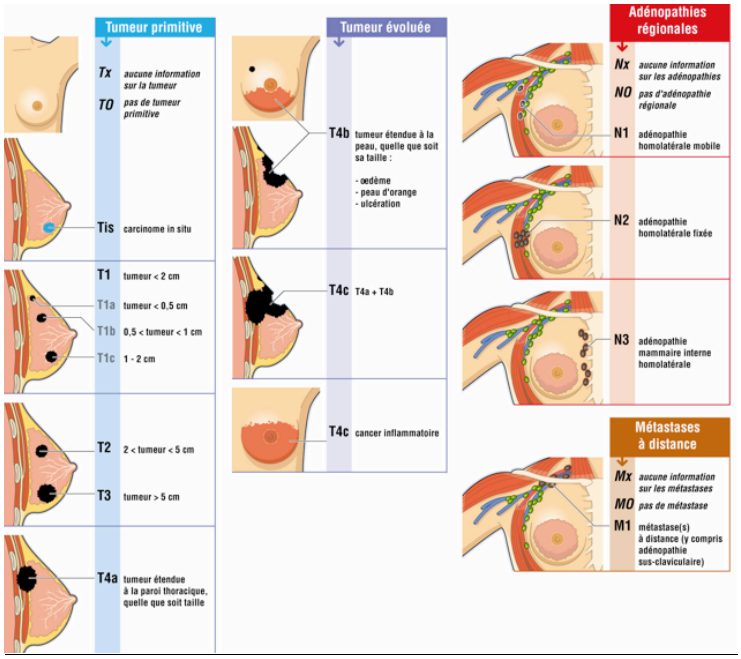


Figure 4 : Différents stades du cancer du sein [124]

Afin de préciser par quel moyen la classification a été réalisée, un préfixe complète souvent le stade TNM :

- c : stade déterminé par l'examen clinique (ce préfixe est implicite en l'absence d'un autre préfixe) ;
- p : stade déterminé par l'examen anatomo-pathologique ;
- y : stade réévalué après un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie).

Cette classification constitue une norme internationale validée par l'*Union Internationale contre le Cancer* (UICC) pour décrire le stade d'avancement d'un cancer, tout en permettant aux médecins oncologues des différents pays d'avoir un langage commun pour communiquer.

3.4. Symptomatologie

Grâce au dépistage régulier par mammographie organisé en France, la plupart des cancers du sein sont détectés à un stade précoce, et donc souvent avant l'apparition de symptômes. Néanmoins, il se peut que leur découverte se fasse à un stade déjà évolué ou alors que la patiente présente des signes avant-coureurs de la maladie. Ces signes sont assez variés, et peuvent aussi être très différents d'une femme à l'autre. Sont notamment retrouvés [12, 14, 15] :

- Une boule ou grosseur dans le sein : signe révélateur le plus fréquent, caractérisée généralement par une consistance dure mais non douloureuse, à contours irréguliers ;
- Une modification de la dimension, de la forme ou de l'aspect du sein ou du mamelon : oedème ou déformation, aspect de « peau d'orange » ou formation de rides, rétraction du mamelon, aspect eczémateux, peau rouge et chaude…
- Un écoulement au niveau du mamelon, pouvant être sanglant ;
- Une masse au niveau des ganglions axillaires, généralement indolore.

Ces différents symptômes ne sont pas spécifiques d'un cancer du sein et peuvent être rencontrés dans d'autres pathologies. Il est tout de même impératif, devant tout signe qui paraîtrait suspect, de consulter rapidement un médecin qui examinera l'anomalie et pourra alors juger de sa gravité.
Enfin, si le cancer n'est pas diagnostiqué à temps, la tumeur risque de se propager à d'autres parties du corps, engendrant ainsi des symptômes plus généraux et de tous types : nausées, vomissements, amaigrissement brutal, asthénie, douleurs osseuses … .

4. Dépistage et diagnostic

4.1. Dépistage du cancer du sein

- Dépistage organisé

Depuis 2004, un dépistage organisé du cancer du sein a été mis en place par les pouvoirs publics sur tout le territoire français. Cette initiative fait suite à la campagne du *Plan Cancer 2003-2007*. Ce dépistage « de masse » s'adresse à toutes les femmes de 50 à 74 ans ne présentant aucun symptôme apparent ni facteur de risque particulier (excepté l'âge), pour lesquelles une surveillance tous les 2 ans est proposée. Celle-ci s'effectue dans un centre de radiologie agréé, où les radiologues doivent justifier d'au moins 500 mammographies assurées par an. Elle est prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie, sans avance de frais [15].
Ce dépistage comprend 3 items :

- une mammographie : radiographie avec 2 clichés pour chaque sein, de face et oblique externe (axillaire) ;
- un examen clinique : palpation des seins réalisée par un médecin ;
- un interrogatoire médical : recherche d'antécédents personnels et familiaux.

En 2012, près de 2 400 000 femmes âgées de 50 à 74 ans ont participé à ce programme de dépistage, soit un taux de participation de la population-cible de 52,1 %. Pour rappel, l'objectif européen est d'atteindre un taux de 70 % [5].

A la suite de cet examen, le radiologue donne un compte-rendu provisoire des résultats. Ceux-ci sont exprimés selon des normes fixées par l'*American College of Radiology* (classification qui permet d'établir une conduite à tenir standardisée lorsqu'une anomalie a été dépistée au cours d'un examen d'imagerie du sein) regroupées sous l'acronyme ACR, résumées dans le *tableau 2*.

Deux situations sont envisagées [16-18] :

1. Absence d'anomalie décelée, ou anomalie bénigne (classe ACR 1 ou 2)

La mammographie est alors systématiquement envoyée en deuxième lecture dans une structure de gestion départementale où un second radiologue procède à l'interprétation des clichés. L'objectif est ici de détecter un éventuel cancer non repéré lors de la première analyse (sans pour autant générer un taux élevé un faux positifs). A partir de là, si le diagnostic de non-malignité est confirmé, les résultats définitifs sont transmis par courrier au domicile de la patiente ainsi qu'au médecin (traitant et/ou gynécologue) dans un délai d'environ 2 semaines. La patiente trouvera dans le courrier une nouvelle invitation à une mammographie à réaliser 2 ans plus tard.

2. Détection d'une anomalie de classe ACR 3, 4 ou 5

Si une telle anomalie est détectée lors de la consultation, la mammographie n'est pas envoyée en deuxième lecture. Le radiologue réalise alors immédiatement des examens complémentaires : clichés supplémentaires, échographie... Des examens plus poussés tels qu'une IRM ou une biopsie peuvent être demandés par le médecin radiologue, mais ceux-ci doivent être effectués lors d'un rendez-vous ultérieur. Le médecin doit également répertorier la tumeur parmi les catégories définies dans la classification BI-RADS de l'ACR (*tableau 2*) :

Classification	Conduite à tenir
ACR 0	Des investigations supplémentaires sont nécessaires (incidences complémentaires, agrandissement de calcifications, échographie...). Il s'agit d'une classification provisoire utilisée dans l'attente des résultats complémentaires d'imagerie afin d'établir une classification définitive.
ACR 1	Mammographie normale.
ACR 2	Présence d'anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.
ACR 3	Présence d'une anomalie probablement bénigne qui justifie une surveillance rigoureuse à court terme (dont un premier contrôle à 4 ou 6 mois généralement).
ACR 4	Présence d'une anomalie suspecte qui indique une vérification histologique (microbiopsie, macrobiopsie ou biopsie chirurgicale).
ACR 5	Présence d'une anomalie évocatrice d'un cancer, qui implique systématiquement une biopsie ou une exérèse chirurgicale.

Tableau 2 : Classification ACR du cancer du sein [17]

Le réel intérêt du dépistage organisé est de pouvoir détecter précocement d'éventuelles anomalies ou des tumeurs de très petite taille, afin de prendre en charge au plus tôt le cancer et ainsi accroître les chances de guérison [17].

- Dépistage individuel

Le dépistage individuel du cancer du sein concerne toutes les femmes qui présentent un risque plus élevé de développer un cancer du sein. Il concerne aussi, de manière exceptionnelle, les patientes se présentant avec une symptomatologie suspecte.
Il fait appel à la même consultation que le dépistage organisé, c'est-à-dire une mammographie accompagnée d'un examen clinique et d'un interrogatoire, à la différence que celui-ci ne bénéficie pas de la double lecture. Cependant, l'avantage pour les femmes à risque est que le médecin peut adapter chaque surveillance au niveau de risque particulier de sa patiente, notamment grâce à des contrôles plus fréquents (souvent annuels, voire semestriels) et/ou plus précoces (généralement à partir 40 ans) [17].

Globalement, deux niveaux de risque sont distingués (*tableau 3*) :

- risque élevé : antécédent personnel de cancer du sein, hyperplasie atypique, néoplasie lobulaire, etc.
- risque très élevé : antécédents familiaux de cancer du sein, présence de mutations génétiques, notamment *BRCA 1 ou BRCA 2*

Risque élevé	Risque très élevé
Les modalités de suivi : ■ **À partir de l'âge de 20 ans**, un examen clinique annuel. ■ **Avant l'âge de 50 ans** (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle (en association éventuelle avec une échographie mammaire). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas. ■ **À partir de 50 ans**, la patiente est orientée vers le dépistage organisé. Il convient de commencer la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère).	**Les modalités de suivi :** ■ **À partir de l'âge de 20 ans**, une surveillance clinique tous les 6 mois. ■ **À partir de l'âge de 30 ans**, un suivi annuel par imagerie mammaire (examen par IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses dans les 2 mois maximum). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas. Il est recommandé de proposer aux femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire), à leurs apparentées au premier degré et à leurs nièces par un frère une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA 1 ou 2.

Tableau 3 : Surveillance en fonction du niveau de risque [17]

4.2. Outils de diagnostic de cancer du sein

4.2.1. Examen clinique

L'examen clinique est réalisé systématiquement lors d'un dépistage et il est précédé d'un interrogatoire médical cherchant à recueillir des informations à propos de la patiente : antécédents personnels et/ou familiaux, éventuels facteurs de risque … .

L'examen consiste en une palpation bilatérale des seins de manière symétrique et comparative, et ce, dans plusieurs positions (assise, debout, bras levés ...). Le médecin va rechercher la présence d'un symptôme clinique visuel (exemples cités précédemment) ou bien, lors du toucher rechercher une masse, un durcissement, une sensibilité, voire une douleur. Il effectue également une palpation des zones axillaires, à la recherche d'éventuelles adénopathies. Si une anomalie est découverte, il doit alors évaluer sa taille, sa localisation, sa consistance et sa mobilité, pour ensuite consigner le plus précisément possible sur un schéma toutes les caractéristiques du nodule. En cas d'anomalie, des examens complémentaires sont à effectuer [7, 18].

4.2.2. Mammographie

C'est l'examen paraclinique de référence dans le dépistage du cancer du sein, qu'il soit individuel ou organisé. Elle est également indiquée en cas d'anomalie détectée à la suite d'un examen clinique.

Il s'agit de clichés radiologiques réalisés à l'aide d'un appareil spécifique appelé mammographe et qui permet d'analyser la structure mammaire. Le sein est alors comprimé entre 2 plaques qui se resserrent pendant quelques secondes ; cet examen est non douloureux et dure en moyenne 5 à 10 minutes. La mammographie est, si possible, réalisée pendant la deuxième semaine du cycle, période où la densité mammaire est la plus faible. L'examen doit toujours être bilatéral, et comprendre au minimum deux clichés par sein : de face et en oblique externe. Les images obtenues sont ensuite classées en 6 catégories selon la classification BI-RADS de l'ACR (cf page 23). Si une anomalie est suspectée, d'autres examens complémentaires sont alors prescrits [5].

4.2.3. Echographie

Il s'agit d'un examen non systématique, qui est réalisé en complément de la mammographie afin de faciliter l'interprétation de clichés compliqués ou douteux. Elle aide à localiser l'anomalie repérée par la mammographie, en vue d'un prélèvement ultérieur. Parfois, elle permet de reconnaître un kyste en réalité bénin. Ce n'est donc pas un examen de première intention, excepté chez les femmes ayant des seins denses (l'analyse mammographique est alors difficilement réalisable) ou chez les femmes enceintes. En effet, cette technique d'imagerie ne présente aucun risque car elle utilise ici des ultrasons et non des rayons X.

L'examen dure moins de 30 minutes et est indolore. Il peut être réalisé à n'importe quel moment du cycle. Le médecin applique une sonde directement sur le sein à l'aide d'un gel et l'oriente ensuite comme il le souhaite, afin de bien visualiser le tissu mammaire.

Les anomalies sont détectées par différence de contraste avec le reste du tissu. Si un cancer est suspecté, des examens plus poussés sont prescrits.

Concernant l'IRM, elle n'est aujourd'hui indiquée que dans certaines situations : en cas de difficulté d'analyse des lésions par les méthodes d'exploration classiques, ou bien en vue de l'exploration d'un sein préalablement traité par chirurgie conservatrice [18].

4.2.4. Prélèvements : cytoponction et biopsie

Le diagnostic de cancer ne peut être porté qu'après avoir étudié au niveau microscopique la nature des cellules composant l'anomalie précédemment repérée grâce aux techniques d'imagerie [5, 7].

- La cytoponction

La cytoponction consiste à ramener, d'une zone supposée pathologique définie par un examen d'imagerie, du matériel cellulaire en vue d'une étude microscopique pour déterminer le caractère bénin ou malin de la lésion. Cet examen peut se pratiquer en cabinet médical car il nécessite peu de matériel et s'effectue sous anesthésie locale. Il dure une dizaine de minutes et est peu douloureux. Un médecin pathologiste prélève au niveau du sein des cellules à l'aide d'une fine aiguille qui les aspire par capillarité. Aucun effet secondaire n'est à redouter, à l'exception d'un possible hématome transitoire et sans gravité.

- La biopsie

La biopsie est le seul examen permettant de confirmer véritablement le diagnostic de cancer. Elle consiste à prélever, sous anesthésie locale, un échantillon de tissu anormal à l'aide d'une aiguille (un peu plus épaisse que celle utilisée pour la cytoponction) qui est insérée au niveau de la zone suspecte du sein concerné. Le médecin pathologiste est guidé soit par palpation, si la masse est palpable, soit par échographie ou stéréotaxie, si la lésion est infraclinique. Le fragment tissulaire est ensuite envoyé au laboratoire d'anatomo-pathologie afin d'être étudié. Son analyse microscopique permet de confirmer la nature cancéreuse de la lésion, mais également déterminer le degré d'extension et le stade de la tumeur (cancer *in situ* ou infiltrant). C'est aussi lors de cette analyse que le médecin connaît le statut moléculaire de la tumeur ; il peut alors définir une stratégie thérapeutique à adopter. En effet, la présence des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) et la surexpression de HER2 constituent des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

NB : Parfois, l'examen anatomo-pathologique est réalisé extemporanément, c'est-à-dire en même temps que l'intervention chirurgicale visant à retirer le nodule. Les résultats de l'analyse de la pièce opératoire sont alors connus avant la fin de l'opération, et déterminent s'il s'agit ou non d'une tumeur cancéreuse. Ils sont cependant moins précis que ceux de l'examen définitif qui sera rendu, comme toute autre biopsie, quelques jours après.

4.2.5. Bilan d'extension

Il est réalisé lorsque l'analyse histologique a confirmé le diagnostic de carcinome infiltrant. Ce bilan complet consiste à évaluer de manière plus précise l'étendue et la gravité de la tumeur, en recherchant en particulier la formation de métastases au niveau des poumons, des os, du foie … Il comprend différents items :

- des examens d'imagerie médicale : radio ou scanner thoracique, scintigraphie osseuse, échographie abdominale et pelvienne … ;
- un bilan biologique : bilan sanguin et hépatique, ionogramme, dosage de marqueurs tumoraux (CA 15.3) … .

Une fois les différents résultats obtenus, le médecin peut alors définir le stade du cancer grâce à la classification TNM, et ainsi élaborer une prise en charge adaptée [7].

5. Stratégies thérapeutiques

Il existe plusieurs stratégies thérapeutiques pour traiter un cancer : parfois, un seul de type de traitement est nécessaire, alors que dans d'autres cas, il faut en associer plusieurs pour pouvoir maîtriser la tumeur. Lorsque le cancer du sein est diagnostiqué, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est créée : un groupe d'au moins 3 médecins de spécialités différentes (chirurgien, oncologue médical, pathologiste, radiothérapeute …) se réunit en vue d'élaborer un programme personnalisé de soins (PPS), en s'appuyant sur les dernières recommandations de bonne pratique. Ce programme est ensuite proposé à la patiente, au cours d'une consultation d'annonce. Éventuellement, la patiente peut se voir proposer la participation à un essai clinique.

5.1. Traitements locaux

5.1.1. Chirurgie

La chirurgie fait partie des traitements locaux ; elle constitue généralement la première étape de la prise en charge thérapeutique, une fois le diagnostic de cancer du sein posé. Elle comporte deux objectifs :

- assurer le contrôle local de la tumeur par le traitement la glande mammaire ;
- connaître le stade d'évolution de la tumeur par le traitement des aires ganglionnaires.

5.1.1.1. Chirurgie de la glande mammaire

Il existe deux méthodes de chirurgie du sein. Quel que soit le type d'intervention réalisé, il doit garantir la résection de la tumeur, tout en conservant un aspect esthétique correct pour la patiente.

En règle générale, la chirurgie conservatrice est privilégiée, sous réserve que la tumeur le permette : foyer unique, petite taille, absence d'inflammation. Outre l'exérèse de la tumeur elle-même, l'intervention comprend également le prélèvement d'une marge suffisante de tissus sains avoisinants. Le choix de la méthode chirurgicale se fait toujours en concertation avec la patiente.

- Chirurgie non conservatrice : mastectomie

La mastectomie constituait le traitement chirurgical de référence jusque dans les années 1950 [20]. Au départ assez radicale, cette technique a beaucoup évolué et consiste aujourd'hui à retirer le sein dans son intégralité, tout en conservant les muscles pectoraux. Cependant, il existe deux options possibles :

- Mastectomie totale ou simple (*figure 5*) : le chirurgien laisse en place les ganglions lymphatiques. Cette modalité de prise en charge n'est applicable qu'aux tumeurs à un stade très précoce, pour lesquelles le système lymphatique n'est pas encore touché.
- Mastectomie radicale modifiée (*figure 6*) : le chirurgien retire toute la glande mammaire et prélève également des ganglions axillaires, en vue d'une analyse extemporanée, afin de déterminer s'ils contiennent ou non des cellules malignes. Cela permet de définir le degré d'extension de la tumeur et d'établir la suite de la prise en charge thérapeutique de la patiente.

Dans la mesure du possible, une reconstruction post-mastectomie doit être envisagée. Elle peut être immédiate ou différée, selon que la patiente doit subir ou non des traitements complémentaires (radiothérapie, chimiothérapie adjuvante). Cette dernière est prise en charge à 100 % par l'assurance maladie [23].

Actuellement, 30 à 40 % des cancers du sein localisés sont incompatibles avec un traitement conservateur et relèvent d'une mastectomie : tumeurs volumineuses, multifocales, de forme ou de localisation inadaptées … [5].
Les complications de la mastectomie sont essentiellement pariétales : formation d'abcès, d'hématomes, de lymphocèles, voire de désunions ou nécroses cutanées (plus rares).

- Chirurgie conservatrice : tumorectomie ou segmentectomie

Le chirurgien retire seulement la tumeur ainsi qu'une petite quantité de tissu sain autour, qui constitue une marge de sécurité afin de s'assurer que la totalité de la tumeur a été retirée. Ce type d'intervention doit être par contre systématiquement complété par une radiothérapie afin de garantir un taux de récidive locale le plus faible possible.
La tumorectomie (*figure 7*) est généralement privilégiée lorsque la tumeur l'autorise. En effet, d'un point de vue psychologique, l'ablation d'un sein constitue toujours un événement traumatisant pour la femme [19, 20, 23].

Les complications immédiates de la tumorectomie restent peu fréquentes et se limitent à des hématomes, une surinfection ou un lymphocèle. Dans le temps, ce sont les séquelles esthétiques qui représentent le risque principal (mauvaise cicatrisation, déformation mammaire…) La meilleure prévention réside dans le remodelage du sein lors de l'opération. Il est également possible de faire appel aux techniques d'oncoplastie [20].

Avant toute prise de décision, il est important de dire aux patientes qu'il n'existe aucune différence de survie entre, d'une part, l'ablation totale du sein, et d'autre part, un traitement conservateur accompagné d'une radiothérapie post-opératoire [5, 7].

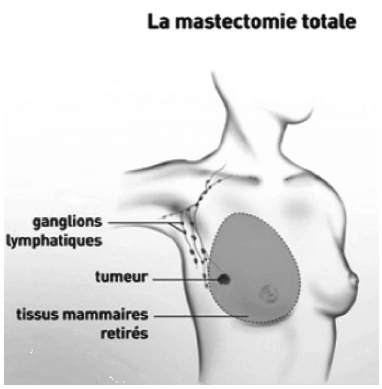


Figure 5 : Mastectomie totale [23]

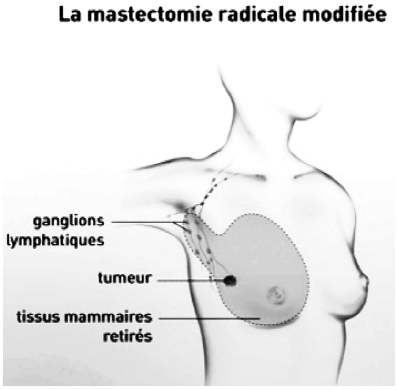


Figure 6 : Mastectomie radicale modifiée [23]

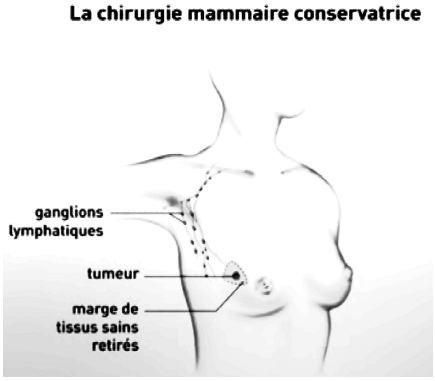


Figure 7 : Tumorectomie [23]

5.1.1.2. Chirurgie des aires ganglionnaires

Les patientes ayant subi une intervention chirurgicale au niveau mammaire doivent ensuite être examinées au niveau axillaire. En effet, la région axillaire constitue le premier site de drainage lymphatique du sein ; c'est donc à cet endroit que l'on peut retrouver la diffusion de métastases loco-régionales si le cancer en est à un stade avancé.

- Curage axillaire

Cette méthode consiste à retirer la chaîne ganglionnaire axillaire qui irrigue le côté du sein atteint. Il s'agissait jusqu'à récemment du traitement classique du cancer au niveau lymphatique ; celui-ci a d'ailleurs plusieurs objectifs :

- diagnostiquer une possible dissémination tumorale ;
- permettre de déterminer le stade d'évolution de la tumeur (classification TNM), ayant une valeur pronostique ;
- améliorer le contrôle de la maladie au niveau loco-régional et ainsi améliorer la survie ;
- contribuer au choix des traitements complémentaires à apporter, suite à la chirurgie.

Le curage axillaire est réalisé sous anesthésie générale, souvent au cours de l'opération du sein. Il est fait soit en un seul bloc avec le sein en cas de mastectomie, soit *via* une incision distincte en cas de traitement conservateur. Le chirurgien ne retire pas la totalité des ganglions de l'aisselle, mais souvent une dizaine, afin d'éviter les faux négatifs. L'analyse du prélèvement se fait ensuite de manière extemporanée au microscope, où l'anatomo-pathologiste détermine la présence ou non de cellules malignes, ainsi que le nombre de ganglions atteints [19, 23].

Cette technique a l'inconvénient de présenter des effets secondaires immédiats et/ou tardifs fréquents, pouvant nuire fortement à la qualité de vie des patientes.
Parmi les effets secondaires immédiats, sont notamment retrouvés des hématomes, l'apparition d'une infection suite à l'acte chirurgical, ou encore un lymphocèle (accumulation de lymphe dans une cavité formée, suite à l'intervention chirurgicale). Dans ce dernier cas, il faut alors procéder à des ponctions répétées, voire à un drainage externe, si cela est insuffisant. La disparition se fait généralement au bout de 2 à 4 semaines.

Les effets secondaires tardifs sont aussi nombreux : des troubles neurologiques dysesthésiques, des limitations, voire une raideur au niveau des mouvements de l'épaule, des douleurs chroniques du membre supérieur, ou encore un lymphoedème *(figure 8).* Ce dernier est connu et redouté des patientes : il s'agit du classique « gros bras », dont la fréquence d'apparition reste assez élevée (jusqu'à 20 %). Il n'est pas systématique, mais sa fréquence est en corrélation avec le nombre de ganglions retirés. Il peut se manifester de manière très retardée par rapport au curage axillaire (le délai d'apparition varie entre quelques semaines et plusieurs années après l'intervention). D'autre part, son évolution est souvent très différente, selon la patiente : il peut être limité à la main ou étendu au bras complet. Enfin, il peut être seulement transitoire, ou peut persister sans jamais régresser complètement [7, 9, 20].

Sa prise en charge est également compliquée, car peu de données sont disponibles à ce sujet ; toutefois, une kinésithérapie précoce avec drainage manuel est souvent préconisée. Une compression par bandage ou manchon peut aussi être proposée. Son apparition étant très aléatoire (tant dans le temps que dans l'intensité), il faut insister sur les méthodes de prévention auprès des patientes [7] :

- ne pas se faire prendre la tension artérielle ou réaliser des prises de sang du côté du membre supérieur traité ;
- protéger la main et le bras lors des gestes de la vie quotidienne, afin d'éviter tout risque de blessure, même minime ;
- éviter au maximum le port de charges lourdes du côté du bras opéré ;
- pratiquer régulièrement des exercices spécifiques permettant de stimuler le drainage lymphatique

Figure 8 : Signe clinique d'un lymphoedème [125]

- <u>Technique du ganglion sentinelle</u>

Le curage axillaire étant une pratique assez traumatisante pour les patientes en terme de morbidité, les médecins ont mis au point une pratique moins invasive et donc moins lourde de conséquences. Cependant, elle n'est applicable qu'aux tumeurs de petite taille, de foyer unique, et en l'absence d'adénopathie axillaire suspectée à l'examen.
Le principe de cette technique repose sur la diffusion progressive de la tumeur dans le système lymphatique : l'atteinte concerne prioritairement le ganglion sentinelle. Il s'agit du premier relais susceptible de recevoir une métastase, en cas de cancer avancé. En pratique, il est admis que l'absence de toute atteinte tumorale au niveau du ganglion sentinelle est d'un pronostic favorable pour les ganglions suivants, sur la chaîne lymphatique. Il existe deux moyens de mettre en évidence le ganglion sentinelle [19, 21, 22] :

- *<u>Par lymphoscintigraphie</u>*

Cette technique utilise un radiotraceur, le technétium 99m (sous forme de pertechnétate de sodium) en suspension colloïdale, en présence de sulfure de rhénium. Cette substance doit être injectée 2 ou 3 heures avant l'examen car le produit possède une période radioactive très coute (environ 6 heures). L'injection se fait généralement au niveau péri-aréolaire (sinon en péri-tumoral). Le produit est alors absorbé par les vaisseaux lymphatiques et atteint les premiers ganglions de la chaîne. La détection du

ganglion sentinelle se fait ici grâce à une gamma caméra qui mesure la radioactivité dans la zone concernée, à la recherche d'un ganglion « chaud » qui, une fois identifié, est retiré par excision.

- *Par détection colorimétrique*

Ici, la méthode fait appel à un traceur coloré, le bleu patenté. Il doit être injecté seulement quelques minutes (5 à 10) avant l'intervention, toujours au niveau péri-aréolaire. Le chirurgien pratique ensuite une incision pour partir à la recherche d'un vaisseau lymphatique coloré et ainsi remonter jusqu'au premier ganglion bleu. En moyenne, un ou deux ganglions vont être prélevés.
L'administration du bleu patenté peut provoquer quelques effets indésirables : hypersensibilité au produit immédiate (quelques minutes à quelques heures après l'injection) avec urticaire, voire angioedème ou choc anaphylactique plus rarement, ainsi qu'une coloration bleutée de la peau et des urines pouvant persister jusqu'à 48 h après l'injection.

Dans les deux méthodes, les ganglions retirés sont ensuite analysés au microscope par le pathologiste, de manière extemporanée (le chirurgien adapte alors au moment le type de chirurgie en fonction des résultats), ou ultérieurement. Dans cette situation, en cas de ganglion sentinelle positif, l'indication au curage axillaire est systématique et une deuxième intervention chirurgicale doit alors être programmée.

La technique du ganglion sentinelle pratiquée actuellement, appelée *méthode combinée*, associe généralement les deux méthodes de détection *(figures 9 et 10)*. Elle permet d'affirmer un meilleur taux d'identification des ganglions suspects (retrait des ganglions chauds et bleus, seulement chauds et seulement bleus), mais également un taux plus faible de faux négatifs (10 % en moyenne) [9, 21, 22].

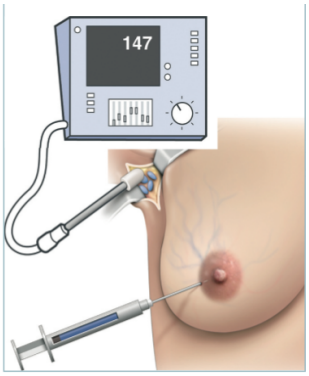


Figure 9 : Méthode combinée de détection du ganglion sentinelle [22]

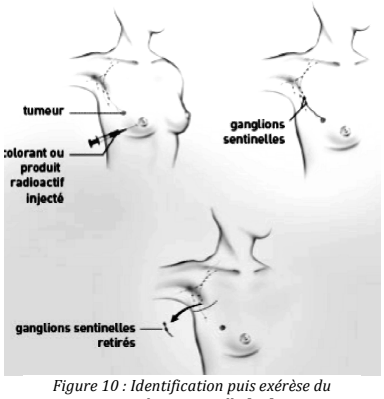


Figure 10 : Identification puis exérèse du ganglion sentinelle [23]

5.1.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement loco-régional qui utilise des rayonnements ionisants de haute énergie (rayons X) afin de détruire les cellules tumorales ou empêcher leur multiplication. Les tumeurs mammaires ont la particularité d'avoir une division rapide : c'est la radiosensibilité des cellules en division qui est mise à profit dans le traitement. Néanmoins, l'irradiation doit préserver au maximum l'intégrité des tissus et organes sains voisins.
Dans le cancer du sein, la radiothérapie fait partie du traitement standard, dans le cadre d'un contrôle loco-régional de la maladie. Elle est généralement appliquée après la chirurgie, dans le but de détruire d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles qui auraient échappé à l'intervention chirurgicale. Elle peut également être utilisée comme traitement palliatif pour réduire les douleurs métastatiques osseuses et cérébrales dues au cancer [23, 25, 27].

Dans le cas du cancer du sein, quatre zones peuvent être traitées par radiothérapie :

- la glande mammaire, après chirurgie conservatrice ;
- le lit tumoral (zone où se trouvait initialement la tumeur), après chirurgie conservatrice ;
- la paroi thoracique, après mastectomie ;
- la chaîne ganglionnaire, quel que soit le type de chirurgie.

Après un traitement chirurgical conservateur, l'indication de la radiothérapie au niveau du sein opéré est systématique : elle permet de renforcer le contrôle de la maladie, en diminuant le taux de récidive locale de plus de 60 %. Elle aurait également un impact positif en terme de survie globale [9].
Cependant, en post-mastectomie, il ne s'agit plus d'irradier le sein pour le préserver. L'indication à la radiothérapie est donc pratiquée chez les patientes à risque (patientes jeunes, avec envahissement ganglionnaire) au niveau de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires.
La radiothérapie doit commencer dans les cinq semaines après la chimiothérapie, et moins de 6 mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas d'un traitement uniquement local (chirurgie et radiothérapie), celle-ci doit alors débuter dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale (7, 23].
Dans certains cas, la radiothérapie est réalisée avant le traitement chirurgical du sein. Cette radiothérapie pré-opératoire a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de proposer alors à la patiente, quand c'est possible, une chirurgie conservatrice.
Deux catégories de radiothérapies doivent être distinguées : d'une part, la radiothérapie externe et d'autre part, la radiothérapie interne, également appelée curiethérapie.

5.1.2.1. Radiothérapie externe

Les rayons sont produits par une source externe, un accélérateur linéaire de particules, qui dirige le faisceau de rayonnement vers la zone à traiter, à travers la peau *(figure 11).* Une séance de radiothérapie dure en moyenne 15 minutes et est totalement indolore. Elle ne nécessite généralement pas d'hospitalisation et peut donc être pratiquée en ambulatoire.

Une radiothérapie externe se décompose en quatre étapes principales [7, 23, 26, 27] :

- Phase de repérage : étape de préparation où une séance de radiothérapie est simulée sur la patiente, afin de déterminer précisément la zone à irradier et les zones à risque qui sont à protéger. Pendant ce repérage, la position de la patiente est minutieusement définie : ce paramètre est fondamental pour les séances futures. Des marquages externes sont dessinés sur la peau, sous forme de tatouages permanents ou de marques temporaires à la fuschine. Ces points de repère sont conservés pendant toute la durée du traitement.

- Phase de dosimétrie : la dose à administrer est calculée avec précision à partir de plusieurs facteurs (type et stade du cancer, âge de la patiente, zone à traiter) ; elle est définie en Grays (Gy). Il faut aussi préciser les doses limites d'irradiation à ne pas dépasser pour les organes voisins. Cela permet ensuite de valider un plan de traitement définitif qui établit la dose et les modalités de délivrance (dose par séance, nombre de séances, espacement des séances…).

- Phase de traitement : l'apport de la dose d'irradiation se fait de manière fractionnée, en plusieurs séances : la patiente reçoit une dose totale de 50 Gy, répartie en 25 fractions de 2 Gy. Le traitement dure donc généralement 5 semaines, à raison de 5 séances par semaine. Un complément de dose de 10 à 16 Gy, appelé « *boost* » ou surimpression, peut également être indiqué sur le lit tumoral initial, ce qui augmente la durée de la radiothérapie (celle-ci est alors portée à 8 semaines. Cette dose supplémentaire permet de réduire le risque de récidive à 5 ans.

- Phase de suivi : le suivi de la patiente comprend une surveillance à court et à long terme : elle est effective dès le début du traitement et peut durer jusqu'à 5 ans après. Pendant toute la période de radiothérapie, des consultations hebdomadaires sont prévues avec un médecin pour s'assurer du bon déroulement des séances d'irradiation. Une fois le traitement terminé, le médecin prévoit généralement au moins une consultation annuelle pendant 5 ans, afin de déceler l'apparition éventuelle d'effets secondaires retardés.

Figure 11 : Séance de radiothérapie [27]

Il existe un deuxième protocole de radiothérapie externe, appelé « schéma de l'irradiation hypofractionnée » (*figure 12*) : il consiste en une réduction du nombre de séances pratiquées (passage de 5 à 3 semaines), ce qui entraîne une augmentation de la dose délivrée par séance (2,5 Gy au lieu de 2 Gy). Ce protocole est de plus en plus pratiqué, car moins contraignant pour les patientes, en terme de nombre de séances et donc de déplacements à effectuer. Il permet, d'autre part, une réduction globale des coûts.

Les études ont de plus confirmé l'équivalence de ces deux schémas en terme d'efficacité antitumorale et d'apparition d'effets secondaires [24, 25].

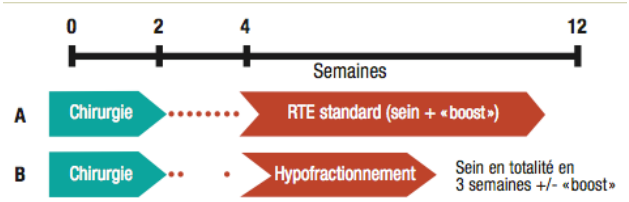


Figure 12 : Schéma de l'irradiation hypofractionnée [24]

5.1.2.2. Curiethérapie

La curiethérapie est une technique de radiothérapie interne, consistant à introduire des sources radioactives (principalement l'Iridium 192) dans l'organisme directement au contact ou à l'intérieur de la tumeur, *via* une anesthésie générale. L'intérêt est ici d'irradier fortement la tumeur, tout en ayant une action ciblée, ce qui permet de limiter les effets secondaires [7, 27].
Elle peut être utilisée seule ou en complément d'une chirurgie et/ou d'une radiothérapie externe. Cette pratique est cependant relativement peu utilisée dans le cadre du cancer du sein.

5.1.2.3. Effets secondaires de la radiothérapie

Comme beaucoup de traitements, la radiothérapie présente des effets indésirables. Ceux-ci peuvent être « immédiats » ou « tardifs » [7, 27].

- Effets secondaires immédiats

Ils sont assez fréquents mais le plus souvent résolutifs, c'est-à-dire sans risque séquellaire. Il s'agit principalement de réactions cutanées appelées radiodermites : érythème, parfois accompagné d'une desquamation ou d'une pigmentation de la peau. Dans ce cas, l'application de crèmes hydratantes type BIAFINE® juste après la séance de rayons présente un intérêt. Il faut cependant bien spécifier aux patientes que l'utilisation de ces crèmes est formellement contre-indiquée avant la séance de radiothérapie (et ce jusqu'à 4 h avant).

D'autres mesures préventives sont utiles : ne pas utiliser de produits cosmétiques contenant de l'alcool, se sécher par tapotements et non par frottements, porter des vêtements en coton, s'abstenir de toute exposition au soleil …
Il existe d'autres effets indésirables précoces inhérents à la radiothérapie : fatigue, douleur ou oedème au niveau du sein, gêne ou douleur lors de la déglutition (en cas d'irradiation des ganglions sus-claviculaires).

- Effets secondaires tardifs

Il s'agit de réactions pouvant apparaître plusieurs mois, voire plusieurs années après la radiothérapie (d'où l'intérêt d'une consultation de contrôle annuelle pendant 5 ans). Celles-ci sont plus lourdes de conséquences car généralement définitives. Sont notamment constatées des réactions cutanées persistantes (développées plus haut), une gêne plus ou moins assortie de douleurs récurrentes au niveau du sein, un lymphoedème du membre supérieur, etc. L'événement le plus redouté par les oncologues est l'apparition d'une toxicité pulmonaire et/ou cardiaque. Ces complications sont toutefois rares, mais restent graves et sont potentialisées par l'administration concomitante d'une chimiothérapie.
Un autre effet indésirable grave est l'apparition d'un second cancer, induit par la radiothérapie (leucémie radio-induite), qui constitue un risque réel, bien qu'exceptionnel.

5.2. Traitements systémiques

5.2.1. Chimiothérapie

Il s'agit de l'utilisation de substances chimiques, administrées par voie orale ou injectable, qui ont pour but de détruire les cellules tumorales, selon un mécanisme non spécifique à ces dernières. En effet, ces molécules agissent sur les cellules à croissance rapide, c'est-à-dire les cellules cancéreuses, mais également sur certaines cellules saines à renouvellement élevé, ce qui est à l'origine d'effets indésirables. Il est à noter que le cancer du sein est un des cancers les plus chimiosensibles.

La chimiothérapie est réservée aux patientes présentant un cancer du sein évolué (infiltrant ou métastatique). Il existe deux modalités d'administration [7, 23] :

- Chimiothérapie adjuvante : administrée après la chirurgie, lorsque le risque de récidive n'est pas négligeable, afin d'améliorer la survie globale ;
- Chimiothérapie néo-adjuvante : administrée avant la chirurgie, dans les cas où un traitement conservateur est envisagé mais que la tumeur est trop volumineuse pour pouvoir proposer une chirurgie d'emblée.

Dans les cancers infiltrants, si le risque de récidive est important, une chimiothérapie adjuvante est alors proposée. Elle doit être réalisée dans les 3 mois après la chirurgie (idéalement, entre 3 et 6 semaines) et avant toute radiothérapie éventuelle.

Pour les cancers métastatiques, la base du traitement est essentiellement médicamenteuse, avec notamment une indication à la chimiothérapie afin de stabiliser l'évolution de la maladie et améliorer la qualité de vie des patientes [23].

La chimiothérapie s'administre majoritairement par perfusion intraveineuse. Afin de contourner le risque de toxicité potentielle au niveau des veines, l'utilisation d'une chambre implantable, reliée à un cathéter est systématiquement proposée à la patiente. Cet appareillage, conservé pendant toute la durée du traitement, permet de réaliser la chimiothérapie en ambulatoire (hospitalisation de jour).

Généralement, plusieurs médicaments sont associés pour augmenter l'efficacité du traitement : il s'agit alors d'un protocole de chimiothérapie. Les anticancéreux y sont prescrits à des doses précises et selon un calendrier rigoureux. Les molécules utilisées sont classées en plusieurs familles : en règle générale, les produits entrant dans la composition du protocole sont caractérisés par des modes d'action différents.

5.2.1.1. Antitumoraux utilisés dans le cancer du sein

- **Les anthracyclines**

Ce sont des agents intercalants, c'est-à-dire des composés capables de s'insérer entre deux paires de bases consécutives dans la double hélice de l'ADN. Les anthracyclines antitumorales interfèrent avec le fonctionnement des topoisomérases II. Ces molécules sont responsables d'une stabilisation du complexe de clivage [ADN-topoisomérase II], ce qui entraîne des coupures irréversibles de l'ADN, induisant ainsi l'apoptose de la cellule.
Diverses anthracyclines sont utilisées dans le cancer du sein : l'Epirubicine, FARMORUBICINE®, la Doxorubicine ou Adriamycine, ADRIBLASTINE®, et la Doxorubicine liposomale, CAELYX® . L'administration se fait par voie intraveineuse.

Leurs principaux effets indésirables sont une toxicité hématologique (myélosuppression, avec surtout une neutropénie) et une toxicité cardiaque cumulative (aiguë et/ou tardive). Il faut donc réaliser une surveillance cardiologique très stricte, *via* des électrocardiogrammes réguliers. Concernant la toxicité hématologique, il faut être vigilant pendant la durée du traitement car il existe un risque accru d'infections, du à la baisse des globules blancs. L'administration de facteurs de croissance neutrophiles (Lenograstim, GRANOCYTE ®) peut parfois s'avérer nécessaire [9, 28, 30].

- **Les antipyrimidiques**

Classés parmi les antimétabolites, ce sont des analogues des bases pyrimidiques physiologiques, entraînant une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.
Le chef de file utilisé dans le cancer du sein est le 5-Fluoro-uracile (5-FU), administré par voie intraveineuse. Sa cible biologique est la thymidylate synthase, dont l'inhibition se traduit par un blocage de la production de thymine (cette base est indispensable à la synthèse de l'ADN). Les cellules saines sont également concernées par ce mécanisme et subissent donc un phénomène de carence en thymine, à l'origine de nombreux effets indésirables.

Les principaux effets indésirables sont une toxicité digestive (diarrhée importante) et une atteinte des muqueuses (mucite, stomatite). Ces effets peuvent être réduits par l'administration d'antidiarrhéiques, associée à une hyperhydratation de la patiente et à la prescription de bains de bouche réguliers. Le 5-FU est systématiquement associé à l'acide folinique (sous forme de sel de calcium) ce qui permet de potentialiser l'action

cytotoxique à l'égard des cellules tumorales, et en même temps de protéger les cellules saines [28, 30].

- **Les moutardes azotées**

Ce sont des agents alkylants, c'est-à-dire qu'ils forment des liaisons covalentes avec l'ADN, ce qui entraîne une inhibition de sa réplication et donc la mort cellulaire.
La principale molécule utilisée dans le cancer du sein est le Cyclophosphamide, ENDOXAN®, administré par voie intraveineuse.
Ses principaux effets indésirables sont une importante toxicité vésicale, due à la formation d'un métabolite toxique (l'acroléine) responsable de cystite hémorragique, fibrose, voire un cancer de la vessie chimio-induit. Il existe cependant un moyen de prévention de l'urotoxicité par hyperhydratation des patientes et l'administration de mesna (UROMITEXAN®), antidote de l'acroléine [9, 28, 30].
Le Cyclophosphamide est aussi responsable d'une toxicité hématologique (myélosuppression, caractérisée notamment par une neutropénie).

- **Les taxanes**

Ce sont des poisons du fuseau mitotique se formant au moment de la division cellulaire. Les taxanes sont des inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules, ce qui entraîne le blocage de la division mitotique.
Les molécules utilisées dans le cancer du sein sont le Docétaxel, TAXOTERE® et le Paclitaxel, TAXOL ®, administrés par voie intraveineuse.

Leurs principaux effets indésirables sont une toxicité neurologique (neuropathies périphériques, myalgies) et une toxicité hématologique (myélosuppression, avec surtout une neutropénie). Il existe également un risque de survenue de réactions allergiques pouvant se produire au début de l'administration intraveineuse du médicament (dix premières minutes) et potentiellement graves. Une prémédication par corticoïde et antihistaminique est indispensable pour cette famille [28, 30].

Des effets indésirables communs à toutes les familles d'anticancéreux sont également retrouvés, plus ou moins fréquemment selon la molécule utilisée. Ceux-ci sont souvent difficilement acceptables par les patientes car ils altèrent beaucoup leur qualité de vie :

- *Chute de cheveux ou alopécie* : elle commence en général 2 à 3 semaines après le début du traitement, et dure tout le long du traitement. Bien que temporaire (les cheveux repoussent après la fin du traitement), cet inconvénient est difficile à accepter pour les patientes, car il représente le signe visible de la maladie. Il s'accompagne souvent d'un sentiment de perte de féminité ou d'identité. Le port d'un casque réfrigérant pendant les séances peut être proposé, en prévention de la chute capillaire (l'efficacité reste toutefois limitée).
- *Nausées et/ou vomissements* : ces troubles surviennent majoritairement après la séance de chimiothérapie, dès le soir ou le lendemain. Ils sont temporaires (pas plus de 72 h) mais difficiles à supporter pour les patientes. De plus, ils sont parfois anticipatoires, beaucoup de patientes appréhendant la séance à venir. Divers conseils de prévention peuvent être prodigués : fractionner les

repas, ne pas manger trop chaud, boire en dehors des repas, etc. Dans les cas les plus sévères, une prévention médicamenteuse par antiémétiques peut être proposée.

- *Fatigue* : elle est persistante, due à la maladie elle-même, mais également aux effets secondaires des traitements médicamenteux. Le dialogue entre l'équipe soignante et la patiente est ici très important, dans l'objectif de trouver les solutions les mieux adaptées.

NB : il est important de bien spécifier aux patientes que la présence ou l'absence d'effets secondaires n'a aucune corrélation avec l'efficacité du traitement médicamenteux [23].

5.2.1.2. Protocoles de chimiothérapie du cancer du sein

Les protocoles de chimiothérapie actuellement les plus utilisés dans le cancer du sein sont à base d'anthracyclines, généralement associées à un taxane [9, 10, 29].
Il existe un schéma combiné :

- protocole TAC (Docétaxel, Doxorubicine, Cyclophosphamide), réalisé en 6 cures ;

La tendance actuelle est de proposer un schéma séquentiel, car l'efficacité serait la même avec une toxicité moindre :

- 3 cycles de FEC 100 (5-FU, Epirubicine, Cyclophosphamide), suivi de 3 cycles de Docétaxel ;
- 4 cycles de AC (Doxorubicine, Cyclophosphamide), suivi de 4 cycles de Docétaxel OU 12 Paclitaxel hebdomadaire.

En cas de contre-indications cardiaques, souvent retrouvées chez les sujets âgés, le protocole mis en place est le protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-FU), qui était le protocole utilisé autrefois en première intention, avant le développement des anthracyclines.

Il faut généralement compter entre 4 et 8 cures de chimiothérapie en tout, espacées de 3 semaines. Cette période de repos est indispensable pour permettre au corps de récupérer. Un traitement par chimiothérapie dure ainsi en moyenne entre 3 et 6 mois.

Il existe donc plusieurs protocoles, et chacun est choisi en fonction des données histologiques de la tumeur, de l'état de la patiente, ainsi que des principaux effets secondaires et contre-indications des anticancéreux. Chaque cancer est particulier et nécessite une chimiothérapie plus ou moins personnalisée.

5.2.2. Hormonothérapie

Environ 80 % des cancers du sein sont hormonosensibles, ce qui signifie que les cellules tumorales expriment à leur surface des récepteurs hormonaux : les récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone (RE et/ou RP). Dans ce cas là, un traitement spécifique de la tumeur par hormonothérapie est proposé à la patiente [7]. Ce type d'approche thérapeutique fait l'objet de la deuxième partie de cette thèse.

5.2.3. Thérapies ciblées

L'étude anathomo-pathologique des tumeurs montre qu'environ 20 % des cancers du sein surexpriment la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales. L'amplification du gène *HER2* est considérée comme un marqueur d'agressivité tumorale : ainsi que nous l'avons précédemment signalé (page 19), il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic.
Toutefois, les progrès accomplis dans le domaine de la biologie cellulaire ont permis d'améliorer le pronostic de ce type de cancer. Une avancée décisive a été réalisée dans les années 1990 avec la découverte des thérapies ciblées. Les voies de signalisation impliquées dans ces nouvelles approches antitumorales sont résumées *figure 13*.

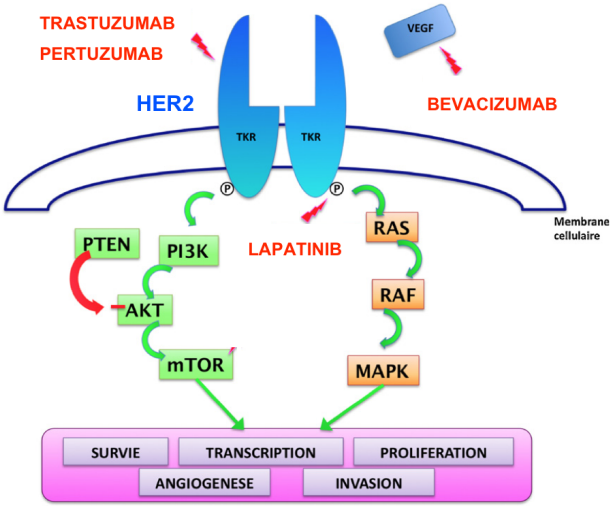


Figure 13 : Cibles des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine-kinase dans les nouveaux traitements du cancer du sein [126]

5.2.3.1. Anticorps monoclonaux

Le chef de file des anticorps monoclonaux utilisés dans la prise en charge du cancer du sein est le Trastuzumab, HERCEPTIN® : il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé à 95 %, dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humaine (HER2). Sa liaison au récepteur empêche l'activation de HER2, ce qui inhibe la prolifération des cellules tumorales surexprimant cet oncogène [7, 99, 118].

Il est injecté par voie intraveineuse, généralement tous les 3 semaines (une administration hebdomadaire est aussi possible) et ce, pendant une durée de 1 an.

L'élaboration d'une forme sous-cutanée est actuellement en cours, dans le but de permettre, à l'avenir, une administration du produit à domicile [23].

Ce médicament est généralement bien toléré, cependant l'apparition d'une cardiotoxicité temporaire et réversible à l'arrêt du traitement peut être révélée. Cela impose donc une surveillance cardiaque régulière *via* la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échographie ou scintigraphie cardiaque avant toute administration du produit, puis tous les 3 mois pendant le traitement, et 6 mois après la fin du traitement. En cas de diminution de la FEVG, il faut alors suspendre le traitement et ne le reprendre que lorsque la valeur sera revenue à la normale. Son administration ne doit être réalisée simultanément avec une anthracycline, afin d'éviter un risque d'insuffisance cardiaque trop important. Il existe également un risque de réaction d'hypersensibilité lors de la perfusion du produit (frissons, dyspnée, hypotension …) : celui-ci ne doit jamais être injecté par perfusion rapide ou en bolus, mais pendant une durée minimale de 30 min (90 min lors de la première perfusion). Une surveillance de la patiente par le personnel médical s'impose [9, 30].

Du fait de la spécificité d'action, l'utilisation du Trastuzumab n'est envisageable que pour les cancers du sein surexprimant la protéine HER2. Dans ces cas bien précis, le bénéfice est évident, en terme de survie globale (la diminution du risque de récidive est estimée à environ 50 %) [23].

Deux autres anticorps mononoclaux ayant obtenu une AMM dans le traitement du cancer du sein métastatique sont respectivement le Bevacizumab, AVASTIN® et le Pertuzumab, PERJETA®.

Il est à noter que le mode d'action du Bevacizumab se distingue de celui des autres médicaments de cette famille. Le Bevacizumab est un anti-VEGF c'est-à-dire un anticorps dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*). Ce produit est un inhibiteur de l'angiogenèse : en ralentissant la formation des néo-vaisseaux par la tumeur, le Bevacizumab s'oppose à la diffusion des métastases.

5.2.3.2. Inhibiteurs de tyrosine-kinase

Cette classe de médicaments inhibe l'activité tyrosine-kinase de récepteurs situés à la surface de certaines cellules tumorales : les récepteurs EGFR = ErbB1 (HER1) et ErbB2 (HER2). Le blocage de ces récepteurs contribue à limiter la division et le développement des cellules cancéreuses [99,118].
La première molécule utilisée dans le cancer du sein est le Lapatinib, TYVERB®. Ce composé est indiqué dans les formes métastatiques de cancer du sein avec surexpression de HER2. Le Lapatinib est souvent associé au Trastuzumab en raison de la complémentarité de leurs mécanismes d'action.

Ce médicament s'administre par voie orale, sous forme de comprimés à prendre une fois par jour. Les principaux effets indésirables sont l'apparition de diarrhées et de rashs cutanés, ainsi qu'une possible cardiotoxicité [23, 30].

PARTIE 2 : L'HORMONOTHERAPIE

1. Hormones et cancer du sein

L'implication des oestrogènes dans le développement du cancer du sein a été soupçonnée dès la fin du XIXe siècle par Thomas Beatson, à l'occasion d'ovariectomies réalisées chez des patientes pré-ménopausées et présentant une tumeur mammaire. Il s'est aperçu que cette castration permettait une rémission du cancer chez certaines patientes. Cette observation a permis de formuler l'hypothèse d'un lien entre oestrogènes et développement du cancer du sein. C'est grâce à cette découverte que l'hormonothérapie a ensuite vu le jour [32].

Physiologiquement, les oestrogènes (dont le principal représentant est l'oestradiol) sont produits par les ovaires chez la femme en période d'activité génitale, c'est-à-dire avant la ménopause. Ces hormones sont principalement responsables du développement des caractères sexuels féminins. En outre, les oestrogènes exercent également des effets au niveau cardiovasculaire, musculo-squelettique ainsi que sur le système nerveux central.

La synthèse oestrogénique ovarienne est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hormone gonadoréline (GnRH, également connue sous l'acronyme LHRH) est sécrétée de manière pulsatile par l'hypothalamus. Ce mécanisme permet l'activation des cellules gonadotropes de l'hypophyse qui sécrètent alors l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Ces deux gonadostimulines (ou gonadotrophines) agissent au niveau ovarien et contribuent à la régulation du cycle menstruel [102].

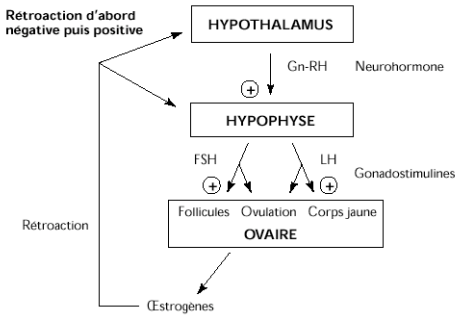


Figure 14 : Axe hypothalamo-hypophysaire ovarien [127]

Les effets de l'oestradiol circulant sur les sécrétions des gonadostimulines hypophysaires sont complexes. De manière générale, l'oestradiol exerce habituellement un rétrocontrôle négatif sur leur sécrétion, excepté au moment pré-ovulatoire où la forte concentration d'oestradiol induit un rétrocontrôle positif, à l'origine du pic de LH responsable de l'ovulation [40].

La ménopause est caractérisée par une réduction, puis un arrêt définitif, de la production d'oestrogènes d'origine ovarienne. La biosynthèse oestrogénique se fait alors de manière quasi-exclusive dans les tissus périphériques, à partir de précurseurs hormonaux produits par les glandes surrénales. Ces précurseurs sont constitués par des androgènes, dont la conversion enzymatique en œstrogènes fait intervenir l'aromatase. Bien que cette enzyme soit physiologiquement présente dans de nombreux tissus normaux (tissu adipeux, muscles, foie, cerveau, os, etc), elle est souvent surexprimée dans les tumeurs malignes du sein [101].

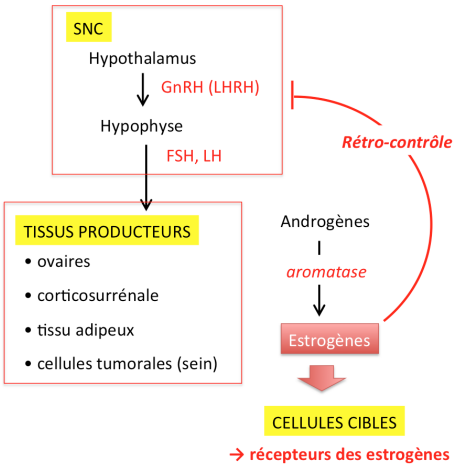


Figure 15 : *Organes et tissus producteurs d'oestrogènes [a]*

Toutefois, selon la source de production des oestrogènes (autrement dit, selon le statut ménopausique de la patiente), l'approche thérapeutique ne sera pas le même.
Le critère fondamental à prendre en compte est la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux : seules les patientes dont la tumeur exprime les récepteurs des estrogènes et/ou ceux de la progestérone sont susceptibles d'être traitées par hormonothérapie.
C'est cet aspect qui sera développé ci-après.

---

[a] *Les figures 15, 17, 18 et 19 sont extraites du cours du Pr. A. NUHRICH, « Hormonothérapie des cancers du sein », EC Cancérologie 4e année de pharmacie, 2014 (Université de Bordeaux).*

2. Récepteurs hormonaux RH

La découverte des récepteurs des oestrogènes (RE) au début des années 1970, puis ceux de la progestérone (RP) quelques années plus tard a été déterminante pour la comprendre la notion d'hormonosensibilité des cancers du sein [104, 105].

Environ 70 à 80 % des tumeurs expriment les récepteurs des oestrogènes (par convention, ces tumeurs sont notées RE+). Près des deux tiers d'entre elles (65 %) expriment également les récepteurs de la progestérone (RP+) [34].

La présence de ces récepteurs et leur niveau d'expression constituent un paramètre primordial pour la prédiction de la réponse à l'égard d'un traitement par hormonothérapie [33, 36].

2.1. Récepteurs des oestrogènes (RE)

Le récepteur des oestrogènes (RE) est un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires dont la fonction, médiée par l'œstradiol, est l'activation de la transcription de gènes impliqués notamment dans la croissance, la différenciation cellulaire et la fonction reproductrice. Ce récepteur existe sous 2 formes nommées REα et REβ. Il s'agit de deux protéines distinctes correspondant à la traduction de deux gènes différents, portés respectivement par les chromosomes 6 et 14. Ces récepteurs peuvent être détectés dans un grand nombre de tissus, avec toutefois des proportions variables. Ainsi, le REα est essentiellement exprimé dans les organes génitaux féminins (ovaire, utérus) ainsi que dans la glande mammaire, alors que le REβ semble avoir une distribution plus large dans l'organisme [35].

Il est admis que la liaison de l'oestradiol sur le REα intervient dans la prolifération des cellules tumorales. En revanche, l'isotype REβ semble posséder une action anti-proliférative. En effet, il y aurait une prédominance de l'expression de REβ dans le tissu mammaire normal, alors que dans le cas d'une tumeur maligne mammaire, c'est le récepteur REα qui prédomine. Le récepteur REβ est considéré comme un modulateur de la prolifération et de l'invasion des cellules cancéreuses [100].

Cependant, l'isotype β du récepteur estrogénique n'est pas systématiquement présent dans les cellules cancéreuses mammaires. Malgré les nombreuses recherches réalisées ces dernières années, la réelle signification du REβ n'est donc pas encore clairement établie. Actuellement, seule la recherche de l'expression du REα est mise en œuvre dans l'exploration biologique des cancers du sein [33].

2.2. Récepteurs de la progestérone RP

Le récepteur de la progestérone (RP) fait également partie de la superfamille des récepteurs nucléaires, liant de façon spécifique la progestérone, hormone stéroïde à fonction principalement progestative. Il existe 2 isoformes principales du récepteur (RPA et RPB, respectivement) issues du même gêne. Ce récepteur est majoritairement exprimé dans les tissus des organes reproducteurs (ovaire, endomètre), mais aussi dans le placenta, la glande mammaire, les glandes surrénales.

La synthèse du récepteur de la progestérone est sous le contrôle des oestrogènes. Son expression est habituellement considérée comme un bon indicateur de la fonctionnalité du récepteur des oestrogènes (RE) [35]. A l'inverse, la négativité de son expression dans les tumeurs RE+ pourrait être un marqueur d'hyperactivité de la voie de signalisation des récepteurs des facteurs de croissance. Toutefois, dans le cas des cancers du sein, la valeur prédictive de l'expression du RP vis-à-vis de la réponse à une thérapeutique anti-hormonale reste à ce jour assez mal définie. Globalement, les résultats cliniques semblent indiquer que les patientes RE+/RP- répondent moins favorablement à un traitement hormonal que celles dont la tumeur est RE+/RP+.

2.3. Analyse des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein

L'analyse des récepteurs hormonaux se fait sur coupes tissulaires fixées par des techniques d'immuno-histochimie (dosage des REα et RP). La présence, dans le tissu tumoral d'au moins un des deux récepteurs est nécessaire pour définir une hormonosensibilité. La présence des deux récepteurs permet de prévoir une bonne réponse à l'égard de l'hormonothérapie. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules tumorales marquées : en France, le seuil de positivité est fixé à 10 %, alors qu'il est de 1 % aux Etats-Unis [32, 50].

Actuellement, le paramètre le plus pertinent pour prédire la réponse à l'hormonothérapie repose sur la présence du REα dans le tissu tumoral mammaire.

Toutefois, parmi les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux, environ 30 % d'entre elles conduisent à des échecs thérapeutiques et sont donc qualifiées d'hormonorésistantes [35]. Des recherches intensives conduites ces dernières années ont mis en évidence certains mécanismes de résistance permettant d'expliquer ce phénomène. Nous évoquerons quelques acquisitions récentes réalisées dans ce domaine, à la fin de cette partie.

2.4. Pronostic

Il est important de savoir que l'expression des récepteurs hormonaux est un marqueur de bon pronostic. En effet, la présence de ces récepteurs caractérise généralement une tumeur de petite taille, sans envahissement ganglionnaire et à prolifération cellulaire lente. La rechute des cancers hormonosensibles est également plus tardive [37, 100].

Cependant, tous les cancers du sein hormonodépendants (RH+) ne présentent pas le même pronostic et peuvent répondre différemment vis-à-vis des traitements. Parmi les différents types de cancers, on sait que les cancers luminaux A ont les plus hauts niveaux d'expression des récepteurs hormonaux (RE++ et RP++), avec des taux de prolifération les plus faibles. Ils ont ainsi un meilleur pronostic et une très bonne réponse aux traitements hormonaux. Les cancers du sein de type luminal B ont des taux de récepteurs hormonaux positifs plus faibles (RE+ et RP+), avec des taux de prolifération plus élevés.

3. Principe de l'hormonothérapie

Il s'agit de la première approche thérapeutique ciblée ayant démontré une efficacité dans le cancer du sein. L'hormonothérapie constitue la pierre angulaire du traitement systémique chez les femmes atteintes de tumeurs positives aux récepteurs hormonaux : elle est indiquée de façon systématique, que ce soit en pré- ou en post-ménopause, dans les traitements à visée curative ou même dans les traitements palliatifs. Dans la plupart des cas, elle complète utilement les autres approches thérapeutiques (chirurgie et radiothérapie) [101].

L'objectif de l'hormonothérapie est de supprimer l'action stimulante, délétère, des oestrogènes sur la multiplication cellulaire. C'est donc un effet cytostatique qui est aura pour conséquence une réduction du risque de rechute locale ou à distance, et également une augmentation de la survie à long terme.

L'hormonothérapie repose sur divers mécanismes résumés *figure 16*. Les approches thérapeutiques sont conditionnées par le statut hormonal de la patiente [7, 103].

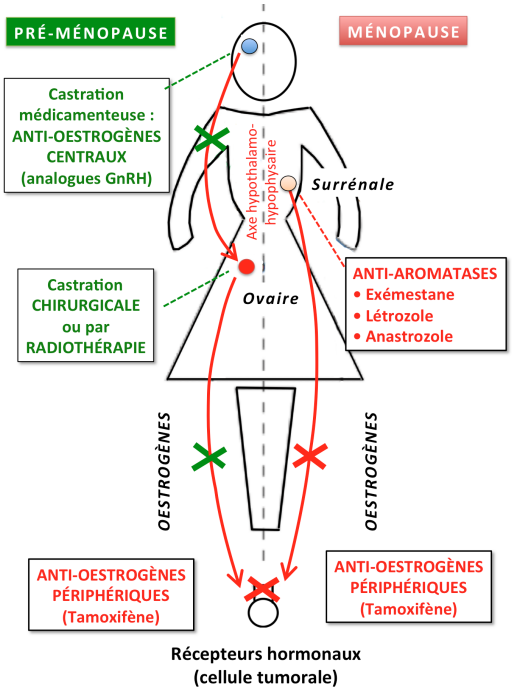


Figure 16 : Cibles de l'hormonothérapie

- Recherche d'un blocage de la production hormonale au niveau central

  Chez la femme non-ménopausée, les oestrogènes sont principalement d'origine gonadique. Une stratégie consiste à utiliser des *anti-oestrogènes agissant au niveau central*, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire pour freiner la production des gonadotrophines (LH et FSH). Les principaux anti-oestrogènes d'action centrale sont les analogues de la gonadoréline, GnRH.

  Remarque : les progestatifs à forte dose peuvent être également considérés comme des anti-estrogènes centraux, du fait de leur action antigonadotrope. Cependant, l'utilisation de progestatifs dans le traitement des tumeurs mammaires fait aujourd'hui l'objet de controverses et cette voie thérapeutique est progressivement abandonnée.

- Recherche d'un blocage de la biosynthèse hormonale au niveau périphérique

  Chez la femme ménopausée, la production des oestrogènes n'est plus d'origine ovarienne mais essentiellement périphérique. La biosynthèse hormonale est gouvernée par l'aromatase qui est l'enzyme clé de la transformation des androgènes surrénaliens en oestrogènes. Une approche thérapeutique consiste à inhiber cette réaction enzymatique (inhibiteurs de l'aromatase).

- Recherche d'une interaction avec les récepteurs hormonaux

  Les récepteurs exprimés à la surface des cellules tumorales peuvent être la cible de divers médicaments modulateurs ou inhibiteurs, regroupés sous le terme *d'anti-oestrogènes périphériques*.
  Cette dernière approche est indépendante du statut hormonal (pré- ou post-ménopausique) de la patiente.

En résumé, le degré de réussite d'une hormonothérapie dans le cadre des cancers du sein dépend de plusieurs paramètres [7] :

- *la présence et le niveau d'expression des récepteurs hormonaux* : des patientes RE+/RP+ vont mieux répondre au traitement que des patientes RE+/RP- . En outre, la réponse au traitement est sensiblement proportionnelle au pourcentage de cellules tumorales exprimant des récepteurs hormonaux ;
- *le grade de différenciation tumorale* : les cancers bien différenciés ont un meilleur taux de réponse hormonale ;
- *la cinétique de croissance tumorale* : les cancers à faible évolutivité tumorale sont plus hormonosensibles ;
- *la localisation des métastases, dans le cas des tumeurs avancées* : les métastases osseuses répondent mieux à l'hormonothérapie que les métastases viscérales.

4. Différentes stratégies thérapeutiques

Nous allons maintenant voir les différentes classes de médicaments à disposition dans le cancer du sein, dans quels cas ils sont indiqués et les effets indésirables qui leur sont associés. Il est important de rappeler tout d'abord que le choix de la famille thérapeutique dépend essentiellement du statut ménopausique de la patiente. Cependant, d'autres éléments peuvent intervenir dans la décision du praticien, ce qui fait de l'hormonothérapie un traitement personnalisé.

4.1. Les analogues de la GnRH

Avant la ménopause, la synthèse des oestrogènes est assurée par les ovaires. Ce processus est sous le contrôle de l'axe gonadotrope : l'hormone gonadotrophine ou gonadolibérine (GnRH, également désignée LHRH) est sécrétée physiologiquement par l'hypothalamus, de manière pulsatile. Sa libération stimule les cellules gonadotropes de l'hypophyse qui sécrètent alors l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Puis ces deux hormones vont à leur tour stimuler les cellules ovariennes afin de sécréter les hormones sexuelles comprenant d'une part les oestrogènes (principalement l'oestradiol) et d'autre part, la progestérone.

Dans le cas du cancer du sein hormonosensible, la première stratégie thérapeutique initialement utilisée pour prévenir la récidive après exérèse mammaire a été l'ablation des ovaires (ou castration chirurgicale) permettant ainsi d'abolir la sécrétion des hormones sexuelles. Décrite en 1896 par Georges Beatson, cette méthode a été largement utilisée pendant des décennies en oncologie, mais est aujourd'hui obsolète en raison de la découverte d'autres voies thérapeutiques.
Une castration non chirurgicale peut néanmoins être réalisée selon deux approches différentes :

- *soit par radiothérapie* : suppression ovarienne progressive et définitive au bout de 3 à 6 mois de délai.
- *soit par traitement médicamenteux* : l'administration d'analogues de la GnRH entraîne un blocage ovarien réversible. Le retour vers le cycle hormonal physiologique est effectif au bout de deux mois environ après l'arrêt du traitement.

Ces différentes méthodes ont une efficacité similaire [38]. Cependant, on privilégie aujourd'hui la méthode médicamenteuse du fait de sa réversibilité, ce qui constitue un avantage majeur pour les patientes non encore ménopausées (*le principal intérêt réside dans le maintien ultérieur de la fertilité*).

4.1.1. Mécanisme d'action des analogues de la GnRH

À l'état physiologique, la sécrétion de GnRH hypothalamique est intermittente et correspond à une décharge hormonale (ou *pulse*), toutes les 90 minutes *(figure 17)*. Cette sécrétion pulsatile est responsable de l'effet gonadotrope : celui-ci correspond à la libération des gonadotrophines (FSH, LH) par l'hypophyse. Les sécrétions hypophysaires, sous la dépendance de la GnRH, sont donc elles-mêmes pulsatiles.

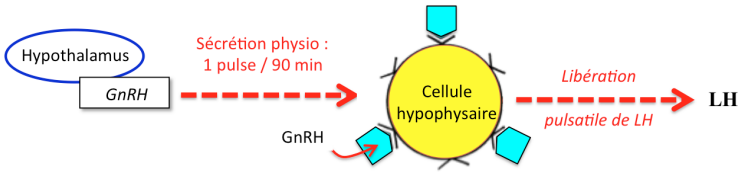


Figure 17 : Effet physiologique de la GnRH sur les sécrétions hypophysaires

Les analogues de la GnRH peuvent être utilisés dans des protocoles d'hyperstimulation de l'axe hypophyso-gonadique *(figure 18).* Les applications thérapeutiques sont toutefois radicalement différentes en fonction du protocole d'administration utilisé :

— une administration *discontinue (a)* conduit à un effet agoniste (ou *gonadotrope*) : cette propriété est utilisée dans le traitement de la stérilité féminine par anovulation.

— une administration continue et à forte dose *(b)* entraîne, en revanche, une saturation des récepteurs hypophysaires, puis leur désensibilisation. Ce mécanisme, à l'origine d'un blocage de la production des gonadotrophines hypophysaires, est mis à profit dans le traitement hormonal du cancer du sein [40]. Administrés en continu, les analogues de GnRH ont un effet *antigonadotrope*, se traduisant par une chute de la sécrétion des oestrogènes et de la progestérone. Ce mode d'action est parfois qualifié de « castration chimique ».

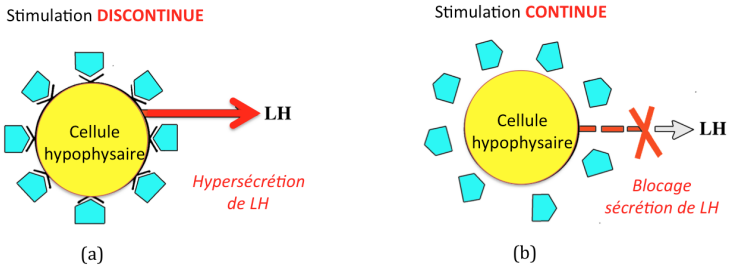


Figure 18 : Hyperstimulation hypophysaire par les analogues de GnRH

Il est nécessaire de faire attention toutefois en début de traitement, car l'administration d'analogues de la GnRH se traduit d'abord par une phase de stimulation transitoire, avec libération massive de FSH et de LH : c'est l'effet « *flare up* » *(figure 19)* à l'origine d'une hyperoestrogénie temporaire.

La phase d'activité antigonadotrope, c'est-à-dire celle correspondant à la saturation des récepteurs hypophysaires, n'apparaît qu'au bout de 2 à 4 semaines. Elle se traduit par la mise au repos de l'activité ovarienne et l'effondrement du taux d'oestrogènes circulants [38].

Il est à noter que les effets observés sont comparables à ceux observés chez une femme ménopausée. L'hypogonadisme persiste pendant toute la durée du traitement. L'intérêt de ce type d'hormonothérapie est de permettre la restauration progressive de la fonction ovarienne après l'arrêt de l'administration.

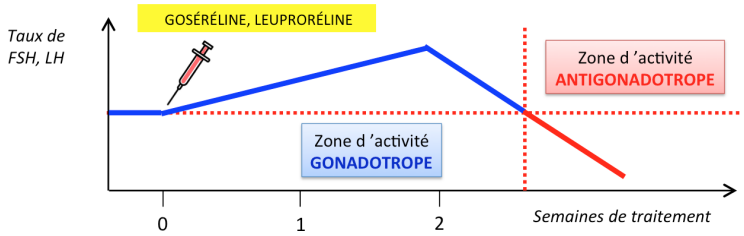


Figure 19 : Effet « flare up » des analogues de la GnRH en début de traitement

4.1.2. Composés utilisés et indications

La GnRH naturelle est un décapeptide inutilisable en thérapeutique du fait de sa très courte demi-vie plasmatique (3 minutes). La fragilité de cette molécule provient de la grande sensibilité à l'hydrolyse de certaines liaisons peptidiques. Des analogues synthétiques plus stables ont été mis au point afin d'améliorer le profil pharmacocinétique.

Il existe actuellement deux analogues de la GnRH disposant d'une AMM en France dans le domaine de la cancérologie : il s'agit de la Goséréline et de la Leuproréline. Ces produits sont indiqués dans le cancer du sein métastatique hormonodépendant de la femme préménopausée, quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire [41].
A l'heure actuelle, leur utilisation en thérapeutique adjuvante est possible mais seulement dans le cadre de protocoles d'évaluations [39].

Suppression ovarienne recommandée	- Demande de la patiente - Forte hormonosensibilité, et/ou pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante
Suppression ovarienne non recommandée	- Refus de la patiente - Profil tumoral RH- et HER2 +++ - Aménorrhée chimio-induite hautement probable (âge >40 ans, hautes doses de chimiothérapie)

Tableau 4 : Conditions de mise en œuvre d'une suppression ovarienne [38]

4.1.3. Modalités d'utilisation

La Goséréline, ZOLADEX® se présente sous la forme d'un implant sous-cutané dosé à 3,6 mg, placé au niveau de la paroi abdominale antérieure [41].
La Leuproréline, ENANTONE® est une forme injectable à libération prolongée dosée à 3,75 mg. L'injection est réalisée par voie sous-cutanée ou intramusculaire [42].
L'administration de ces médicaments à longue durée d'action nécessite un renouvellement toutes les 4 semaines. Le traitement par les analogues de la GnRH dure en moyenne 2 à 3 ans ; cependant la durée optimale de traitement n'est pas strictement définie. Elle pourrait éventuellement être prolongée au-delà, chez les patientes présentant un taux élevé de récepteurs hormonaux. Actuellement, il n'existe pas de véritable consensus dans ce domaine.

4.1.4. Effets indésirables et contre-indications

- Effets indésirables

La suppression ovarienne entraîne, de manière générale, des symptômes similaires à ceux de la ménopause. Ils sont observés chez plus de 50 % des patientes, et comprennent notamment [38, 42] :

- des troubles vasomoteurs : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes ;
- des troubles gynécologiques : atrophie et sécheresse vaginales, altération de la libido, aménorrhée (chez plus de 60 % des patientes) ;
- des troubles généraux : prise de poids, céphalées, fatigabilité, troubles de l'humeur ;
- Un risque ostéoporotique augmenté, à long terme.

Ces effets indésirables seront plus ou moins marqués selon la molécule utilisée ; mais il faut rappeler qu'ils sont habituellement tous réversibles à l'arrêt de la prise du traitement, ce qui permet de les rendre généralement acceptables auprès des patientes.
Toutefois, en cas d'administration prolongée, il est recommandé de surveiller la masse osseuse afin de mieux prendre en compte le risque d'ostéoporose.

- Contre-indications et interactions médicamenteuses

Il n'existe pas de contre-indications particulières, à l'exception d'une hypersensibilité au produit. Concernant les interactions médicamenteuses avec les analogues de la GnRH, aucune n'a pour l'instant été documentée [41].

4.2. Progestatifs antitumoraux

4.2.1. Structure des molécules

Les progestatifs disposant d'une AMM dans le traitement du cancer du sein sont respectivement l'acétate de médroxyprogestérone et de l'acétate de mégestrol. Ces deux composés dérivent de la 17α-hydroxyprogestérone et sont structuralement très proches.

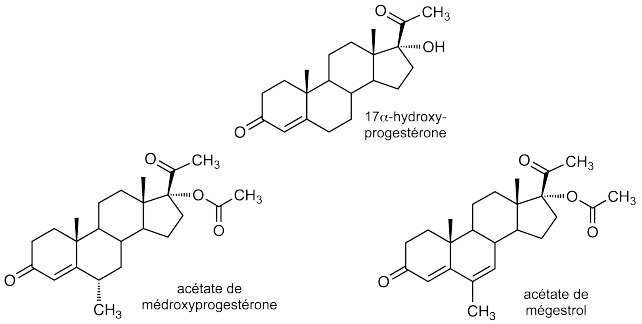


Figure 20 : Structures comparées de la progestérone et des progestatifs

4.2.2. Mécanisme d'action

L'administration de progestatifs à forte dose est théoriquement intéressante dans le traitement du carcinome mammaire en raison de diverses propriétés inhérentes à ces composés [43] :

— les progestatifs bloquent la transcription du gène synthétisant la protéine du récepteur de l'oestradiol.

— À forte dose, les progestatifs possèdent des effets antigonadotropes résultant d'un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

— Les progestatifs sont également susceptibles d'interagir avec certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse ou le métabolisme des oestrogènes (*figure 21*).

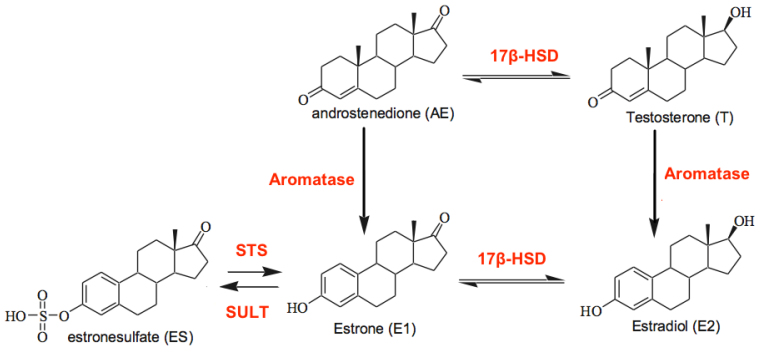


Figure 21 : Enzymes intervenant dans la biosynthèse des oestrogènes [111]

Légende : 17β-HSD = 17β-Hydroxystéroïde Déshydrogénase
STS = Stéroïde Sulfatase ; SULT = Sulfo-Transférase

Il existe des variations qualitatives de certaines activités enzymatiques au niveau tumoral, par rapport aux cellules normales :

- *Cas de la STS*

Cette enzyme intervient dans l'hydrolyse des oestrogènes sulfoconjugués (inactifs). Une surexpression de STS dans les cellules tumorales est donc responsable de la libération de la forme non conjuguée, biologiquement active.

- *Cas de la 17β-HSD*

Dans les cellules saines, cette enzyme catalyse la transformation de l'oestradiol en estrone. En revanche, dans les cellules tumorales, c'est la réaction inverse qui est favorisée, ce qui conduit à une production accrue d'oestradiol dans le tissu cancéreux.

À forte dose, les progestatifs possèdent des effets inhibiteurs sur ces deux activités enzymatiques.

Globalement, les progestatifs de synthèse sont caractérisés par des actions anti-oestrogéniques : ils s'opposent aux effets délétères des estrogènes endogènes sur la prolifération cellulaire.

4.2.3. Indications et modalités d'emploi

L'acétate de médroxyprogestérone (Dépo-prodasone®) se présente sous la forme d'une suspension injectable ; l'administration se fait par voie intramusculaire profonde [46].

L'acétate de mégestrol (Mégace®) est utilisé par voie orale (comprimés dosés à 160 mg). La posologie est de 160 mg par jour, en une prise unique. L'administration se fait indifféremment au cours ou en dehors d'un repas, mais toujours à la même heure, avec un grand verre d'eau [44].

Ces produits sont indiqués dans le traitement palliatif des carcinomes mammaires à un stade avancé [45].
Il est à noter que les progestatifs à haute dose sont parfois utilisés comme orexigènes, chez des patientes atteintes d'un cancer métastasé et souffrant souvent d'une perte de poids conséquente [103].

4.2.4. Effets indésirables et contre-indications

- Effets indésirables

Les progestatifs présentent plusieurs types d'effets indésirables, dont les principaux sont résumés ci-après [43, 44, 46] :

- *Troubles gynécologiques* : aménorrhée ou saignements intermittents, tensions mammaires ;
- *Troubles métaboliques* : prise de poids par augmentation de l'appétit, hyperglycémie, rétention hydrique ;
- *Troubles digestifs* : nausées, vomissements ;
- *Accidents thrombo-emboliques* : aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ou d'une hypertension artérielle.

- Contre-indications

Les progestatifs sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à ces produits ainsi que chez les sujets présentant des troubles thrombo-emboliques préexistants (thrombose, phlébite, embolie pulmonaire, AVC). Une insuffisance hépatique sévère ou une porphyrie sont également des cas de contre-indications [46].

- Interactions médicamenteuses, précautions d'utilisation

Concernant cette famille thérapeutique, il faut être notamment vigilant aux problèmes liés aux inducteurs enzymatiques (millepertuis, anticonvulsivants, antirétroviraux, etc) qui sont alors contre-indiqués. En effet, ces derniers diminuent l'efficacité de l'agent antinéoplasique [46].
Des précautions particulières concernent les patientes diabétiques. Les progestatifs macrodosés possédant un effet diabétogène, une surveillance régulière de l'équilibre glycémique doit être assurée [43].

En dépit d'un profil pharmacologique *a priori* très favorable, l'intérêt des progestatifs dans le traitement du carcinome mammaire est fortement remis en question, notamment chez la femme ménopausée. En effet, certaines études suspectent un risque accru de développement d'un cancer secondaire, éventuellement associé à ce type de traitement [109, 110].

Depuis 2011, la spécialité Farlutal® (acétate de médroxyprogestérone : voie orale ou injectable), a fait l'objet d'un déremboursement en raison d'un service médical rendu jugé insuffisant dans l'indication du carcinome mammaire. La commercialisation de ce médicament est aujourd'hui arrêtée.

À la suite d'un rapport publié en 2013, la commission de la transparence de la HAS a estimé que les autres classes médicamenteuses disponibles (anti-aromatases, anti-oestrogènes) devaient être préférées dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique hormonodépendant.
Cette famille thérapeutique se situe donc en dernière ligne, en cas d'échec des autres thérapies endocrines [41, 45].

4.3. Modulateurs et antagonistes des récepteurs oestrogéniques

4.3.1. Classification

Cette famille regroupe diverses molécules de synthèse agissant par compétition avec l'oestradiol naturel lors de la fixation sur les récepteurs hormonaux principalement au niveau périphérique.
Deux mécanismes d'action ont été décrits pour ces anti-oestrogènes (*figure 22*).

- Modulation sélective du récepteur des oestrogènes

Cette modalité correspond aux SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*)
Ces molécules, de structure non stéroïdienne, sont capables de se lier au récepteur oestrogénique et permettent sa dimérisation. Les SERM induisent des changements de conformation du récepteur, mais ces modifications diffèrent de celles provoquées par les oestrogènes.
Ces composés exercent des effets antagonistes ou agonistes partiels selon le tissu

cible [43, 115] : ils ont une action anti-oestrogénique au niveau du tissu mammaire, mais une action oestrogénique partielle au niveau notamment de l'os et de l'endomètre. La modulation des effets est propre à chaque type de cellule, et résulte de la présence des différents types de récepteurs (RE α et/ou REβ) et de co-régulateurs actifs dans ces cellules [48, 49, 112].

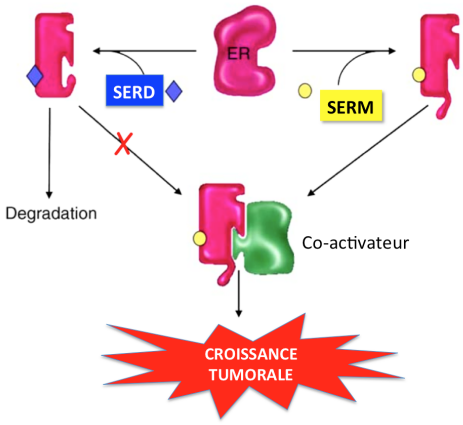


Figure 22 : Interactions schématiques des anti-estrogènes (SERM et SERD) avec le récepteur oestrogénique (d'après [113])

Les SERM utilisés en cancérologie correspondent au Tamoxifène et au Torémifène.

- Dégradation sélective du récepteur aux oestrogènes par les SERD (*Selective Estrogen Receptor Down-regulator):*

Cette famille ne possède aujourd'hui qu'un seul représentant, constitué par le Fulvestrant. Cette molécule a la particularité de se lier au récepteur oestrogénique et d'empêcher sa dimérisation : la conséquence est la dégradation du récepteur [114].
Ce composé est considéré comme un antagoniste pur du récepteur oestrogénique ; son activité est indépendante du tissu cible [48, 98].

4.3.2. Structure

- ***Classe des SERM***

Ce sont des composés non stéroïdiens appartenant à la famille des *trans*-stilbènes *(figure 23)*. Leur structure, inspirée du diéthylstilbestrol (DES), correspond à l'introduction d'un noyau aromatique supplémentaire sur la double liaison centrale (les SERM sont habituellement considérés comme des dérivés de structure triphényl-éthylénique).

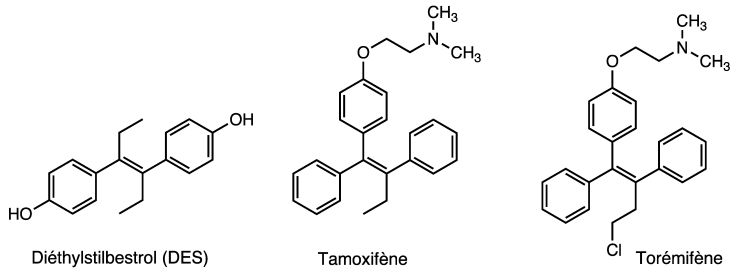


Figure 23 : Structures comparées du diéthylstibestrol (DES) et des SERM utilisés en hormonothérapie

- ***Classe des SERD***

Contrairement à la précédente classe, les SERD sont des molécules de structure stéroïdienne, proche de celle de l'oestradiol. Actuellement, il n'existe qu'un seul représentant dans cette famille, constitué par le Fulvestrant (*figure 24*).

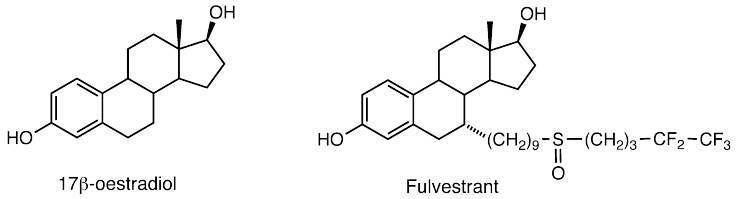


Figure 24 : Structures comparées de l'oestradiol et du Fulvestrant

Il s'agit d'un dérivé synthétique de l'oestradiol caractérisé par l'introduction d'une longue chaîne latérale hydrophobe sur le squelette stéroïdien, conférant à cette molécule des propriétés anti-estrogènes.

4.3.3. <u>Présentations et indications</u>

• Le Tamoxifène, NOLVADEX® se présente sous la forme de comprimés par voie orale dosés à 10 ou 20 mg. La posologie est de 20 à 40 mg par jour selon l'indication (40 mg dans les formes évoluées), à raison d'une ou deux prises. L'administration se fait indifféremment au cours ou en dehors d'un repas, mais toujours à la même heure, avec un grand verre d'eau [47].

• Le Torémifène, FARESTON® se présente sous la forme de comprimés par voie orale dosés à 60 mg. La posologie est de 60 mg par jour, en une prise unique. L'administration se fait indifféremment au cours ou en dehors d'un repas, mais toujours à la même heure, avec un grand verre d'eau [90].

Ces deux médicaments ont obtenu une AMM dans le cancer du sein [47, 90] :

- le Tamoxifène constitue la molécule de référence : ce produit est indiqué en traitement adjuvant en prévention des récidives, ou dans les formes évoluées de tumeurs mammaires hormonosensibles avec progression locale et/ou métastatique.
- le Torémifène est indiqué dans le traitement hormonal de 1ère intention du cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée. Son efficacité et son profil de toxicité sont comparables au Tamoxifène.

• Le Fulvestrant, FASLODEX® se présente sous la forme d'une solution injectable dosée à 250 mg/5 ml. La posologie correspond à deux injections consécutives de 5 ml, par voie intramusculaire lente dans le muscle fessier (1-2 minutes par injection), une dans chaque fesse. Les injections se font une fois par mois, soit une dose mensuelle de 500 mg [32, 98].

Ce composé est indiqué en cas de récidive ou de progression du cancer du sein localement avancé ou métastasé, chez des femmes ménopausées ayant échappé à une première ligne de traitement par un anti-œstrogène de type SERM [98].

L'efficacité des anti-oestrogènes n'est pas modifiée par l'âge de la patiente, son statut ménopausique, l'envahissement ganglionnaire, ou encore l'administration d'une chimiothérapie. Néanmoins, le bénéfice thérapeutique reste toujours en relation avec le niveau d'expression des récepteurs hormonaux [7, 47].

4.3.4. Effets indésirables et contre-indications

- Effets indésirables

Les anti-oestrogènes sont responsables de deux types de troubles fréquents [9, 43, 49, 50] :

- Troubles vasomoteurs : bouffées de chaleur, hypersudation ;
- Troubles gynécologiques : saignements, leucorrhées ou sécheresse vaginale, prurit vulvaire, polypes ou kystes utérins, cycles irréguliers ;

D'autres effets indésirables peuvent être également observés :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements
- Troubles généraux : fatigue, vertiges, céphalées, dépression, troubles visuels
- Troubles thrombo-emboliques : majoration de l'incidence de la thrombose veineuse profonde (avec éventuellement embolie pulmonaire, dans les cas les plus graves), accident vasculaire cérébral.
- Troubles hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) et de la bilirubine

Concernant le Fulvestrant, il faut surveiller toute survenue d'une réaction au point d'injection lors de l'administration [98].

En raison de leurs effets oestrogéniques sur l'endomètre, les SERM augmentent le risque d'incidence du cancer de l'endomètre. Un examen gynécologique est nécessaire avant de

débuter tout traitement, et un suivi régulier annuel par échographie endovaginale est ensuite préconisé [47].

Cependant, les effets oestrogéniques des SERM possèdent certains avantages [7, 50] :

• ces composés ont un impact positif sur le profil lipidique (diminution des taux de cholestérol total et LDL cholestérol)
• les SERM ont aussi un effet bénéfique au niveau osseux (préservation du capital osseux et donc diminution de l'ostéopénie consécutive à la ménopause).

- Contre-indications

Les anti-oestrogènes sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit, de troubles hépatiques sévères (porphyrie, insuffisance hépatique), de grossesse et d'allaitement. Une contraception efficace non oestrogénique est indispensable car le Tamoxifène est aussi un inducteur d'ovulation ; cette molécule possède par ailleurs des effets tératogènes [47].
Le Torémifène possède les mêmes contre-indications, auxquelles on peut ajouter l'insuffisance hépatique sévère et les troubles cardiaques (arythmie, insuffisance cardiaque gauche, bradycardie, hypokaliémie…) [90].

- Interactions médicamenteuses

Le Tamoxifène est métabolisé par le CYP2D6 pour donner naissance au 4-hydroxytamoxifène, qui constitue le métabolite actif. Il y a donc un risque d'interactions médicamenteuses avec tous les inhibiteurs de ce cytochrome (Fluoxétine, Paroxétine, Quinidine, Cinacelcet, Bupropion…), ce qui entraînerait une perte d'efficacité du métabolite actif de l'anticancéreux. Leur association au Tamoxifène est donc déconseillée.
Lors de la prise concomitante d'anticoagulants oraux, il faut également être prudent car on constate une augmentation du risque hémorragique. Une surveillance accrue de l'INR *(International Normalized Ratio)* est nécessaire [47, 49].

Concernant le Torémifène, un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu. Il faut donc éviter d'associer ce produit à des médicaments ayant le même effet indésirable, c'est-à-dire les antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques, certains agents antimicrobiens (moxifloxacine, érythromycine) et certains antihistaminiques (mizolastine)
En raison d'un allongement du temps de saignement, il faut également éviter l'utilisation concomitante d'anticoagulants [90].

4.4. Inhibiteurs de l'aromatase

Cette famille thérapeutique, découverte dans les années 90, est la plus récemment introduite dans le domaine de l'hormonothérapie.

4.4.1. Structure et mécanisme d'action

Comme précédemment évoqué page 47, la production des oestrogènes après la ménopause n'est plus d'origine ovarienne, mais se fait au niveau périphérique à partir des androgènes surrénaliens.

L'enzyme assurant cette biosynthèse est l'aromatase : elle permet notamment de convertir la testostérone en oestradiol, et l'androstènedione en oestrone.
L'aromatase, codée par le gène CYP19 situé sur le chromosome 15, appartient à la superfamille des cytochromes P450. Elle est exprimée dans de nombreux tissus, notamment le tissu adipeux, mais aussi dans le tissu tumoral mammaire [43, 48, 49].

Les inhibiteurs de l'aromatase bloquent la synthèse hormonale dépendant de cette enzyme. L'utilisation de ces médicaments dans le but de supprimer la production locale d'estrogènes par le tissu tumoral n'a d'intérêt que chez la femme ménopausée. En effet, chez la femme non ménopausée, pour laquelle il existe une très forte imprégnation oestrogénique physiologique d'origine ovarienne, l'efficacité antitumorale des inhibiteurs de l'aromatase reste très limitée.

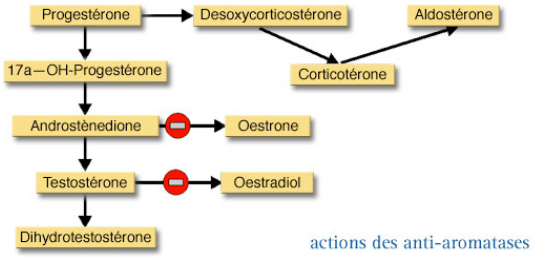


Figure 25 : Cibles biochimiques des inhibiteurs de l'aromatase [128]

Les inhibiteurs de l'aromatase sont répartis en deux classes, se différenciant à la fois par leur structure chimique et leur mode d'action [48, 49].

- <u>Les inhibiteurs stéroïdiens, ou type I :</u>

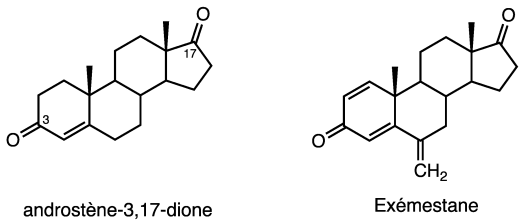


Figure 26 : Structure des ligands de l'aromatase
(androstène-3,17-dione : substrat naturel : Exémestane : inhibiteur de type I)

Ce sont des analogues structuraux de l'androstène-dione qui entrent en compétition avec le substrat endogène. Ces inhibiteurs dits « suicides » se lient de manière covalente et irréversible au niveau du site enzymatique (*figure 27*). C'est notamment le cas de l'Exémestane.

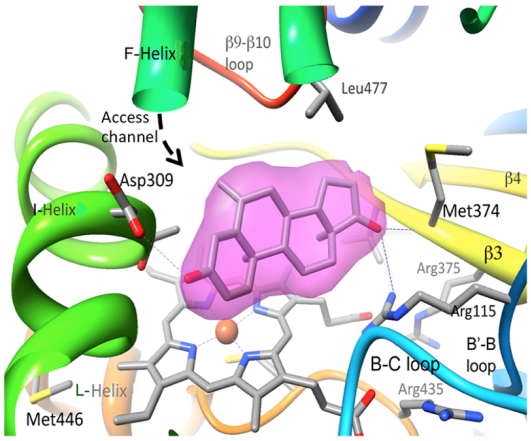


Figure 27 : Représentation de l'Exémestane dans le site actif de l'aromatase (d'après [116])

- <u>Les inhibiteurs non stéroïdiens, ou type II :</u>

Ce sont des composés non stéroïdiens caractérisés par la présence d'un noyau triazolé. Ils sont représentés essentiellement par l'Anastrozole et le Létrozole *(figure 28).*

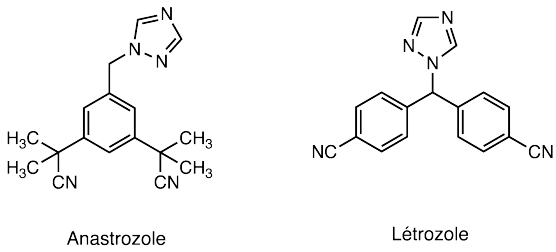


Figure 28 : Structure des inhibiteurs de type II de l'aromatase

Ces composés se lient de manière réversible et temporaire à la réductase du cytochrome P450, qui constitue le co-enzyme du complexe enzymatique ayant l'activité aromatase *(figure 29).*

L'efficacité de cette famille est indépendante de l'âge de la patiente, de l'envahissement ganglionnaire, du grade de la maladie et du niveau d'expression des récepteurs hormonaux [7].

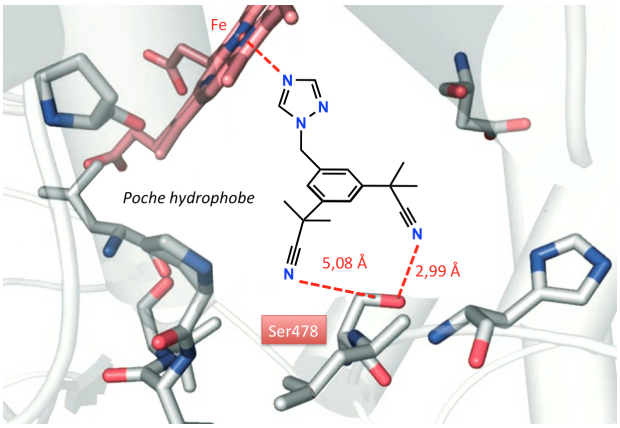


Figure 29 : Représentation de l'Anastrozole dans le site actif de l'aromatase (d'après [117])

4.4.2. Indications thérapeutiques

La commercialisation des inhibiteurs de l'aromatase de 1ère et 2ème génération a été aujourd'hui abandonné au profit des molécules de 3ème génération, beaucoup plus spécifiques et dont la puissance d'action est largement supérieure [101].

- L'Exémestane est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible et invasif à un stade, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par Tamoxifène ou en cas d'échec à ce dernier.

- L'Anastrozole est indiqué dans le traitement cancer du sein hormonosensible de la femme ménopausée soit en situation adjuvante, soit à un stade avancé directement ou après un traitement initial de 2-3 ans par tamoxifène.

- Le Létrozole est quant à lui indiqué dans le traitement cancer du sein hormonosensible de la femme ménopausée soit en situation adjuvante, soit à un stade avancé directement ou après un traitement initial de 5 ans par tamoxifène. Il est par ailleurs indiqué en cas de tumeur à un stade avancé tant en 1ère intention, qu'après rechute ou progression de la maladie après traitement par anti-oestrogènes.

4.4.3. Présentations et modalités d'utilisation

L'Exémestane, AROMASINE® se présente sous la forme de comprimés par voie orale dosé à 25 mg. La posologie est de 25 mg par jour, en une prise unique. L'administration se fait de préférence après un repas, toujours à la même heure, avec un grand verre d'eau.

L'Anastrozole, ARIMIDEX® se présente sous la forme de comprimés par voie orale dosé à 1 mg. La posologie est de 1 mg par jour, en une prise unique. L'administration se fait indifféremment au cours ou en dehors d'un repas, mais toujours à la même heure, avec un grand verre d'eau.

Le Létrozole, FEMARA® se présente sous la forme de comprimés par voie orale dosé à 2,5 mg. La posologie est de 2,5 mg par jour, en une prise unique. L'administration se fait indifféremment au cours ou en dehors d'un repas, mais toujours à la même heure, avec un grand verre d'eau.

4.4.4. Effets indésirables

- Effets indésirables

En plus de leur efficacité, les inhibiteurs de troisième génération sont mieux tolérés que les précédents. Toutefois, cette famille thérapeutique est caractérisée par un effet indésirable constitué par des troubles musculo-squelettiques. Ces troubles sont surtout représentés par des arthralgies, mais aussi des myalgies, et exposent également à un risque accru d'ostéoporose et de fracture. De ce fait, il est recommandé de surveiller annuellement la perte de minéralisation osseuse par ostéodensitométrie [10, 50].
D'autres effets secondaires peuvent être rencontrés lors de la prise d'inhibiteurs de l'aromatase :

- Troubles généraux : céphalées, alopécie
- Troubles vasomoteurs : bouffées de chaleur, transpiration
- Troubles gynécologiques : sécheresse vaginale, dyspareunie, diminution de la libido
- Troubles métaboliques (hypercholestérolémie) et thrombo-emboliques
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, constipation

- Contre-indications

Les inhibiteurs de l'aromatase sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit, de grossesse et d'allaitement, ainsi que chez les femmes pré-ménopausées. Quant au statut ménopausique de la patiente, il doit être systématiquement confirmé biologiquement (taux LH, FSH et/ou oestradiol) en cas de doute avant d'initier tout traitement.

- Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'aromatase avec un anti-œstrogène ou avec un médicament contenant des estrogènes doit être évitée car susceptible de diminuer voire annuler l'effet pharmacologique.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont considérés aujourd'hui en France comme le traitement standard de 1ère intention des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du cancer du sein naïf de tout traitement endocrinien, ou bien d'un cancer du sein traité

antérieurement par tamoxifène. Cependant, le recours à un anti-œstrogène chez la femme ménopausée peut s'avérer être une alternative dans le cas où les effets secondaires musculo-squelettiques des inhibiteurs de l'aromatase seraient mal tolérés par la patiente, et qu'il n'existe pas de contre-indications au tamoxifène.
En terme d'efficacité, les différents inhibiteurs de l'aromatase sont considérés comme équivalents : c'est alors au praticien que revient le choix du produit utilisé. En cas d'intolérance à l'un des composés, il convient alors de changer de molécule, ou bien revenir/passer au tamoxifène [7, 32, 36].

4.5. Stratégies thérapeutiques actuelles en France

Globalement, les diverses approches appartenant au domaine de l'hormonothérapie sont considérées comme équivalentes, en terme d'efficacité.
Toutefois, deux paramètres sont déterminants dans le choix du traitement et dépendent de la patiente elle-même : il s'agit respectivement du statut ménopausique de la patiente, et d'autre part du degré de tolérance accepté par celle-ci.

- Importance du statut ménopausique

Trois situations doivent être distinguées :

— *Cas de la femme non ménopausée*

Le Tamoxifène administré pendant 5 ans constitue le traitement de référence, éventuellement associé à une suppression ovarienne par des analogues de la GnRH. Cependant, les études ne permettent pas encore de préciser exactement pour quelles patientes cette association est intéressante [7, 38, 50].

— *Cas de la femme ménopausée*

Les inhibiteurs de l'aromatase ont fait preuve de supériorité par rapport au Tamoxifène, avec de meilleures réponses tumorales et plus longues. Ainsi, sauf contre-indications liées au terrain ou à la tolérance, les inhibiteurs de l'aromatase sont prescrits en première ligne chez la femme ménopausée pour une durée totale de 5 ans.
Le Tamoxifène n'est administré qu'en deuxième intention [49].

— *Cas de la femme en péri-ménopause*

Il est parfois possible de proposer une séquence de Tamoxifène pendant 2 à 3 ans, relayée par la prise d'un inhibiteur de l'aromatase, pour une durée totale de 5 ans. Dans ce cas là, il faut cependant être certain du statut ménopausique de la patiente : pour rappel, 2 ans d'aménorrhée sont nécessaires pour pouvoir affirmer la ménopause . En cas de doute, une analyse biologique des taux de LH, FSH ou d'oestradiol s'avère nécessaire [10, 50, 102].

TYPES D'HORMONOTHERAPIE UTILISES CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE ET NON MENOPAUSEE, DANS LE CANCER DU SEIN NON METASTATIQUE		
Type d'hormonothérapie	**Femme non ménopausée**	**Femme ménopausée**
Anti-oestrogènes	**Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans**	- Pendant 2 à 3 ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase, pour un total de 5 ans de thérapie hormonale - OU pendant 5 ans
Inhibiteurs de l'aromatase		- **Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans** - OU pendant 2 ans, suivi par un traitement par tamoxifène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale)
Analogues de la GnRH	Envisageable au cas par cas pour une durée de 3 à 5 ans	

Tableau 5 : indications des différentes hormonothérapies (d'après [23])

- Niveau de tolérance à l'égard du traitement hormonal

Le délai de réponse obtenu avec un traitement hormonal est en général plus long que celui obtenu avec une chimiothérapie (médiane de 12 à 24 mois). Aussi, les taux de réponse à une hormonothérapie de 2eme ligne, suite à un échec d'un traitement de 1ère ligne, sont faibles.

La durée de traitement actuellement validée concernant l'hormonothérapie est de 5 ans, le rapport bénéfice/risque semblant s'inverser au delà. Toutefois, les cancers hormonosensibles ont en général un risque de rechute plus tardif que les cancers n'exprimant pas de récepteurs hormonaux. Or, la majorité des récidives se fait après 5 ans, ce qui peut correspondre avec l'arrêt de l'hormonothérapie. D'après l'étude ATLAS, le futur standard pourrait être le passage à 10 ans d'hormonothérapie adjuvante pour les patientes avec un risque élevé de rechute tardive (cancer avec atteinte ganglionnaire), mais cela reste encore à confirmer par d'autres études, en reconsidérant avec plus de précision la balance bénéfice/risque de chacun des traitements [36].

La tolérance de l'hormonothérapie est généralement bonne ; toutefois, il est constaté un taux d'interruption de 7 à 10 % par an, et il faut savoir que seulement une patiente sur deux sera observante jusqu'à la fin des cinq années de traitement, qu'il s'agisse du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase [50].

5. Domaines d'application et limites de l'hormonothérapie

5.1. Place de l'hormonothérapie parmi les autres traitements

Les applications de l'hormonothérapie correspondent à des contextes très différents, résumés ci-après.

- En traitement adjuvant :

En cas de positivité des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie est systématiquement proposée ; selon le terrain de la patiente et son statut ménopausique, on décide alors d'utiliser plutôt telle famille thérapeutique.
Dans le cas d'un traitement adjuvant, il semble établi que l'hormonothérapie doit être poursuivie sur une durée continue totale de 5 ans.
D'un point de vue chronologique, dans la prise en charge d'un cancer du sein, il est important de savoir que l'hormonothérapie intervient après la chirurgie, mais également après la radiothérapie et la chimiothérapie, si elle est indiquée.

- En traitement néoadjuvant :

L'hormonothérapie peut également être administrée en pré-opératoire, lorsque la tumeur est trop volumineuse (> 3 cm), en évitant ainsi une mastectomie d'emblée et en améliorant les résultats esthétiques. Cependant, pour être privilégiée par rapport à une chimiothérapie, deux conditions sont à remplir : la tumeur doit être très hormonosensible (calcul du pourcentage de cellules exprimant les récepteurs hormonaux) ET faiblement mitotique (mesure de l'index de prolifération mitotique Ki-67). Dans ce cas, l'efficacité d'une chimiothérapie serait alors moindre [50].
Il est également établi que la réponse à une chimiothérapie est moins marquée pour les cancers RE positifs par rapport aux cancers RE négatifs.
Le choix des molécules et les modalités de traitement seront identiques au traitement adjuvant. Le traitement sera ici poursuivi tant qu'il permet une réduction de la tumeur (généralement 4 à 6 mois d'hormonothérapie néoadjuvante sont nécessaires) [50].

- En traitement palliatif :

Le cancer métastatique du sein reste un problème majeur malgré les avancées au niveau de la thérapie adjuvante, et les femmes ayant un cancer hormonosensible restent à long terme à risque de récurrence.
En situation métastatique, l'objectif des traitements étant l'amélioration de la survie avec le maintien d'une qualité de vie adéquate, il faut alors privilégier les traitements les plus efficaces et les moins toxiques comme l'hormonothérapie qui, chez les patientes RH+, peut parfois être préférée à la chimiothérapie.
Si la patiente est plutôt âgée et présente un cancer métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs, l'hormonothérapie pourra être indiquée en première intention, à condition seulement que la l'extension de la maladie soit uniquement osseuse ou alors pauci-viscérale. La durée médiane de réaction à ce type de traitement est généralement plus longue que pour la chimiothérapie ; ce qui sous-entend alors que si la tumeur est d'évolution rapide, cela nécessite une réponse tumorale plus agressive, donc par une chimiothérapie première. L'hormonothérapie sera alors dans ce cas là utilisée en relais des molécules cytotoxiques [7, 50].

Le choix des molécules et les modalités de traitement sont identiques au traitement adjuvant. Le traitement sera ici poursuivi tant qu'il permet de stabiliser l'évolution tumorale (généralement 12 mois).

5.2. Résistances à l 'hormonothérapie

Les diverses familles thérapeutiques précédemment décrites et appartenant au domaine de l'hormonothérapie sont caractérisées par des mécanismes d'action très différents. Ceci permet de comprendre l'absence de résistance *croisée* entre ces familles de molécules. Par contre, certains échecs thérapeutiques ont montré la possibilité de résistances *ponctuelles* au traitement. Celles-ci peuvent être *de novo* ou acquises.

Facteurs impliqués

Parmi les facteurs permettant de suspecter une résistance, il convient de citer [35, 102]:

- Une négativité du récepteur de la progestérone
  Ce paramètre semble être un marqueur d'hyperactivité de la voie de signalisation des récepteurs des facteurs de croissance (et non un marqueur de non-fonctionnalité des récepteurs aux oestrogènes) ;
- L'existence d'une mutation ou d'une altération de la signalisation du REα.
  Cette éventualité conduit à la synthèse d'un récepteur non fonctionnel, expliquant ainsi la résistance de la tumeur à l'hormonothérapie.
- Une surexpression de HER2 est également déterminante dans les échecs observés avec l'hormonothérapie.

Signalisation intracellulaire et mécanismes des résistances

Des dysfonctionnements de diverses voies de transduction ont été identifiés dans de nombreux cancers. Ce sont souvent les conséquences de mutations affectant certaines protéines kinases cellulaires. Activées en cascade, ces kinases jouent un rôle majeur dans de multiples fonctions cellulaires (métabolisme, croissance, prolifération, survie cellulaire, etc.), par le biais des réactions de phosphorylation qu'elles catalysent. L'activation de ces voies peut être également responsable de certaines résistances vis-à-vis des traitements antioestrogènes [106-108].

La *figure 30* illustre de façon simplifiée les interactions existant entre les voies de signalisation ainsi que les mécanismes permettant de comprendre les résistances thérapeutiques observées dans certaines tumeurs malignes du sein.

Une explication globale réside dans la capacité de phosphorylation directe du récepteur oestrogénique au niveau nucléaire, sous l'influence de diverses protéines-kinases cellulaires. La phosphorylation du RE a pour conséquence une activation de la transcription des gènes gouvernés par ce récepteur. En d'autres termes, cela revient à déclencher une réponse oestrogénique même en l'absence du ligand naturel, c'est-à-dire l'oestradiol.

• *Voie de la phosphatidylinositol-3 kinase* (PI3K/AKT/mTOR)

L'hyperactivation de la voie PI3K/Akt/mTOR voie a été démontrée dans la croissance de tumeurs mammaires RE+ ainsi que dans de nombreuses résistances aux traitements

hormonaux. Les principaux mécanismes d'activation de cette voie mettent en jeu le plus souvent la fixation de facteurs de croissance exogènes (IGF-1, HER2, etc) sur leurs récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. De multiples interactions entre les diverses voies de signalisation ont été démontrées [123].

Un autre processus d'activation peut être lié à un défaut de protéines régulatrices intracellulaires. Ainsi, 29 à 44 % de cancers du sein RE+ sont associés à un déficit (ou une perte fonctionnelle) concernant la protéine PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) qui constitue le principal régulateur de la PI3K [119].

• *Voie des MAP kinases*

La cascade des MAP kinases, également appelée voie ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinases*) constitue l'une des principales voies impliquées dans la prolifération cellulaire. Associée aux récepteurs de la famille de l'EGFR, cette voie conduit à la phosphorylation de facteurs de transcription (MAP : *Mitogen Activated Proteins*) intervenant dans la réplication de l'ADN.

L'hyperactivation de la voie des MAP Kinases peut également conduire à une phosphorylation du récepteur oestrogénique. De même que dans le cas de la voie PI3K/AKT/mTOR, cela correspond à activer le RE indépendamment de son ligand physiologique, ce qui se traduit par une stimulation de l'activité transcriptionnelle.

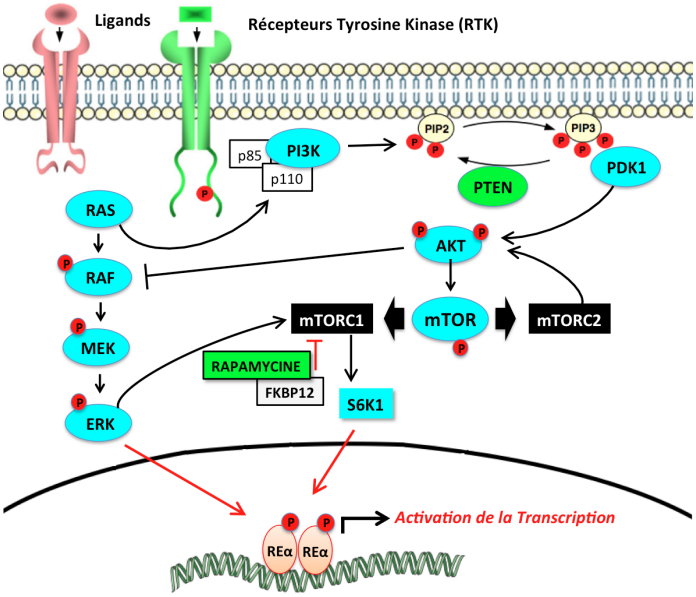


Figure 30 : Mécanismes de résistance dans l'hormonothérapie des cancers du sein RE+: implication des voies de signalisation (d'après [120])

La protéine PI3K est constituée d'une sous-unité catalytique (p110) et d'une sous-unité régulatrice (p85). L'activation de PI3K peut résulter :

— soit d'un mécanisme d'origine extracellulaire, mettant en œuvre des ligands spécifiques (facteurs de croissance) se fixant sur des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) et conduisant à la phosphorylation de la sous-unité p85.

— soit d'un mécanisme d'origine intracellulaire, par l'intermédiaire de la protéine RAS, qui interagit avec la sous-unité p110.

La PI3K intervient dans la phosphorylation du phospholipide membranaire PIP2 en PIP3, dont la liaison avec la phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1 (PDK1) induit, à son tour, la phosphorylation de AKT. La protéine AKT activée possède de nombreuses cibles cellulaires, parmi lesquelles la protéine mTOR. Il s'agit d'une sérine thréonine kinase entrant dans la composition de complexes multiprotéiques appelés mTORC1 et mTORC2 respectivement. Le complexe mTORC1 interagit avec de nombreuses protéines régulatrices du cycle cellulaire et intervient dans le contrôle de l'apoptose ; il contrôle également la synthèse protéique par l'intermédiaire de la kinase ribosomale S6K1. Le complexe mTORC2 possède essentiellement un rôle dans l'organisation du cytosquelette. En outre, mTORC2 est capable d'activer la protéine AKT, de manière autonome.

Nouvelles approches thérapeutiques

• *Inhibiteurs de mTOR*

L'appellation mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) provient d'une découverte réalisée dans les années 1990 concernant les propriétés immunosuppressives d'une substance d'origine naturelle, la Rapamycine (Sirolimus), utilisée pour lutter contre le rejet de greffe. Cette substance s'associe avec une haute affinité avec une protéine cytoplasmique (FKBP12) intervenant dans la régulation de mTORC1. Le complexe Rapamycine/ FKBP12 se comporte comme un inhibiteur allostérique de mTORC1 [121].
Ce type de mode d'action présente aussi un intérêt certain dans le domaine de l'oncologie. Bien que des essais *in vitro* aient révélé les potentialités antitumorales de la Rapamycine, cette molécule reste peu exploitable en cancérologie en raison d'un inconvénient majeur lié à sa faible hydrosolubilité. De nombreuses recherches ont été conduites et ont abouti au développement d'analogues semi-synthétiques, parfois désignés sous le termes de rapalogues *(Figure 31)* : Temsirolimus (TORISEL®), Évérolimus (AFINITOR®) et Déforolimus (AP23573). Actuellement, ces composés ont une AMM dans le traitement des cancers du rein et certaines tumeurs neuro-endocrines ; ils sont également expérimentés en clinique dans le cadre des cancers du sein [122].

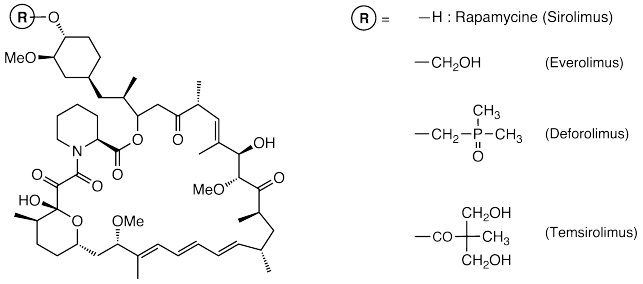


Figure 31 : Structure des analogues de Rapamycine (inhibiteurs de mTOR) ayant une AMM dans divers cancers et en expérimentation clinique dans les cancers du sein

• *Autres inhibiteurs*

De nombreuses études en cours visent à mettre au point :
— soit des molécules ciblant d'autres kinases de la signalisation (AKT, ou PI3K),
— soit des inhibiteurs agissant sur plusieurs cibles.

Le tableau 6 ci-après réunit quelques exemples représentatifs de nouvelles molécules en expérimentation dans les cancers du sein métastatiques.

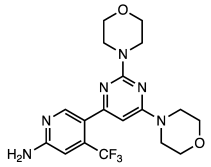
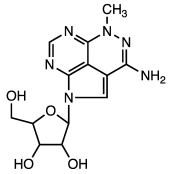
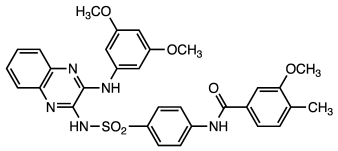
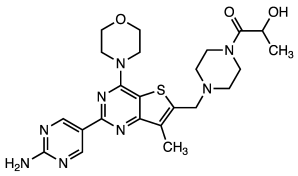
Structure	*Nom de code, profil d'activité*
	Buparlisib (BKM 120) *Inhibiteur de PI3K* (phase III)
	Triciribine *Inhibiteur AKT* (phase I)
	SAR 245409 (XL 765) *inhibiteur mixte mTOR/PI3K* (phase II)
	GDC-0980 *inhibiteur mixte mTOR/PI3K* (phase II)

Tableau 6 : Inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR en cours de développement [99, 120, 121]

PARTIE 3 : LA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

1. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer

Aujourd'hui, l'activité de délivrance dans le domaine de l'oncologie est relativement réduite en pharmacie de ville. Néanmoins, les nouvelles approches antitumorales s'accompagnent d'une évolution des pratiques : les traitements par chimiothérapie intraveineuse administrés en établissement de santé évoluent progressivement vers une chimiothérapie orale, prescrite par les spécialistes de ces établissements, et dont l'administration est pratiquée à domicile.

Les années à venir seront vraisemblablement marquées par une double évolution, concernant le secteur des traitements anticancéreux :

— d'une part, les recherches en cours permettent de prévoir une augmentation du nombre de molécules administrables par voie orale ;

— d'autre part, la poursuite de la politique relative à la sortie de la réserve hospitalière permet de supposer qu'un nombre croissant de médicaments sera concerné, à plus ou moins long terme.

Face à ces évolutions prévisibles, le pharmacien d'officine sera amené à détenir un rôle central dans la prise en charge du patient cancéreux. Au-delà de la simple délivrance du traitement, les compétences du pharmacien s'élargissent progressivement. Désormais, cet acteur de santé doit assurer un rôle d'accompagnant, vis-à-vis du patient et de son entourage, aussi bien au niveau social que professionnel [55].

1.1. L'éducation thérapeutique en cancérologie

Le vieillissement de la population, l'incidence croissante des cancers et l'augmentation de la survie des patients atteints de ces pathologies sont autant de paramètres qui contribuent à donner à la maladie cancéreuse les caractéristiques d'une affection chronique. Or, comme dans toute maladie chronique, le rôle des professionnels de santé est très important, notamment celui du médecin généraliste ou du pharmacien afin de détecter des situations de vulnérabilité qui pourraient apparaître chez le patient.

Le 4 mars 2002, une loi française relative aux droits des malades a été votée afin de légitimer le droit des patients à l'information. Les « *Plans Cancer* » élaborés les années suivantes ont souligné la nécessité de faire participer les patients aux décisions thérapeutiques les concernant. Ainsi, l'évolution actuelle des relations entre soignants et soignés est en faveur du développement d'une « éducation thérapeutique du patient » : il s'agit de mettre en œuvre, au long cours, un accompagnement personnalisé du patient.
Cette éducation thérapeutique a pour principal objectif de renforcer l'implication du malade dans la gestion de sa pathologie et de ses traitements. Les avantages escomptés sont une amélioration de la qualité de vie et une diminution des effets secondaires inhérents aux traitements. Cette éducation vise à transférer diverses connaissances et

compétences, du soignant vers le soigné. Il s'agit d'une discipline se situant en pratique à l'intersection de la médecine et des sciences humaines et sociales [51, 55].

Une définition a été proposée par l'OMS dès 1996 : « *l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* » [52]. Selon la HAS, l'éducation thérapeutique doit concerner l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de maladie chronique, et notamment les pharmaciens.

En terme de méthode, l'éducation thérapeutique ne doit pas être confondue avec une information ponctuelle fournie au patient, ou un simple accompagnement. La notion de personnalisation est essentielle. Elle doit tenir compte du fait que deux patients atteints du même cancer n'auront pas systématiquement la même réaction. En fonction du niveau social ou intellectuel, la démarche éducative sera aussi évidemment différente.

Le principe de la démarche suivie peut être décomposé en quatre phases successives [52, 53, 54] :

- Elaboration d'un diagnostic éducatif : le soignant évalue les connaissances et les acquis du patient à propos de sa maladie et de ses traitements. Il s'enquiert également de ses demandes et/ou de ses attentes ;

- Définition d'un programme personnalisé : le soignant définit ensuite avec le patient les compétences à acquérir et élabore avec son accord un plan d'action à mettre en place ;

- Planification et mise en œuvre des séances : ces séances peuvent être collectives ou individuelles, leur nombre étant défini en fonction des besoins du patient. Il s'agit habituellement d'un programme dispensé par divers professionnels de santé, qui abordent des thèmes différents : par exemple, le médecin donne des explications sur la pathologie, le pharmacien apprend à gérer les traitements et insiste sur la nécessité d'une bonne observance, le diététicien élabore des règles hygiéno-diététiques à respecter … ;

- Réalisation de l'évaluation individuelle du programme : le soignant fait le point avec le patient afin de déterminer ensemble les points parfaitement assimilés et ceux qu'il est nécessaire d'approfondir.

L'éducation thérapeutique doit être accessible à tous les patients. Toutefois, ceux-ci restent libres d'en bénéficier ou non. À ce niveau, le pharmacien a pour rôle de sécuriser le patient dans son nouvel environnement et constitue un trait d'union entre le système de soins et la vie quotidienne du malade. Les actions entreprises doivent être considérées comme une valeur ajoutée au métier de soignant [51, 54].

1.2. Les « Plans Cancer » et la loi HPST

Si les bases du premier plan de mobilisation nationale contre le cancer ont été définies dès 2003 par Jacques Chirac et l'Institut National du Cancer (INCa), le démarrage effectif de ce plan a eu lieu en 2005. L'objectif initialement fixé était d'améliorer la lutte contre le cancer ainsi que les conditions de prise en charge des malades, afin de garantir la sécurité et la qualité des soins, sans perte de chance pour le patient. Nous en sommes aujourd'hui au troisième plan Cancer (2014-2019) [58].

La loi HPST « *Hôpital, Patients, Santé et Territoires* » adoptée en 2009 a confié de nouvelles missions de santé publique aux pharmaciens d'officine : prévention et dépistage, conseils personnalisés, correspondant d'une équipe de soins, etc. Le but toujours recherché est d'offrir au patient une prise en charge thérapeutique la plus personnalisée possible.
Par ailleurs, ce texte est à l'origine de la reconnaissance officielle de « l'éducation thérapeutique du patient » (ETP), qui s'inscrit désormais dans le parcours de soins du patient, selon le Code de Santé Publique [57].

Dans le domaine de l'oncologie, le contexte actuel évolue dans le sens d'une "déshospitalisation" et d'une orientation de l'activité vers le secteur ambulatoire. Ainsi, afin d'optimiser la délivrance du traitement anticancéreux, un lien étroit entre le secteur hospitalier et la ville paraît indispensable. Cette coordination est notamment prévue par la loi HPST et le plan cancer 2009-2013 qui s'appuient sur différents outils déjà mis à disposition (*tableau 7*) : ce sont principalement le dossier médical personnel (DMP), le dossier pharmaceutique (DP) et la messagerie sécurisée (MS) [56].

	Dossier médical personnel (DMP)	**Dossier pharmaceutique (DP)**	**Messagerie sécurisée (MS)**
Nature	Dossier médical informatique	Historique des délivrances des médicaments	Boîte e-mail sécurisée
Objectif	Partager des données et des documents entre professionnels de santé	Sécuriser la dispensation en évitant les interactions médicamenteuses et les redondances	Echanger de façon sécurisée des e-mails et des fichiers joints
Déploiement	166 296 DMP au 30/06/2012	21 110 811 DP au 09/07/2012	Accessible instantanément par tous les professionnels de santé munis d'une carte de professionnel de santé (CPS)
Utilisation aujourd'hui dans le cadre de la mise en place d'une coordination entre la ville et l'hôpital ?	Non, déploiement trop faible	Non, déploiement en hôpital lancé, mais ne concerne que les produits rétrocédés pour l'instant	Oui, peut s'appliquer pour tout patient et pour tout type de prise en charge

Tableau 7 : outils d'aide à disposition pour une coordination ville/hôpital (d'après [56])

Malheureusement, la réalité de la situation sur le terrain est, pour l'instant, bien différente. Cela s'explique en partie par le manque d'information et de formation des professionnels de santé exerçant en ville. En théorie, il conviendrait d'informer par exemple le pharmacien d'officine de l'arrivée d'un patient porteur d'une ordonnance de traitement anticancéreux, afin qu'il puisse anticiper l'approvisionnement des produits à délivrer, mais aussi et surtout préparer les conseils à dispenser et les réponses à apporter aux interrogations du patient en lien avec son traitement. Le réel souci est qu'à ce jour, il persiste un réel manque de continuité structurée des soins. La coordination entre hospitaliers et libéraux n'a pas encore de cadre réglementaire clairement défini. En outre, les contraintes logistiques et budgétaires associées au développement de l'éducation thérapeutique restent importantes [56, 57].

1.3. Les rôles du pharmacien d'officine

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. Le pharmacien "*doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale*". Les pharmaciens sont des professionnels de santé disposant de nombreux atouts pour intervenir dans le domaine de l'éducation [59].

Ces conditions favorables résultent de :

- Leur proximité géographique, avec une répartition homogène sur tout le territoire national ;
- Leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues plages horaires ;
- Leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux) avec l'instauration d'une relation de confiance ;
- La pratique d'une démarche globale : le pharmacien est le dispensateur polyvalent des traitements médicamenteux, mais aussi des accessoires, dispositifs et appareillages médicaux ;
- La collaboration avec les structures d'hospitalisation à domicile (HAD).

Au comptoir, le pharmacien a donc plusieurs rôles à jouer dans le cadre de la prise en charge du patient cancéreux. Avant toute chose, le pharmacien est un médiateur de santé publique [53, 54, 55, 59] :

- Sensibiliser et informer les patients, promouvoir la prévention et le dépistage

Dans le cadre du cancer du sein, le pharmacien doit, par exemple, souligner l'importance d'une mammographie bisannuelle chez les femmes à partir de 50 ans. Il peut également rappeler les conseils de prévention à l'égard des facteurs de risque du cancer.

- Aider le patient dans la compréhension et la gestion de sa maladie et de ses traitements

Pour adhérer à la proposition de traitement, le patient doit comprendre *a minima* les mécanismes de sa pathologie, l'action de ses médicaments, les bénéfices attendus et les effets indésirables redoutés. Le contenu des informations délivrées par le pharmacien doit toujours être adapté au niveau de compréhension du malade.

L'intervention du pharmacien peut s'avérer complémentaire par rapport à celle des autres professionnels de santé ; elle contribue à renforcer les messages préalablement délivrés au malade et/ou à son entourage.

C'est également pour cette raison qu'une bonne coordination ville/hôpital est indispensable, afin de s'orienter dans une même logique et de toujours garder une grande cohérence entre les différents acteurs du parcours de soins du patient.

- Promouvoir le bon usage du médicament

Le pharmacien doit expliquer les modalités de prise des médicaments et insister sur la notion d'observance du traitement. Afin de favoriser une bonne conduite, il peut par exemple proposer l'aide technique d'un pilulier, ou bien organiser par écrit un plan de prise, en collaboration avec le patient, en respectant autant que possible ses obligations et habitudes de vie.

L'inobservance sous hormonothérapie dans le cancer du sein est un problème fréquemment rencontré. La principale difficulté réside dans la longue durée du traitement (5 ans) : l'obligation de maintenir le traitement (parfois plusieurs années après la disparition des symptômes) est souvent mal comprise, de la part des patientes.

Le pharmacien doit également apprendre au patient à identifier les effets indésirables caractéristiques des médicaments et connaître ceux nécessitant une consultation médicale rapide. Il faut aussi faire comprendre au patient que toute automédication peut s'avérer dangereuse, et doit être évitée.

La notion de bon usage du médicament englobe aussi la gestion domestique et la manipulation pratique des médicaments. Ces notions regroupent de nombreux aspects : approvisionnement du médicament, conditions de transport et de conservation, etc.

- Soutenir et accompagner le patient et son entourage

Comme précédemment évoqué, l'un des principaux atouts du pharmacien réside dans sa disponibilité. En effet cette caractéristique lui permet d'être un professionnel de santé d'accessibilité facile, avec lequel il n'est pas nécessaire de prendre rendez-vous en cas de besoin. Cela signifie que le malade peut à tout moment consulter son pharmacien, en cas de questions, de difficultés ou même d'inquiétudes. Grâce à son écoute, le pharmacien constitue un soutien moral, à la fois pour le patient mais aussi son entourage.

Tout au long du parcours de soins du patient, le pharmacien doit être également attentif au degré de motivation du malade, quant à l'acceptation du traitement. Il peut éventuellement l'orienter vers une association de patients et/ou une structure d'éducation thérapeutique, s'il le juge utile.

Au cours de sa vie professionnelle, le pharmacien va côtoyer de manière quasi-quotidienne, des patients atteints d'un cancer. Il va donc acquérir une expérience grandissante au fil du temps en accompagnant les malades dans leur parcours de soins.

La présence du pharmacien est fondamentale, à toutes les étapes du parcours [55] :

- *Dès le diagnostic*, où il est souvent questionné par le patient et/ou son entourage (inquiétude face aux événements à venir) ;
- *Entre les cures de radiothérapie et/ou de chimiothérapie*, lorsque le patient rejoint son domicile : toutes les informations relatives à la dispensation du traitement et des soins de support reposent alors sur le pharmacien ;
- *Pendant la phase de rémission*, où le pharmacien prête attention aux signes suspects pouvant alerter : fatigue, stress, perte de poids, dépression … ;
- *Lors des rechutes*, lorsqu'il faut soutenir et remobiliser le patient et son entourage, en créant de nouveau l'adhésion et la volonté de lutter contre la maladie.

Toutes ces actions soulignent l'importance du pharmacien dans le réseau de soins du patient cancéreux. C'est pourquoi il est vraiment nécessaire d'améliorer la coordination entre ville et hôpital, pour permettre au malade de bénéficier d'une prise en charge optimale.

2. Notions de « soins de support » et médecines complémentaires en cancérologie

2.1. Soins de support

Le terme de « soins de support » a fait son apparition dans les années 1990 dans des publications internationales de cancérologie [65, 66].

Une définition est donnée dans la phrase suivante :

> *« Ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie, conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a »*.

Cette notion englobe, de façon générale, les médecines complémentaires. Son application a été rendue officielle en 2005 par la circulaire relative à l'organisation des soins en cancérologie.

L'objectif est une prise en charge du patient dans sa globalité *(figure 32*) [64, 66] :

- Prise en charge de la douleur et de la fatigue, consécutives à la tumeur ;
- Prise en charge des effets secondaires du traitement ;
- Prise en charge des problèmes nutritionnels liés à la maladie et au traitement ;
- Amélioration d'une image de soi détériorée par la maladie ;
- Soutien psychologique du malade et/ou de son entourage ;
- Suivi et accompagnement social du patient ;
- Mise en place de soins palliatifs en cas d'évolution défavorable ;

Tous ces soins visent à améliorer la qualité de vie de la personne malade, à toutes les étapes de la maladie.

Figure 32 : Les soins de support en cancérologie [129]

Ce concept ne constitue pas en soi une nouvelle spécialité, mais une organisation coordonnée de soins et de soutiens dispensés au patient. Ces soins impliquent une équipe multidisplinaire, en établissement de santé ou en ville : médecin oncologue, médecin spécialiste de la douleur, kinésithérapeute, médecin homéopathe, acupuncteur, diététicien, nutritionniste, socio-esthéticienne, psychiatre, psychologue, assistance sociale, équipe de soins palliatifs.
Les différents membres de ces « équipes de recours » sont reconnus aujourd'hui comme indispensables pour mettre en application la continuité et la globalité des soins [66].
Le plan cancer insiste sur la nécessité d'accroître cette organisation de soins de support afin que tous les patients puissent en bénéficier, quel que soit le lieu de prise en charge.

2.2. Médecines complémentaires :

L'appellation « Médecines Complémentaires et Alternatives » officiellement reconnue par l'OMS, correspond à la définition suivante :

> *«Les Médecines Complémentaires et Alternatives regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux, qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle (médecine occidentale, médecine allopathique) ».*

Selon l'usage qui en est fait, on parle de médecines complémentaires quand elles sont utilisées en complément de la médecine conventionnelle, et de médecines alternatives quand elles sont utilisées à la place de la médecine conventionnelle [61].

Aujourd'hui, il est presque impossible de proposer une liste exhaustive de ces méthodes non conventionnelles (il en existe près de 200, selon les pays).

Concernant la France, parmi les plus utilisées, il convient de citer l'homéopathie, la phytothérapie, l'acupuncture, les compléments alimentaires, l'hypnose, la sophrologie, l'ostéopathie … [60].

La prévalence de l'utilisation des médecines complémentaires en cancérologie est souvent sous-estimée : le recours à ces méthodes semble en augmentation constante dans les pays développés.

***Remarque* :**

Dans ce domaine, les patients ne pensent pas que ces méthodes « parallèles » puissent guérir la maladie. Cependant, elles sont quasiment toujours utilisées en complément du traitement anticancéreux. Chaque patient possède sa propre motivation [63, 130] :

- Améliorer son bien-être dans sa globalité ;
- Améliorer sa tolérance au traitement anticancéreux en diminuant les effets secondaires des médicaments ;
- Stimuler son système immunitaire et les défenses de l'organisme, etc.

L'attrait des malades pour les médecines complémentaires est aujourd'hui une réalité que les médecins ne peuvent ignorer. Les raisons d'un tel attrait sont multiples [62] :

- Volonté de mettre toutes les chances de son côté pour combattre la maladie ;
- Volonté d'une prise en charge plus globale, dans sa totalité ;
- Volonté de recourir à des médecines plus attentives, plus douces, plus naturelles ;
- Volonté d'être également acteur dans le combat mené contre la maladie.

Il s'agit le plus souvent de femmes, jeunes, avec un niveau socio-culturel élevé.

Le problème majeur soulevé par l'utilisation de ces médecines complémentaires est le fait de penser que ce sont des médecines « douces » et par conséquent, sans danger.

Un tel raisonnement est tenu par la moitié des malades. Ces méthodes thérapeutiques étant considérées comme inoffensives, elles sont supposées dénuées d'effets secondaires, sans aucune interaction avec le traitement anticancéreux, voire même, dépourvues de contre-indications.

Cette fausse idée peut s'avérer dangereuse, particulièrement avec la phytothérapie qui est souvent à l'origine de mauvais usages (parfois à cause de plantes de mauvaise qualité) ou d'interactions médicamenteuses avec le traitement principal anticancéreux.

Il est donc indispensable que le malade informe son médecin de l'utilisation de ces médecines complémentaires.

Cette information est cependant difficile à obtenir dans près de 50 % des cas, et ceci pour des raisons variables, telles que :

— la peur de l'annoncer au médecin, car celui-ci ne comprendrait pas,

— cette information est inutile car ce sont des thérapeutiques sans danger,

— cela ne concerne pas le médecin, etc.

De son côté, le médecin doit utiliser un langage conciliant avec son patient, au risque sinon de perdre la relation de confiance qui s'était installée entre eux. Toutefois, il peut orienter le patient vers une méthode plutôt qu'une autre, mais cela toujours et seulement en tant que médecine complémentaire du traitement anticancéreux.

Le patient ne doit jamais abandonner son traitement anticancéreux prescrit par le médecin oncologue au profit de ces médecines non conventionnelles [62].

Le chapitre suivant est consacré à une revue détaillée des principaux effets secondaires associés aux traitements par hormonothérapie. Les traitements allopathiques et les médecines complémentaires utilisables pour limiter ces inconvénients sont également présentés. Enfin nous évoquerons les conseils pratiques que le pharmacien peut formuler à l'égard du patient dans un but préventif.

3. Gestion des effets secondaires du traitement hormonal

3.1. Troubles vasomoteurs : bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur sont des épisodes vasomoteurs paroxystiques associant généralement une sensation de chaleur intense, accompagnée de rougeur cutanée au niveau du visage et de la partie supérieure du thorax, et de sueurs. Dans les cas plus sévères, des palpitations, de l'anxiété, des troubles du sommeil ou de l'humeur sont également observés. La physiopathologie reste, à ce jour, assez mal comprise, et différentes hypothèses ont été avancées. La carence oestrogénique pourrait être responsable d'un abaissement du seuil de la thermorégulation hypothalamique. Le mécanisme impliquerait une augmentation de la sensibilité des récepteurs sérotoninergiques hyperthermisants, réduisant ainsi la zone d'amplitude de neutralité thermique [67, 69].

Les bouffées de chaleur représentent l'effet indésirable principal induit par l'hormonothérapie, et concerneraient 65 % des patientes [68]. En grande majorité, elles sont dues à la prise de Tamoxifène, mais les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de la GnRH sont également impliqués.

Les bouffées de chaleurs induites par ces traitements antihormonaux ont souvent une intensité et une fréquence plus importantes que celles observées lors d'une ménopause naturelle. Cet effet indésirable peut s'avérer invalidant chez certaines patientes, allant même jusqu'à perturber leur sommeil, en cas de sueurs nocturnes. Une proportion non négligeable de patientes (environ 20%) est tentée d'arrêter le traitement pour ce motif [69].

La prise en charge de ces effets vasomoteurs est relativement difficile. De nombreux traitements sont proposés mais ont une efficacité variable. Il est étonnant de constater que l'effet placebo doit être pris en considération : plusieurs études font état de sa relative influence dans la diminution des bouffées de chaleur.

3.1.1. Soins de support médicamenteux

3.1.1.1. Sur prescription médicale

- **Inhibiteurs de la recapture des monoamines**

Parmi les antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et certains inhibiteurs agissant à la fois sur les transporteurs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) présentent un intérêt dans le traitement des bouffées de chaleur [69, 70]. En France, leur prescription dans cette indication se fait hors AMM : les molécules principalement utilisées sont la Fluoxétine, la Paroxétine, le Citalopram et la Venlafaxine.

La Venlafaxine (EFFEXOR ®), semble être la molécule la plus efficace dans le traitement des bouffées de chaleur et sa prescription se fait généralement en 1ère intention. L'efficacité de la Fluoxétine (PROZAC®) n'est que partiellement établie et doit être confirmée par des études cliniques complémentaires. Les études sur la Paroxétine (DEROXAT®) ont mis en évidence une certaine efficacité, mais la sécurité d'utilisation à long terme n'est pas encore clairement établie. Quant au Citalopram (SEROPRAM®), les études sont à ce jour trop peu nombreuses pour pouvoir proposer ce médicament en 1ère intention (ce composé est plutôt utilisé en 2e ou 3e intention).

L'effet des antidépresseurs est ressenti environ 2 semaines après le début du traitement. L'évaluation ou la réévaluation du traitement doit être réalisée seulement après 4 à 6 semaines de traitement. Lorsque les bouffées de chaleur s'atténuent, il faut penser à diminuer progressivement la dose prescrite avant d'envisager un arrêt définitif.

Remarque
Il est important d'informer les patientes traitées par le Tamoxifène de l'existence d'interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs.
En effet, la biotransformation du Tamoxifène implique d'abord une *N*-déméthylation (sous l'action du CYP3A4), puis une hydroxylation (dépendante du CYP2D6), pour donner un métabolite actif (également appelé *endoxifène*).
Certains antidépresseurs, comme la Paroxétine et la Fluoxétine, possèdent des effets inhibiteurs sur le CYP2D6 et peuvent donc entraîner une diminution de la concentration plasmatique en métabolite actif du Tamoxifène. L'utilisation concomitante de ces ISRS avec le Tamoxifène doit donc se faire avec prudence.
En revanche, la Venlafaxine est un inhibiteur relativement faible du CYP2D6 et a donc peu d'incidence sur les concentrations plasmatiques en endoxifène. Ceci explique la préférence donnée à la Venlafaxine (par rapport à la Fluoxétine et la Paroxétine) en cas d'administration concomitante de Tamoxifène [69, 70].

- **Gabapentine**

La Gabapentine (NEURONTIN®) est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (ou GABA), initialement prescrit dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Certaines études ont suggéré une possible efficacité de cette molécule pour lutter contre les bouffées de chaleur. Toutefois, des travaux complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer la sécurité d'emploi de la Gabapentine dans traitement des troubles vasomoteurs liés à l'hypo-oestrogénie : actuellement, son utilisation se fait hors AMM [69].

- **Clonidine**

La Clonidine (CATAPRESSAN®) est un antihypertenseur d'action centrale susceptible d'entraîner une réduction de la fréquence des troubles vasomoteurs. Cependant, les effets réels sur la durée et l'intensité de symptômes semblent limités. Le bénéfice clinique de la Clonidine reste donc faible, notamment en raison de son principal effet indésirable, lié au risque d'hypotension.
Hors AMM, la Clonidine peut éventuellement être proposée dans le traitement des bouffées de chaleur associées à l'hormonothérapie, mais seulement en cas d'échec des autres thérapeutiques [69].

- **Progestatifs**

Bien que d'utilisation restreinte (cf 2e partie), les progestatifs de synthèse font partie de l'arsenal thérapeutique proposé dans le cadre de l'hormonothérapie du cancer du sein.
Hors AMM, ces composés peuvent être intéressants dans le traitement des bouffées de chaleur. La principale molécule utilisée, l'acétate de mégestrol (MEGACE®), possède une efficacité considérée comme très bonne, avec une diminution des symptômes pouvant atteindre près de 80 % [67].

Une des difficultés de cette famille réside cependant dans la dose utilisée. L'effet anti-oestrogénique n'apparaît qu'à fortes doses, alors que de faibles doses de progestatifs peuvent avoir, à l'inverse, un effet agoniste oestrogénique, susceptible de provoquer la stimulation de la croissance tumorale.
À long terme, la sécurité d'utilisation des progestatifs antitumoraux pour le traitement des bouffées de chaleur n'est pas clairement établie. Ils ne sont prescrits qu'en cas d'échec aux autres traitements médicamenteux.

NB : A propos du traitement hormonal substitutif (THS) : en France, son utilisation est classiquement contre-indiquée chez ces patientes ou tout du moins fortement controversée.

En conclusion, en cas de bouffées modérées à sévères, le traitement médicamenteux de 1ère intention est la Venlafaxine, utilisée hors AMM. En cas d'échec avec cette molécule, il existe deux options de traitement : soit un autre antidépresseur (Fluoxétine, Paroxétine) si la patiente n'est pas sous tamoxifène, soit la Gabapentine (intéressant si la patiente présente également des douleurs neuropathiques dues au cancer). En troisième ligne, figurent le Citalopram ou la Clonidine.

En cas d'échec à toutes les thérapeutiques exposées ci-dessus, et seulement pour des situations exceptionnelles, la prescription de progestatifs ou d'un THS peut être envisagée, à la dose la plus faible et sur la durée la plus courte possible [69].

3.1.1.2. Sur conseil pharmaceutique

La Bêta-alanine (ABUFENE®) est un acide aminé non physiologique qui agit sur les phénomènes de vasodilatation périphérique. Il possède une AMM dans les bouffées vasomotrices de la ménopause, mais son service médical rendu n'a pas été jugé suffisant pour être remboursé, malgré une très bonne tolérance. Ce médicament n'est pas soumis à prescription médicale, et peut donc faire l'objet d'un conseil pharmaceutique. La posologie recommandée est de 1 à 3 comprimés/jour, en cures de 5 à 10 jours, jusqu'à

inhibition des symptômes. Une nouvelle cure peut être réalisée si les bouffées de chaleur réapparaissent [69].

3.1.2. Médecines complémentaires

❖ **Homéopathie**

L'homéopathie a été relativement peu étudiée dans le traitement des bouffées de chaleur. À ce jour, il n'existe aucune preuve de son efficacité ; le principal avantage réside dans son innocuité.

Différentes souches susceptibles d'agir sur les symptômes des bouffées de chaleur sont utilisables et peuvent être associées entre elles. *Le tableau 8* en dresse une liste non exhaustive [72-74].

Souche	Caractéristiques	Posologie
AMYLIUM NITROSUM	- bouffées de chaleur intenses à la moindre émotion - suivies d'une sensation de froid, d'angoisse et de fatigue après la crise	***5 CH :*** 3 granules 3 fois/jour
BELLADONNA	- bouffées brusques, congestion céphalique - rougeur du visage, chaleur intense et moiteur - aggravation la nuit - extrémités froides	***9 CH :*** 3 granules 3 fois/jour
GLONOINUM	- bouffées de chaleur congestives et violentes - battements intenses des carotides et palpitations associées - intolérance au soleil sur la tête - extrémités froides	***5 CH :*** 3 granules 3 fois/jour
LACHESIS +++	- bouffées congestives, visage couperosé - transpiration chaude du visage - nervosité et céphalées associées - intolérance aux lieux chauds et fermés, ainsi qu'aux vêtements serrés ; besoin de s'aérer - extrémités brûlantes, sauf les pieds froids	***9 CH :*** 3 granules 3 fois/jour
SANGUINARIA CANADENSIS	- bouffées touchant surtout la face avec rougeur des joues - chaleur sèche avec absence de transpiration - céphalées associées - sensation de brûlure des mains, des plantes de pieds et des oreilles	***5 CH :*** 3 granules 3 fois/jour

Souche	Caractéristiques	Posologie
SEPIA OFFICINALIS	- bouffées partant du bassin vers la tête - pas de rougeur, mais transpiration forte - sensation de malaise avec faiblesse à la fin ; anxiété et tempérament dépressif retrouvés	***9 CH :*** 3 granules 3 fois/jour
SULFUR	- bouffées de chaleur avec forte thermophobie - visage rouge, brûlant, transpiration forte - sensation de chaleur nocturne, réveil précoce - besoin de sortir les pieds du lit	***9 CH :*** 3 granules 3 fois/jour

Tableau 8 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement des bouffées de chaleur

- ACTHEANE® :

Il s'agit d'un médicament homéopathique préparé à partir de plusieurs souches (*Actaea racemosa* 4 CH, *Arnica montana* 4 CH, *Glonoinum* 4 CH, *Lachesis mutus* 5 CH, *Sanguinaria canadensis* 4 CH), indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur. La posologie est de 1 comprimé 2 à 4 fois/jour, à répartir dans la journée en fonction de l'intensité des symptômes. La durée du traitement est de 3 mois, renouvelable [72].

❖ Phytothérapie

L'usage de la phytothérapie doit se faire avec grande précaution. Outre la toxicité indirecte de nombreuses plantes à l'origine d'interactions médicamenteuses avec le traitement anti-hormonal, beaucoup d'entre elles contiennent également des phyto-œstrogènes. Cet effet œstrogénique, même faible, est théoriquement une contre indication chez toute personne atteinte d'un cancer hormono-dépendant [130].

Que sont les phyto- œstrogènes ?

Il s'agit de principes actifs contenus dans certaines plantes et dont la structure apparentée aux œstrogènes, est responsable d'une certaine affinité pour le RE. Cette famille comprend notamment les isoflavones, contenues principalement dans le soja, le trèfle rouge et les graines de lin. Les phyto-œstrogènes peuvent avoir deux effets opposés, c'est-à-dire œstrogénique ou anti- œstrogénique.

Cependant, les résultats contradictoires des diverses études incitent à rester prudent quant à leur utilisation chez les sujets à risque ; leur usage reste déconseillé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [67].

❖ Compléments alimentaires

- Vitamine E

Là encore, la preuve de son efficacité n'est pas formellement établie. C'est pourquoi cette supplémentation n'est pas proposée en systématique. L'avantage est qu'il s'agit d'un produit économique et sans grande toxicité. Une dose de 800 unités par jour est recommandée afin d'obtenir une amélioration des symptômes vasomoteurs [67].

- SERELYS ®, MANHAE ® :

Ces compléments alimentaires sont des produits à base de composés d'origine naturelle, sans activité hormonale ou phyto-oestrogénique. La posologie recommandée est de 1 à 2 comprimés/jour selon le produit, le matin ou le soir. L'effet attendu peut être constaté parfois après deux mois de prise ; c'est pourquoi leur utilisation n'est pas limitée dans le temps.

❖ **Autres médecines complémentaires**

L'hypnose fait partie des médecines complémentaires proposées dans les bouffées de chaleur. Cette approche semble dotée d'une efficacité significative, à la fois sur les bouffées vasomotrices (diminution de 68 % à la fin du traitement) et sur les troubles associés (anxiété, troubles du sommeil et troubles dépressifs) [69].

Des patientes ont parfois recours à l'acupuncture ou à des techniques de relaxation comme le yoga. L'efficacité de ces approches reste très aléatoire.

3.1.3. Conseils de prévention et/ou règles hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut apporter à la patiente divers conseils pratiques de prévention à l'égard des bouffées de chaleur, applicables au quotidien [67, 70] :

- Porter des vêtements légers, en fibres naturelles (couches superposées) ;
- Ne pas surchauffer les pièces et utiliser si nécessaire l'air conditionné ;
- Eviter l'alcool, le tabac, la caféine et les boissons chaudes ;
- Eviter les plats trop épicés et les sources d'acides gras saturés (viande rouge, friture …) ;
- Consommer une alimentation riche en oméga 3 (huile de noix, de colza, poissons gras type saumon, sardines, thon …) 2 à 3 fois par semaine ;
- S'hydrater régulièrement, avoir un brumisateur à portée de main ;
- Ne pas s'exposer trop longtemps ou trop intensément au soleil ou autre source de chaleur (sauna, hammam, bain chauds) ;
- Pratiquer de l'exercice physique et de la relaxation pour atténuer les symptômes associés aux bouffées de chaleur ;
- Prendre le médicament anticancéreux plutôt le matin en cas de sueurs nocturnes.

Dans un premier temps, les conseils pratiques de prévention doivent être privilégiés. Si cela ne suffit pas, et dans le cas de bouffées vasomotrices légères, la patiente peut choisir entre les différentes options suggérées.
À ce jour, il n'existe aucune recommandation officielle sur la prise en charge des bouffées de chaleur après traitement d'un cancer du sein.

3.2. Troubles gynécologiques

Le traitement par hormonothérapie entraîne une carence brutale en oestrogènes responsable d'atrophie vaginale et à l'origine de symptômes gynécologiques semblables à ceux rencontrés lors de la ménopause.
Cependant, les troubles observés peuvent quelque peu différer selon le traitement hormonal :

- Le Tamoxifène peut entraîner soit une leucorrhée, soit au contraire une sécheresse vaginale. Ces troubles sont plus ou moins associés à un prurit vulvaire, ou éventuellement à des saignements ;
- Les Inhibiteurs de l'aromatase sont généralement responsables d'une importante sécheresse vaginale.

Remarque: L'effet du Tamoxifène est variable selon les patientes. Dans certains cas, il exerce une action trophique sur le vagin avec sécrétion de mucus. Pour d'autres patientes, le Tamoxifène induit, à l'inverse, une atrophie vaginale avec sécheresse gênant les rapports. [77].

La sécheresse vaginale peut être à l'origine de troubles divers tels que des brûlures et irritations, des inflammations, des microfissures, des troubles urinaires, un risque d'infection majoré, etc. Dans les formes sévères, la sécheresse vaginale peut être responsable d'une dyspareunie (douleur lors des rapports), conduisant alors à la baisse, voire même à la disparition de la libido. Bien que ces problèmes soient rapportés par près de 50 % des femmes, il s'agit d'effets temporaires qui ne durent que le temps de la prescription [76, 78].

Les conséquences de cet effet indésirable sont à prendre en compte et peuvent être graves (inobservance ou arrêt du traitement, mise en danger de la relation de couple, dévalorisation de soi, dépression, etc.).

Il est important de distinguer deux types de problèmes chez la patiente : ceux liés à la baisse du désir, et ceux résultant de la perte du plaisir. Dans le premier cas, la prise en charge est principalement d'ordre psychologique. En revanche, dans la seconde hypothèse, le trouble est la conséquence directe d'effets indésirables locaux, d'ordre gynécologique, résultant du traitement anti-hormonal. Dans cette éventualité, l'utilisation de topiques vaginaux permet alors de résoudre les problèmes associés à l'inconfort [76].

3.2.1. Soins de support médicamenteux

3.2.1.1. Sur prescription médicale

- **Oestrogènes par voie locale**

Ce traitement local a pour but de soulager les symptômes liés à la sécheresse vaginale et à l'amincissement des muqueuses fréquents après la ménopause. Par contre, il n'a aucun effet sur les autres symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, etc.

Le traitement consiste en l'administration par voie vaginale de petites quantités d'œstrogènes, pouvant être administrés sous diverses formes (crème, anneau vaginal, ou ovule). Toutes ces formes ont une efficacité comparable concernant le traitement de l'atrophie et de la sécheresse vaginales.

Toutefois, leur utilisation en cas de cancer hormono-dépendant reste fortement controversée :

— d'une part, certains auteurs considèrent qu'ils doivent être formellement contre-indiqués (un apport oestrogénique complémentaire présente un caractère aberrant dans une pathologie hormono-dépendante).

— d'autre part, certaines études tendent à montrer que l'administration d'oestrogènes, par voie locale, n'entraîne qu'un très faible passage systémique de l'hormone administrée.

À ce jour, il n'existe pas de consensus concernant la sécurité d'emploi à long terme des oestrogènes locaux.

L'emploi de ces formes est considéré comme une contre-indication relative en cas de carcinome mammaire. Le recours à cette thérapeutique doit être discuté au cas par cas lors d'une réunion pluridisciplinaire, afin d'évaluer la balance bénéfice/risque [70, 78].

Remarques

- La prescription de topiques à base d'oestriol (GYDRELLE®, PHYSIOGINE®, TROPHICREME®, TROPHIGIL®) est absolument contre-indiquée. Seul le Promestriène (COLPOTROPHINE®), qui est un dérivé oestrogénique à usage local, peut être toléré en cas de troubles sévères car il a un passage systémique extrêmement faible. Il faut néanmoins rester vigilant sur sa fréquence d'application et limiter fortement son utilisation (en crème : 2-3 applications par semaine ; en ovule : cure de 20 jours maximum, avec une seule administration par jour) [70, 79].
- Concernant la Déhydroépiandrostérone (DHEA), il s'agit d'un précurseur de la testostérone. Indirectement, la DHEA contribue faiblement à la formation des oestrogènes. Habituellement connue sous le nom d' « hormone de jouvence », la DHEA administrée par voie vaginale est réputée pour améliorer la libido et la réponse sexuelle, par son effet sur l'atrophie vaginale.

  L'utilisation de cette hormone reste contre-indiquée chez les patientes à risque, du fait de son mécanisme d'action et du manque d'études concernant son innocuité à long terme [76].

3.2.1.2. Sur conseil pharmaceutique

La délivrance d'un traitement local non hormonal permet de soulager les démangeaisons et irritations liées à la carence oestrogénique.

- **Lubrifiants**

Les gels lubrifiants sont utilisés pour faciliter les rapports sexuels afin de rendre la pénétration moins douloureuse. Les gels à utiliser doivent être neutres, non gras et hydrosolubles, en harmonie avec les sécrétions naturelles de la femme.

Les lubrifiants classiques sont à base d'eau ou de silicone, mais certains contiennent également de l'acide hyaluronique afin de favoriser l'hydratation et aider à la cicatrisation. Parmi les différents lubrifiants disponibles, peuvent être cités : CICATRIDINE®, MONASENS®, MUCOGYNE®, REPLENS®, SENSILUBE®, TAÏDO® …

Les hydratants sont à appliquer après la toilette quotidienne (excepté REPLENS® tous les 3 jours seulement), et les lubrifiants seuls avant un rapport. Ces traitements ne sont pas remboursés [70, 80].

3.2.2. Médecines complémentaires

❖ **Homéopathie**

Les principales souches utilisées pour traiter les troubles gynécologiques induits par la carence hormonale sont rassemblées dans le *tableau 9* suivant (liste non exhaustive) [72-75].

Souche	Caractéristiques	Posologie
GRAPHITES	- sécheresse vaginale importante - aversion pour les rapports sexuels, frigidité - prise de poids et frilosité souvent retrouvées	***9 CH*** : 3 granules, 1 fois/jour *ou* ***15 CH*** : 1 à 2 doses/semaine
NATRUM MURIATICUM	- sécheresse persistant pendant les rapports - déshydratation de la peau et muqueuses - désintérêt pour la sexualité avec pourtant un désir de contact et une sentimentalité exacerbée	***9 CH*** : 3 granules, 1 fois/jour *ou* ***15 CH*** : 1 à 2 doses/semaine
SEPIA OFFICINALIS	- sécheresse rendant les rapports douloureux - découragement, désintérêt et repli sur soi - absence de désir sexuel et frigidité -	***9 CH*** : 3 granules, 1 fois/jour *ou* ***15 CH*** : 1 à 2 doses/semaine

Tableau 9 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement de la sécheresse vaginale

D'autres souches peuvent être associées en cas d'autres symptômes concomitants :

- *APIS MELLIFICA* : en cas de prurit vulvaire associé ;
- *CALENDULA* : en pommade ou ovules gynécologiques, pour désinfecter, apaiser et lubrifier les muqueuses, 2-3 fois/semaine

- *CAUSTICUM* : en cas d'inflammation des muqueuses avec sensation de brulure
- *MONICA ALBICANS* : en cas de mycoses génitales répétitives associées

❖ **Compléments alimentaires**

Il existe des compléments alimentaires spécialement conçus pour lutter contre la sécheresse vaginale, dans le but d'apaiser, hydrater et lubrifier les muqueuses. Ils ne contiennent ni d'hormones, ni de phyto-hormones et sont donc sans danger d'utilisation en cas de cancer hormono-dépendant. Ils sont constitués d'extraits naturels de différentes huiles végétales (bourrache, onagre, macadamia, camomille, etc).

De nombreux produits sont disponibles sur le marché, comme par exemple MENOPHYTEA® Hydratation Intime, LUBORAL®, DONALIS®, etc.

La posologie est de 2 à 4 comprimés par jour selon le produit, matin et soir, en cure de trois mois si le problème est ponctuel, ou bien au long cours si la sécheresse est chronique [80].

❖ **Autres médecines complémentaires**

Les autres médecines complémentaires résident plutôt dans une approche psycho-thérapeutique, qui peut être entreprise avec le gynécologue, le sexologue ou encore le psychiatre. La prévention la plus efficace concerne la composante psychologique : il est essentiel d'instaurer un dialogue précoce au sein du couple, favorisé par l'information préalable de la patiente et de son conjoint, idéalement avant l'instauration du traitement. Le rôle du médecin oncologue ou gynécologue est alors fondamental.

3.2.3. Conseils de prévention et/ou règles hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut apporter à la patiente des conseils pratiques de prévention relatifs aux troubles gynécologiques, à appliquer au quotidien [70, 76, 80] :

- Eviter les soins intimes trop "agressifs" : choisir un savon adapté, doux, non parfumé, légèrement acide ou neutre (pH entre 5 et 7), qui respecte les muqueuses ; éviter les douches vaginales et préférer les serviettes hygiéniques aux tampons ;
- Ne pas dépasser 2 toilettes intimes par jour, cela peut entraîner un risque de déséquilibre de la flore vaginale ;
- Eviter les vêtements trop serrés et les sous-vêtements synthétiques, qui empêchent la respiration et favorisent les irritations ;
- Eviter la consommation d'alcool et de tabac ; l'alcool déshydrate et la nicotine est un puissant vasoconstricteur ;
- Avoir des rapports sexuels réguliers permet d'augmenter la lubrification et le débit sanguin des organes génitaux ;
- Eviter tout stress et faire preuve de patience lors des rapports.

3.3. Troubles musculo-squelettiques

Le développement des inhibiteurs de l'aromatase a quelque peu chamboulé la stratégie thérapeutique concernant le traitement hormonal adjuvant de première ligne du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) après la ménopause. Cela est dû principalement à leur plus grande efficacité et à leur meilleure tolérance veineuse et endométriale, par rapport au tamoxifène. En contrepartie, ils présentent des effets secondaires musculo-squelettiques qui doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique. En effet, les inhibiteurs de l'aromatase exposent les patientes à des douleurs articulaires, musculaires et tendineuses à court terme ; ils sont aussi responsables d'un risque accru d'ostéoporose et de fractures, à plus long terme [86].

- **Effets secondaires à court terme**

Lors de l'instauration du traitement par les inhibiteurs de l'aromatase, des douleurs tendineuses, articulaires et musculaires sont fréquemment rapportées. Elles sont le plus souvent périphériques et poly-articulaires (79 % des cas), affectant le plus souvent les mains et les poignets, mais également les genoux, le rachis lombaire et les épaules. Au niveau des mains, sont habituellement observés : une raideur matinale, des difficultés à fermer le poing, des doigts à ressaut, voire un syndrome du canal carpien, pouvant évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant. Par ailleurs, des douleurs mal systématisées et diffuses, plutôt tendineuses, prédominent aux zones d'insertion des tendons sur l'os, et réalisent un tableau de fibromyalgie.

Les douleurs articulaires, musculaires et/ou tendineuses, surviennent souvent précocement, après quelques semaines de traitement (1,6 mois en moyenne) et, dans la très grande majorité des cas, avant 2 ans [86, 87].

La physiopathologie de ces douleurs reste imprécise ; cela pourrait avoir une connotation avec la survenue d'un « rhumatisme ménopausique » accompagnant la carence oestrogénique de la ménopause. En effet, l'effondrement du taux d'oestradiol plasmatique joue vraisemblablement un rôle majeur, peut-être par l'augmentation du seuil douloureux (les oestrogènes modulant sélectivement les récepteurs mu et kappa des opioïdes). D'autres hypothèses sont également avancées, notamment l'intervention de mécanismes d'auto-immunité sous inhibiteurs de l'aromatase, mais tout ceci reste à ce jour non démontré. Cependant, le bilan biologique est généralement normal, sans syndrome inflammatoire, ni anomalie immunologique [87].
Dans les études randomisées, les douleurs musculo-squelettiques sous anti-aromatases ont une prévalence variable, comprise entre 20 % et 36 % des cas, selon l'inhibiteur. Elles peuvent être sévères (dans 30 % des cas) et sont la cause la plus fréquente d'arrêt prématuré du traitement (13 % à 20 % des cas, après un suivi moyen de 6 mois) [86].

Le traitement de ces douleurs musculaires, tendineuses et articulaires est essentiellement symptomatique, avec des antalgiques et/ou des anti-inflammatoires. En cas d'échec, le changement pour un autre inhibiteur de l'aromatase est à envisager. L'arrêt du traitement est cependant nécessaire dans 5 % des cas. Il est donc important de prévenir la patiente de la survenue de cet effet secondaire fréquent, pour envisager le plus précocement possible un traitement symptomatique dans le but d'éviter un d'arrêt prématuré du traitement [86, 87].

- **Effets secondaires à long terme**

La prise prolongée d'inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes atteintes d'un cancer du sein peut être responsable d'une majoration du risque de survenue d'une ostéoporose, accompagnée d'un risque fracturaire important.

Plusieurs études réalisées avec différents inhibiteurs de l'aromatase (Exémestane, Létrozole, Anastrozole) n'ont pas montré de différence significative entre les trois molécules. Pendant les deux premières années, il semble que la perte osseuse observée ainsi que l'augmentation du risque de fracture soient d'un niveau comparable pour les trois composés. La perte osseuse à cinq ans est estimée à 6 % [89].

Avant la mise en place d'un traitement par inhibiteurs de l'aromatase, une évaluation du risque ostéoporotique doit être effectuée chez la patiente. Il est important de rechercher les facteurs de risque cliniques, indépendants de ceux liés au traitement.

Les critères principaux sont notamment : un IMC bas, une ménopause spontanée ou induite, un tabagisme chronique, des antécédents personnels et familiaux de fracture ostéoporotique, une corticothérapie prolongée, des pathologies endocriniennes (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hyperprolactinémie, syndrome de Cushing, insuffisance rénale).

Une ostéodensitométrie est également recommandée dès la mise en route du traitement, permettant ainsi une meilleure surveillance des éventuelles complications osseuses pouvant apparaître par la suite [70, 86].

3.3.1. Soins de support médicamenteux

3.3.1.1. Sur prescription médicale

- **Traitement de l'ostéoporose**

Un traitement anti-ostéoporotique est généralement conseillé, après analyse des facteurs de risque, quand le T-score est inférieur à –2 DS, à un niveau plus élevé de densité minérale osseuse que le seuil « densitométrique » de l'ostéoporose (T-score < –2,5 DS).

Chez les patientes non fracturées avec une densité osseuse au-dessus de ce seuil, il n'est pas possible de connaître aujourd'hui l'intérêt d'un tel traitement préventif [87, 89].

— *Les biphosphonates (ou bisphosphonates)*

Par voie orale, ces composés sont efficaces pour prévenir la perte osseuse induite par les inhibiteurs de l'aromatase. Ce sont de puissants freinateurs de la résorption osseuse, inhibant le recrutement et l'activité des ostéoclastes et induisant leur apoptose. Ils sont relativement bien tolérés en dehors du risque exceptionnel d'ostéonécrose de la mâchoire, surtout en cas d'administration intraveineuse (IV) et chez les patients cancéreux. [86, 87].

Les biphosphonates peuvent être administrés selon plusieurs schémas thérapeutiques : en prise hebdomadaire, quotidienne ou mensuelle.

Les principales molécules utilisées comprennent :

- l'Alendronate (FOSAMAX®), en prise quotidienne ou en prise hebdomadaire (FOSAMAX®). Ce produit existe également sous forme associée a la vitamine D (FOSAVANCE®) ;
- le Risédronate (ACTONEL®), en prise quotidienne ou en prise hebdomadaire ;
- l'Ibandronate (BONVIVAL®), en prise mensuelle.

Remarque :

Ces composés sont contre-indiqués en cas d'oesophagite. La prise doit avoir lieu à distance des repas, en position debout ou assise pendant trente minutes afin de prévenir une oesophagite et favoriser l'absorption. À ce jour, en terme d'efficacité, il n'existe pas d'argument pour préférer une prise hebdomadaire ou quotidienne [70].

— *La vitamine D*

Il est parfois conseillé une supplémentation en vitamine D les mois de faible ensoleillement (novembre à mars) à raison de 100 000 UI *per os* tous les trois mois (UVEDOSE®, DEDROGYL®, STEROGYL®, UVESTEROL D®).

Il est nécessaire d'attirer l'attention sur le fait qu'un traitement par vitamine D n'est pas anodin et comporte des risques. C'est pour cela que les produits à effet vitaminique D nécessitent une prescription médicale [70].

- **Traitement des douleurs musculo-squelettiques**

Le traitement antalgique des douleurs musculo-squelettiques fait généralement intervenir des antalgiques de palier I voire de palier II ou encore des anti-inflammatoires non stéroïdiens, par voie locale ou générale. En cas de symptômes plus sévères, l'utilisation de corticoïdes par infiltration locale ou bien en traitement oral peut être envisagée, avec une diminution des douleurs constatée en moins de 6 mois pour la moitié des patientes et en moins de 18 mois pour 75 % d'entre elles [86].

3.3.1.2. Sur conseil pharmaceutique

— *Antalgiques de palier I*

Le pharmacien peut proposer à la patiente des antalgiques de palier I contenant du Paracétamol type DOLIPRANE® ou EFFERALGAN®, ou bien la prise ponctuelle d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cas d'accès douloureux et de non contre-indications à cette famille thérapeutique. Parmi les AINS, sont par exemple retrouvés de médicaments à base d'Ibuprofène, type NUROFEN® ou ADVIL®.

— *Médicaments homéopathiques*

Différentes souches homéopathiques sont utilisables dans le traitement des troubles musculo-squelettiques.

Une liste non exhaustive est donnée dans le *tableau 10* [72-75].

Souche	Caractéristiques	Posologie
BRYONIA	- douleurs articulaires de toutes localisations - aggravation par le mouvement - amélioration par l'immobilité et le repos	***5 ou 7 CH :*** 3 granules, 3 fois/jour
CALCAREA FLUORICA	- en prévention du risque d'ostéonécrose de la mâchoire induit par les biphosphonates	***9 CH :*** 1 dose/semaine
CALCAREA PHOS.	- stimule la formation osseuse - indiqué dans l'ostéoporose et les tassements vertébraux, en prévention de fractures	***9 CH :*** 1 dose/semaine
CAUSTICUM	- douleurs et raideurs articulaires, rétractions tendineuses et contractures musculaires - douleurs vives et brûlantes - amélioration par temps humide	***5 ou 7 CH :*** 3 granules, 3 fois/jour
RADIUM BROMATUM	- douleurs articulaires brûlantes - aggravation en début de mouvement et la nuit - amélioration par le mouvement continu - pas d'aggravation par temps froid et humide	***5 ou 7 CH :*** 3 granules, 3 fois/jour
RHUS TOX. +++	- douleurs et raideurs articulaires, maximales le matin - aggravation en début de mouvement, ainsi que par le froid et l'humidité - amélioration par le mouvement continu	***5 ou 7 CH :*** 3 granules, 3 fois/jour
RUTA GRAVEOLENS	- douleurs musculaires et tendineuses, localisées surtout aux poignets, chevilles et colonne vertébrale - aggravation par le repos et le temps humide - amélioration par le mouvement et la chaleur	***9 CH :*** 1 dose/semaine

Tableau 10 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement des douleurs musculo-squelettiques

- OSTEOCYNESINE® :

Il s'agit d'un médicament homéopathique préparé à partir de plusieurs souches (*Calcarea ostreica* 3 DH, *Calcarea phosphorica* 3 DH, *Calcarea fluorica* 3 DH, *Sulfur iodatum* 4 CH), indiqué dans le traitement symptomatique des décalcifications et des consolidations de fractures. La posologie est de 2 comprimés 2 à 3 fois par jour.

3.3.2. Conseils de prévention et/ou règles hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut prodiguer à la patiente quelques conseils pratiques pour prévenir les troubles musculo-squelettiques [70, 74, 86], résumés ci-après :

- Réaliser un apport suffisant de calcium (soit environ 1 g/jour) : dans le cas où la patiente ne consommerait aucun produit laitier, il faut encourager la consommation d'eaux minérales riches en calcium (COURMAYER®, CONTREX®, HEPAR®, etc.) ;
- Assurer une alimentation riche en protéines de bonne qualité (œufs, poissons, viandes blanches) pour renforcer les muscles et les os ;
- Veiller à un apport suffisant en vitamine D par supplémentation médicamenteuse et/ou exposition quotidienne de 15 minutes au soleil ;
- Pratiquer un exercice physique (marches prolongées et régulières) et lutter contre la sédentarité ;
- Si possible, arrêter le tabac.

3.4. Troubles digestifs : nausées et vomissements

La nausée est une sensation correspondant à l'envie de vomir, qui est souvent ressentie par un serrement au niveau de la gorge ou de l'épigastre. Le vomissement est un mécanisme réflexe de protection de l'organisme contre un poison ingéré, qui provoque l'expulsion du contenu gastrique par la bouche [81].

Ces troubles digestifs sont intimement associés aux divers traitements antitumoraux (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie). Ils peuvent survenir à toutes les étapes de prise en charge du cancer et constituent l'un des effets indésirables les plus redoutés par les patientes qui vont débuter un traitement anticancéreux.

La physiopathologie des nausées est assez complexe ; elle fait intervenir plusieurs neurotransmetteurs ainsi que les récepteurs correspondants, présents à la fois au niveau du système digestif et du système nerveux central. Les principaux sont la sérotonine (récepteur 5-HT3), la dopamine (récepteur D2), l'histamine (récepteur H1), la substance P (récepteur NK-1) et l'acétylcholine (récepteur M3).

Ce sont autant de cibles potentielles pour les différentes familles de médicaments antiémétiques [81, 83].

Un mauvais contrôle des nausées et vomissements possède un impact majeur sur la santé des patientes. Les principaux risques sont la déshydratation et certaines complications métaboliques graves (insuffisance rénale ; hypokaliémie, oesophagite, dénutrition, etc). Globalement, ces troubles altèrent les activités quotidiennes et la vie sociale des patientes.
Certains facteurs augmentent le risque d'apparition de ces symptômes : l'anxiété, l'âge (patientes de moins de 50 ans), les patientes ayant déjà subi des cures antérieures de chimiothérapies [81].

3.4.1. Soins de support médicamenteux

3.4.1.1. Sur prescription médicale

Les nausées et vomissements induits par l'hormonothérapie sont plus rares et moins intenses que ceux induits par la chimiothérapie. L'étude ATAC a montré que cet effet secondaire apparaissait chez 12,4 % des patientes traitées par Tamoxifène, et 12,7 % des patientes traitées par Anastrozole (inhibiteur de l'aromatase).

Néanmoins, lorsque ces troubles atteignent une intensité risquant de compromettre l'observance du traitement anticancéreux, le médecin est amené à prescrire une thérapeutique antiémétique. Les principaux médicaments utilisés sont le Métoclopramide, l'Alizapride, la Métopimazine et la Dompéridone. Habituellement classés parmi les antagonistes dopaminergiques (ou « anti-D_2 »), certains de ces composés ont des profils d'activité particuliers [83, 85].

- **Famille des benzamides**

Cette famille comprend le Métoclopramide (PRIMPERAN®) et l'Aliprazide (PLITICAN®).

- *Cas du Métoclopramide*

Ce composé possède des effets pharmacologiques complexes, résultant de la double affinité de la molécule pour les récepteurs de la dopamine et les récepteurs de la sérotonine.

Les effets antidopaminergiques sont essentiellement à l'origine des propriétés antiémétiques (interaction avec les récepteurs D_2 du système digestif). Toutefois, le Métoclopramide présente l'inconvénient de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) et donc d'agir aussi sur les récepteurs présents dans le SNC. Cette action centrale est responsable d'effets secondaires extrapyramidaux (dyskinésies, etc) voisins de ceux rencontrés avec les médicaments neuroleptiques.

Les effets sérotoninergiques du Métoclopramide sont liés à deux activités paradoxales :

— d'une part, ce composé possède des effets antagonistes sur les récepteurs 5-HT3, participant à l'action antiémétique ;

— d'autre part, cette molécule se comporte comme un agoniste des récepteurs 5-HT4 : cette particularité explique une action prokinétique (c'est-à-dire un effet stimulant sur la motricité digestive), favorisant la vidange gastrique.

- *Cas de l'Alizapride*

L'Alizapride est un benzamide de nouvelle génération possédant l'avantage de ne franchir que très faiblement la BHE, ce qui lui confère une activité antiémétique périphérique "pure".

- **Famille des phénothiazines**

De même que l'Alizapride, la Métopimazine (VOGALENE®) ne traverse que difficilement la BHE. C'est un antagoniste D_2 agissant principalement au niveau périphérique et donc

pratiquement dépourvu d'effets neuroleptiques. Les effets indésirables anticholinergiques de la Métopimazine sont également faibles.

- **Famille des butyrophénones**

La Dompéridone (MOTILIUM®), appartient à la famille des butyrophénones. Elle exerce principalement une action prokinétique par stimulation de la motricité intestinale. Il faut être vigilant avec ce médicament car des études récentes ont mis en évidence une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite d'origine cardiaque suite à son utilisation. La dompéridone doit donc être utilisée à la dose efficace la plus faible possible.

Concernant l'administration des antiémétiques, les durées de traitement doivent cependant rester courtes, c'est-à-dire une semaine maximum à raison de 3 prises par jour, à cause du risque d'effets secondaires de ces « neuroleptiques cachés » (troubles extrapyramidaux, troubles endocriniens, plus ou moins effets anticholinergiques). L'administration du traitement se fait habituellement par voie orale, mais en cas de vomissements répétés, on a alors recours à la voie rectale ou veineuse [82].

En cas de nausées et vomissements sévères et/ou résistants aux molécules de 1ère intention, le médecin peut prescrire des médicaments agissant sur d'autres neurotransmetteurs :

- Antagonistes des récepteurs 5-HT_3 de la sérotonine (famille des Sétrons) (ZOPHREN®, KYTRIL®) communément appelés « anti 5-HT3 » ;
- Antagonistes des récepteurs NK-1 des neurokinines (la neurokinine-1 est également appelée substance P). Cette nouvelle famille a pour chef de file l'Aprépitant (EMEND®)

Les corticoïdes (MEDROL®, NEODEX®) sont parfois utiles en association, car ils potentialisent l'action des autres antiémétiques [82].

3.4.1.2. Sur conseil pharmaceutique

La Métopimazine existe également sous forme non listée, de médication officinale, VOGALIB®, constituée d'une plaquette de 8 lyophilisats oraux. La dose recommandée est de 1 lyophilisat oral au moment des symptômes, à renouveler éventuellement si les symptômes persistent ou réapparaissent, sans dépasser 4 lyophilisats par jour (soit 30 mg de métopimazine). La durée du traitement sans avis médical ne doit pas dépasser 2 jours.

3.4.2. Médecines complémentaires

❖ **Homéopathie**

Les principales souches utilisées dans le traitement des nausées et vomissements sont détaillées dans le *tableau 11* (liste non exhaustive) [72-75] :

Souche	Caractéristiques	Posologie
ANTIMONIUM CRUDUM	- nausées par indigestion médicamenteuse - dégoût de la nourriture - langue chargée avec enduit épais blanchâtre couvrant toute la langue	***5 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour
COCCULUS INDICUS	- nausées avec pâleur et vertiges - aversion pour la vue et l'odeur des aliments - goût métallique et hypersalivation - sensation de vide gastrique	***9 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour
COLCHICUM AUTUMNALE	- nausées avec hyperesthésie de l'odorat - aggravation par les odeurs, surtout de cuisine	***5 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour
IGNATIA AMARA	- nausées d'anticipation avec spasmes, sensation de boule dans l'estomac - paradoxe car amélioration en mangeant - contexte d'hyperémotivité souvent retrouvé	***9 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour
IPECA	- nausées avec pâleur et cernes bleuâtres - langue propre mais hypersalivation - nausées non calmées par les vomissements	***5 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour
NUX VOMICA	- nausées par réaction exagérée au médicament - langue chargée dans sa partie postérieure - nausées calmées par les vomissements - autres troubles digestifs souvent associés	***5 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour
TABACUM	- nausées avec pâleur extrême et sueurs froides - amélioration par un bol d'air frais - céphalées et diarrhées souvent associées	***5 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour
VERATRUM ALBUM	- vomissements très violents et douloureux ; avec pâleur, sueurs froides voire syncope - diarrhée souvent associée	***5 CH :*** 3 granules 3-4 fois/jour

Tableau 11 : Souches homéopathiques proposées dans le traitement des nausées et vomissements

- COCCULINE ® :

Il s'agit d'un médicament homéopathique préparé à partir de plusieurs souches (*Cocculus indicus* 4 CH, *Tabacum* 4 CH, *Nux vomica* 4 CH, *Petroleum* 4 CH). La posologie recommandée est de 2 comprimés à sucer 3 à 4 fois par jour, avant les repas.

❖ **Phytothérapie**

Dans le domaine de la phytothérapie, le Gingembre, *Zingiber officinale*, est une plante dont le rhizome possède des propriétés antiémétiques. Son utilisation lors de premiers essais s'est avérée concluante dans le traitement des nausées induites par un traitement anticancéreux, et cela est d'autant plus intéressant que son emploi n'est pas contre-indiqué en cas de cancer du sein. Le rhizome de gingembre peut être consommé à l'état frais ou bien en poudre, sous forme de gélules prêtes à l'emploi [84, 130].

❖ **Autres médecines complémentaires**

Parmi les autres médecines complémentaires, l'acupuncture a fait la preuve de son efficacité au niveau de la fréquence des événements émétisants, mais pas sur la sévérité des symptômes [85].

3.4.3. Conseils de prévention et/ou règles hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut apporter à la patiente des conseils pratiques de prévention des troubles digestifs, à appliquer au quotidien [81, 84] :

- Fractionner les apports sur la journée en plusieurs petits repas et collations ;
- Eviter les aliments gras, acides ou épicés ;
- Consommer des aliments plutôt froids ou tièdes, moins odorants que les aliments chauds ;
- Manger lentement pour favoriser la digestion ;
- Rester en position assise au moins 30 min après le repas, pour éviter que le contenu gastrique ne remonte en positon couchée ;
- Penser à boire souvent (eau, boisson gazeuse, jus de fruits), mais par petites gorgées et plutôt entre les repas ;
- Après avoir vomi, ne rien manger pendant au moins les 2 heures qui suivent pour permettre à l'estomac de se régénérer ; mais penser à se réhydrater ;
- En cas de nausées entre les repas : s'allonger un moment ou bien s'aérer, effectuer de grandes respirations pour se relaxer.

3.5. Effets toxiques indésirables du tamoxifène

De par son mécanisme d'action différent selon le tissu cible, le tamoxifène exerce des effets oestrogéniques au niveau des vaisseaux et de l'utérus. Malgré une balance bénéfice/risque qui reste favorable, ce médicament peut être à l'origine de toxicités exceptionnelles mais graves.

- **Tamoxifène et troubles thrombo-emboliques**

En règle générale, les cancers sont responsables d'un état d'hypercoagulabilité acquise, ce qui sous-entend que le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est d'emblée plus important chez le patient cancéreux ; en effet, ce risque est considéré 4 à 7 fois supérieur à celui de la population générale [91].

D'autre part, il a été établi depuis longtemps que les oestrogènes exerçaient un effet pro-thrombotique. Or le tamoxifène possède des propriétés *œstrogène-like* au niveau vasculaire, ce qui entraîne l'accroissement du risque de maladie thrombo-embolique, avec un risque relatif compris entre 2 et 7 [92, 93]. Ce risque semble s'accroître avec la durée de traitement, ainsi qu'en cas d'association à une chimiothérapie et en présence de facteurs de risque connus de maladie thrombo-embolique (antécédents de phlébite, obésité, maladies cardiovasculaires) [94].

Cependant, la responsabilité directe du tamoxifène dans la maladie thrombo-embolique n'est pas clairement établie. La conduite à tenir en cas de facteurs de risque est alors de rester prudent et de réévaluer la balance bénéfice/risque chez la patiente concernée. En cas de thrombophlébite, le traitement doit être immédiatement interrompu, et un traitement antithrombotique doit être instauré le plus rapidement possible (administration d'héparine, sous surveillance, en milieu spécialisé) [94].

- **Tamoxifène et cancer de l'endomètre**

Du fait de l'action pro-oestrogénique du tamoxifène, certaines pathologies proliférative utérines peuvent apparaître : pour la plupart, elles sont bénignes (fibromes utérins, atrophies kystiques endométriales, polypes, hyperplasies glandulaires), mais peuvent être éventuellement malignes (cancers endométriaux, carcinosarcomes).

Selon diverses études, il semble que le tamoxifène multiplie par un facteur 2 à 3 le risque de développer un cancer de l'endomètre chez la femme ménopausée ou non [70]. Cette augmentation de risque est dépendante de la dose et de la durée du traitement par le tamoxifène, ainsi que de l'utilisation préalable d'un THS chez les patientes. En pratique, ce risque est évalué à environ 2 patientes pour 1000 [95]. Ce taux est néanmoins trop bas pour mettre en place des dépistages systématiques. Le problème actuel réside donc dans la surveillance des patientes sous tamoxifène afin de dépister le plus précocement possible une pathologie gynécologique, sans pour autant effectuer trop souvent des prélèvements inconfortables pour la patiente qui compromettraient alors sa compliance au suivi [96, 97].

Actuellement, aucun examen ou protocole de surveillance ne fait l'objet d'un consensus. Un bilan pré-thérapeutique est toutefois habituellement réalisé pour évaluer les antécédents médicaux gynécologiques personnels et familiaux de la patiente, et vérifier l'absence de signes fonctionnels. En pratique médicale, la surveillance généralement mise en place dépend alors du facteur de risque personnel [97] :

- un examen gynécologique annuel avec frottis cervico-vaginal est suffisant, en l'absence de facteurs de risques et/ou de signes cliniques suspects ;
- en cas de facteur(s) de risque, une échographie pelvienne annuelle est proposée ;
- en cas de symptômes tels que des métrorragies ou des leucorrhées, un prélèvement endométrial doit être réalisé.

CONCLUSION

Le cancer du sein hormonodépendant est le plus fréquemment rencontré parmi les pathologies malignes féminines ; il concerne aujourd'hui près de 80 % des tumeurs mammaires.

Sa prise en charge dépend du stade d'avancement ainsi que du type de tumeur. Elle repose sur différentes approches classiques, constituées essentiellement par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Basée sur la recherche d'un blocage de la signalisation estrogénique, l'hormonothérapie est une approche thérapeutique de choix pour le traitement des cancers du sein RE+, aussi bien à un stade précoce qu'à un stade avancé. Chef de file des modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques (SERM), le tamoxifène a été pendant longtemps le traitement de référence. Les progrés réalisés ces dernières années en biologie moléculaire ont permis l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la découverte d'inhibiteurs de l'aromatase, la mise au point d'antagonistes purs du RE, et plus récemment, le développement des nouvelles thérapeutiques ciblées.

Toutes ces avancées thérapeutiques permettent désormais une meilleure prise en charge des malades, se traduisant par une augmentation significative de la survie des patientes. La durée du traitement hormonal, conventionnellement fixée à 5 ans, permet d'assimiler désormais le cancer du sein à une maladie chronique, dont le traitement s'effectue en grande partie à domicile.

Cela suppose un encadrement multidisciplinaire, dans lequel le pharmacien possède une place de choix, dépassant largement le cadre de la simple délivrance du traitement. Son rôle dans l'éducation thérapeutique de la patiente concerne notamment les multiples aspects liés aux états de carence estrogénique induits par l'hormonothérapie.

Le pharmacien possède un rôle majeur dans l'information et l'accompagnement de la patiente. Ses conseils sont essentiels pour la compréhension et la gestion des effets indésirables. L'objectif principal est de susciter une adhésion totale de la malade à l'égard du traitement, afin de prévenir au maximum le risque d'inobservance.

BIBLIOGRAPHIE

1. HILL C., Prévention et dépistage des cancers, *Bulletin du Cancer*, 2013, Vol. 100 (6), p. 547-554.
2. MERVIEL P., JOUVANCE O., NAEPELS P., FAUVET R., CABRY-GOUBET R., GAGNEUR O., GONDRY J., Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2011, Vol. 39 (9), p. 486-490.
3. LANGER A., MOHALLEM M., STEVENS D., ROUZIER R., LEREBOURS F., CHEREL P., Étude mono-institutionnelle de 117 cas de cancers du sein associés à la grossesse (CSAG) : données cliniques radiologiques, histo-pathologiques et évolutives. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 2014, 95, p. 439-446.
4. NKONDJOCK A., GHADIRIAN P., Facteurs de risque du cancer du sein, *Médecine/Sciences*, 2005, Vol. 21 (2), p. 175-180.
5. DELALOGE S ; TOUILLAUD M ; FOURNIER, A *et al*. Cancer du sein (dossier) *Le Concours Médical*, 2012, Vol. 134(3), p. 185-211.
6. MARCHBANKS P.A. et al. , Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer, *Contraception*, 2012, 85, p. 342–350.
7. SAGLIER J., BEUZEBOC P., POMMEYROL A., TOLEDANO A., *Cancer du sein : questions et réponses au quotidien*, Abrégés 3e édition Masson, 2011.
8. EL HANCHI Z., BERRADA R., FADLI A. *et al.* , Cancer du sein bilatéral. Incidence et facteurs de risque, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2004, Vol. 32 (2), p. 128-134.
9. MIGNOTTE H., *Maladies du sein*, 2e édition, Paris : Elsevier-Masson, 2011.
10. ESPIE M., Prise en charge du cancer du sein, J*ournal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 2014, Vol. 95 (7–8), p. 740-744.
11. RENOIR J-M., Estradiol receptors in breast cancer cells : Associated co-factors as targets for new therapeutic approaches, *Steroids*, 2012, 77, p. 1249–1261.
12. DAVIDSON N., Breast Cancer and Benign Breast Disorders, *Goldman's Cecil Medicine*, 2012, Vol. 1, p. 1309–1317.
13. Site internet de l'Institut Curie, http://www.cancersdusein.curie.fr/fr/infos-cancers-du-sein/des-cancers-du-sein-tres-differents/des-cancers-du-sein-tres-differents-00756, consulté le 15 Novembre 2014.
14. Site internet de la Fondation ARC, http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/le-sein.html, consulté le 15 Novembre 2014.
15. Site internet de la Ligue Contre le Cancer, http://www.ligue-cancer.net/localisation/sein/, consulté le 15 Novembre 2014.
16. Site internet de l'Institut National du Cancer, http://www.e-cancer.fr/publications/50-depistage-du-cancer-du-sein/798-brochure-dinformation-complete-sur-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein, consulté le 17 Novembre 2014.
17. Brochure « Aide à la pratique - Cancer du sein : quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ? », Septembre 2014, site internet de l'Institut National du Cancer, http://www.e-cancer.fr/publications/84-outils-medecins-traitants/800-cancer-du-sein-quelles-modalites-de-depistage-pour-quelles-femmes-
18. HOUDEBINE S., DOUTRIAUX I., GEFFROY D., LABBE C., NENCIU D., MEINGAN P., RICAUD M., Dépistage du cancer du sein, *Médecine Nucléaire*, 2014, Vol. 38 (5), p. 283-292.

19. DELPECH Y., Chirurgie du cancer du sein, *La revue du praticien*, 2013, Vol. 63 (10), p. 1395-1398.
20. ALRAN S., SALMON R., Traitement chirurgical du cancer du sein, *Le cancer du sein*, Springer, 2007, p. 73-110, Collection Oncologie pratique.
21. GARRIDO I., Expertise ganglionnaire, *Chirurgie plastique du sein*, Elsevier, 2012, p. 127-132.
22. ALRAN S., FITOUSSI A., Chirurgie d'exérèse des ganglions, *Chirurgie du cancer du sein*, Elsevier, 2011, p. 23-26.
23. Publication sur « les traitements des cancers du sein », Octobre 2013, site internet de l'Institut National du Cancer, http://www.e-cancer.fr/publications/82-les-cancers/736-les-traitements-des-cancers-du-sein,
24. CALITCHI E., KHODARI W., GRELIER N., BELKACEMI Y., Radiothérapie des cancers du sein : ce qui a changé, *La revue du praticien*, 2013, Vol. 63 (10), p. 1402-1403.
25. BESNARD S., CUTULI B., FOURQUET A., GIARD S., HENNEQUIN C., LEBLANC-ONFROY M., MAZEAU-WOYNAR V., VERDONI L., Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises, *Cancer/Radiothérapie*, 2012, Vol. 16, p. 503-513.
26. ROMESTAING P., LEHINGUE Y., CARRIE C. and al. , Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France, *Journal Clinique d'Oncologie*, 1997, Vol. 15 (3), p. 963-968
27. Brochure « Comprendre la radiothérapie », Octobre 2009, site internet de l'Institut National du Cancer, http://www.e-cancer.fr/dmdocuments/guide-comprendre-la-radiotherapie.pdf
28. FRENEL J.-S., CAMPONE M., Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction,* 2010, Vol. 39 (S), p. F79-84.
29. DALENC F., Traitement médical adjuvant du cancer du sein : chimiothérapie et thérapie ciblée, *La Revue du praticien*, 2013, Vol. 63 (10), p. 1408-1414.
30. Site internet du Vidal, « Cancer du sein », http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=4034, consulté le 29 Novembre 2014.
31. STRAUSS L., SANTII R., SAARINEN N. and al. , Dietary phytoestrogens and their role in hormonally dependent disease, *Toxicology letters*, 1998, Vol. 102-103, p. 349–354.
32. DELOZIER T. Hormonothérapie du cancer du sein, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39S, F71—F78.
33. HUANG B., WARNER M., GUSTAFSSON J.-A., Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy, *Molecular and cellular endocrinology*, 2014, (*sous presse*), Identifiant : doi:10.1016/j.mce.2014.11.015.
34. BURSTEIN H.J., TEMIN S., ANDERSON H., BUCHHOLZ T.A., DAVIDSON N.E., GELMON K.E., GIORDANO S.H., HUDIS C.A., ROWDEN D., SOLKY A.J., STEARNS V., WINER E.P., GRIGGS J.J., Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2014, Vol. 32 (21), p. 2255-2270.
35. DE CREMOUX P., DEBLED M., BONNEFOI H., COTTU P., Marqueurs biologiques de résistance à l'hormonothérapie dans les cancers du sein, *Bulletin du cancer*, 2010, Vol. 97 (8),p. 951-963.

36. COTTU P., Hormonothérapie des cancers du sein au stade précoce, *La Revue du Praticien*, 2013, Vol. 63 (10), p. 1404-1407.
37. SPIELMANN M., Faut-il utiliser les analogues de la LH-RH en phase adjuvante des cancers du sein chez toutes les femmes jeunes RH+ ? Le pour, 26èmes journées de la SFSPM, Nancy, novembre 2004, p. 290-297.
38. SEGURA C., AVENIN D., GLIGOROV J., SELLE F. et al. , Analogues de la LHRH : leur utilisation dans le traitement du cancer du sein en situation métastatique et adjuvante, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2005, Vol. 33, p. 914–919.
39. ESPIE M., Agonistes de la GnRH en pathologie mammaire *Annales d'urologie*, 2005, Vol. 39, p. 59-65.
40. DUBEST C., PUGEAT M., Gonadotrophines hypophysaires : physiologie et exploration fonctionnelle, *EMC Endocrinologie*, 2005, Vol. 2(4), p. 231-240.
41. RCP du médicament ZOLADEX®, http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0138735.htm, mis à jour le 16/07/07.
42. RCP du médicament ENANTONE®, http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224196.htm, mis à jour le 29/04/13.
43. VUILLET-A-CILES H., LAGARDE A., BUXERAUD J., L'hormonothérapie anticancéreuse, *Actualités pharmaceutiques*, 2014, Vol. 53 (540), p. 25-29.
44. RCP du médicament MEGACE®, http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0231476.htm, mis à jour le 07/11/13.
45. Document de la commission de la transparence de la HAS, Avis du 18 Septembre 2013 sur la réévaluation du SMR pour le MEGACE® », http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT10919_MEGACE_REEVAL_SMR_Avis2_CT10919.pdf
46. RCP du médicament DEPO-PRODASONE®, http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0212230.htm, mis à jour le 27/09/12.
47. RCP du médicament Tamoxifène, http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219720.htm, mis à jour le 06/03/13.
48. DE CREMOUX P., Hormonothérapie des cancers du sein, *Bulletin du cancer*, 2011, Vol. 98 (11), p. 1311-1319.
49. DE CREMOUX P., DIERAS V., POUPON M-F., MAGDELENAT H., SIGAL-ZAFRANI B., FOURQUET A., PIERGA J-Y., Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques, *Bulletin du cancer*, 2004, Vol. 91 (12), p. 917-927.
50. DEBLED M., DALENC F., MAURIAC L., BRAIN E., Traitements médicaux des cancers du sein RH+ Her2-, *Bulletin du Cancer*, 2011, Vol. 98 (6), p. 655-670.
51. PEROL D., TOUTENU P., LEFRANC A., REGNIER V., CHVETZOFF G., SALTEL P., CHAUVIN F., L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient, *Bulletin du Cancer*, 2007, Vol. 94 (3), p. 267-274.
52. Recommandations de la HAS, « Éducation thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation », Juin 2007, http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
53. LETARTE N., L'éducation thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein, *Actualités pharmaceutiques*, 2012, Vol. 51 (512), p. 2-5.
54. BAUDRANT M., ROUPRET J., TROUT H., CERTAIN A., TISSOT E., ALLENET B., Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient, *Journal de Pharmacie Clinique*, 2008, Vol. 27 (4), p. 201-204.

55. BONAN B., *Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux : Rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux*, John Libbey Eurotext, 2009 (Collection : Dialogue Ville-Hôpital).
56. RENARD P.-Y., Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine, *Actualités pharmaceutiques*, 2013, Vol. 52 (523), p. 44-47.
57. MASCRET C., La place des actions d'accompagnement du patient au regard de la loi « Hôpital Patient Santé Territoire », *Médecine & Droit*, 2015, Vol. 2015(130), p. 15-19.
58. Document de l'INCa, « Les Plans cancer de 2003 à 2013 », Juillet 2007, http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer/les-plans-cancer-de-2003-a-2013.
59. Site internet du Cespharm, « Le rôle du pharmacien », http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien, consulté le 13 Février 2015.
60. MATILLON Y., Les médecines complémentaires, *Archives de Pédiatrie*, 2014, Vol.21, (S1), p. 254-255.
61. FAGON J.-Y., VIENS-BITKER C., Médecines complémentaires à l'assistance publique-hôpitaux de Paris, rapport de Mai 2012, http://www.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/11/files/2012/07/Rapport_Med_Compl_AP-HP-05-20122.pdf
62. DILHUYDY J.-M., Les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : traitements inéprouvés ou pratiques inapprouvées, 27emes journées de la SFSPM à Deauville, Novembre 2005, http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9759/SFSPM_2005_13_396.pdf?sequence=1.
63. BAGOT J.-L., MATHELIN C., L'utilisation des médecines complémentaires et des soins de support par les patientes atteintes d'un cancer du sein, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité,* 2008, Vol. 36, p. 245-247.
64. Site internet de l'Institut National du Cancer, http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/qualite-de-vie/soins-de-support/type-de-soins, consulté le 15 Février 2015.
65. COLOMBAT P., ANTOUN S., AUBRY R. *et al.* , À propos de la mise en place des soins de support en cancérologie : pistes de réflexions et propositions, *Médecine palliative : Soins de support — Accompagnement — Ethique*, 2008, Vol. 7 (6), p. 315-323.
66. KRAKOWSKI I., Soins de support en cancérologie : concept et état des lieux, *La Revue du Praticien*, 2006, Vol. 56 (30), p. 1987-1996.
67. PLANTADE A., Bouffées de chaleur, *Aider à vivre après un cancer*, Springer, 2010, p. 51-69, Collection Oncologie pratique.
68. ELEK T., REICH M., Place des antidépresseurs sérotoninergiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur en cancérologie, *La revue de médecine interne*, 2004, Vol. 25, p. 217-224.
69. BOUTET G., Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2012, Vol. 40, p. 241-254.
70. MORAILLON M., GOMPEL A. et PERROT S., Suivi gynécologique après cancer du sein – Prise en charge du risque osseux, du syndrome climatérique, du risque endométrial, de la contraception et de la fertilité, *Le cancer du sein*, Springer, 2007, p. 273-290, Collection Oncologie pratique.
71. FRAIZIER C., DERBRE S., Prise en charge des troubles de la ménopause par les thérapeutiques alternatives, *Actualités pharmaceutiques*, 2012, Vol. 51 (514), p. 37-40.

72. BAGOT J.-L., *L'homéopathie dans les soins de support en cancérologie*, CEDH, 2007.
73. BOIRON M., *Accompagnement en oncologie*, Le moniteur des pharmacies, 2014.
74. BAGOT J.-L., *Cancer [et] homéopathie : rester en forme et mieux supporter les traitements*, Unimedica, 2012
75. KARP J.-C., *Traitements de support homéopathiques en cancérologie : Thérapeutique homéopathique*, CEDH, 2011.
76. DESREUX J., BLERET V., PINTIAUX A. and al., Prise en charge des conséquences de la carence oestrogénique après cancer du sein, *Revue médicale de Liège*, 2011, Vol. 66 (5-6), p. 385-392.
77. MATHELIN C., ANNANE K., Répercussions somatiques et psychologiques des modifications hormonales liées aux traitements adjuvants des cancers du sein de la femme jeune, *Revue francophone de psycho-oncologie*, 2005, Vol. 3, p. 151-156.
78. BENOIT T., LEGUEVAQUE P., ROUMIGUIE M. and al., Œstrogénothérapie locale en urologie et pelvi-périnéologie - revue de littérature et mise au point, Progrès en urologie, 2015, p. 1-8.
79. THIS P., CORMIER C., Approche de la ménopause chez la femme à risque de cancer du sein, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2002, Vol. 30, p. 101-114.
80. CLERE N., Conseil officinal et ménopause, *Actualités pharmaceutiques*, 2013, Vol. 525 (4), p. 34-36.
81. LETARTE N., L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, *Actualités pharmaceutiques*, 2012, Vol. 51 (516), p. 2-5.
82. LEVY E., SCOTTE F., MEDIONI J. and al., Nausées et vomissements chez les patients atteints de cancer, *La Revue du praticien*, 2006, Vol. 56 (18), p. 2015-2019.
83. HULIN A., CAVICCHI M., FOURNEL C., Traitement des nausées et vomissements, *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 3e édition, Elsevier, 2011, p. 291-306.
84. Site internet de Eurekasanté par le Vidal, Traitement des nausées et vomissements de l'adulte, http://www.eurekasante.fr/maladies/estomac-intestins/nausees-vomissement-adulte.html?pb=que-faire, consulté le 21 mars 2015.
85. DURAND J.-P., MADELAINE I., SCOTTE F., Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, Bulletin du Cancer, 2009, Vol. 96 (10), p. 951-960.
86. KHALIFA P., LESUR A., Troubles ostéoarticulaires : ostéoporose, arthralgies, *Aider à vivre après un cancer*, Springer, 2010, p. 191-202, Collection Oncologie pratique.
87. LESUR A., KHALIFA P., Les troubles musculosquelettiques des anti-aromatases, *Oncologie*, 2007, Vol. 9 (3), p. 5-10.
88. BARLIER C., LESUR A., Arthralgies, effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase : fréquence, signification et conséquences, *Oncologie*, 2012, Vol. 14 (6-7), p. 365-373.
89. BRIOT K., ROUX C., Perte osseuse liée aux hormonomodulateurs, *Oncologie*, 2009, Vol. 11 (1), p. 28-32.
90. RCP du médicament FARESTON®, http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000091/WC500020689.pdf
91. CAJFINGER F., DEBOURDEAU P., DROUET L. and al. , Risque thromboembolique et prise en charge du cancer du sein, *Oncologie*, 2011, Vol. 13 (12), p. 789-796.
92. GEFFRAY L., Actualités en thrombose et cancer, *La Revue de médecine interne*, 2011, Vol. 32 (4), p. 265-267.

93. MEJER C., JICK H., Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism, *British Journal of Clinical Pharmacology,* 1998, Vol. 45 (6), p. 608-612.
94. PAVIC M., DEBOURDEAU P., ALETTI M. and al., Venous thromboembolism and cancer, *La Revue de médecine interne*, 2006, Vol. 27 (4), p. 313-322.
95. BERGERON C., Effets sur l'endomètre des oestrogènes et des antioestrogènes, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2002, Vol. 30 (12), p. 933-937.
96. LEUNG F., TERZIBACHIAN J.-J. and al. , Traitement adjuvant du cancer du sein par le tamoxifène : réflexions sur le risque de carcinosarcome utérin, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité,* 2009, Vol. 37 (5), p. 447-451.
97. LHOMME C., PAUTIER P., ZAGAME L. and al. , Surveillance de l'endomètre des femmes sous tamoxifène, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité,* 2003, Vol. 31 (8), p. 647-656.
98. RCP du médicament FASLODEX®, http://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/www/pdf/rcp/rcp-269.pdf.
99. MOHAMED A., KRAJEWSKI K., CAKAR B., MA C.X., Targeted Therapy for Breast Cancer, *The American Journal of Pathology*, 2013, 183 (4), p. 1096-1112.
100. HALDOSEN L.A., ZHAO C., DAHLMAN-WRIGHT K., Estrogen receptor beta in breast cancer, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, Vol. 382, p. 665-672.
101. PATANI N., MARTIN L.-A., Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, Vol. 382 (1), p. 683-694.
102. PALMIERI C., PATTEN D. and al. , Breast cancer : current and future endocrine therapies, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, Vol. 382 (1), p. 695-723.
103. BESSE B., SORIA J-C., Traitement des cancers : Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie - La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade, *La Revue du Praticien,* 2012, Vol. 62, p. 1-12.
104. HAHNEL R, TWADDLE E., Estrogen receptors in human breast cancer. 1-Methodology and characterization of receptors, *Steroids*, 1971, Vol. 18, p. 653-680.
105. EDWARDS D.P., CHAMNESS G.C., Mc GUIRE W.L. Estrogen and progesterone receptor proteins in breast cancer, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1979, Vol. 560, p. 457-486.
106. MÉRIAUX E., COLOMBIÉ M., S. HOUDEBINE S., Prise en charge du cancer du sein, avancées et perspectives, *Médecine Nucléaire*, 2014, Vol. 38 (5), p. 299-302.
107. COUSSY F., TEIXEIRA L., GIACCHETTI S., CUVIER C., HOCINI H., ESPIE M. Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2014, Vol. 42 (11), p. 787-794.
108. COUTTE L., DREYER C., SABLIN M.P., FAIVRE S., RAYMOND E. Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales, *Bulletin du Cancer*, 2012, Vol. 99 (2), p. 173-180.
109. ZHOU J., YU Q., CHEN R. et al. , Medroxyprogesterone acetate-driven increase in breast cancer risk might be mediated via cross-talk with growth factors in the presence of progesterone receptor membrane component-1, *Maturitas*, 2013, Vol. 76 (2), p. 129-133.
110. LAMBRINOUDAKI I., Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer, *Maturitas*, 2014, Vol. 77 (4), p. 311-317.
111. SAMAVAT H., KURZER M.S., Estrogen metabolism and breast cancer, *Cancer Letters*, 2015, Vol. 356 (2), p.231-243.

112. WARDELL S.E., NELSON E.E., McDONNELL D.P., From empirical to mechanism-based discovery of clinically useful Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs), *Steroids*, 2014, Vol. 90, p. 30-38.
113. McDONNELL DP, WARDELL SE, The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: implications for new drug discovery in breast cancer, *Current Opinion in Pharmacology*, 2010, Vol. 10 (6), p. 620–628.
114. CIRUELOS E., PASCUAL T., VOZMEDIANO M.L.A. et al. , The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer, *The Breast*, 2014, Vol. 23 (3), p. 201-208.
115. MIRKIN S., PICKAR J.H., Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A review of clinical data, *Maturitas*, 2015, Vol. 80 (1), p. 52–57.
116. GHOSH D., LO J., MORTON D. et al., Novel Aromatase Inhibitors by Structure-Guided Design*, Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 55 (19), p. 8464-8476.
117. JACKSON T., LAWRENCE WOO L.W., TRUSSELLE M.N. et al. , Non-Steroidal Aromatase Inhibitors Based on a Biphenyl Scaffold: Synthesis, in vitro SAR, and Molecular Modelling*, ChemMedChem*, 2008, Vol. 3 (4), p. 603-618.
118. MEHTA A., TRIPATHY D., Co-targeting estrogen receptor and HER2 pathways in breast cancer, *The Breast*, 2014, Vol. 23 (1), p. 2-9.
119. CIRUELOS-GIL E.M., Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in estrogen receptor-positive breast cancer, *Cancer Treatment Reviews*, 2014, Vol. 40 (7), p. 862-871.
120. HOUÉDÉ N., POURQUIER P., Targeting the genetic alterations of the PI3K–AKT–mTOR pathway: Its potential use in the treatment of bladder cancers, *Pharmacology & Therapeutics*, 2015, Vol. 145, p. 1-18.
121. CHIARINI F., EVANGELISTI C., McCUBREY J.A., MARTELLI A.M., Current treatment strategies for inhibiting mTOR in cancer, *Trends in Pharmacological Science*s, 2015, Vol. 36 (2), p. 124-135.
122. SHTIVELBAND M.I., Everolimus in hormone receptor-positive advanced breast cancer: Targeting receptor-based mechanisms of resistance, *The Breast*, 2013, Vol. 22 (4), p. 405-410.
123. SKANDALIS S.S., AFRATIS N., SMIRLAKI G. et al. , Cross-talk between estradiol receptor and EGFR/IGF-IR signaling pathways in estrogen-responsive breast cancers: Focus on the role and impact of proteoglycans, Matrix Biology, 2014, Vol. 35, p. 182-193.
124. *http://www.e-semio.org/Classification-TNM-des-tumeurs-du, consulté le 05 Novembre 2014.*
125. *Site internet Women's Health and Education Center, http://www.womenshealthsection.com/content/gynofr/gyno005.php3, Consulté le 22 Novembre 2014.*
126. *MOLNAR-STANCIU D., GUIMAS V., BENSALEM A., THIERY-VUILLEMIN A., Thérapie ciblée et cancer du sein : état de l'art. Pathologie Biologie, 2012, Vol. 60, p. 254-263.*
127. *http://www.didier-pol.net/03s4c.htm, Consulté le 15 Décembre 2014.*
128. *Site internet de Info Cancer, http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/lhormonotherapie.html, Consulté le 10 Février 2015*
129. *Site internent de l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support, http://www.afsos.org/-Les-differentes-composantes-.html, consulté le 22 Mars 2015.*
130. HUET M., Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation, *Bulletin du Cancer*, 2013, Vol. 100 (5), p. 485-495.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« Approches thérapeutiques des cancers du sein hormonodépendants et conseils à l'officine »

RESUME

En ce début de XXIe siècle, le cancer du sein est le plus fréquemment rencontré chez la femme, avec près de 50 000 nouveaux cas annuels recensés en France. Ce nombre s'explique par l'exposition à différents facteurs de risque aujourd'hui avérés, mais aussi par l'amélioration du dépistage, permettant de diagnostiquer plus précocement cette maladie.

La première partie de ce travail est consacrée à l'étude des principaux facteurs de risque, à la physiopathologie de la maladie, ainsi qu'à la présentation des techniques de dépistage et de diagnostic.

Les stratégies thérapeutiques sont ensuite abordées selon deux volets principaux. Le premier regroupe les traitements locaux basés sur la chirurgie et éventuellement la radiothérapie. Le deuxième volet porte sur les traitements systémiques mettant en œuvre les approches médicamenteuses (chimiothérapie antitumorale). L'accent est mis sur les thérapeutiques ciblées et, plus particulièrement, l'hormonothérapie.

Enfin, la dernière partie évoque les nombreuses mesures prises ces dernières années au niveau national dans le domaine de la cancérologie, avec notamment la création de *Plans Cancer* et la mise en place de *soins de support*, dans le but de prévenir la survenue des cancers mais également d'améliorer la qualité de vie des patientes.

Dépisté à temps, le cancer du sein hormonodépendant —représentant à lui seul environ 80 % des tumeurs mammaires— s'apparente désormais à une maladie chronique, dont la prise en charge est de plus en plus ambulatoire. Aujourd'hui, l'hormonothérapie semble être la mieux adaptée dans le cadre d'un traitement au long cours. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine possède une mission essentielle dans l'accompagnement des patientes et la gestion des effets secondaires inhérents à leur traitement.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLES

Cancer du sein, Approches thérapeutiques, Hormonothérapie, Effets indésirables, Soins de support, Pharmacien, Officine