



HAL
open science

Hormonothérapie, cancer du sein et rôle du pharmacien d'officine

Noémie Garrigou

► **To cite this version:**

Noémie Garrigou. Hormonothérapie, cancer du sein et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01666080

HAL Id: dumas-01666080

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01666080v1>

Submitted on 18 Dec 2017

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 13 DECEMBRE 2017

PAR

Noémie GARRIGOU

Née le 15 mai 1990 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :
HORMONOTHERAPIE, CANCER DU SEIN ET RÔLE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE

JURY :

Président :

Pr Stéphane HONORÉ

Membres :

Dr Marie-Anne ESTEVE

Dr Jessica RALLO

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Administratifs :</i>	
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la</i>	Mme Myriam TORRE
<i>Scolarité :</i>	

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT
	M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET	M. Christophe DUBOIS
BIOINGENIERIE	

PHARMACIE GALENIQUE,
PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI

Mme Odile RIMET-GASPARINI

Mme Pascale BARBIER

M. François DEVRED

Mme Manon CARRE

M. Gilles BREUZARD

Mme Alessandra PAGANO

M. Eric SEREE-PACHA

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET
COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE

M. Emmanuel CAUTURE

Mme Véronique ANDRIEU

NUTRITION ET DIETETIQUE

Mme Marie-Pierre SAVELLI

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET
CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Jean-Paul BORG

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Mme Laurence CAMOIN

MICROBIOLOGIE

Mme Florence SABATIER-MALATERRE

M. Jean-Marc ROLAIN

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

M. Philippe COLSON

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER

M. Edouard LAMY

Mme Alexandrine BERTAUD

Mme Claire CERINI

Mme Edwige TELLIER

M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN

Mme Dominique ARNOUX

Mme Aurélie LEROYER

MICROBIOLOGIE

M. Romaric LACROIX

Mme Michèle LAGET

M. Michel DE MEO

Mme Anne DAVIN-REGLI

Mme Véronique ROUX

M. Fadi BITTAR

Mme Isabelle PAGNIER

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Sophie EDOUARD

Mme Carole DI GIORGIO

M. Aurélien DUMETRE

Mme Magali CASANOVA

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anita COHEN

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

A.H.U.

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET

M. Henri PORTUGAL

NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES

M. Philippe GALLICE

RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –

M. Pascal RATHELOT

CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,

M. Thierry TERME

Mme Evelyne OLLIVIER

HOMEOPATHIE

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, M. Jean-Pierre CALISSI

PHARMACOECONOMIE

ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE

OFFICINALE

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE

Mme Anne FAVEL

CELLULAIRE

Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY

NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT

M. Alain NICOLAY

Mme Estelle WOLFF

Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET

M. David BERGE-LEFRANC

NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA

Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT

Mme Caroline DUCROS

M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Armand GELLIS

HYDROLOGIE

M. Christophe CURTI

Mme Julie BROGGI

M. Nicolas PRIMAS

M. Cédric SPITZ

M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,

M. Riad ELIAS

HOMEOPATHIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET

Mme Sok Siya BUN

Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

NUTRITION

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET

M. Thierry ATHUYT

NUISANCES TECHNOLOGIQUES

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A M. Philippe BESSON
L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

CHIMIE ORGANIQUE **AHU**
Mme Manon ROCHE

PHARMACEUTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE **ATER**
Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET M. Athanassios ILIADIS

PHARMACOCINETIQUE
TOXICOLOGIE GENERALE M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE Mme Sylviane LORTET

TOXICOCINETIQUE ET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
M. Hot BUN

PHARMACOCINETIQUE M. Joseph CICCOLINI

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE Mme Raphaëlle FANCIULLINO
M. Pierre-Henri VILLARD

CLINIQUE M. Stéphane HONORÉ

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

Mme Marie-Anne ESTEVE

PHARMACODYNAMIE **A.H.U.**
M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE M. Guillaume HACHE
Mme Ahlel BOUHLEL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Remerciements

Pour commencer, je remercie toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice Madame le docteur Marie-Anne ESTEVE pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé et pour vos précieux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Je voudrais remercier Monsieur le professeur Stéphane HONORÉ d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance aux membres de la pharmacie qui m'ont accueillie durant mon stage de 6^{ème} année et plus particulièrement à Madame le docteur Jessica RALLO pour m'avoir donné envie de réaliser une thèse sur l'hormonothérapie, le cancer du sein et le rôle du pharmacien à l'officine.

J'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille :

Ma petite sœur pour son soutien infailible durant toutes ces années d'études et ses encouragements pendant la rédaction de cette thèse.

Ma mère et mes grands parents pour m'avoir soutenue financièrement et pour avoir donné de votre temps pour la relecture et la correction des fautes d'orthographe de ma thèse. A toi papa pour qui mon avenir compte tant.

A tous mes proches et amis, qui m'ont accompagnée, aidée, soutenue et encouragée tout au long de la réalisation de cette thèse et durant mes études.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Introduction.....	11
Chapitre 1 : Cancer du sein.....	13
1)Généralités.....	13
2)Facteurs de risque.....	16
3)Dépistage.....	20
4)Diagnostic.....	24
5)Classification histologique.....	30
6)Facteurs pronostiques.....	36
7)Traitements du cancer du sein.....	41
8)Suivi du cancer du sein.....	83
Chapitre 2 : Hormones et Hormonothérapie.....	87
1)Généralités sur les hormones.....	87
2)Hormonothérapie du cancer du sein.....	92
3)Résistance aux traitements hormonaux	113
4)Axes de recherche.....	115
Chapitre 3 : Rôle du pharmacien d'officine.....	120
1)Généralités : Rôle du pharmacien d'officine.....	120
2)Prévention du cancer du sein.....	120
3)Observance.....	124
4)Principaux effets indésirables liés à l'hormonothérapie et conseils.....	129
5)Les moyens à la disposition du pharmacien d'officine.....	140
6)Plan Cancer	152
Conclusion	160
Liste des abréviations.....	161
Bibliographie.....	166
SERMENT DE GALIEN.....	181

-- Introduction

Les maladies cancéreuses existaient déjà il y a 4000 à 5000 ans, comme en témoignent les travaux réalisés sur les momies de l'Égypte pharaonique. Hippocrate est le premier à comparer le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. Cette comparaison est reprise ultérieurement par Galien qui écrit un traité des tumeurs et décrit avec beaucoup de précision le cancer du sein. Les découvertes sur le cancer se sont accélérées le siècle dernier.

En 2016, le cancer du sein est le cancer féminin le plus diagnostiqué dans le monde et en France où le nombre de nouveaux cas a beaucoup augmenté depuis les années 1980, puis s'est stabilisé autour de 2005 avec cependant une incertitude sur les tendances récentes [1][2].

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Outre le sexe et l'âge, ses facteurs de risque connus sont soit d'origine hormonale et reproductive, soit liés aux modes de vie ou à l'environnement, soit encore à une prédisposition génétique ou un antécédent personnel de pathologie mammaire.

La chirurgie a été, pendant de nombreux siècles, le seul traitement des cancers, avec des techniques rudimentaires et peu de moyens. En 1878, la découverte du lien entre le cancer et les hormones a considérablement ouvert la possibilité de traitement du cancer. Ceci a permis au siècle suivant, grâce à des découvertes scientifiques, de déboucher sur l'utilisation de la thérapie hormonale, avec pour première molécule le tamoxifène en 1976, médicament anticancéreux anti-œstrogènes. Au 20^{ème} siècle, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées ont permis de révolutionner la façon de traiter le cancer du sein.

Le cancer est une priorité en matière de santé publique comme l'illustre la mise en place du « Plan Cancer 2014-2019 » qui s'inscrit dans la continuité du « Plan Cancer 2009-2013 ».

La découverte d'un cancer a un retentissement important sur la vie d'une personne et de son entourage. Un accompagnement de qualité de la part des différents acteurs de santé est indispensable et passe par une étroite collaboration entre eux, à la fois au sein d'un même centre de cancérologie mais également avec les professionnels de santé libéraux (médecins, infirmiers, pharmaciens). L'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'inscrit dans cette dynamique. Cette dernière participe à l'amélioration de la santé (biologie, clinique) et à l'amélioration de la qualité de vie du patient et à celle de ses proches.

Ce travail de thèse se compose de trois parties. La première partie présente la physiopathologie du cancer du sein ainsi que le dépistage, le diagnostic et les traitements existants. La deuxième partie s'intéresse tout particulièrement aux hormones et à l'hormonothérapie. La troisième partie concerne le rôle du pharmacien d'officine lors de l'administration d'une hormonothérapie. Nous détaillerons successivement le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention, l'observance, les conseils associés aux effets indésirables lors de la prise d'une hormonothérapie dans le cancer du sein. Enfin nous terminerons par les moyens mis à disposition du pharmacien d'officine et le Plan Cancer.

-- Chapitre 1 : Cancer du sein

1) Généralités

1.1) Épidémiologie

En 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme (11913 décès par cancer du sein estimé en 2015 en France métropolitaine) devant le cancer du poumon (9565 décès) et le cancer colorectal (8496 décès). Le taux de mortalité diminue de 1,5 % par an en moyenne entre 2005 et 2012. En France métropolitaine, l'incidence du cancer du sein estimée en 2015 est de 54062 nouveaux cas. C'est le cancer le plus fréquent devant le cancer colorectal (19533 nouveaux cas) et le cancer du poumon (14821 nouveaux cas). En 2012, l'âge médian au diagnostic est de 63 ans et l'âge médian de décès est de 73 ans [2]. Chez l'homme, le cancer du sein est rare. Il représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers du sein et moins de 0,5 % des cancers chez l'homme. L'âge de survenue est en général plus élevé que chez les femmes, en moyenne vers 65-70 ans sauf en cas d'association avec un cancer de la prostate [3].

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. En effet, les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées mais la mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays pauvres. Dans les pays pauvres, la détection précoce, l'accès aux traitements et le diagnostic sont moins développés que dans les pays industrialisés [4].

Dans ce chapitre, nous développerons la physiopathologie, les facteurs de risques, le dépistage, le diagnostic, la classification histologique, les facteurs pronostiques, les différents types de traitements existants, hormis le cas de l'hormonothérapie qui sera développé lors du prochain chapitre et pour finir le suivi du cancer.

1.2) Physiopathologie

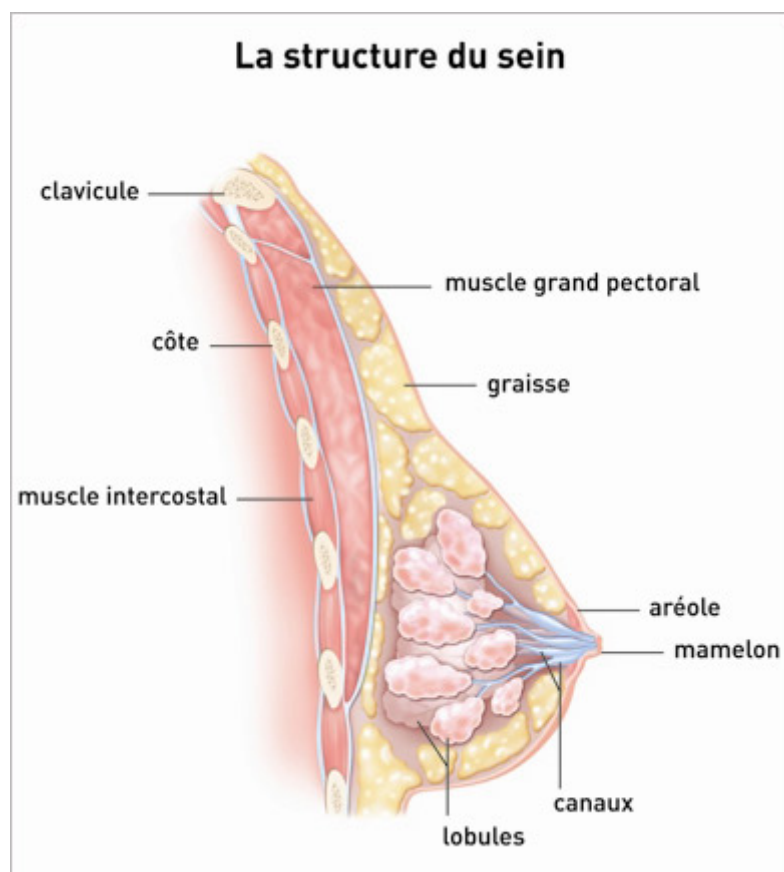
1.2.a) Anatomie du sein

Le sein est un organe pair et globuleux situé en avant et en haut du thorax. Le sein est rattaché à la base de la paroi thoracique par une aponévrose épaisse sur les muscles pectoraux. La forme des seins d'une femme dépend en grande partie de leur soutien, qui provient principalement des ligaments de Cooper et de la poitrine. Il présente extérieurement une aréole située autour du mamelon. L'aréole a un aspect grenu car elle est parsemée de glandes cutanées sébacées (glandes de Morgani). L'aréole est pourvue de fibres musculaires lisses, muscles sphinctériens périolvéolaires, qui contrôlent la fonction excrétrice du sein au moment de la lactation. Elle contient les petites

glandes sudoripares qui sécrètent la sueur comme lubrifiant lors de l'allaitement. Le mamelon est une éminence en forme de cône qui constitue la pointe du sein. Les seins voient leur volume varier en fonction de différents paramètres tels que le cycle d'ovulation, la température, l'excitation, la grossesse. Le sein possède une fonction biologique nourricière, esthétique et sexuelle. Le sein est composé du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et du tissu adipeux.

Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante qui renferme la glande mammaire. La glande mammaire repose sur le muscle pectoral. Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Les lobules sont en réalité des alvéoles mammaires regroupées en grappe. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux galactophores sont de structure anatomique ramifiée et ils transportent le lait vers le mamelon.

Schéma : La structure du sein [5]



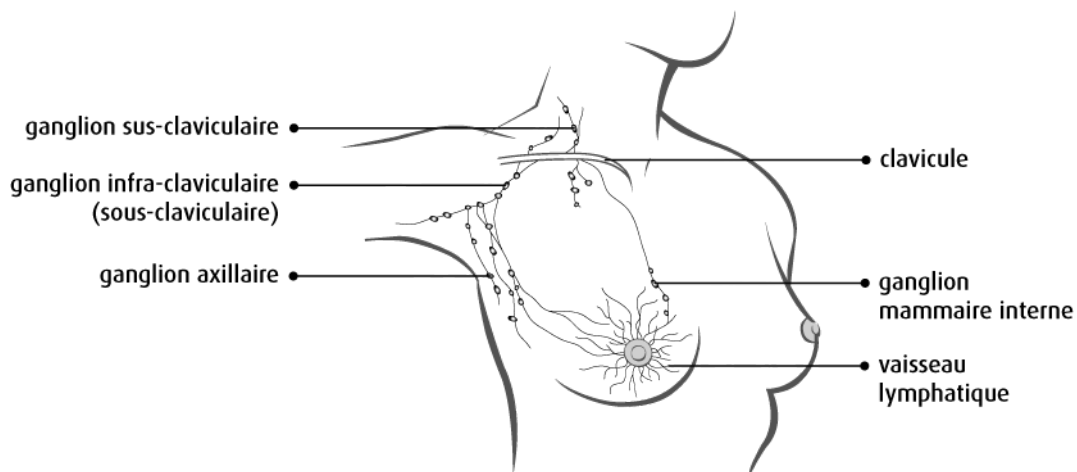
Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins. La vascularisation du sein se fait par 3 types d'artères appelées l'artère axillaire, l'artère thoracique interne et les artères intercostales. Le sein est aussi parcouru de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système qui aide notamment à combattre les infections.

Les différents ganglions lymphatiques du sein sont situés :

- au niveau de l'aisselle, appelés ganglions axillaires,
- au-dessus de la clavicule, appelés ganglions sus-claviculaires, et sous la clavicule appelés ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires,
- à l'intérieur du thorax, autour du sternum, appelés ganglions mammaires internes [3].

Schéma : Drainage lymphatique des ganglions des seins [6]

Ganglions lymphatiques du sein



1.2.b) Biologie du cancer du sein

De nos jours, le cancer du sein bénéficie d'un pronostic à long terme favorable d'autant plus qu'il est diagnostiqué et pris en charge de plus en plus tôt. En France métropolitaine, la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge s'améliore au cours du temps passant de 80 % pour les femmes diagnostiquées en 1989-1993 à 87 % pour celles diagnostiquées en 2005-2010 (survie des patients atteints de cancer en France : étude des registres des réseaux Francim) [2].

Il existe toutefois des formes qui évoluent de façon favorable et d'autres à l'opposé produiront rapidement des métastases. Il existe une grande hétérogénéité des cancers du sein au niveau clinique, histologique, biologique et génétique. Les malades ne décèdent pas du fait de leur tumeur primitive mais plutôt de l'envahissement métastatique ultérieur.

Nous développerons dans ce paragraphe les origines du cancer du sein, le mécanisme de développement, les facteurs génétiques.

Origine du cancer

Les cancers du sein peuvent être soit des cancers sporadiques, soit des cancers héréditaires. Les

cancers du sein sporadiques sont dus à une altération génétique acquise au cours de la vie de l'individu. En ce qui concerne les cancers du sein héréditaires, il s'agit d'une altération constitutionnelle affectant la totalité des cellules de l'organisme y compris la lignée germinale. Cette altération transmissible prédispose au développement de tumeur du sein en réduisant la période nécessaire aux cellules pour acquérir le nombre critique de mutations.

Mécanisme de développement

Les tumeurs du sein sont principalement composées de cellules épithéliales cancéreuses mais elles contiennent également d'autres types cellulaires comme les cellules épithéliales normales, myoépithéliales, fibroblastes, adipocytes et cellules endothéliales.

Les cancers du sein se développent par étapes successives résultant de la croissance excessive de clones cellulaires dans certains tissus. L'initiation et la progression d'une tumeur sont liées à l'accumulation graduelle d'altérations génétiques responsables de l'activation anormale d'oncogènes ou de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. On connaît plusieurs facteurs génétiques qui augmentent le risque de survenue du cancer du sein.

Facteurs génétiques

Il existe deux gènes majeurs nommés BRCA1 (BREast CANcer gene 1) et BRCA2 (BREast CANcer gene 2) qui sont susceptibles d'induire le cancer du sein lorsqu'ils sont mutés. La transmission de ces gènes est autosomique dominante et ils peuvent donc être transmis par la lignée maternelle ou paternelle. Des études approfondies suggèrent qu'une mutation germinale de l'un de ces deux gènes fait courir un risque de 50 à 80 % de développer un cancer du sein. BRCA2 est localisé sur le chromosome 13 [7]. Il joue un rôle dans les réparations et cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue via un contrôle direct de la recombinaison RAD51. BRCA1 est également situé sur le chromosome 13. Il joue un rôle plus général de lien entre les détecteurs et effecteurs de la réponse aux dommages de l'ADN.

D'autres mutations génétiques, plus rares, peuvent être retrouvées : TP53 qui a pour rôle d'être un suppresseur de tumeur (syndrome de Li-Fraumeni), CHEK2/ATM (ataxie-télangiectasies), PTEN (syndrome de Cowden), STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers).

2) Facteurs de risque

On connaît un certain nombre de facteurs de risque du cancer du sein. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte de ce cancer. Il existe deux types de facteurs de risques. Les facteurs de risques dits « externes » sont liés à l'environnement, aux modes et conditions de vie : la consommation de tabac, l'exposition de l'organisme aux hormones, la consommation d'alcool, le surpoids et les radiations ionisantes. Les facteurs de risques dits « internes » sont constitutifs des individus : le sexe, l'âge, les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein et les prédispositions génétiques [8]. Nous verrons successivement les facteurs de risques externes puis internes.

2.1) Facteurs de risques externes (modifiables)

2.1.a) Le tabac

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein.

De récentes études ont montré que des femmes exposées au tabagisme passif ont un risque de cancer du sein inférieur à celles qui sont exposées au tabagisme actif mais tout de même plus élevé que le risque de femmes jamais exposées au tabac [9].

2.1.b) Traitements hormonaux

Contraceptifs oraux

Le risque est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est observée [10].

Traitement hormonal substitutif

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement [10][11].

2.1.c) L'alcool

La consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. Elle augmenterait les taux d'œstrogènes. L'augmentation de risque de cancer du sein est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour. Cette augmentation du risque, par verre d'alcool consommé par jour, est estimée à 10 % pour les cancers du sein.

2.1.d) L'alimentation et l'obésité

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec la quantité calorique absorbée. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre [12]. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes [13]. La faible consommation de fruits et de légumes est aussi susceptible d'augmenter le risque.

L'activité physique régulière quant à elle est un facteur protecteur. L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées [14].

Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique [15].

2.1.e) Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes de populations a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations [12]. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a ainsi été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy. Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale [17].

2.2) Facteurs de risques internes (non modifiables)

2.2.a) Sexe

La proportion de cancer du sein est plus importante chez les femmes que chez les hommes. Moins de 1 % de tous les cancers du sein sont observés chez l'homme. Ce sont pour la plupart des carcinomes canauxaires infiltrants [18].

2.2.b) Age

Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge. Il se développe le plus souvent autour de 60 ans. Soixante-dix huit pour cent des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 50 ans [2]. Le risque relatif de cancer du sein est supérieur chez les femmes âgées de plus de 50 ans [19].

2.2.c) Mastopathies bénignes

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles ont une propension plus grande que d'autres à se transformer en cancer. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois [12]. Ces lésions, bénignes au niveau du sein, nécessitent une simple surveillance et éventuellement un traitement chirurgical.

2.2.d) Les risques familiaux

Il existe deux types de risques familiaux. Le premier est une susceptibilité familiale dans laquelle on retrouve plusieurs cas dans la famille mais pas de transmission systématique. Il s'agit plutôt de transmission de certains facteurs de risque comme hypofécondité, tendance à avoir une mastopathie bénigne, obésité.

Le deuxième type est une prédisposition génétique forte. On retrouve dans ce cas un gène anormal dit « muté ». Le gène muté est susceptible d'être transmis d'une génération à l'autre. Deux gènes, BRCA1 et BRCA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations de ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 %, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans [20].

2.2.e) L'état hormonal

Une puberté précoce ou une ménopause tardive augmente le risque de survenue du cancer du sein. De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [14]. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles mensuels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec le taux d'œstrogènes élevé après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement [12].

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [21].

2.2.f) Facteurs liés à la reproduction

Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant ou ayant eu leur première grossesse tardivement c'est-à-dire après 30 ans ont un risque augmenté de survenue du cancer du sein par rapport à celles ayant eu un enfant avant 30 ans. En effet, les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque du cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [22].

Plusieurs mécanismes par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein sont connus ou supposés. La multiparité protège les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation [23].

3) Dépistage

De nos jours, dans le cadre du dépistage du cancer du sein, un examen gynécologique annuel est conseillé pour toute femme dès le début de l'activité sexuelle. Il consiste en la palpation du sein. Pour les femmes entre 50 et 74 ans sans symptôme ni facteur de risque autre que l'âge, une mammographie tous les deux ans, complétée si nécessaire par une échographie, est recommandée. Nous allons successivement développer les symptômes mis en évidence lors d'une consultation, le programme national de dépistage, le dépistage à titre individuel et les limites du dépistage.

3.1) Symptômes

3.1.a) Masse dans le sein

Le signe le plus courant dans le cancer du sein est la présence d'une masse dans un sein. C'est habituellement la femme qui découvre elle-même la tumeur. On peut la découvrir parfois lors d'une mammographie de dépistage avant même qu'on puisse la sentir au toucher. La masse est constamment présente et ne rétrécit pas ou ne disparaît pas au cours du cycle menstruel. Elle peut donner l'impression d'être fixée à la peau ou à la paroi thoracique et qu'il est impossible de la déplacer. La masse peut sembler dure, de forme irrégulière et très différente du reste du tissu mammaire. Elle peut être sensible mais en général non douloureuse et à contour irrégulier.

3.1.b) Masse dans le creux axillaire

Une masse dans le creux axillaire peut être découverte. La présence de petites masses dures signifie parfois qu'un cancer du sein s'est propagé aux ganglions lymphatiques. Ces masses sont souvent indolores.

3.1.c) Changement de taille ou de forme du sein

Un changement de la taille ou de la forme du sein comme par exemple une rougeur, un œdème et une chaleur accrue pouvant donner l'impression d'une infection peuvent être le signe d'un cancer inflammatoire du sein. Un sein ou un mamelon prurigineux peut également être le signe d'un cancer inflammatoire.

3.1.d) Modifications de la peau

Plusieurs types de modifications de la peau du sein peuvent évoquer un cancer du sein : épaissement, aspect capitonné en «peau d'orange», perte du galbe, invagination d'un mamelon.

Un écoulement des mamelons peut être causé par de nombreuses affections. L'écoulement d'un seul mamelon peut être le signe d'un cancer du sein en particulier s'il se manifeste sans qu'il y ait de compression du mamelon et en particulier si cet écoulement est sanguinolent ou même verdâtre.

La formation de croûtes ou d'ulcères, une desquamation de la peau du mamelon peuvent être le signe de certains types rares de cancer du sein.

3.1.e) Signes non spécifiques

Enfin il existe d'autres symptômes non spécifiques, des symptômes tardifs qui se manifestent quand la masse cancéreuse grossit ou se propage vers d'autres parties du corps. On observe alors des

douleurs osseuses, nausées, perte d'appétit, perte de poids, ictère, épanchement pleural (essoufflement, toux), maux de tête, diplopie, faiblesse musculaire [6].

3.2) Programme national de dépistage

Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France a été mis en place en 1994 par la Direction générale de la Santé (DGS) et généralisé à tout le territoire au début de l'année 2004.

Actuellement, les femmes de 50 à 74 ans bénéficient tous les deux ans d'une mammographie de dépistage. Celle-ci comprend un examen clinique réalisé par le médecin radiologue et deux clichés par sein (de face et oblique) et un cliché complémentaire si nécessaire ainsi qu'une deuxième lecture systématique en cas d'examen normal. En cas de difficulté de lecture des clichés, on a recours à une échographie.

Depuis 2013, deux types de mammographies sont disponibles : la mammographie analogique et la mammographie numérique. La mammographie analogique (dite également conventionnelle ou classique) produit une image imprimée sur un film argentique. La mammographie numérique construit une image à partir de la valeur numérique de chaque point [18].

La mammographie numérique recouvre deux technologies : les systèmes DR (Digital Radiography), dit plein champ et les systèmes CR (Computed Radiography), utilisant des écrans radioluminescents à lecture laser parmi lesquels existent deux sous catégories : ceux à poudre de sels radioluminescents et ceux dits « à aiguilles » [24].

3.3) Dépistage à titre individuel

Le dépistage individuel est mis en place lorsqu'une femme présente des facteurs de risque particuliers (antécédents personnels et familiaux).

On définit deux niveaux de risque, le risque élevé et le risque très élevé. Les critères du risque élevé sont la présence d'antécédents personnels de cancer du sein, une imagerie anormale lors de la dernière mammographie, l'existence d'une néoplasie lobulaire in situ ou encore l'existence d'une hyperplasie épithéliale atypique. Le risque très élevé quant à lui se caractérise par la suspicion d'une forme héréditaire de cancer du sein (notamment en cas de mutation BRCA1/2). Dans ce dernier type de risque, l'INCa (Institut National du Cancer) a émis en 2009 des recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA 1/2. Les recommandations sont une surveillance clinique bisannuelle à partir de l'âge de 20 ans et un suivi radiologique mammaire à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'une mammographie, d'une échographie en cas

de seins denses, et d'un examen par IRM (Imagerie à Résonance Magnétique), le tout sur une période n'excédant pas 2 mois. La surveillance radiologique doit être réalisée à un rythme annuel. L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans.

3.4) Limites du dépistage

3.4.a) Surdiagnostic

Le surdiagnostic correspond à la détection par le programme de lésions cancéreuses mais qui n'auraient pas évolué vers un cancer infiltrant du vivant de la personne. Le surdiagnostic est une composante inhérente à tout dépistage. Il est généralement estimé par comparaison des taux d'incidence annuels ou des taux d'incidence cumulée de cancer du sein dans deux populations dont l'une est soumise au dépistage, ou à partir de la modélisation du taux de cancers non évolutifs. Les résultats varient fortement selon le type de cas concernés, la méthodologie, les hypothèses, les indicateurs et paramètres retenus. Les enjeux actuels sont le développement de la recherche visant à l'identification de biomarqueurs d'évolution des petites tumeurs et à la mise en œuvre d'une désescalade thérapeutique, en vue d'éviter des examens inutiles et de limiter au maximum le sur-traitement et le suivi des patients.

3.4.b) Les cancers radio-induits

Le risque de développer un cancer suite à une exposition à la mammographie est établi et apparaît faible. Les modélisations indiquent que le risque de cancers radio-induits liés aux mammographies pourrait être, dans la tranche d'âge et pour la population ciblée par le dépistage organisé, de l'ordre de 1 à 20 cas pour 100000 femmes participant régulièrement au programme. A un niveau populationnel, le recours à la mammographie bisannuelle permettrait donc d'éviter, selon les estimations, plusieurs dizaines à plusieurs centaines de décès par cancer du sein pour un décès par cancer radio-induit. L'attention doit être portée sur les surexpositions dues à un nombre (ou une fréquence) de mammographies trop important (début avant 50 ans ou mammographie annuelle sans justification) et sur l'exposition de populations particulières (femmes porteuses de certaines mutations, antécédent personnel d'irradiation).

L'opportunité de proposer un dépistage par mammographie pour les femmes en deçà de 50 ans, sans symptômes ni facteurs de risque, est en cours d'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS).

3.4.c) Les cancers de l'intervalle

Les cancers du sein diagnostiqués entre deux examens de dépistage chez les femmes qui participent à un programme de dépistage sont définis comme cancers de l'intervalle. Leur diagnostic ne suit pas directement l'examen de dépistage [25]. En l'absence de registre national des cancers, on ne peut fournir qu'une estimation partielle sur la sensibilité du programme et sur les cancers de l'intervalle. L'analyse menée par certains départements a permis d'estimer qu'environ 17 % des cancers diagnostiqués pour les femmes participant au dépistage l'ont été entre deux mammographies. Un projet est en cours de définition pour permettre d'évaluer la sensibilité du programme de dépistage organisé sur une fraction plus importante de la population [26].

4) Diagnostic

On a habituellement recours aux épreuves visant à diagnostiquer un cancer du sein quand :

- le médecin soupçonne la présence d'un cancer du sein après avoir effectué un examen clinique
- une mammographie de dépistage est anormale.

4.1) Anomalie clinique

Dans ce cas trois situations cliniques sont identifiées : présence d'une masse palpable, d'un écoulement unipore séro-sanglant ou d'une maladie de Paget.

Pour ces trois situations, l'examen clinique complet comprend notamment :

- une anamnèse qui recherchera l'ancienneté des symptômes éventuels, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire.
- l'examen des deux seins et des aires ganglionnaires.

La suite de la prise en charge diagnostique est adaptée à la situation clinique :

Conduite à tenir devant une masse palpable :

- bilan radiologique comprenant une mammographie et une échographie bilatérales.
- examen anatomopathologique comprenant un prélèvement biopsique par microbiopsie percutanée.

Conduite à tenir devant un écoulement unipore séro-sanglant :

- bilan radiologique comprenant mammographie, pas de galactographie. En cas de facteurs de risque supplémentaires (haut risque génétique de cancer du sein, sein de classe de densité 4 ou irradiation thoracique antérieure), une IRM mammaire peut être discutée.
- examen anatomopathologique consistant en une pyramidectomie chirurgicale.

Conduite à tenir devant une maladie de Paget :

- bilan radiologique comprenant une mammographie (analogique ou numérique) et une échographie bilatérales, une IRM en cas d'absence d'anomalie mammographique et/ou échographique.
- examen anatomopathologique comprenant une biopsie cutanée mamelonnaire.

4.2) Examens d'imagerie

4.2.a) Mammographie diagnostique

La mammographie est un examen radiologique qui emploie de faibles doses de radiations (rayons X). Les différents types de mammographies disponibles sont définis dans le paragraphe dépistage. La mammographie permet de mettre en évidence des opacités de type spiculé ou à contour irrégulier et flou, des foyers de microcalcifications architecturales.

La mammographie analogique ou numérique doit comprendre :

- des incidences de base : craniocaudale (face) et oblique (mammographie de dépistage) ;
- des incidences complémentaires : profil, agrandissement de face et de profil en cas de calcifications ;
- une analyse systématique des critères de réussite des incidences mammographiques.

La mammographie est un examen qui permet d'orienter le médecin dans son diagnostic. Les résultats de la mammographie sont exprimés selon la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'American College of Radiology (ACR) :

Stade 0 : mammographie difficile à interpréter, des examens complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.

C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant une classification définitive.

Stade 1 : mammographie normale

Stade 2 : anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance, ni examens complémentaires

- opacité ronde avec des macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)
- ganglion intramammaire
- opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie
- image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- cicatrice(s) connue(s) et classification(s) sur matériel de suture
- macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc)
- microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques
- calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses

Stade 3 : anomalies bénignes nécessitant une surveillance dans trois ou six mois

- microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé
- petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcification amorphe, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie
- asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse

Stade 4 : anomalie suspecte ou indéterminée nécessitant des examens complémentaires (biopsie)

- microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses
- microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses
- image(s) spiculée(s) sans centre dense
- opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume
- distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable
- asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)

Stade 5 : anomalie évoquant un cancer et nécessitant une biopsie

- microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées
- groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique
- microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité
- microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
- opacité spiculée à centre dense

En cas d'images ACR4 ou ACR5, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires.

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peut modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR3 mais présente sur les documents anciens peut être reclassée ACR2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR4 peuvent être reclassées ACR2.

4.2.b) L'échographie mammaire

L'échographie est un examen complémentaire, mais il ne peut jamais remplacer la mammographie. Elle permet de donner des informations sur la nature liquidienne, solide ou mixte de la tumeur et oriente la biopsie. Cet examen emploie des ondes sonores de haute fréquence (minimum de 7 MHz) pour produire des images des structures du corps. Il est indolore et réalisé par un radiologue ou un gynécologue.

On peut y avoir recours pour examiner une masse ou une anomalie dans le sein détectée lors d'un examen clinique des seins ou d'une mammographie, ou déterminer si une masse est une tumeur solide ou un kyste rempli de liquide ou encore identifier une région anormale dans laquelle on pourra faire une biopsie.

En cas de cancer (ou carcinome) canalaire in situ (CCIS), l'échographie peut apporter des informations complémentaires utiles :

- pour orienter le diagnostic de malignité en présence de signes cliniques sans anomalies détectées en mammographie ;
- pour établir le diagnostic en cas de masse ou de distorsions architecturales détectées en mammographie ;

- pour rechercher des anomalies faisant suspecter des lésions multifocales et/ou invasives dans la situation particulière d'une plage étendue de microcalcifications malignes dans un sein dense où la mammographie est peu contributive pour détecter une masse associée ;
- pour préciser la topographie de prise(s) de contraste anormale(s) révélée(s) lors d'une IRM (mammographie normale) ;
- ou encore pour guider des gestes interventionnels à visée diagnostique.

En 2005, le consensus d'experts recommandait d'effectuer une échographie en cas d'anomalie clinique et/ou mammographique et de sein dense (densité 3 ou 4 selon l'ACR).

4.2.c) L'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie utilisant la résonance des atomes d'hydrogène du corps humain placé dans un champ magnétique (aimant) par émission d'ondes électromagnétiques. Les données sont traitées par ordinateur pour obtenir une reproduction en 3D des organes.

Cet examen est rarement effectué mais peut notamment permettre de faire la différence entre une anomalie bénigne et une anomalie maligne. Il peut aussi servir à vérifier si le cancer s'est propagé ou s'il y a une récurrence locale, pour les personnes ayant déjà été traitées pour un cancer du sein.

L'IRM mammaire est réservée à des situations cliniques bien identifiées et appréciées en milieu spécialisé. L'IRM peut être discutée en cas de discordance radioclinique.

4.3) L'examen anatomopathologique

4.3.a) Modalités de prélèvement

C'est l'examen anatomopathologique des tissus prélevés au niveau de l'anomalie qui établit le diagnostic du cancer du sein. On parle de preuve histologique. Il existe différentes possibilités pour prélever le fragment du tissu mammaire.

Cytoponction

On peut réaliser une cytoponction à l'aiguille. Dans ce cas le médecin repère la lésion manuellement et effectue un prélèvement avec une aiguille très fine. Cette technique est de moins en moins utilisée au profit des biopsies. L'examen cytologique ne permet pas d'affirmer le caractère in situ d'une prolifération maligne. En 2005, le consensus d'experts recommandait la cytoponction à titre optionnel pour l'exploration diagnostique d'une lésion palpable et/ou solide à l'échographie à condition qu'elle soit complétée par un examen histologique (biopsie percutanée ou examen

extemporané si réalisable) pour adapter le geste chirurgical au caractère invasif ou non de la lésion.

Biopsie chirurgicale

La technique consiste en l'exérèse de tout (pour les lésions de petite taille) ou d'une partie de la lésion, après repérage préalable pour les lésions infracliniques.

En 2005, le consensus d'experts recommandait la biopsie chirurgicale à titre optionnel mais privilégiait les biopsies percutanées.

Macrobiopsie ou microbiopsie percutanée

La macrobiopsie correspond à un prélèvement effectué avec un système à aspiration utilisant le plus souvent une aiguille de 8 ou 11 Gauge (8 G ou 11 G). La microbiopsie correspond à un prélèvement effectué sans aspiration voire à l'aide d'un pistolet automatique, le plus souvent avec une aiguille d'un calibre inférieur ou égal à 14 G.

Pour les prélèvements biopsiques effectués en cas de microcalcifications isolées :

- pratiquer une biopsie percutanée utilisant la stéréotaxie ;
- effectuer une radiographie des prélèvements ;
- retrouver les micro-calcifications dans le prélèvement ;
- mettre en place un repère radio-opaque en cas de disparition de la cible ;
- pas de cytoponction.

Pour les prélèvements biopsiques effectués en cas d'image échographique anormale :

- s'assurer que l'aiguille est dans la lésion au moment du prélèvement par iconographie du ciblage ;
- si l'image est visible en mammographie ou en échographie, le choix de la méthode de guidage (par stéréotaxie, par échographie) est laissé à l'opérateur.

4.3.b) Intérêt de l'examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe. On parle aussi d'examen histopathologique. On utilise cet examen à deux moments clés de la prise en charge d'un cancer. On l'utilise au moment du diagnostic, sur la biopsie ou après la chirurgie, sur la pièce opératoire. Il permet notamment de confirmer la malignité de la tumeur, de réaliser sa classification histologique, de rechercher des facteurs pronostiques tels que le

récepteur HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) et les récepteurs aux hormones.

Bilan initial devant une suspicion de cancer du sein [27]

Mammographie bilatérale (CR en classification BI-RADS de l'ACR)	Systématique
Échographie mammaire bilatérale	En cas de mammographie non informative ou d'image douteuse ou de seins denses
Biopsie percutanée mammaire (microbiopsie pour des masses ou opacités suspectes, macrobiopsie pour des foyers de microcalcifications)	Systématique en cas d'images ACR4 ou ACR5 pour confirmer le diagnostic et préciser notamment le statut des récepteurs hormonaux (œstrogènes, progestérone) et le statut HER2 Discuté en cas d'image ACR3
Exploration échographie axillaire	Réalisée lors de l'échographie mammaire ou lors de la biopsie mammaire

5) Classification histologique

5.1) Généralités

La classification histologique actuellement utilisée est celle de l'OMS 2012, qui est la classification des tumeurs en fonction de leur nature anatomo-pathologique. Le cancer du sein se développe à partir d'un constituant histologique du sein, la plupart des lésions mammaires sont issues du revêtement des canaux galactophores ou des lobules.

A noter que la classification internationale qui permet de rendre compte du stade d'un cancer (classification TNM (Tumor, Node, Metastasis)) sera développée au cours du paragraphe intitulé « facteurs pronostiques du cancer du sein ».

Classification histologique OMS 2012 [28]

Tumeurs épithéliales malignes
Néoplasies mammaires in situ
Néoplasies mammaires intra-épithéliales de type canalaire
Néoplasies mammaires intra-épithéliales de type lobulaire
Carcinome infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS)
Carcinome de type mixte
Carcinome pléomorphe
Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
Carcinome avec aspects choriocarcinomateux

<p>Carcinome avec aspects mélanocytaires</p> <p>Carcinome lobulaire infiltrant</p> <p>Carcinome tubuleux</p> <p>Carcinome cribriforme infiltrant</p> <p>Carcinome médullaire</p> <p>Carcinome produisant de la mucine</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinome mucineux Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes Carcinome à cellules en bague de chaton <p>Tumeurs neuroendocrines du sein</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinome neuroendocrine de type solide Carcinoïde atypique Carcinome à petites cellules Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules <p>Carcinome papillaire infiltrant</p> <p>Carcinome micropapillaire infiltrant</p> <p>Carcinome apocrine</p> <p>Carcinome métaplasique</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinome métaplasique de type épithélial pur <ul style="list-style-type: none"> a. Carcinome épidermoïde b. Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes c. Carcinome adénosquameux d. Carcinome mucoépidermoïde Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive <p>Carcinome à cellules riches en lipides</p> <p>Carcinome sécrétant</p> <p>Carcinome oncocytique</p> <p>Carcinome adénoïde kystique</p> <p>Carcinome à cellules acineuses</p> <p>Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)</p> <p>Carcinome sébacé</p> <p>Carcinome inflammatoire</p>
Tumeurs myoépithéliales
Myoépithéliome malin
Tumeurs mésenchymateuses malignes
<p>Hémangiopéricytome</p> <p>Fibrosarcome</p> <p>Schwannome malin</p>

Angiosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Ostéosarcome Léiomyosarcome
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode Carcinosarcome
Lymphomes malins
Lymphome B diffus à grande cellules Lymphome de Burkitt Lymphome de MALT de la zone marginale Lymphome folliculaire
Métastases mammaire
Tumeurs du sein de l'homme
Carcinome in situ Carcinome infiltrant

5.2) Les carcinomes in situ ou non infiltrants

Les cancers non infiltrants sont des cancers confinés c'est-à-dire qu'il n'y a pas de propagation au delà de leur emplacement d'origine et ils n'ont pas envahi les tissus voisins. Dans ce cas la prolifération carcinomateuse se développe dans la lumière des canaux ou des lobules, de proche en proche, sans franchir la membrane basale qui les entoure, ni envahir le tissu conjonctif. Selon la localisation de la prolifération, on individualise deux types de carcinome in situ :

5.2.a) Le carcinome canalaire in situ

Le cancer (ou carcinome) canalaire in situ (CCIS) ne donne en théorie ni métastase ganglionnaire ni métastase à distance puisque le processus néoplasique se trouve confiné à l'épithélium des canaux où la membrane basale est optiquement intacte [29][30][31][32]. La prolifération intéresse les canaux de petit, moyen et grand calibre. Les adénocarcinomes canaux in situ sont les plus fréquents : huit à neuf cancers in situ sur dix sont des CCIS. Ils regroupent par ordre de gravité croissant les hyperplasies canaux atypiques, les CCIS de bas grade, de grade intermédiaire et les CCIS de haut grade.

Le grade du CCIS se base sur la différenciation des cellules cancéreuses, l'apparence du noyau de

chaque cellule et la présence de cellules nécrosées dans un échantillon de la tumeur.

Grade	Description
1 (bas)	Le noyau de chaque cellule cancéreuse est de taille petite à moyenne et les noyaux de toutes les cellules cancéreuses ont la même forme. Il n'y a pas de nécrose de l'échantillon.
2 (intermédiaire)	Le noyau de chaque cellule cancéreuse est de taille petite à moyenne et les noyaux de toutes les cellules cancéreuses ont la même forme. On observe quelques petites régions de nécrose dans l'échantillon.
3 (haut)	Le noyau de chaque cellule cancéreuse est de grande taille et les noyaux de toutes les cellules cancéreuses sont de forme inégale. On peut observer une nécrose de l'échantillon.

La grande majorité est asymptomatique et sera découverte lors d'une mammographie de dépistage. Dans de rares cas, les symptômes pouvant être observés sont des anomalies de palpation, un écoulement anormal du mamelon, une maladie de Paget du mamelon.

La maladie de Paget est un adénocarcinome du sein qui touche la peau et les conduits lactifères. Il est considéré comme un CCIS de haut grade.

La maladie de Paget mammaire se développe de façon insidieuse. Le plus souvent unilatérale, elle touche initialement le mamelon, puis présente une croissance centrifuge pour atteindre l'aréole puis la peau adjacente [33]. Elle prend l'aspect d'un eczéma parfois associé à un érythème suintant. Les lésions sont rondes, ovalaires ou polycycliques, bien limitées par rapport à la peau adjacente. De couleur rosée à rouge et de taille variable (0,3 cm à 15 cm), elles peuvent être discrètement infiltrées. Une rétraction, une ulcération ou un saignement du mamelon sont possibles lors d'une maladie de Paget évoluée. Les symptômes habituellement rapportés sont un prurit, une sensation de brûlure, des picotements et à l'extrême une douleur.

5.2.b) Le carcinome lobulaire in situ

En 1941, Foote et Stewart décrivent une forme rare de cancer du sein, le cancer lobulaire in situ (CLIS) [34], plus tard intégré sous le terme de néoplasies lobulaires intra-épithéliales (NLI) [35]. Les néoplasies lobulaires se caractérisent par la perte d'expression de la molécule d'adhésion E-cadhérine [36].

Les NLI sont le plus souvent diagnostiquées chez les femmes de 40 à 50 ans, soit en moyenne dix ans plus tôt que le CCIS. Ainsi moins de 10 % des femmes chez qui une NLI est diagnostiquée sont ménopausées [37].

Les NLI regroupent le CLIS et l'hyperplasie lobulaire atypique. Dans cette dernière, l'unité ductolobulaire colonisée n'est pas distendue par la prolifération et sa lumière n'est pas oblitérée. La

prolifération est le plus souvent multifocale et s'étend dans les canaux selon un aspect pagétoïde (les cellules néoplasiques se propagent dans les canaux extralobulaires et remplacent les cellules de l'épithélium du canal).

Dans le cas des CLIS, la colonisation est due au même type de cellules mais les structures colonisées sont distendues et la lumière des canaux est obturée. En immuno-histochimie les CLIS expriment classiquement des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et sont négatifs pour HER2 et p53 [38][39].

Le risque de cancer invasif est réputé plus important pour le CLIS que pour les hyperplasies lobulaires atypiques. Cependant, la différence entre les deux lésions repose non seulement sur des caractéristiques cytologiques mais aussi sur des critères quantitatifs pouvant induire un certain degré de subjectivité. Par ailleurs, les deux types de lésions coexistent fréquemment et ont des caractéristiques génétiques communes, ce qui évoque un continuum entre ces deux formes. Il a donc été proposé de les regrouper sous le terme de néoplasie lobulaire [40] et plus récemment de NLI pour insister sur le fait que ces lésions n'évoluent pas obligatoirement sur un mode invasif [35].

5.3) Les carcinomes infiltrants ou invasifs

Les cancers infiltrants sont des cancers qui se sont propagés au delà de leur emplacement d'origine jusqu'aux tissus voisins. Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps. Dans ce cadre, la prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le conjonctif palléal. L'origine du cancer est l'unité terminale ducto-lobulaire. Plusieurs types histologiques sont décrits même si la grande majorité des cancers est de type canalaire.

5.3.a) Le carcinome canalaire infiltrant

Le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 70 % des carcinomes infiltrants. Il reproduit l'architecture des acini mammaires. Macroscopiquement, la tumeur est dure, stellaire, de contour irrégulier, blanchâtre. Très rarement, elle se présente comme une tumeur arrondie, bien limitée, plutôt évocatrice d'autres types de cancers infiltrants (médullaire et mucineux).

5.3.b) Le carcinome lobulaire infiltrant

Le carcinome lobulaire infiltrant est plus rare, représentant 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il est constitué de petites cellules généralement régulières et peu mitotiques, comportant une inclusion de mucus dans le cytoplasme. Ces cellules sont non cohésives et se disposent souvent « en file indienne » respectant les structures pré-existantes.

Le carcinome lobulaire infiltrant peut se traduire par une tumeur palpable et/ou une opacité

mammographique ; mais un caractère particulier du carcinome infiltrant est sa présentation quasi muette sur le plan clinique ou radiologique. Ceci implique la découverte à un âge plus avancé avec une plus grande taille ou avec des métastases, de même la bilatéralité est plus importante que le carcinome canalaire infiltrant. Macroscopiquement, la tumeur est de couleur grise, blanche ou beige clair. Le tissu mammaire ne paraît parfois pas anormal.

L'évolution du carcinome lobulaire infiltrant se caractérise par des disséminations multiples, en particulier au niveau des séreuses (plèvre, péritoine) et des ovaires, entraînant une surveillance particulière de ces sites.

5.3.c) Formes rares de carcinomes infiltrants du sein

Carcinome médullaire

Le carcinome médullaire se manifeste chez les femmes de moins de 50 ans. Sa bordure est souvent ronde et bien définie. Le carcinome médullaire a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant. Le carcinome médullaire représente environ 1 à 5 % des cancers du sein, sa définition histologique répond aux 5 critères définis par Ridolfi et coll. (1977) [41] : plus de 75 % de circonscription de la tumeur, architecturale syncytiale dans plus de 75 % de la tumeur, stroma lymphoplasmocytaire modéré à marqué, atypies nucléaires modérées à marquées, absence de différenciation glandulaire. Il touche souvent des femmes d'âge plutôt jeune, inférieur à 50 ans et est souvent retrouvé chez les patientes ayant une mutation de BRCA1.

Carcinome tubuleux et mucineux

D'autres formes existent encore, dites de « bon pronostic » comme le carcinome tubuleux, composé essentiellement de petits tubes à une seule couche de cellules tumorales régulières [42].

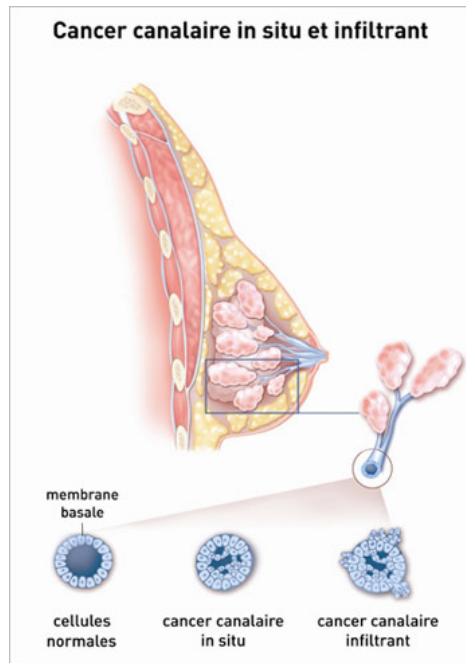
Le carcinome tubuleux se manifeste davantage chez les femmes de 55 ans et plus. Il porte le nom de tubuleux en raison de l'aspect des cellules au microscope. Le carcinome tubuleux a tendance à être de petite taille et à se propager rarement aux ganglions lymphatiques des aisselles.

Le carcinome mucineux ou carcinome colloïde se développe plus souvent chez les femmes âgées de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses qui sécrètent du mucus.

Carcinome papillaire

Le carcinome papillaire peut être infiltrant ou non. Lorsqu'il est infiltrant, il ne représente pas plus de 1 à 2 % de tous les cancers du sein infiltrants. Il a tendance à se manifester chez les femmes âgées. Le carcinome papillaire infiltrant (hormis la forme micropapillaire) a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant [8].

Schéma : cancer canalaire in situ et infiltrant [8]



6) Facteurs pronostiques

Les deux facteurs les plus déterminants du pronostic du cancer du sein au stade précoce sont le statut pathologique ganglionnaire et la taille de la tumeur. Les autres facteurs qui contribuent au pronostic sont le récepteur des œstrogènes (RE), le récepteur à la progestérone (RP) et la protéine HER2 qui sert de récepteur membranaire du facteur de croissance épidermique (EGF). Ces critères prédictifs de réponse à certains traitements sont précisés par l'examen anatomopathologique de la biopsie. L'examen anatomopathologique ultérieur sur pièce opératoire permettra de renseigner l'ensemble des éléments nécessaires. Le pronostic est considéré comme défavorable en cas de charge ganglionnaire importante, de mauvais grade histologique, de tumeur volumineuse, d'absence d'expression de RE et de RP et de sur-expression de HER2. Ces récepteurs permettent de guider le traitement. La plupart des tumeurs qui expriment RE ou RP, ou les deux, sont sensibles à l'hormonothérapie, tandis que celles qui en sont dépourvues répondent rarement à une telle thérapie. Les tumeurs qui expriment HER2 sont sensibles à certaines thérapies ciblées [7].

Les critères pronostiques apprécient le risque de rechute. Ils doivent être précisés par l'examen

clinique : l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, la présence de signes inflammatoires locaux, d'adénopathie axillaire ou sus-claviculaire cliniquement suspecte et la présence de métastases sont des critères de pronostic défavorable [43].

6.1) Les grades de cancer

C'est l'examen anatomopathologique d'un échantillon de tumeur qui permet d'évaluer le type exact de cancer et de définir le grade. L'anatomopathologiste examine au microscope la tumeur et évalue trois paramètres morphologiques : l'architecture tumorale, la forme et la taille du noyau des cellules et le nombre de cellules qui se divisent (ou activité mitotique) qui reflète la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se développent. Chacun des critères est évalué et une note allant de 1 à 3 lui est attribuée. Le grade de cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères. On obtient ainsi un score global classé de I à III qui correspond au grade histopronostique d'Elston-Ellis.

De manière générale : le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives et le grade III correspond aux tumeurs les plus agressives.

Tableau classification Elston-Ellis [44]

	EE	
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	Score 1
	10 à 75 %	Score 2
	< 10 %	Score 3
Pléiomorphisme (nucléaire)	Léger	Score 1
	Modéré	Score 2
	Marqué	Score 3
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)	
	0 à 1	Score 1
	2	Score 2
	3 ou plus	Score 3

En cas de score compris entre 3 et 5 ; on parlera de tumeur de grade I ; pour un score entre 6 et 7, de grade II et entre 8 et 9 de grade III.

6.2) Classification TNM

Le système de classification TNM permet de spécifier l'étendue de nombreux types de tumeurs cancéreuses solides. Les médecins ont ainsi un langage commun pour décrire un cancer. L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) utilisent tous les deux la classification TNM [45].

Règles de classification

La classification ne s'applique qu'aux carcinomes et concerne aussi bien les cancers du sein de l'homme que de la femme. Tous les cas doivent être confirmés histologiquement. Le siège précis du point de départ de la tumeur pourra être enregistré mais ne sera pas retenu pour la classification.

En cas de tumeurs multiples simultanées dans le même sein, c'est la lésion répondant à la catégorie T la plus élevée qui sera retenue. La classification des cancers du sein simultanés bilatéraux doit être établie de manière indépendante pour permettre une codification par type histologique.

A l'origine, la stadification était fondée sur l'évaluation clinique de la taille de la tumeur, de la présence d'adénopathies et des signes de maladie métastatique, mais c'est l'histopathologie qui fournit les informations les plus précises sur la gravité de la tumeur et le pronostic. Le système de stadification du cancer du sein a été révisé en 2010 [46]. Cette classification internationale permet de se rendre compte du stade d'un cancer. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur. La lettre N est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis. La lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.

Classifications TNM cliniques et pathologiques

La classification TNM clinique (cTNM) est déterminée avant le traitement. On assigne le stade selon les résultats des épreuves diagnostiques.

La classification TNM pathologique (pTNM) se base sur l'examen de la tumeur et d'autres tissus une fois qu'on les a enlevés par chirurgie. La classification pathologique est clairement indiquée par l'ajout de la lettre p devant le T, le N ou le M.

La classification pathologique permet d'évaluer avec plus de précision la taille de la tumeur et l'étendue de la propagation aux ganglions lymphatiques que la classification clinique. Cependant, la classification pathologique ne prend pas souvent en considération d'autres variables comme les métastases à distance. Pour arriver à établir le stade le plus précis possible, on doit prendre en considération les deux classifications.

Classification TNM du cancer du sein, 7ème édition 2010 [46]

Tumeur primaire T
Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable <ul style="list-style-type: none">• Tis : carcinome in situ• Tis (CCIS) : carcinome canalaire in situ• Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ• Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente• NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension <ul style="list-style-type: none">• T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension• T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension• T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) <ul style="list-style-type: none">• T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral• T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein• T4c : T4a + T4b• T4d : cancer inflammatoire
Ganglions lymphatiques régionaux pN
Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées <ul style="list-style-type: none">• N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique (IHC) négative• N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec

<p>des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> • N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction) • N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
<p>N1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires • N1b : envahissement des ganglions de la CMI (chaîne mammaire interne) détecté sur un ganglion sentinelle sans signe clinique • N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur un ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
<p>N2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm • N2b: envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
<p>N3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires • N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique • N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance (M)
Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0 : absence de métastases à distance
M1 : présence de métastases à distance

En résumé, les facteurs pronostiques reposent sur la clinique c'est à dire l'âge de la patiente, la taille et la localisation de la tumeur, et l'état inflammatoire, mais aussi des critères histologiques avec la taille de la tumeur, l'aspect et l'agressivité des cellules, et l'état des ganglions. Enfin, il faut intégrer un aspect moléculaire avec la présence de récepteurs hormonaux, qui sont aussi des facteurs prédictifs de la réponse au traitement hormonal et du récepteur HER2 qui est également un facteur prédictif de réponse à certaines thérapeutiques.

7) Traitements du cancer du sein

Pour traiter un cancer du sein, il est le plus souvent nécessaire de faire appel à de multiples méthodes, complémentaires, afin de garantir une guérison ou permettre un contrôle de la tumeur. Le choix thérapeutique dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient.

Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein : la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie, et les thérapies ciblées. Les résultats thérapeutiques attendus en ce qui concerne la chimiothérapie sont une diminution globale du risque de rechute de 20 % et du risque de décès de 15 %. L'hormonothérapie quant à elle diminue le risque de rechute de 40 % et le risque de décès de 30 % pour les tumeurs hormonosensibles. Nous détaillerons ces divers traitements au cours de ce paragraphe. Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit nécessaire. Dans d'autres cas, une association de traitements est utile.

Principe général du traitement du cancer du sein [18]

Carcinome du sein <i>in situ</i>	Traitement chirurgical	Chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie
Cancer du sein infiltrant	Traitement initial (80 % des cas) : chirurgie conservatrice ou non conservatrice Traitement adjuvant éventuel : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie	Dans 20 % des cas et pour des situations variées, la chirurgie peut être précédée d'un traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie)
Cancer du sein métastatique	Traitement systémique : chimiothérapie et/ou hormonothérapie (lorsque la tumeur est hormonosensible)	Dans certaines situations, un traitement locorégional tel qu'une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé au traitement systémique

7.1) Traitement loco-régional

7.1.a) Chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic du cancer du sein. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique.

Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein. La tumorectomie (traitement conservateur) et la mastectomie (traitement radical) qui selon les cas sont associées au curage axillaire homolatéral.

Le choix entre ces deux options thérapeutiques dépend de différents facteurs tels que la tumeur elle-même, la possibilité d'exérèse unicentrique, des marges saines et les résultats esthétiques acceptables. La patiente ne doit présenter aucune contre-indication (antécédents pathologiques, grossesse) à cette option thérapeutique

Chirurgie mammaire

Dans un grand nombre de cas, la mastectomie peut être évitée et on enlève alors largement la tumeur en gardant le reste de la glande mammaire. La chirurgie souvent réalisée en premier, peut être suivie d'une chimiothérapie et/ou radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. À ce jour il n'y a pas assez d'arguments pour recommander une hormonothérapie par tamoxifène après une chirurgie conservatrice ou mastectomie dans le cas de cancer canalaire in situ. La chirurgie a pour objectif d'enlever les tissus atteints par des cellules cancéreuses. Les principaux effets indésirables sont des troubles de la cicatrisation, hématomes, infections, phlyctènes dus à un pansement trop ajusté, des douleurs et raideurs de l'épaule, une altération de l'image corporelle, un syndrome anxio-dépressif ou encore un sérome mammaire. Les principales complications tardives des traitements sont des douleurs séquellaires, une limitation de la fonction du bras et de l'épaule, des séquelles esthétiques. Nous allons détailler les deux types d'interventions chirurgicales existantes.

- *Tumorectomie*

Une mastectomie partielle consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus qui l'entourent, de façon à conserver la plus grande partie du sein. La tumorectomie est indiquée dans le traitement de tumeurs de petites tailles (2 cm) ou un peu plus grosses si les seins sont suffisamment volumineux. L'exérèse de la lésion palpable doit se faire au large et garantir un résultat esthétique

correct. Un ou plusieurs clips radio-opaques sont laissés en place lors de l'intervention et permettent de guider l'irradiation postopératoire. La surimpression ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant. Les schémas hypofractionnés, tels qu'utilisés dans les essais validés pour le cancers infiltrants, peuvent être discutés.

Les principales complications sont les hématomes, les abcès, les lymphocèles (épanchement sérolymphatique qui se développent dans un espace mort créé à la suite d'une intervention chirurgicale) et les déformations séquellaires.

Ce traitement conservateur présente des limites comme la taille de la tumeur, son caractère évolutif, la récurrence après un traitement conservateur, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, et la grossesse [18].

- *Mastectomie*

Une mastectomie consiste à retirer la totalité du sein y compris l'aréole et le mamelon. En d'autres termes, on pratique l'exérèse monobloc de la glande mammaire. La mastectomie est pratiquée lorsque la tumeur est trop volumineuse pour être retirée en conservant le sein, en cas des tumeurs multiples ou encore de cancer ayant déjà diffusé à l'intérieur des petits canaux intramammaires. La femme est informée des modalités techniques de la reconstruction mammaire. En cas de mastectomie totale, si une radiothérapie et/ou chimiothérapie postopératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée [18].

Chirurgie ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive : pour les tumeurs de moins de 1 cm, un seul ganglion est atteint, jusqu'à trois exceptionnellement. En cas de carcinome infiltrant, la chirurgie mammaire s'accompagne d'un geste chirurgical axillaire homolatéral :

- soit par la technique du ganglion sentinelle qui consiste à repérer le(s) premier(s) ganglion(s) recevant le drainage lymphatique axillaire du sein et à en faire l'exérèse. Cette technique est indiquée pour les tumeurs infiltrantes de petite taille et en l'absence d'adénopathie axillaire palpable ou suspecte à l'échographie.
 - s'il contient des cellules cancéreuses, un curage ganglionnaire complet est fait et une adaptation de traitement sera nécessaire avec mise en place d'un traitement adjuvant.
 - si le ganglion sentinelle n'est pas envahi, les autres ganglions lymphatiques sont laissés

en place.

- soit par un curage axillaire du côté de la tumeur qui consiste à retirer la chaîne de ganglions lymphatiques (une douzaine de ganglions en moyenne) [18].

Les principaux effets indésirables précoces en cas de traitement chirurgical sont un lymphœdème, un lymphocèle axillaire, des brides lymphatiques axillaires. Les principales complications tardives des traitements sont des troubles sensitifs, des douleurs, une limitation de la fonction du bras et de l'épaule et enfin un lymphœdème. Ce dernier est d'apparition souvent tardive, il ne doit être attribué à un effet indésirable du traitement qu'après élimination du diagnostic de récurrence.

7.1.b) Radiothérapie

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle permet de diminuer de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice, le but étant de détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles. Cependant, différents obstacles sont rapportés : proximité d'organes critiques, prise en charge de volumes cibles parfois volumineux ou variations anatomiques d'une patiente à l'autre [47].

Mécanisme d'action

La radiothérapie utilise les rayons ionisants (photons X) à haute énergie pour détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier. L'énergie choisie exprimée en Gray (Gy) est adaptée à l'épaisseur du tissu traversé et de la tumeur à traiter. L'ionisation du milieu par transfert d'énergie produit des radicaux libres instables qui induisent des coupures sur les brins d'ADN, provoquant la mort cellulaire. Seules les cellules en division sont radiosensibles. Cette radiosensibilité est supérieure pour les tissus tumoraux du fait de la division rapide des cellules tumorales.

Indications

Lorsque la radiothérapie est associée à la chimiothérapie ou la chirurgie un délai doit être respecté entre les interventions. La radiothérapie doit être débutée dans les cinq semaines après la chimiothérapie et moins de six mois après l'intervention chirurgicale. Dans le cas où le traitement repose uniquement sur la chirurgie et la radiothérapie, celle-ci doit commencer dans les 12 semaines suivant l'intervention chirurgicale. La dose moyenne minimale est de 50 Gy en 25 séances. La durée du traitement peut être augmentée d'une ou deux semaines selon les caractéristiques de la tumeur.

Différents types de radiothérapie

On distingue deux types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe réalisée par un accélérateur linéaire générateur de rayons pour détruire les cellules à travers la peau vers la zone à traiter. C'est la modalité la plus fréquente pour la radiothérapie des cancers du sein.
- La curiethérapie utilisant des sources radioactives placées dans la tumeur et à son voisinage pour des tumeurs accessibles et de petit volume. Dans ce cas la source radioactive (le radioisotope Iridium 192) est placée à l'intérieur du corps. Un matériel vecteur (aiguille, tube) est implanté à l'intérieur même de la tumeur. Cette technique est peu fréquemment utilisée.

Différentes zones traitées par radiothérapie

Pour un cancer du sein, quatre zones du corps peuvent être traitées par radiothérapie :

- la glande mammaire (après chirurgie conservatrice)
- le lit tumoral c'est-à-dire la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale (après chirurgie conservatrice)
- la paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice)
- les ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au-dessus de la clavicule (dits sus-claviculaires) et ce quel que soit le type de chirurgie [48].

Effets indésirables

Les effets indésirables aigus apparaissent pendant le traitement et persistent jusqu'à six semaines après. Ils sont réversibles, prévisibles, fréquents et peu graves : asthénie, douleur (proportionnelle à l'œdème du sein), œdème du sein et radiodermite, une réaction cutanée ou sous-cutanée pouvant aller du simple érythème (à partir de la troisième semaine et diminue un mois après la radiothérapie) à des formes compliquées telles que la desquamation sèche ou suintante (au niveau du sillon sous mammaire).

Les effets tardifs peuvent survenir au niveau des zones irradiées entre six mois et 30 ans après le traitement. Ces complications sont irréversibles, plus rares et plus graves. Parmi elles, se retrouvent une fibrose mammaire pouvant conduire à la nécrose, une toxicité cardiaque (variable selon les doses reçues au niveau du cœur : péricardite chronique, ischémie coronarienne, insuffisance

cardiaque) et une rétraction mammaire. Des formes tardives de radiodermes ont été rapportées et se traduisent par des troubles de la pigmentation et des sécheresses cutanées irréversibles [47]. Enfin des complications à types de lymphœdème (avec risque d'érysipèle), de raideur scapulaire et de séquelle esthétique peuvent être observées.

Contre-indications

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

7.2) Traitement systémique

7.2.a) La chimiothérapie

Elle est largement proposée aux malades car elle réduit les risques de rechutes et la mortalité. La chimiothérapie est un traitement systémique à base de classes médicamenteuses différentes. Les médicaments de chimiothérapie sont administrés le plus souvent en perfusion, ou parfois par voie orale. Le traitement par chimiothérapie est administré en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic et des facteurs de risque de récurrence.

Dans les cas de cancers infiltrants, une chimiothérapie peut être nécessaire après l'intervention chirurgicale, on parle dans ce cas de chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante est indiquée lorsque les examens cliniques et anatomopathologiques laissent à penser que le risque de récurrence est important. Le but de la chimiothérapie est de réduire la récurrence et d'améliorer les chances de guérison. La chimiothérapie conventionnelle peut dans certains cas être associée à une thérapie ciblée.

Lorsque la chimiothérapie est proposée avant la chirurgie on parle de chimiothérapie néoadjuvante. Dans ce cas, son but est de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice.

Le traitement des cancers présentant des métastases repose sur une chimiothérapie conventionnelle associée à une thérapie ciblée et/ou hormonothérapie. L'objectif est de stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie.

Les éléments pris en compte avant la mise en place de la chimiothérapie sont le stade du cancer, l'état général du patient, l'âge, les antécédents chirurgicaux et médicaux et les traitements antérieurs.

7.2.b) Les principaux anti-cancéreux conventionnels [49]

Antimétabolites

Les antimétabolites bloquent ou détournent les voies de synthèses de l'ADN. Ce sont des analogues des bases puriques ou pyrimidiques ou encore des inhibiteurs des enzymes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. On distingue les antifolates dont fait partie le méthotrexate. Ce dernier inhibe la dihydrofolate réductase et bloque la synthèse de novo des bases pyrimidiques et purines. Les antagonistes pyrimidiques quant à eux sont représentés par le 5-Fluoro-uracile. Celui-ci inhibe les voies de synthèse de l'ADN et l'ARN [50].

○ Antipyrimidiques

5-Fluoro-uracile (5-FU)

Indication

Le 5-FU est indiqué lors d'adénocarcinome mammaire après traitement locorégional ou lors de rechute.

Mécanisme d'action

Le 5-FU est un antinéoplasique cytostatique de la classe des antimétabolites. Le fluorouracile exerce plusieurs effets antimétaboliques :

- Il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN qui freine la prolifération cellulaire.
- Il est phosphorylé pour être incorporé à la place de l'uracile dans l'ARN, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes.

Contre-indications

Le 5-FU est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, d'interaction médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont communs aux anticancéreux c'est-à-dire des nausées, des vomissements, une diarrhée (dose-limitante). De plus, on peut observer une inflammation de la

muqueuse buccale (mucite), une conjonctivite, une angine de poitrine, ou encore une photosensibilisation.

Modalités d'administration

Le fluorouracile est administré par voie intraveineuse en perfusion continue sur plusieurs jours grâce à une pompe à perfusion portable.

Des précautions sont nécessaires en cas d'insuffisance hépatique, chez les personnes ayant des antécédents de maladie cardiaque, de tabagisme ou d'alcoolisme.

Les patients traités par ce médicament (femme ou homme) doivent suivre une contraception ou s'abstenir de rapports sexuels non protégés durant la durée du traitement et au cours de 3 à 6 mois suivant son arrêt.

Capécitabine

Indication

La capécitabine est une chimiothérapie orale prescrite pour le traitement à domicile dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique. Elle peut être utilisée seule ou en association au docétaxel. Lors de l'association avec le docétaxel, elle est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. La capécitabine est également indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline, ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

Mécanisme d'action

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique. Il se comporte comme un précurseur de la fraction cytotoxique, le 5-FU. L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques. L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine-phosphorylase (ThyPase), est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains, à des taux moins élevés.

Contre-indications

La capécitabine est contre-indiquée en cas d'antécédents de réactions sévères et inattendues à un traitement contenant une fluoropyrimidine, lorsque la patiente a présenté une hypersensibilité à la

capécitabine, à l'un des excipients ou au fluoro-uracile, chez les patientes présentant un déficit connu en dihydropyrimidine-déshydrogénase (DPD), pendant la grossesse et l'allaitement. En cas de leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère, d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la capécitabine ne sera pas utilisée.

Effets indésirables

La tolérance de ce médicament est le plus souvent satisfaisante. Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections, des troubles hématologiques à type de neutropénie et anémie. La patiente peut se plaindre d'affections gastro-intestinales (diarrhées, nausées, vomissements, mucite), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie, sécheresse cutanée, et éruptions cutanées diverses). Pour terminer, la survenue de troubles généraux comme asthénie, épisode fébrile, léthargie, œdème périphérique, malaise, douleur thoracique non cardiaque peuvent entraîner une mauvaise observance du traitement.

Modalités d'administration

En monothérapie ou en association avec le docétaxel, la posologie initiale recommandée de capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est 1250 mg/m² deux fois par jour (matin et soir) pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours. La capécitabine est administrée par voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau, dans les 30 minutes qui suivent le repas.

Pour les patients qui reçoivent l'association capécitabine et docétaxel, une prémédication avec un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone, doit être débutée avant l'administration de docétaxel.

Gemcitabine

Indications

La gemcitabine, en association au paclitaxel, est indiquée en cas de cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante-néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.

Mécanisme d'action

La gemcitabine possède une activité cytotoxique. La gemcitabine est un antimétabolite pyrimidique spécifique de la phase S du cycle cellulaire, phase de synthèse de l'ADN. Elle bloque, dans certaines

circonstances, la progression cellulaire au delà de la phase G1/S.

La gemcitabine est métabolisée dans les cellules par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphates et triphosphates actifs. L'action cytotoxique de la gemcitabine semble due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par la double action du nucléoside diphosphate et du nucléoside triphosphate. De la même manière, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN.

Contre-indications

L'utilisation de la gemcitabine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue au principe actif et aux excipients. Le vaccin antiamarile (fièvre jaune) ne doit pas être effectué lorsque la patiente est traitée par gemcitabine. Enfin l'association de la gemcitabine est contre-indiquée en cas d'allaitement.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont ceux communs aux anticancéreux. Plus particulièrement des troubles hématologiques, la gemcitabine peut induire une aplasie médullaire, entraînant une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie. La myélosuppression est généralement modérée, elle est plus prononcée pour la lignée granulocytaire. Des troubles œso-gastro-intestinaux à type de nausée, vomissement, diarrhée, toxicité buccale à type de mucite peuvent survenir.

Modalités d'administration

La gemcitabine est administrée par voie intraveineuse stricte, en perfusion de 30 minutes au jour 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Une réduction de la dose pendant ou avant chaque cycle pourra être envisagée en fonction de la tolérance individuelle des patients. La gemcitabine est bien tolérée au cours de la perfusion et est généralement facile à administrer.

○ **Antifolates**

Méthotrexate

Indications

Le méthotrexate est indiqué dans le traitement adjuvant ou après rechute des adénocarcinomes mammaires et ovariens.

Mécanisme d'action

Le méthotrexate (antinéoplasique cytostatique) appartient au groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite. Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires. Le méthotrexate est également un inhibiteur indirect de la thymidilate synthétase.

Contre-indications

Le méthotrexate est contre-indiqué en cas d'allergie connue au principe actif ou à l'un des excipients du produit, en cas d'insuffisance rénale sévère, d'atteinte hépatique sévère, d'insuffisance respiratoire chronique, lors de la grossesse et l'allaitement. Le méthotrexate est contre-indiqué en cas d'alcoolisme chronique, d'infection sévère et de déficit immunitaire.

Le méthotrexate est contre-indiqué en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime, les salicylés (pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg par semaine), ou encore la phénylbutazone.

Effets indésirables

La toxicité hématopoïétique doit être recherchée avec grand soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire, entraînant une thrombopénie, une leuconéutropénie. La toxicité rénale se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible. Le méthotrexate est potentiellement hépatotoxique (augmentation des transaminases). La patiente peut observer une toxicité digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales, stomatites). Une toxicité cutanéomuqueuse comme une éruption cutanée, un érythème des extrémités, une chute de cheveux peut être retrouvée. Le méthotrexate peut augmenter la sensibilité aux infections (zona). Le méthotrexate peut provoquer des affections pulmonaires (pneumopathie interstitielle, infectieuse ou immunoallergique) dont les complications sont potentiellement dangereuses.

Modalités d'administration

Une combinaison cyclique de cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile a été utilisée comme traitement adjuvant à la mastectomie dans le cancer du sein primaire avec des ganglions lymphatiques axillaires positifs. La dose de méthotrexate est de 40 mg/m² par voie intraveineuse le

premier et le huitième jour du cycle. Le traitement est répété à intervalle de 3 semaines. Le méthotrexate, par voie intraveineuse, à des doses de 10 à 60 mg/m², pourrait être inclus dans des schémas combinés cycliques avec d'autres médicaments cytotoxiques dans le traitement du cancer du sein avancé.

A doses supérieures à 100 mg, l'administration du méthotrexate se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folique et sous couvert d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé).

Anthracyclines

Epirubicine

Indication

L'épirubicine est indiquée dans le traitement des carcinomes mammaires.

Mécanisme d'action

L'épirubicine est une anthracycline. Le mécanisme d'action de l'épirubicine dépend de sa capacité à former des complexes avec l'ADN. Des études expérimentales réalisées sur des cultures cellulaires ont montré que l'épirubicine pénètre rapidement dans la cellule et se trouve dans le noyau, où elle inhibe la synthèse de l'acide nucléique (inhibe l'action des polymérase) et la mitose. L'activité de l'épirubicine a été établie sur de nombreuses tumeurs expérimentales notamment le carcinome du sein.

Contre-indications

Les contre-indications sont une hypersensibilité à l'épirubicine, l'allaitement et la grossesse, une maladie cardiaque avec insuffisance myocardique sévère, infarctus du myocarde récent, angine de poitrine instable, arythmie sévère. L'épirubicine est contre-indiquée en cas de dépression médullaire persistante, insuffisance hépatique sévère, infection systémique aiguë, traitements antérieurs avec des doses cumulatives maximales d'épirubicine et/ou d'autres anthracyclines, des infections systémiques aiguës. Elle est contre-indiquée en association avec le vaccin contre la fièvre jaune.

Effets indésirables

Au cours du traitement, il est possible que surviennent une alopécie (réversible à l'arrêt du traitement), des troubles digestifs (nausée, vomissement, perte d'appétit, douleurs abdominales, diarrhée), des troubles cardiaques (insuffisance cardiaque). Comme tous les autres produits

immunosuppresseurs, l'épirubicine peut augmenter la sensibilité aux infections. Il est possible d'observer des troubles médullaires, des troubles du métabolisme et de la nutrition, des troubles vasculaires, des troubles cutanéomuqueux et des troubles rénaux (coloration de l'urine en rouge pendant 1 à 2 jours après l'administration).

Modalités d'administration

L'épirubicine est administrée par voie intraveineuse stricte sous forme de solution injectable/perfusion. L'épirubicine en monothérapie à dose élevée doit être administrée en bolus intraveineux en 3-5 minutes ou sous forme de perfusion d'une durée de 30 minutes au maximum. Lors de l'association avec du cyclophosphamide, 5-FU en intraveineuse et du tamoxifène par voie orale, l'épirubicine est administrée à la dose de 100 mg/m² (dose unique le jour 1) ou à la dose de 120 mg/m² (divisées en deux doses aux jours 1 et 8) pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce et présentant des ganglions lymphatiques positifs. Chaque traitement est séparé d'un intervalle de 3 à 4 semaines.

Étant donné le risque de de myocardiopathie, une dose cumulée d'épirubicine de 900 mg/m² ne sera dépassée que sous surveillance étroite. Tout traitement concomitant par un médicament potentiellement cardiotoxique doit être pris en considération au moment de définir la dose cumulée maximale d'épirubicine. Au dessus de ce niveau, le risque d'insuffisance cardiaque congestive irréversible augmente nettement.

Doxorubicine

Indication

La doxorubicine sous forme de chlorhydrate est indiquée dans le traitement des carcinomes mammaires. Caelyx[®] (chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes dont la surface est pégylée) a obtenu l'AMM dans le traitement des patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté. Myocet[®] (complexe de citrate de doxorubicine encapsulé dans des liposomes), en association avec le cyclophosphamide, est indiqué pour le traitement en première intention des cancers métastatiques du sein.

Mécanisme d'action

La doxorubicine est une anthracycline. Le chlorhydrate de doxorubicine est un antibiotique cytotoxique anthracyclique obtenu à partir de *Streptomyces peucetius* var. *Caesius*. Elle inhibe la topo-isomérase II, s'intercale avec les polymérase de l'ADN et de l'ARN, favorise la formation de

radicaux libres. La doxorubicine induit ou stabilise des coupures de l'ADN. La doxorubicine liposomale présente une pharmacocinétique différente de la doxorubicine. La vitesse de dégradation du principe actif dans la forme liposomale classique est diminuée par rapport à la doxorubicine classique. De la même manière, la vitesse de dégradation du principe actif dans la forme liposomale pegylée est diminuée par rapport à la forme liposomale classique. En effet, la pégylation protège les liposomes d'une détection par le système phagocytaire mononucléaire, ce qui augmente leur durée de présence dans le sang. Les liposomes pégylés sont suffisamment petits (100 nm) pour passer intacts (extravasation) à travers les vaisseaux tumoraux altérés qui irriguent la tumeur. Les liposomes pégylés ont également une matrice lipidique de faible perméabilité et un système tampon aqueux qui permet de maintenir le chlorhydrate de doxorubicine sous forme encapsulée pendant le temps où le liposome reste dans la circulation.

Contre-indications

On ne peut pas utiliser la doxorubicine classique en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, en cas de grossesse, ou d'allaitement. Sa prescription doit être évitée chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique, traitements antérieurs avec des doses cumulées complètes de doxorubicine ou d'autres anthracyclines. Ce médicament est contre-indiqué en cas de toxicité cardiaque induite par une anthracycline et de dépression médullaire. La doxorubicine est déconseillée en cas d'utilisation avec la phénytoïne.

La doxorubicine liposomale est contre indiquée en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ces excipients.

Effets indésirables

Les effets indésirables communs aux différentes formes de doxorubicine sont une infection, une inflammation des muqueuses buccales, une anorexie, une déshydratation, des bouffées de chaleur, une alopecie. La dépression médullaire et la cardiotoxicité sont des facteurs toxiques limitant la dose de doxorubicine.

La doxorubicine classique peut être responsable d'une coloration des urines en rouge, d'une anaphylaxie, d'affections oculaires (conjonctivite, kératite, larmolement) ou encore une toxicité pour les glandes sexuelles (aménorrhée, oligospermie, azoospermie). La doxorubicine liposomale classique peut être responsable d'un érythème au point de perfusion, de douleur dorsale, de myalgie, d'insomnie, de dyspnée, d'épistaxis, d'une cystite chimique, parfois hémorragique. La doxorubicine liposomale pegylée peut être responsable de douleur mammaire, de douleur vaginale, de réaction allergique et anaphylactique, d'affections respiratoires (dyspnée, épistaxis, toux), d'affections du

système nerveux (neuropathies, névralgie, paresthésie), d'affections psychiatriques (insomnie, anxiété, dépression), d'affections musculosquelettiques et systémiques (douleur squelettique, myalgie, faiblesse musculaire) ou encore d'affections du rein et des voies urinaires (dysurie et augmentation du taux de créatinine sérique).

Modalités d'administration

La doxorubicine se présente sous forme de lyophilisat pour usage parentéral ou solution injectable pour perfusion ou sous forme liposomale. On administre la dose de doxorubicine classique en 3 à 5 minutes minimum soit en une seule fois, soit en 2 fois au cours de la journée, soit répartie sur 2 ou 3 jours. La posologie moyenne est de 40 à 75 mg/m² par cycle. Chaque cycle étant séparé du précédent par un intervalle de 3 à 4 semaines. Les cycles sont répétés jusqu'à une dose totale maximale de 550 mg/m². La posologie doit être réduite en cas d'association avec d'autres cytostatiques, en cas d'hyperbilirubinémie. Il n'est pas nécessaire de procéder à une longue perfusion, celle-ci pouvant être installée peu de temps avant l'administration de la doxorubicine classique et arrêtée quelques minutes après.

Lorsque la doxorubicine liposomale est administrée en association au cyclophosphamide, la dose initiale recommandée est de 60 à 75 mg/m² toutes les 3 semaines. L'administration se fait par perfusion intraveineuse sur une période de 1 heure.

La doxorubicine liposomale pégylée est administrée par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant qu'il n'y a pas de progression de la maladie et que le traitement est bien toléré par le patient.

Prise en charge des risques de toxicités cardiaques des anthracyclines

Dexrazoxane

Indications

Le dexrazoxane est un agent de détoxication pour traitement antinéoplasique.

Il est utilisé dans la prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative causée par l'administration de doxorubicine ou d'épirubicine chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique, ayant reçu une dose cumulée antérieure de 300 mg/m² de doxorubicine ou de 540 mg/m² d'épirubicine, lorsqu'un autre traitement par une anthracycline est nécessaire.

L'utilisation du dexrazoxane en association avec un traitement adjuvant du cancer du sein ou une chimiothérapie à visée curative est déconseillée.

Mécanisme d'action

Il exerce un effet cardioprotecteur dont le mécanisme d'action n'a pas été complètement élucidé. Toutefois, sur la base des données disponibles, le mécanisme d'action est le suivant. Les manifestations cardiotoxiques dose-dépendantes observées au cours d'un traitement par les anthracyclines sont dues à un stress oxydatif du myocarde, organe relativement vulnérable, induit par les radicaux libres dépendants du fer produits par l'anthracycline. Le dexrazoxane, un analogue de l'EDTA (acide éthylène diamino-tétra-acétique), est hydrolysé dans les cellules du myocarde en un produit à cycles ouverts (ICRF-198). Ces deux molécules, le dexrazoxane (ICRF-187) et l'ICRF-198 sont des chélateurs des ions métalliques et il est généralement admis qu'elles exercent leur cardioprotection en piégeant les ions métalliques, empêchant ainsi le complexe nocif Fe^{3+} -anthracycline de former par oxydoréduction des radicaux réactifs.

Contre-indications

Le dexrazoxane est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au médicament, de grossesse, d'allaitement, chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans.

Effets indésirables

Aux doses réputées cardioprotectrices lors de l'association avec des anthracyclines, le dexrazoxane n'augmente ni la fréquence ni la sévérité des signes cliniques de toxicité provoqués par une chimiothérapie à base d'anthracyclines, à l'exception de certains effets hématologiques qui sont rapportés avec une plus grande fréquence tels que la neutropénie.

Mode d'administration

Le dexrazoxane doit être administré par perfusion intraveineuse brève (15 minutes), environ 30 minutes avant l'administration de l'anthracycline, à une dose égale à 10 fois celle de l'équivalent doxorubicine ou 10 fois celle de l'équivalent de l'épirubicine. La dose recommandée de dexrazoxane est donc de 500 mg/m² lorsque le schéma posologique habituel de 50 mg/m² de doxorubicine est utilisé ou de 600 mg/m² lorsque le schéma posologique d'épirubicine est utilisé.

Agent alkylants et apparentés

Cyclophosphamide

Indications

Le cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des

adénocarcinomes mammaires.

Mécanisme d'action

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de type oxazaphosphorine qui appartient à la famille des moutardes azotées et agit après transformation dans l'organisme. Le cyclophosphamide est transformé en un produit actif le 4-hydroxy-cyclophosphamide par l'action des microsomes hépatiques et se trouve en équilibre dynamique avec un autre dérivé aldophosphamide. Celui-ci est dégradé en moutarde phosphorée et acroléine, dont l'élimination rénale est responsable en grande partie de la toxicité vésicale observée avec de fortes doses de cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles. Il y a formation de ponts intrabrins et interbrins avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Le cyclophosphamide a également des propriétés immunosuppressives.

Contre-indications

Le médicament est contre-indiqué avec le vaccin contre la fièvre jaune, en cas d'insuffisance médullaire sévère, d'infection urinaire aiguë, de cystite hémorragique préexistante, d'allergie connue au cyclophosphamide. Les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace comme les femmes ayant une grossesse ou allaitant ne peuvent avoir recours au cyclophosphamide.

Effets indésirables

La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne. Les effets indésirables sont des effets indésirables communs à tous les anticancéreux. Pour rappel on peut observer des effets indésirables de type hématologique (neutropénie, leucopénies sévères), de type gastro-intestinaux (nausées, vomissements), de type généraux (alopécie, aménorrhée, azoospermie). A doses cumulées élevées, le traitement par le cyclophosphamide peut être responsable de tumeurs secondaires.

Le cyclophosphamide est métabolisé en un composé actif cytotoxique et en acroléine, toxique. Cette dernière est responsable de cystites hémorragiques importantes survenant dans les 5 à 20 jours suivant le début du traitement et pouvant persister 10 à 12 jours [51]. Les cystites hémorragiques peuvent être prévenues par l'utilisation d'un antidote appelé mesna.

Modalités d'administration

Le cyclophosphamide injectable est habituellement utilisé à des doses moyennes de 500 à 4000 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines, administrées : soit sur 1 à 3 jours à chaque cycle, soit en deux

injections à 7 jours d'intervalle.

Le cyclophosphamide se présente sous forme de poudre pour solution injectable. La voie d'administration est la voie veineuse en perfusion courte (30 min à 2 heures). La perfusion sur 24 h est également possible. Dans certains cas (capital veineux altéré), la voie intramusculaire peut être utilisée sans dépasser la dose de 500 mg par injection pour des raisons de volume.

Il est recommandé d'associer l'administration de mesna à partir de 600 mg/m²/j et/ou d'assurer une hydratation suffisante.

Prévention de la toxicité urinaire par le mesna

Indication

Le mesna est indiqué en prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines.

Mécanisme d'action

Le mesna est un agent cytoprotecteur des traitements cytostatiques. C'est un antidote de l'acroléine, qui est un métabolite irritant pour la muqueuse vésicale formé au cours de la biotransformation des oxazaphosphorines. L'acroléine est bloquée par le mesna sous forme d'un thio éther stable, soluble, rapidement et totalement éliminé par l'organisme. L'efficacité antitumorale des oxazaphosphorines n'est pas modifiée par le mesna.

Contre-indications

La principale contre-indication à l'utilisation du mesna est une réaction allergique lors d'une administration antérieure du médicament.

Effets indésirables

Il n'y a pas d'effets indésirables connus aux doses usuelles (10 à 30 mg/kg), hormis la possibilité, chez certains sujets, d'une réaction d'hypersensibilité, d'une réaction inflammatoire locale au point d'injection en cas d'administration intraveineuse directe. Quelques cas rares de rash cutané associé à une réaction d'urticaire plus ou moins généralisée et/ou de prurit avec parfois la présence d'œdème localisé ont été observés. Une réaction cutanée de type allergique d'intensité plus sévère a été observé chez des malades présentant une maladie auto-immune.

Modalités d'administration

Le mesna est utilisé en perfusion intraveineuse après une dilution extemporanée. La posologie est

habituellement fixée à 60 % de la dose d'oxazaphosphorine administrée.

Le schéma classique comporte l'administration intraveineuse, après dilution, d'un tiers de la dose dès le début de l'administration de l'oxazaphosphorine, du second tiers 4 heures plus tard, et du dernier tiers 4 heures plus tard (soit 8 heures après la 1^{ère} administration). Ce médicament peut également être utilisé en perfusion intraveineuse continue, débutant ¼ d'heure avant la perfusion chimiothérapique et se prolongeant 8 à 12 heures après la fin de celle-ci, la dose totale de mesna atteignant – voire dépassant – 100 % de la dose d'oxazaphosphorine utilisée.

Taxanes

Paclitaxel

Indications

Le paclitaxel est indiqué en traitement adjuvant du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC). Le traitement adjuvant par paclitaxel doit être considéré comme une alternative à une prolongation du traitement par AC.

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique, soit en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER2 classée 3+ par l'immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas.

Administré seul, le paclitaxel est aussi indiqué pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

Le paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine (Abraxane[®]) est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastasé, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué.

Mécanisme d'action

Le paclitaxel stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus le paclitaxel induit la formation anormale

de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire.

Le paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine contient des nanoparticules de paclitaxel-albumine sérique humaine d'une taille d'environ 130 nm, le paclitaxel étant à l'état amorphe, non cristallin. Après une administration intraveineuse, les nanoparticules se dissocient rapidement en complexes solubles de paclitaxel lié à l'albumine d'une taille d'environ 10 nm. L'albumine est connue pour faciliter la transcytose endothéliale par les cavéoles de composants plasmatiques et des études *in vitro* ont démontré que sa présence dans le paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine, favorise le transport du paclitaxel à travers les cellules endothéliales.

Contre-indications

Le paclitaxel est contre-indiqué, en cas de grossesse, d'allaitement, d'insuffisance hépatique sévère, et chez les patientes ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité sévère au principe actif ou à l'un de ses excipients, en particulier l'huile de ricin polyoxyéthylée. Le traitement par le paclitaxel ne doit pas être entrepris chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est $< 1500/\text{mm}^3$.

L'Abraxane[®] présente les mêmes contre-indications que le paclitaxel c'est-à-dire qu'il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, en cas d'allaitement et chez les patients dont le taux de neutrophiles avant le traitement est $< 1500/\text{mm}^3$.

Effets indésirables

La myélodépression est l'effet indésirable le plus fréquent du paclitaxel. Lors du traitement il est possible d'observer des troubles articulaires (myalgies, arthralgies), des troubles hématologiques (neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, hémorragie). Des réactions au site d'injection ont été observées durant l'administration intraveineuse. Lors du traitement on peut observer des troubles du système nerveux (neurotoxicité : neuropathies périphériques), des troubles cardiaques (bradycardie), des troubles vasculaires (hypotension). Enfin des effets indésirables communs à la plupart des anticancéreux peuvent être observés comme des troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée, vomissement), et des troubles de la peau et du tissu sous-cutané (alopécie, modification transitoire et légère des ongles et de la peau).

Les effets indésirables cliniquement significatifs les plus fréquents associés à Abraxane[®] ont été une neutropénie, une neuropathie périphérique, des arthralgies/myalgies et des affections gastro-intestinales.

Modalités d'administration

Les patients doivent être prémédiqués avec une association de corticoïdes, antihistaminiques et des antagonistes H2. La posologie recommandée de paclitaxel est de 175 mg/m² administrés sur une période de 3 heures toutes les 3 semaines pendant 4 cures, à la suite du traitement AC ou du trastuzumab.

Lors de l'association avec la doxorubicine, le paclitaxel doit être administré 24 h après la doxorubicine. La posologie recommandée est de 220 mg/m² administrés par voie intraveineuse sur une période de 3 heures, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

La dose recommandée d'Abraxane[®] est de 260 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. La dose sera adaptée au cours du traitement du cancer du sein. Les patientes présentant une neutropénie sévère (taux de neutrophiles < 500/mm³ pendant au moins une semaine) ou d'une neuropathie sensitive sévère au cours du traitement par le paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine devront recevoir une dose réduite à 220 mg/m² pour la suite du traitement.

Docétaxel

Indications

Le docétaxel est indiqué en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patientes présentant ou non un envahissement ganglionnaire.

Le docétaxel en association à la doxorubicine est indiqué aussi dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.

Le docétaxel est indiqué en monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.

Le docétaxel en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Enfin, le docétaxel en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Mécanisme d'action

Le docétaxel est un agent antinéoplasique de la famille des taxanes. Il agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments. L'objectif est d'induire une diminution marquée de la tubuline libre et par conséquent l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire.

Contre-indications

Le docétaxel est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et de neutropénie, de grossesse, d'allaitement, chez les patientes ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité sévère au principe actif ou à l'un de ses excipients. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être entrepris chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est $< 1500/\text{mm}^3$.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation du docétaxel en monothérapie sont : neutropénie (réversible et non cumulative), anémie, alopecie, nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie. La sévérité des effets indésirables du docétaxel peut être majorée lors de l'association avec d'autres cytotoxiques. Les effets indésirables fréquemment observés sont des affections du système immunitaire (hypersensibilité, flush), des affections du système nerveux (neurotoxicité périphérique), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (rash, éruptions), des troubles généraux et des anomalies au site d'administration.

Modalités d'administration

Une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel. Une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée pour diminuer le risque de toxicité hématologique. Le docétaxel est administré par voie intraveineuse stricte, en perfusion d'une heure toutes les trois semaines, à la dose de 75 à 100 mg/m^2 . Par ailleurs des cas de rétention hydrique, nécessitant l'administration de diurétiques, peuvent survenir.

Renforcement de l'encadrement des pratiques d'utilisation du docétaxel après la survenue d'entéocolites d'issue fatale

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée de la survenue de plusieurs cas d'entéocolite d'issues fatale de patientes atteintes d'un cancer du sein

opérable traitées par le docétaxel.

L'enquête nationale de pharmacovigilance qui a porté sur plus de 600 000 patients traités, a montré que les effets indésirables graves, de type colite ou choc septique, et les décès, restent rares au cours des vingt années de commercialisation de ce médicament.

Le docétaxel et le paclitaxel constituent des options thérapeutiques importantes et ont permis de réduire la mortalité dans de très nombreux cancers, pour certains desquels il n'existe pas d'alternatives. Comme de nombreux autres médicaments anticancéreux, ces molécules ont des effets indésirables et leur utilisation comporte des risques. L'INCa et l'ANSM considèrent que ceux-ci doivent être pris en compte et anticipés, mais ne doivent pas priver les malades de ces médicaments efficaces. Afin de réduire les risques et renforcer l'encadrement de l'utilisation des taxanes, l'INCa et l'ANSM sensibilisent les professionnels de santé et les patients sur les risques de neutropénie, entérocolite, neuropathie et réaction d'hypersensibilité [52].

Vinca-alkaloïdes

Vinorelbine (ditartrate de)

Indications

La vinorelbine (orale et injectable) est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique en monochimiothérapie et polychimiothérapie.

Mécanisme d'action

La vinorelbine est un antinéoplasique cytostatique de la famille des vinca-alkaloïdes. La cible moléculaire de l'activité de la vinorelbine est l'équilibre dynamique tubuline/microtubule. La vinorelbine inhibe la polymérisation de la tubuline. Elle agit préférentiellement sur les microtubules mitotiques, et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Son pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à celui de la vincristine. La vinorelbine bloque la mitose en phase G2/M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

Contre-indications

La vinorelbine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue au principe actif ou à d'autres vinca-alkaloïdes. La vinorelbine administrée par voie orale est contre-indiquée en cas de pathologie digestive affectant l'absorption de manière importante, en cas d'antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle, d'insuffisance hépatique sévère indépendante du processus tumoral. La vinorelbine est contre-indiquée, lorsque le taux de neutrophiles est inférieur à

1500/mm³ ou en cas d'infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 dernières semaines), et lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 100000/mm³. Ce médicament est contre-indiqué en association avec le vaccin contre la fièvre jaune. Enfin, comme la plupart des anticancéreux, elle est contre-indiquée en cas de grossesse et allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux communs aux anticancéreux. Lors du traitement on peut observer une dépression médullaire (neutropénie, anémie), des troubles digestifs (nausées, vomissements, stomatites, constipations). En cas de traitement prolongé il est possible que le patient présente une alopécie. La prise de médicament peut être à l'origine des troubles neurologiques incluant l'abolition des réflexes ostéotendineux, une paresthésie sévère avec des troubles de la sensibilité et/ou moteurs. Enfin, la prise de ce médicament peut être à l'origine de fatigue, de fièvre, d'arthralgie notamment au niveau des mâchoires, de douleur au niveau de la tumeur, ou encore de myalgie.

Modalités d'administration

La vinorelbine est administrée par voie intraveineuse sous forme de solution pour perfusion intraveineuse. En monothérapie, la dose habituelle est de 25 à 30 mg/m² administrée à fréquence hebdomadaire. En polychimiothérapie, la dose habituelle est généralement maintenue tandis que la fréquence d'administration est réduite.

Il existe une forme de vinorelbine qui s'administre par voie orale. En monothérapie, le schéma recommandé est :

- Lors des trois premières administrations une dose de 60 mg/m² de surface corporelle, administrée une fois par semaine.
- Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose à 80 mg/m² une fois par semaine.

En polychimiothérapie, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés selon le protocole de traitement.

Halicondrine

Eribuline

Indication

L'éribuline est indiquée dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patientes ne pouvant pas recevoir ces traitements.

Mécanisme d'action

L'éribuline est un inhibiteur de la dynamique des microtubules n'appartenant pas à la famille des taxanes, mais à une nouvelle famille d'agents antinéoplasiques, les halichondrines. Les halichondrines sont des produits naturels isolés à partir d'une éponge marine, l'*Halichondria okadaï*. L'éribuline agirait en inhibant la phase de croissance de la dynamique des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et en séquestrant la tubuline dans des agrégats non productifs. L'éribuline exerce ses effets par un mécanisme antimitotique au niveau de la tubuline, ce qui entraîne le blocage de la phase G2/M du cycle cellulaire, une perturbation des fuseaux mitotiques et finalement la mort cellulaire par apoptose après un blocage mitotique prolongé.

Contre indications

Il existe peu de contre-indications à la prise de ce médicament. La substance est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients et en cas d'allaitement de la patiente.

Effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'éribuline les plus fréquemment rapportés sont une aplasie médullaire se manifestant par une neutropénie, une leucopénie, une anémie, une thrombopénie et des infections associées. L'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie périphérique préexistante a également été rapportée. Les toxicités gastro-intestinales se manifestent par une anorexie, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation, et une stomatite. Les autres effets indésirables sont notamment : fatigue, alopecie, élévation des enzymes hépatiques, sepsis, et douleurs musculo-squelettiques.

Modalités d'administration

La dose recommandée d'éribuline sous forme de solution prête à l'emploi est de 1,23 mg/m² qui doit être administrée en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours. En cas de nausées ou de vomissements un traitement anti-émétique prophylactique incluant les corticostéroïdes doit être envisagé.

7.2.c) Les thérapies ciblées

Définition

Découvertes ces 30 dernières années, les molécules de thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son micro-environnement.

Les chimiothérapies dites « ciblées » par opposition aux chimiothérapies conventionnelles, correspondent aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Ces médicaments ont donc une action ciblée à un niveau précis du fonctionnement ou du développement des cellules tumorales. Cette catégorie est représentée par deux classes pharmacothérapeutiques : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosines kinases et apparentés. Ces derniers se présentent sous forme orale et ils sont majoritairement dispensés en ville.

L'utilisation des thérapies ciblées dépend de l'expression de la cible moléculaire au sein de la tumeur. Leur développement est lié à l'identification de biomarqueurs moléculaires détectables grâce à des tests diagnostiques réalisés au niveau de plateformes de génétique moléculaire.

En résumé, les thérapies ciblées sont des médicaments qui bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein sont le trastuzumab, le trastuzumab emtansine, le pertuzumab, le bévacizumab, le lapatinib, l'évérolimus et le palbociclib que nous allons développer ci-dessous.

Anticorps monoclonaux

Trastuzumab

Indications

Le trastuzumab est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique avec HER2 positif :

- en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les

patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.

- en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs non traités précédemment par trastuzumab.

Le trastuzumab est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie.
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Le trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une expression de HER2, soit une amplification du gène HER2.

Mécanisme d'action

Le trastuzumab fait partie de la famille des anticorps monoclonaux. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1 (Immunoglobulines G1) qui est dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 ou ErbB2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules. Il inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. Le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). La protéine HER2 est située à la surface des cellules du sein. HER2 est non seulement une cible thérapeutique mais également augmente l'agressivité et le potentiel métastatique du cancer du sein.

Contre-indications

Une contre-indication est à noter en cas de dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénodépendante. L'utilisation du trastuzumab est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'allaitement, d'insuffisance respiratoire sévère.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés sont des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie), des infections et des réactions indésirables pulmonaires. Une cardiotoxicité (dysfonctionnement cardiaque) peut être observée. Elle s'explique par la présence de récepteurs HER2 au niveau du myocarde.

Modalités d'administration

Un test HER2 (examen anatomopathologique) doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement.

Dans le cancer du sein métastatique, la posologie du trastuzumab par voie intra-veineuse est la suivante :

- en cas d'administration toutes les 3 semaines : la dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel à débiter 3 semaines après l'administration de la dose de charge.
- en administration hebdomadaire : la dose de charge initiale recommandée de trastuzumab est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée de trastuzumab est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.
- en administration en association avec le paclitaxel ou le docétaxel : dans l'étude pivot, le paclitaxel ou le docétaxel a été administré le lendemain de la première dose de trastuzumab et immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab, si la dose précédente du trastuzumab a été bien tolérée.
- en administration en association à un inhibiteur de l'aromatase : dans l'étude pivot, le trastuzumab et l'anastrozole étaient administrés à partir du jour 1.

Dans le cancer du sein précoce, la posologie pour la voie intra-veineuse est la suivante :

- pour une administration toutes les 3 semaines, la dose de charge initiale recommandée de trastuzumab est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de trastuzumab est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 3 semaines, en débutant 3 semaines après l'administration de la dose de charge.

- pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines.

La dose recommandée de la formulation sous-cutanée est de 600 mg quelque soit le poids corporel du patient. Aucune dose de charge n'est requise. Cette dose doit être administrée par voie sous-cutanée pendant 2 à 5 minutes, toutes les 3 semaines.

Trastuzumab emtansine

Indications

Le trastuzumab emtansine, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou
- avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.

Mécanisme d'action

Nous avons vu précédemment que le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 conçu pour reconnaître et se fixer sur la protéine HER2, qui se trouve en grandes quantités à la surface de certaines cellules cancéreuses. En se fixant sur HER2, le trastuzumab active des cellules du système immunitaire, qui détruisent alors les cellules cancéreuses. Le trastuzumab empêche également HER2 de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué qui contient du trastuzumab lié de façon covalente au DM1 (dérivé de la maytansine). Le DM1 est un inhibiteur de microtubules.

La conjugaison du DM1 au trastuzumab confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, augmentant ainsi la libération intracellulaire de DM1 directement dans les cellules malignes. Le DM1, le composant cytotoxique du trastuzumab emtansine, se fixe à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 et le trastuzumab emtansine entraînent l'arrêt du cycle cellulaire, conduisant à terme à la mort cellulaire par apoptose.

Contre-indications

Le trastuzumab emtansine est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un

des excipients et d'allaitement.

Effets indésirables

Les réactions indésirables graves les plus fréquentes sont des hémorragies, une fièvre, une asthénie, une dyspnée, des douleurs musculosquelettiques, une augmentation des transaminases, une thrombocytopénie, des douleurs abdominales, des céphalées, des nausées et des vomissements.

Modalités d'administration

La dose recommandée de trastuzumab emtansine est de 3,6 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours).

Les patients doivent être traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 90 minutes après la fin de la perfusion initiale.

Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses suivantes de trastuzumab emtansine peuvent être administrées en perfusions de 30 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 30 minutes après la fin de la perfusion.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le trastuzumab emtansine et pendant 6 mois après la dernière dose de trastuzumab emtansine.

Les patients masculins ou leurs partenaires féminines doivent également utiliser une contraception efficace.

Pertuzumab

Indications

Le pertuzumab a obtenu l'AMM, en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Le pertuzumab est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence.

Mécanisme d'action

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 produit par une culture de

cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois), par technique de l'ADN recombinant. Le pertuzumab cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) de la protéine HER2. En se fixant à l'HER2, le pertuzumab l'empêche de produire les signaux qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses. L'inhibition des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par 2 voies majeures d'activation, la voie MAP (mitogen-activated protein) kinase et la voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase), conduit respectivement à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose. Le pertuzumab intervient également comme médiateur ADCC.

Contre-indications

Le pertuzumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, de grossesse, d'allaitement, chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont des troubles cardiaques, l'alopécie, la céphalée, l'asthénie, la neutropénie, la leucopénie, la diarrhée, des infections, des douleurs aux niveaux des extrémités, des douleurs dorsales et de la toux.

Modalités d'administration

Les patients traités doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par immunohistochimie et/ou par hybridation in situ. La dose de charge initiale recommandée est de 840 mg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie toutes les 3 semaines d'une dose d'entretien de 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes. Dans le traitement du cancer du sein métastatique, les patients doivent être traités avec le pertuzumab et le trastuzumab jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein, le pertuzumab doit être administré pendant 3 à 6 cycles. Des diminutions de doses ne sont pas recommandées pour le pertuzumab.

Bévacizumab

Indications

Le bévacizumab en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.

Le bévacizumab en association avec la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne,

chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par bévacizumab en association à la capécitabine.

Mécanisme d'action

Le bévacizumab fait partie lui aussi de la famille des anticorps monoclonaux. C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1. Il a été conçu pour se lier au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Contre-indications

Le bévacizumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ou en cas d'hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes du hamster chinois ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés. Les patientes ayant une grossesse ne doivent pas avoir recours à ce traitement. Le bévacizumab est contre-indiqué en cas d'hémorragie pulmonaire, d'hémoptysie récentes, d'allaitement.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves sont des perforations gastro-intestinales, des hémorragies, dont des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, des thromboembolies artérielles.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont l'hypertension artérielle, l'asthénie, la diarrhée, et les douleurs abdominales.

Modalités d'administration

Le bévacizumab est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 3 semaines en perfusion intra-veineuse. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première

perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. Ne pas administrer par voie intra-veineuse rapide ou bolus.

Inhibiteurs de protéine-kinases

Lapatinib

Indications

Le lapatinib est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein avec sur-expression des récepteurs HER2 :

- en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.
- en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase. Aucune donnée relative à l'efficacité de cette association par rapport au trastuzumab en association avec un inhibiteur de l'aromatase n'est disponible dans cette population de patientes.

Mécanisme d'action

Le lapatinib appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéines kinases. Le lapatinib, une 4-anilino-quinazoline, est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2), avec une faible dissociation à partir de ces récepteurs. Le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs ErbB *in vitro* et chez plusieurs espèces animales. L'effet inhibiteur de croissance du lapatinib a été testé sur des lignées cellulaires conditionnées avec du trastuzumab. *In vitro*, le lapatinib maintient une activité significative sur des lignées cellulaires de tumeurs du sein avec surexpression HER2, sélectionnées pour avoir une croissance à long terme sur un milieu contenant du trastuzumab.

Contre-indications

La principale contre-indication du médicament est une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Il est contre-indiqué en cas d'allaitement et ne doit pas être utilisé en traitement adjuvant.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont concerné la sphère gastro-intestinale (diarrhée, vomissement, nausées) ou dermatologique (érythrodysesthésie palmoplantaire et rash).

Les effets indésirables associés au lapatinib sont des affections cardiaques tels qu'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des troubles généraux tels que l'anorexie, la fatigue, enfin des affections hépatobiliaires comme une hyperbilirubinémie, une hépatotoxicité.

Modalités d'administration

La posologie recommandée du lapatinib, en association avec la capécitabine, est de 1250 mg (soit 5 comprimés) en une prise par jour.

La posologie recommandée du lapatinib, en association avec le trastuzumab est de 1000 mg (soit 4 comprimés) en une prise par jour.

La posologie recommandée du lapatinib, en association avec un inhibiteur de l'aromatase, est de 1500 mg (soit 6 comprimés) en une prise par jour.

Évérolimus

Indications

L'évérolimus a obtenu l'AMM dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

L'association évérolimus + exémestane apporte un avantage clinique mineur dans la prise en charge de ce type de cancer.

Cette association s'intègre dans la stratégie thérapeutique en tant que ligne supplémentaire, avant une chimiothérapie cytotoxique [53].

Mécanisme d'action

L'évérolimus est un agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase et un immunosuppresseur sélectif. C'est un inhibiteur sélectif de mTOR (Mammalian Target of Rapamycin-Cible de la

rapamicine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complexe-1 (mTORC1). L'inhibition de la fonction de mTOR explique l'arrêt du cycle cellulaire provoqué par l'évérolimus. L'évérolimus réduit les taux de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire qui potentialise le processus d'angiogenèse tumorale. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales.

Contre-indications

La principale contre-indication est une hypersensibilité au principe actif, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients. Il est également contre-indiqué en cas d'allaitement.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont des affections respiratoires (pneumopathie, épistaxis, toux), des stomatites, des événements métaboliques (hyperglycémie, dyslipidémie), des affections du système nerveux (céphalée, dysgueusie), des affections hématologiques (thrombopénie, neutropénie, anémie). Il est possible d'observer des affections gastro-intestinales (stomatites, diarrhée, nausée), des affections hépatobiliaires, des affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Modalités d'administration

La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg en une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. L'évérolimus doit être pris par voie orale. La prise en charge d'effets indésirables graves et/ou mal tolérés suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une réduction de dose et/ou une interruption temporaire du traitement.

Palbociclib

Indications

Le palbociclib est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé/métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et HER2 négatif :

- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ;
- en association avec le fluvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par

hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un antagoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).

Mécanisme d'action

Le palbociclib est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase. Le palbociclib est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK : cyclin-dependent kinases 4 and 6) hautement sélectif et réversible. La cycline D1 et les CDK4/6 sont en aval de multiples voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire.

En inhibant les CDK4/6, le palbociclib réduit la prolifération cellulaire en bloquant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. L'examen de l'activité du palbociclib dans un certain nombre de lignées cellulaires de cancer du sein profilées sur le plan moléculaire a révélé une haute activité vis-à-vis de cancers du sein de type luminal, en particulier les cancers du sein positifs aux RE. Dans les lignées cellulaires évaluées, la perte de la protéine du rétinoblastome (Rb) a été associée à une activité moindre du palbociclib.

Contre-indications

Les principales contre-indications à l'utilisation du palbociclib sont une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, l'allaitement et l'utilisation de préparations à base de millepertuis.

Effets indésirables

Les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquents, rapportés chez les patients recevant du palbociclib au cours d'études cliniques randomisées ont été les suivants : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie, alopecie et diarrhée [54].

Modalités d'administration

La dose recommandée est de 125 mg de palbociclib, par voie orale, une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement, constituant un cycle complet de 28 jours. Le traitement par palbociclib doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Une modification de la posologie est recommandée en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle. Le palbociclib doit être pris au cours d'un repas.

7.2.d) Hormonothérapie

L'utilisation de l'hormonothérapie dans le cancer du sein est possible uniquement si le cancer du sein est hormonosensible. L'hormonothérapie peut être utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Le type d'hormonothérapie et les doses utilisées varient d'une personne à l'autre.

On distingue deux types d'hormonothérapie :

- les traitements médicamenteux, qui agissent par voie systémique ;
- les traitements non médicamenteux, qui agissent par voie locale.

Il existe quatre principaux types de médicaments, administrables par voie orale ou en injection intramusculaire ou sous-cutanée. On distingue les anti-œstrogènes, les anti-aromatases, les agonistes de la LH-RH et les progestatifs. D'une manière générale, ces médicaments agissent sur la production, la sécrétion ou la suppression des œstrogènes dans l'organisme.

Les traitements non médicamenteux consistent à stopper la production d'œstrogènes par les ovaires, par chirurgie ou par radiothérapie.

D'une manière générale :

- Chez la femme non ménopausée

Les anti-œstrogènes sont le plus souvent proposés comme premier traitement pour une durée de 5 ans.

Les agonistes de la LH-RH sont envisageables au cas par cas, sur une durée de 3 à 5 ans.

- Chez la femme ménopausée

Les anti-aromatases sont le plus souvent proposés 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).

Les anti-œstrogènes peuvent être proposés pendant 2 à 3 ans, suivis d'un inhibiteur de l'aromatase (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale) ou seuls, pendant 5 ans [55].

Synthèse : Principaux traitements hormonaux [56]

	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
Tamoxifène Dose : 20 mg/j par voie orale	Pendant 5 ans	2/3 ans, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de l'hormonothérapie d'un minimum de 5 ans ou seul, pendant 5 ans en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase
Inhibiteurs de l'aromatase	Contre-indication	Pendant 5 ans ou après le tamoxifène pour une durée totale d'un minimum de 5 ans de l'hormonothérapie
Suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes	Indication discutée au cas par cas et de préférence par une technique non définitive	Non indication

La suppression des œstrogènes peut altérer la qualité de vie des patientes. On peut observer d'une manière générale, chez la patiente, des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, une modification de la muqueuse utérine, un risque de thrombose veineuse.

Les effets secondaires de l'hormonothérapie dépendent surtout du type de médicament, de la dose, et de l'état de santé global de la patiente. Des effets secondaires peuvent être observés n'importe quand lors de l'hormonothérapie. Certains se produisent en cours de traitement, d'autres tout de suite après ou quelques jours et même quelques semaines plus tard. La plupart disparaissent une fois l'hormonothérapie terminée. Des effets tardifs peuvent se manifester des mois voire des années après le traitement. Certains effets secondaires sont susceptibles de durer longtemps ou d'être permanents.

L'hormonothérapie sera développée dans le chapitre 2.

7.2.e) Protocoles de chimiothérapie

Définition

Les médicaments de chimiothérapie sont nombreux. Les essais thérapeutiques ont montré que l'association de plusieurs médicaments de chimiothérapie était plus efficace qu'un seul médicament de chimiothérapie. C'est pour cette raison que plusieurs médicaments de chimiothérapie sont le plus souvent associés entre eux. Selon les protocoles, deux ou trois médicaments sont associés sur une période de plusieurs mois.

Historique

La chimiothérapie a connu plusieurs phases de développement [57].

Les protocoles initiaux reposaient sur diverses variantes d'associations entre alkylants et antimétabolites dont le CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracile) est l'exemple le plus classique.

Les anthracyclines occupent une place croissante à partir de la fin des années 1980, avec les schémas AC (doxorubicine, cyclophosphamide) ou FEC (fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) et le nombre de cycles de traitement est progressivement fixé (4 AC aux Etats-Unis et 6 FEC en Europe).

Les taxanes s'imposent à partir de la fin des années 1990 avec des schémas soit concomitants (ex. : TAC : docétaxel, doxorubicine, cyclophosphamide) soit séquentiels (3 à 4 cycles avec anthracycline, de type AC, ou FEC, suivis de 3 à 4 cycles avec un taxane) [58].

Depuis les années 1990, les anthracyclines représentent les molécules clés dans la prise en charge des patients présentant un cancer du sein métastatique [59]. En cas de résistance primaire aux anthracyclines, aucune solution n'avait démontré d'efficacité significative avant le développement des taxanes qui représentent la deuxième famille de molécules clés dans le traitement à la phase métastatique [60][61].

L'émergence d'un troisième acteur, la capécitabine, a été observée à la fin des années 1990 [62]. Cette molécule en deuxième ligne a démontré une efficacité certaine avec 28 % de réponses, ce qui permet de la classer comme la molécule de référence après exposition aux anthracyclines et aux taxanes. La durée des chimiothérapies, dans ce cas, est généralement plus longue que celle des chimiothérapies adjuvantes des cancers infiltrants. Elle varie en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement qui sont évaluées régulièrement par des examens et au cours des consultations.

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées dans les années 2000 et sont venues compléter l'arsenal thérapeutique représenté par les chimiothérapies conventionnelles. Le trastuzumab a été la première thérapie ciblée autorisée. En 1986, le trastuzumab a été découvert par le Dr Slamon. Le trastuzumab constitue une avancée thérapeutique majeure dans le traitement du cancer du sein sur exprimant la protéine HER2+. La thérapie ciblée est plus spécifique que la chimiothérapie classique. La thérapie ciblée repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs.

En très peu de temps, un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a été observé en cancérologie, passant d'une cancérologie « d'organe » à une cancérologie « stratifiée » et qui pourrait devenir une cancérologie « personnalisée ».

Stratégies thérapeutiques

Traitements	Cancer infiltrant	Cancer métastatique
Traitement néoadjuvant chimiothérapie conventionnelle +/- thérapie ciblée anti-HER, hormonothérapie	Si cancer volumineux ou inflammatoire	Pas d'indication
Traitement adjuvant Chimiothérapie conventionnelle (notamment anthracycline et taxanes), thérapie ciblée (anti-HER2, anti-VEGF), hormonothérapie	Indication et choix des traitements en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements	Oui

Traitement adjuvant des cancers du sein infiltrants

Le traitement d'un cancer du sein infiltrant repose principalement sur un traitement locorégional. Ce traitement principal peut être complété en fonction de la présence ou non de facteurs de risque de récurrence de traitements complémentaires. Par exemple après une chirurgie, une chimiothérapie, éventuellement associée à une thérapie ciblée si tumeur est HER2 positive ou après une chirurgie, une hormonothérapie si la tumeur est hormonosensible.

Dans le cas de cancer infiltrant volumineux et/ou inflammatoire ou de cancer infiltrant non opérable, un traitement systémique néoadjuvant peut être indiqué. Les traitements de référence sont l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

Les médicaments de chimiothérapie qui sont utilisés dans le traitement adjuvant des cancers du sein infiltrants sont :

- le cyclophosphamide administré en intraveineux
- le docétaxel administré en intraveineux
- la doxorubicine administrée en intraveineux
- l'épirubicine administrée en intraveineux
- le fluoro-uracile administré en intraveineux
- le méthotrexate administré en intraveineux
- le paclitaxel administré en intraveineux

Traitement avec tumeurs HER 2 négatif

Compte tenu de leur pronostic défavorable, de leur chimiosensibilité supposée et de l'absence de toute autre alternative thérapeutique systémique, la chimiothérapie est quasiment toujours indiquée pour les tumeurs triples négatives (en dehors de certains sous-types histologiques spéciaux). Il n'existe actuellement aucune donnée pour ne pas délivrer un schéma combinant anthracycline et taxane tels que 4 cycles AC puis 4 cycles de docétaxel ou cycle de « TAC » (docétaxel, doxorubicine, cyclophosphamide) ou cycle de « FEC 100 » (5-FU, épirubicine, cyclophosphamide) puis 3 cycles de docétaxel [50]. Il ne faut pas sous-estimer l'efficacité des alkylants pour ce groupe de cancer du sein.

Traitement avec tumeur HER 2 positif

Le trastuzumab est indiqué en situation néoadjuvante et adjuvante. En pratique, la prescription standard de trastuzumab correspond à un traitement pendant un an en association avec la chimiothérapie classique (sauf en cas de petites tumeurs ≤ 10 ou 5 mm ou pN0). Suite aux résultats de la phase II, publiés par Tolaney et al. bien qu'il n'y ait pas de bras comparatif et que le recul soit un peu court, un schéma sans anthracycline, mais avec 12 injections de paclitaxel hebdomadaire bien toléré, paraît être une bonne option, en particulier, pour les femmes ayant une tumeur de taille inférieure ou égale à 10 mm quand un traitement adjuvant est décidé [63]. Dans tous les autres cas, pour la plupart des équipes et des experts, la chimiothérapie doit comprendre un taxane et une anthracycline. L'omission de cette dernière doit être réservée aux patientes ayant une contre indication à son administration [64].

Traitement des cancers du sein métastatiques

Le traitement des stades métastatiques repose sur un traitement médical : hormonothérapie et/ou chimiothérapie. Il peut permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire rémission plus ou moins prolongée sur plusieurs années.

Les médicaments de chimiothérapie utilisés pour traiter les cancers du sein métastatiques ou récidivants sont parfois utilisés seuls. Ce sont :

- les anthracyclines administrées en intraveineux
- la capécitabine administrée sous forme de comprimé par voie orale
- le cyclophosphamide administré sous forme de comprimé par voie orale ou en intraveineux
- le docétaxel administré en intraveineux
- l'éribuline administrée en intraveineux
- la gemcitabine (en association au paclitaxel) administrée en intraveineux
- le paclitaxel administré en intraveineux
- la vinorelbine administrée en intraveineux

L'association du trastuzumab en première ligne métastatique est le traitement de référence avec les taxanes pour les cancers sur-exprimant HER.

Plus généralement, les protocoles dits FAC ou FEC sont utilisés aux stades métastatiques du cancer du sein. Les médicaments associés sont le 5-FU, le cyclophosphamide, et la doxorubicine pour le protocole FAC. Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines, en général six fois de suite. Un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie.

Pour les patientes ayant reçu un traitement adjuvant, il est recommandé d'adapter la stratégie aux agents préalablement reçus et à l'intervalle libre avant la progression métastatique :

Patientes ayant reçu des anthracyclines en adjuvant:

intervalle libre court : taxanes (+/- bévacicumab),

intervalle libre long : une reprise des anthracyclines est envisageable en tenant bien compte de la dose cumulative préalablement reçue. La prescription d'un cardioprotecteur ou des anthracyclines liposomales peut être considérée.

Patientes ayant reçu anthracyclines et taxanes en adjuvant :

intervalle libre court : discuter la reprise d'un autre taxane +/- le bévacicumab car il n'y a pas toujours de résistance croisée entre docétaxel et paclitaxel ; l'alternative étant l'utilisation de la capécitabine et/ou de la vinorelbine,

intervalle libre long : reprise des anthracyclines ou taxane.

8) Suivi du cancer du sein

8.1) Objectif du suivi

Un suivi est proposé pour évaluer la fonctionnalité et l'esthétisme du traitement.

- Détecter et traiter d'éventuels effets secondaires tardifs et séquelles des traitements, mettre en œuvre les soins de support nécessaires.
- Détecter le plus tôt possible les signes d'une éventuelle rechute (locorégionale) ou l'apparition d'un cancer dans l'autre sein.
- Permettre un accompagnement médico-social et une aide à la réinsertion professionnelle.

8.2) Les facteurs de risques de récurrences

C'est l'examen anatomopathologique qui permet de préciser la plupart de ces facteurs de risques de récurrences.

Les principaux facteurs de risques de récurrences du cancer du sein sont :

- l'âge : le cancer du sein qui affecte les femmes jeunes tend à être plus agressif, de haut grade et plus avancé au moment du diagnostic avec un risque accru de récurrence.
- La taille de la tumeur : le pronostic est meilleur lorsque la tumeur est de petite taille.
- La présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques axillaires ou sus-claviculaires : si le cancer du sein s'est propagé aux ganglions lymphatiques, le risque de récurrence est plus grand que si le cancer ne s'y est pas propagé. Le risque augmente avec le nombre de ganglions atteints.
- Le type histologique de cancer : certains types de cancers infiltrants (comme les carcinomes tubuleux, mucineux, médullaires et papillaires) risquent moins de se propager aux ganglions lymphatiques ; ils présentent alors un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant.
- Le grade du cancer du sein.
- La présence de signes inflammatoires locaux.
- Le statut des récepteurs hormonaux : lorsqu'une tumeur possède des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, on dit qu'elle est RH positive. Les tumeurs RH+ sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les RH sont négatifs. Ce statut de récepteurs hormonaux est d'autant plus important qu'il conditionne à lui seul la possibilité de proposer ou non une hormonothérapie à la patiente.

C'est uniquement lorsque les récepteurs sont présents (RH+) qu'une hormonothérapie qui vise à diminuer le risque de récurrence est proposée.

Le statut du HER2 : les tumeurs qui sur-expriment HER2 ont tendance à être des tumeurs de haut grade plus susceptibles de se propager que les tumeurs qui ne sur-expriment pas la HER2 [65].

8.3) Les différents marqueurs sériques du suivi

8.3.a) Le CA (cancer antigen) 15-3

Structure

Le CA 15-3 est le marqueur sérique le plus spécifique et le plus utilisé dans le cancer du sein. Il est défini par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux (AcM) : l'AcM 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain et l'AcM DF3 dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein. Il est le produit du gène MUC-1, localisé sur le chromosome 1, qui code une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 400 kDa, la polymorphe épithéliale mucine (PEM). Les produits d'expression du gène MUC-1 sont impliqués dans l'activation du système oncogène ras [66], dans l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire [67], dans l'immunosuppression [68], ainsi que dans la chimiorésistance à certains médicaments cytotoxiques [69].

Rôle

Le taux de CA 15-3 est corrélé positivement à la taille de la tumeur, ainsi qu'à l'envahissement et au nombre de ganglions axillaires envahis. Il ne peut pas être utilisé comme élément de dépistage car il est rarement élevé lorsque la tumeur est à un stade infraclinique. La faible sensibilité de ce marqueur l'empêche d'être utilisé comme moyen diagnostique des cancers du sein. L'intérêt de mesurer le taux de CA 15-3 avant tout traitement est de disposer d'une valeur de référence individuelle indispensable pour évaluer l'efficacité d'un traitement et/ou pour réaliser un suivi ultérieur. La détection d'une récurrence biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à une valeur basale de chaque patiente plutôt qu'à un seuil statistique unique [70][71][72]. Un taux initialement élevé de CA 15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie [73]. Si la valeur pronostique de la concentration initiale du CA 15-3 est aujourd'hui admise, son indépendance vis-à-vis des autres facteurs pronostiques (TNM, âge, récepteurs hormonaux, HER-2) reste controversée.

8.3.b) L'antigène carcino-embryonnaire

Isolé pour la première fois en 1965 par Gold et Freedman l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine oncofœtale de 180 kDa synthétisée chez le fœtus au niveau de l'intestin, du foie et du pancréas. Sa synthèse est très réduite à la naissance mais sa répression n'est pas totale chez l'adulte, ce qui explique l'existence d'une concentration sérique décelable d'ACE. Certains cancers peuvent provoquer une dérégulation de synthèse entraînant une élévation plus ou moins marquée du taux d'ACE [74].

Structure

L'ACE, qui appartient à la superfamille des immunoglobulines, est composé de macromolécules étroitement voisines ayant un haut degré d'immunoréactivité croisée. L'ACE est impliqué dans les contacts et le processus de différenciation cellulaire ainsi que dans la résistance aux chimiothérapies. Sa demi-vie plasmatique est de quelques jours et sa clairance est essentiellement hépatique. Les variations physiologiques sont liées au sexe, à l'âge, à la grossesse et au tabagisme. Les performances du dosage seul de l'ACE dans le cancer du sein sont inférieures à celles du CA 15-3 au stade diagnostique. Ses performances sont également inférieures à celles du CA 15-3, aussi bien en détection d'une rechute et/ou d'une métastase que pour l'appréciation de l'efficacité du traitement de ces dernières. La valeur prédictive négative du couple ACE-CA 15-3 pour un suivi sans événement est de 80 %, donc supérieure à celle de l'ACE (61 %) et du CA 15-3 (67 %) pris isolément [75][76][77][78][79][80].

8.4) Examens de suivi

Le suivi doit être régulier et prolongé sur plusieurs années, en règle générale, il repose sur :

- Une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans, et ensuite une fois par an à vie.
- La réalisation tous les ans d'une mammographie bilatérale éventuellement associée à une échographie mammaire. Ce bilan radiologique est réalisé deux fois la première année.

Il n'y a pas d'autres examens à réaliser de manière systématique. D'autres examens complémentaires sont réalisés en cas de symptômes ou de signes d'appel (échographie, radio du thorax, scintigraphie osseuse). L'augmentation des marqueurs (CA15-3, ACE) est en avance de 6 mois en moyenne sur les signes cliniques de la rechute sans que l'on sache si un traitement réalisé au moment de ce seul signe biologique modifie l'histoire naturelle du cancer métastatique. Le dosage de marqueur tumoral sérique n'est pas indiqué dans le suivi.

8.5) Stratégie en cas de rechute

Soixante-six pour cent des rechutes surviennent dans les 3 ans et 80 % dans les 5 ans après le diagnostic. Un traitement à visée curative peut encore être envisagé face à une récurrence locale. Face à une récurrence métastatique, le traitement est palliatif avec une survie médiane de 2 à 3 ans. Environ 5 % des patientes métastatiques ont une survie d'au moins 10 ans.

Prise en charge thérapeutique de la récurrence d'un carcinome canalaire in situ

La récurrence locale doit être suspectée devant l'apparition d'une nouvelle anomalie clinique ou radiologique en cours de surveillance.

Des prélèvements percutanés à visée diagnostique sont alors recommandés.

La première question posée est « est-ce qu'un traitement conservateur a été réalisé ? »

Si la réponse est oui dans ce cas la question posée est « la récurrence est-elle invasive ? »

Si la réponse à cette dernière question est non, on est dans le cas d'une récurrence in situ après un traitement conservateur. On réalise une mastectomie totale et une reconstruction mammaire immédiate ou différée. On n'effectue pas l'exérèse du ganglion sentinelle, pas de curage axillaire immédiat. Si il est découvert un cancer infiltrant sur mastectomie on réalise un curage secondaire.

Si la réponse est oui on est dans le cas d'une récurrence invasive après traitement conservateur.

On réalise une mastectomie totale, un curage axillaire homolatéral, un traitement médical adjuvant et/ou une radiothérapie à discuter. Une reconstitution mammaire immédiate ou différée est à discuter en fonction des traitements associés.

Dans le cas où la réponse à la première question est non, on se pose la question suivante : « la récurrence est-elle invasive ? »

Si la réponse est non, on est dans le cas de récurrence in situ après mastectomie. On effectue une excision au large avec berges saines. On ne réalise pas de curage axillaire. Une radiothérapie de paroi peut être discutée.

Si la réponse est oui on est dans le cas de récurrence invasive après mastectomie. La stratégie thérapeutique est à définir en réunion de concertation pluridisciplinaire après bilan d'extension locorégional complet.

-- Chapitre 2 : Hormones et Hormonothérapie

1) Généralités sur les hormones

Les premières hormones féminines ont été découvertes dans les années 1920 et plus particulièrement en 1924 pour l'œstrogène et en 1929 pour la progestérone. On entend par hormone une substance chimique biologiquement active sécrétée par une glande endocrine encore appelée glande interne. Les principales glandes endocrines sont l'hypophyse, l'hypothalamus, la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales et les glandes génitales. Les glandes endocrines font partie du système endocrinien de l'organisme.

Les hormones sont libérées dans la circulation sanguine et destinées à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement. L'hormone est le plus souvent liée à une protéine qui régule son action. Elle se fixe ensuite sur des récepteurs portés par des organes cibles, avec une spécificité comparable à celle d'une clé dans une serrure. La production de l'hormone est elle-même stimulée ou freinée par un processus régulateur appelé rétrocontrôle. En cas de rétrocontrôle positif la sécrétion de l'hormone est stimulée. En cas de rétrocontrôle négatif la sécrétion d'hormone est inhibée. Les hormones sont produites en petites quantités et agissent sur l'ensemble de l'organisme. Elles permettent une communication lente diffuse et continue. Elles sont éliminées dans les urines et les selles.

On divise les hormones en trois grands groupes selon leur structure : les hormones polypeptidiques, les hormones stéroïdes, les hormones dérivées d'un acide aminé. Ces dernières sont constituées d'un seul acide aminé (tyrosine, tryptophane) comme par exemple les hormones thyroïdiennes. Les hormones polypeptidiques sont constituées de plusieurs acides aminés. Une chaîne courte est appelée peptide et une chaîne longue d'acides aminés, protéine. Par exemple la vasopressine est un peptide alors que l'insuline ou l'ocytocine sont des protéines. Ces hormones ne seront pas développées dans les paragraphes suivants. On s'intéressera principalement aux hormones stéroïdes dérivées du cholestérol et plus particulièrement aux hormones stéroïdes sexuelles. On prendra l'exemple des hormones sexuelles féminines avec les œstrogènes et la progestérone.

1.1) Généralités sur les hormones stéroïdes

Les hormones stéroïdes dérivent de la molécule de cholestérol. Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques. C'est un composé majeur des membranes cellulaires qui contribue à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides. Le cholestérol est le précurseur de molécules dont les hormones stéroïdes (cortisol, cortisone et aldostérone) et les hormones stéroïdes sexuelles.

Les récepteurs nucléaires sont une super famille de récepteurs biochimiques. Ce sont des protéines actives dans le noyau des cellules qui, pour nombre d'entre elles, transmettent à celles-ci des signaux spécifiques conduisant à la modulation de l'expression de gènes cibles. Les récepteurs nucléaires fonctionnent comme des facteurs de transcription inductibles par un ligand tel une hormone stéroïde.

Structure des récepteurs nucléaires

La structure des récepteurs nucléaires peut être décrite en domaines fonctionnels. Les récepteurs de cette famille présentent un certain nombre de domaines fonctionnels assez proches. Quatre domaines fonctionnels au moins sont en général présents : à l'extrémité amino-terminale le domaine A/B de transactivation, au centre le domaine de liaison à l'ADN (DBD) et à l'extrémité carboxy-terminale le domaine de liaison du ligand (LBD). L'extrémité amino-terminale est la région la plus variable en termes de longueur et séquence entre les différents récepteurs nucléaires. La liaison à l'ADN s'effectue par le DBD au niveau d'une séquence la plus souvent consensus et propre à chaque type de récepteur dénommée HRE (Hormone Response Element) pour les récepteurs des hormones stéroïdiennes. Le DBD est la structure la plus conservée entre les différents récepteurs nucléaires. Le LBD contient des régions essentielles pour la liaison du ligand mais aussi la dimérisation du récepteur. Il participe aussi à la liaison des cofacteurs du récepteur [83].

Il existe un RP, deux récepteurs à l'œstrogène (ER α et ER β) et un récepteur aux androgènes (AR). Ils agissent dans le cas des hormones stéroïdes, sous forme d'homodimères sauf pour le récepteur des œstrogènes, pour lequel des hétérodimères ont été décrits. Ils reconnaissent au niveau de l'ADN une séquence nucléotidique appelée HRE [84].

Le récepteur de la progestérone se présente sous la forme de deux isomères, RPA et RPB qui diffèrent en taille et poids moléculaire. RPB est plus long que RPA. RPA a deux fonctions d'activation de la transcription appelées AF1 et AF2, alors que le RPB possède en plus dans son extension N-terminale une troisième fonction d'activation spécifique appelée AF3. RPA peut réprimer la transcription de la plupart des récepteurs d'hormones stéroïdes comme AR et RE [85].

En l'absence de ligand, ER α est localisé dans le noyau au sein d'un large complexe inhibiteur contenant des protéines de choc thermique (HSP : Heat Shock Protein). Après liaison de l'œstradiol, ER α subit des modifications conformationnelles induisant la dissociation des HSP. Cela facilite alors l'interaction d'un dimère de récepteurs ER α sur les séquences régulatrices des gènes cibles. Il s'agit de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose comme la cycline D1 ou la cycline A2 impliquée dans la progression du cycle cellulaire. Des facteurs impliqués dans

l'arrêt du cycle cellulaire voient leur expression diminuée par l'ER α . C'est le cas de la cycline G2 et des gènes codant des cytokines et des facteurs de croissances tels que les membranes de la superfamille du TGF β [86].

Cette interaction entre l'ER α et les gènes cibles peut être due à la liaison directe du récepteur à l'ADN via HRE aux œstrogènes ou indirectement par liaison à d'autres facteurs de transcription comme AP-1 ou NF- κ B. Les RP agissent de la même manière que les RE. Après liaison de l'œstradiol, quatre des douze hélices alpha du LBD de ER α subissent des modifications importantes [87].

En résumé, les œstrogènes dans le cancer du sein favorisent la prolifération des tissus qui expriment le récepteur ER α . Le deuxième récepteur des œstrogènes ER β est un régulateur négatif du récepteur ER α dans le tissu mammaire normal. Les traitements hormonaux ne peuvent être efficaces que si le tissu mammaire exprime le récepteur ER α .

Ces hormones sont des hormones sexuelles que nous allons voir ci dessous avec pour commencer les œstrogènes puis par la suite la progestérone.

1.3) Œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones sécrétées principalement par l'ovaire dans la première moitié de chaque cycle menstruel. Ils assurent la prolifération d'une nouvelle muqueuse utérine en association avec la progestérone dans la seconde moitié et par le placenta au cours de la grossesse. L'œstrogène le plus actif retrouvé dans l'organisme est le 17 β -estradiol (E2).

1.3.a) Principales actions des œstrogènes

Les œstrogènes stimulent le développement des caractères sexuels féminins, c'est à dire la transformation du canal de Muller en trompe utérine. Ce sont des morphogènes. Ils sont responsables du développement pubertaire et du maintien ultérieur des caractères physiques féminins tels que l'augmentation de volume de l'utérus, du vagin, des organes génitaux externes. Les œstrogènes assurent aussi le développement des seins (dans la glande mammaire ils favorisent la formation des canaux glandulaires), l'apparition de poils axillaires et pubiens, l'augmentation des dépôts de tissus adipeux sous-cutanés principalement au niveau des hanches et des seins (répartition gynoïde), l'élargissement du bassin, les menstruations. Les œstrogènes exercent de plus une action sur le développement psychique de la femme. Ils stimulent la synthèse protéique et augmentent la formation des HDL (High Density Lipoprotein) et des VLDL (Very Low Density Lipoprotein). Ils abaissent la concentration de LDL (Low Density Lipoprotein) et réduisent le risque d'athérosclérose. Les œstrogènes augmentent la tendance à la coagulation du sang. Au niveau rénal

ils augmentent la rétention d'électrolytes, stimulent la synthèse de calcitriol [88].

Les œstrogènes agissent aussi au niveau des os au cours de la puberté en intervenant dans la poussée de croissance osseuse et au cours de la vie reproductive en maintenant la solidité de l'os (formation des ostéoblastes et diminution ostéoclastes).

1.3.b) Sites d'actions

L'ER α est surtout exprimé dans l'utérus, le foie, les reins et le cœur alors que ER β est plutôt exprimé dans l'ovaire, la prostate, les poumons, le tractus intestinal et les systèmes hématopoïétique et nerveux central [89]. Ils sont également co-exprimés dans un certain nombre de tissus comme la glande mammaire, la thyroïde, la moelle osseuse et certaines régions du cerveau [90][91].

1.3.c) Indications des œstrogènes

Les œstrogènes de synthèse sont indiqués pour corriger une insuffisance de sécrétion d'œstrogènes naturels après la ménopause, pour traiter l'ostéoporose non due au cancer du sein. L'hormonothérapie substitutive post-ménopausique correspond à l'apport d'œstrogènes de synthèse. On les associe généralement aux progestatifs. Ces substances sont prescrites par voie orale, soit de préférence par voie percutanée. Les œstrogènes peuvent être utilisés sous forme injectable, en cas d'hémorragie grave de l'utérus.

L'indication la plus fréquente de prescription des œstrogènes est la contraception par voie orale. Dans ce cas, les œstrogènes sont associés à des progestatifs.

Les œstrogènes de synthèse sont contre-indiqués en cas de grossesse, de cancer du sein, de l'utérus et de l'ovaire, de thrombose veineuse, de lupus érythémateux, de porphyrie, de trouble hépatique.

1.4) Progestérone

La progestérone est synthétisée par les ovaires à partir du cholestérol. C'est une hormone stéroïde sécrétée par le corps jaune de l'ovaire. Elle possède la propriété de rendre la muqueuse utérine apte à la nidation, au maintien et au développement de l'œuf fécondé. La progestérone est liée à l'albumine plasmatique.

1.4.a) Principales actions de la progestérone

Elle est indispensable au maintien et à la transformation de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel. La chute de sa concentration entraîne la régression du corps jaune. La progestérone exerce ses effets durant la grossesse. En effet, elle contribue à maintenir la grossesse et prépare les

seins à la lactation. Dans la glande mammaire, la progestérone favorise la formation des alvéoles. La progestérone augmente le métabolisme basal et la température du corps, provoquant une hyperventilation et diminue la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. De plus, elle exerce une action glucocorticoïde modérée et une action anti-minéralocorticoïde (natriurétique). Elle augmente la sécrétion biliaire de cholestérol et diminue la motilité des voies biliaires [88].

1.4.b) Indications de la progestérone

On l'utilise par voie orale pour traiter les troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier en cas de syndrome prémenstruel, d'irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, de mastopathies bénignes, de pré-ménopause et de traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement œstrogénique). Dans la voie vaginale, la progestérone est utilisée en substitution au cours des insuffisances ovariennes ou des déficits complets des femmes ovarioprives (dont l'ovocyte), en supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), en supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles spontanés ou induits, en cas d'hypofertilité ou de stérilité primaire ou secondaire notamment par dysovulation, en cas de menace d'avortement ou de prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale, jusqu'à la 12^{ème} semaine de grossesse.

La progestérone ne peut pas être utilisée en cas d'altération de la fonction hépatique.

En conclusion, ces hormones stéroïdes sexuelles sont utilisées pour pallier une carence hormonale. Il est par ailleurs possible de modifier les propriétés des hormones lors de leur synthèse, afin de leur conférer des effets agonistes ou au contraire antagonistes et s'opposer à l'activité de l'hormone physiologique. Par exemple, l'hormonothérapie utilisée dans le traitement du cancer du sein fait appel aux anti-œstrogènes.

2) Hormonothérapie du cancer du sein

2.1) Généralités

On sait de longue date que la croissance et la multiplication de cellules malignes de certains cancers sont accélérées par les hormones sexuelles. Ces tumeurs expriment des récepteurs hormonaux qui transmettent le signal de prolifération apporté par l'hormone. Par exemple, le cancer du sein peut être sensible à l'action des œstrogènes. L'hormono-dépendance de certains cancers du sein est une entité historiquement démontrée depuis le XIX^{ème} siècle.

L'hormonothérapie fait partie des traitements ciblés c'est à dire que de petites molécules interfèrent

avec une ou plusieurs structures caractérisées au plan moléculaire et jouant un rôle crucial dans l'établissement ou le maintien du phénotype cancéreux [92][93].

Dans l'hormonothérapie, les facteurs de croissance (œstrogènes naturels endogènes) sont caractérisés ; le ER α assure la réception puis la transmission du signal dans les cellules sensibles du cancer du sein (c'est un facteur de transcription des gènes dépendant de l'hormone) ; les cellules n'exprimant pas de récepteurs sont insensibles au signal de croissance et à ses inhibiteurs ; la transmission du signal jusqu'aux gènes œstrogéno-sensibles est également caractérisée [94].

2.1.a) Classification moléculaire

Les classifications histologique et clinique actuelles ne permettent pas de prédire totalement l'évolution du cancer du sein. Le développement des analyses génomiques permet d'analyser simultanément l'expression de nombreux gènes (jusqu'à 25000 gènes) grâce aux puces à ADN ou microarrays et donner le profil de chaque tumeur. Au début des années 2000, Perou et al. ont montré que les cancers du sein pouvaient être classés en sous-groupes moléculaires définis par leur profil d'expression génique [95]. Ils ont individualisé tout d'abord deux groupes principaux en fonction de l'expression des RE. Ils ont identifié quatre types de cancer du sein avec des caractéristiques cliniques et biologiques distinctes. Il existe deux sous-types de cancers hormono-dépendants appelés luminal-A et luminal-B qui ont des taux de récurrence et des taux de survie distincts. Ces sous-types sont caractérisés par leur expression des récepteurs hormonaux et par leur taux de cytokératine (CK) luminale, mais les sous-types luminal-A ont un taux de récurrence plus faible et une meilleure survie que les luminal-B [96].

Ont ainsi été identifiés différents profils d'expression discriminants, développés par des analyses de puces à ADN et pouvant être approchés par des marqueurs immuno-histochimiques :

- type « luminal »A : RE/RP+, CK8/18+, CK19+, HER2-, Ki 67 bas
- type « luminal »B : RE/RP+, CK8/18+, CK19+ HER2-, Ki 67 haut
- type HER2 : toutes les tumeurs HER2 +, quel que soit le statut RE/RP, CK8/18+, CK19+
- type « basal-like » : RE-, HER2-, au moins 1 marqueur de cellules basales. Dit triple négatif quand RP-
- type normal-like : expression génique proche de celle du tissu mammaire normal.

Le sous-type luminal A

Ce sous-type moléculaire représente la majorité des cancers invasifs de type luminal. Il correspond à des cancers canauxaux invasifs et des cancers lobulaire infiltrants.

Le sous-type est caractérisé par les RE et/ou RP positifs, HER2 négatifs, Ki-67 faible. La prolifération de ces tumeurs est lente et leur évolution plutôt favorable. Les tumeurs sont de bas grade histologique. Elles sont caractérisées par une forte positivité des RH avec un fort potentiel de sensibilité à l'hormonothérapie et une faible chimiosensibilité.

Le sous-type luminal B

Ce sous-type se caractérise par RE positifs, RP positifs. Le sous-type est caractérisé par une forte prolifération et un pronostic significativement moins bon que les luminaux A. Les tumeurs sont habituellement de haut grade histologique. La sensibilité endocrine dépend de l'expression des RH et la chimiosensibilité est plus élevée.

Le sous-type des tumeurs HER2+

Ce sous-type est défini comme incluant toutes les tumeurs HER+ quelle que soit leur expression des récepteurs hormonaux. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canauxaux infiltrants de grade II et III. Ce groupe est divisé en 2 sous-catégories :

- tumeurs pures HER2+ avec RH négatifs (non luminales)
- tumeurs luminales HER2+ avec RH positifs

Ces tumeurs agressives présentent une forte prolifération et un mauvais pronostic, et sont caractérisées par une forte sensibilité aux thérapies anti-HER2 et aux chimiothérapies.

Le sous-type basal-like

Les carcinomes de type basal regroupent les carcinomes de type médullaire atypique, les carcinomes métaplasiques, la plupart des carcinomes liés à une mutation de BRCA1 et des carcinomes canauxaux infiltrants de grade III.

L'origine du terme « basal » vient de travaux scientifiques des années 1980, qui désignaient ainsi des cellules présentes dans certains épithéliomas stratifiés, et qui expriment les cytokératines CK14+, CK17+ et CK5+. Ces cellules sont en position « basale » juste au contact de la membrane

basale, soit au niveau des cellules myoépithéliales.

Ces tumeurs se caractérisent par RE absent et HER2 négatif et l'expression d'au moins un marqueur de cellules basales. Lorsque RP est aussi négatif, on parle de cancer du sein « triple négatif ». Ce sous-type est particulièrement agressif avec de forts taux de rechute et un mauvais pronostic. Les cellules des tumeurs sont peu différenciées, de grade III. Le risque de récurrence et de dissémination métastatique est plus fréquent que les sous-types luminaux. Ce sous-type n'est pas sensible aux traitements hormonaux, ni au trastuzumab et réagit mal aux chimiothérapies classiques.

Les classifications moléculaires pronostiques restent, à l'heure actuelle, en phase de validation prospective et seront vraisemblablement utiles dans les années à venir pour une certaine catégorie de tumeurs RE+ (essentiellement des tumeurs à caractéristiques intermédiaires, d'assignation difficile), en complément d'une analyse histopathologique de qualité.

2.1.b) Facteurs prédictifs d'une sensibilité à

l'hormonothérapie

Les facteurs prédictifs permettent de prédire l'évolution d'une tumeur sous traitement et d'orienter une réponse thérapeutique. Un facteur prédictif est à différencier d'un facteur pronostique qui, lui, permet en l'absence de traitement de prédire l'évolution de la maladie en terme de risque de rechute et de décès. Par exemple le statut des récepteurs hormonaux est à la fois un facteur pronostique favorable et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie, la sur-expression HER2 est associée à un pronostic défavorable mais un facteur prédictif de réponse au trastuzumab [97].

Facteurs cliniques

Les facteurs cliniques sont peu pertinents pour déterminer l'hormonosensibilité d'une tumeur. Dans les formes métastatiques, un intervalle libre long entre le traitement initial et la rechute est un marqueur d'une hormonosensibilité. Il est lié au rythme différent de rechute des cancers avec ou sans RE. Les tumeurs RE- rechutent plus précocement et plus l'intervalle libre est long, plus la proportion de tumeurs RE+ augmente [98].

L'intervalle est probablement lié à la cinétique de prolifération tumorale. Quand la cinétique est lente, les cellules tumorales restent quiescentes, sans apparition de métastases. D'ailleurs dans ces situations, les métastases à intervalle long sont peu nombreuses, et de bon pronostic (métastases osseuses). Au delà de cinq ans, on peut dire que le pronostic est relativement bon et que la maladie est hormonosensible [99].

Autres facteurs d'hormonsensibilité

La surexpression d'HER2 s'accompagne d'une baisse relative de la sensibilité à l'hormonothérapie en particulier au tamoxifène. Cependant, cet effet est insuffisant pour considérer la surexpression d'HER2 comme un facteur prédictif de résistance à l'hormonothérapie [100].

2.1.c) Indications du traitement par hormonothérapie

On peut administrer une hormonothérapie :

- après une chirurgie et une radiothérapie pour empêcher les cellules cancéreuses qui pourraient rester de se développer et pour réduire le risque de réapparition du cancer (hormonothérapie adjuvante),
- avant une chirurgie, pour réduire la taille de la tumeur primitive, en particulier chez les femmes âgées dont le cancer du sein est RE+, RP+ ou les deux,
- dans le cadre d'une approche thérapeutique combinée pour un cancer du sein localement avancé,
- pour réduire le risque de développement du cancer dans le sein opposé,
- pour traiter un cancer du sein qui a récidivé,
- pour soulager la douleur ou maîtriser les symptômes d'un cancer du sein métastatique (traitement palliatif).

Le type d'hormonothérapie employé, les doses administrées ainsi que les horaires suivis varient d'une femme à l'autre.

2.1.d) Choix du type d'hormonothérapie

Le choix de l'hormonothérapie administrée pour un cancer du sein et la durée du traitement dépendent de nombreux facteurs dont :

- la ménopause : la femme pré-ménopausée reçoit une hormonothérapie différente de la femme post-ménopausée,
- le stade du cancer du sein,
- la présence d'autres problèmes de santé (comme l'ostéoporose ou un risque élevé de formation de caillots sanguins) qui pourraient empêcher une femme de suivre certaines hormonothérapies,
- toute hormonothérapie déjà administrée,
- l'évolution de la maladie.

Si un cancer du sein évolue après avoir été traité par une certaine hormonothérapie, les médecins

peuvent décider d'en essayer une autre.

2.2) Stratégie thérapeutique chez l'homme

Chez les hommes possédant des récepteurs hormonaux positifs, on utilise l'hormonothérapie. Le cancer du sein chez l'homme est traité de la même façon que le cancer du sein chez les femmes ménopausées.

Nous détaillerons dans un premier temps le traitement non médicamenteux et dans un deuxième temps le traitement médicamenteux qui agit par voie systémique. Les traitements médicamenteux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont les analogues LH-RH, les anti-œstrogènes, les anti-aromatases, et les progestatifs.

2.3) Les traitements non médicamenteux

La castration est le plus ancien des traitements. Elle supprime la majeure partie de la production des hormones sexuelles. Elle est aujourd'hui remplacée par la castration chimique qui vise à supprimer la stimulation des gonades par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Suppression ovarienne

En 1896, Sir Thomas Beatson montrait l'effet de la suppression ovarienne sur des cancers du sein inopérables et venait de mettre en évidence la sensibilité du cancer du sein aux œstrogènes. L'hormonothérapie des cancers du sein s'est développée à partir de cette sensibilité [101]. Les traitements non médicamenteux se définissent par l'ablation des ovaires pour supprimer la production des œstrogènes. Il existe deux possibilités pour agir au niveau des ovaires : soit l'ovariectomie c'est-à-dire une ablation des ovaires, soit une irradiation des ovaires à l'aide d'une radiothérapie.

Dans les deux cas, la suppression de la synthèse des œstrogènes par les ovaires est définitive. Elle provoque une ménopause irréversible. La grossesse n'est plus possible après ces interventions. La contraception n'est plus nécessaire.

- Chirurgie

L'ablation des ovaires est le plus souvent réalisée par cœlioscopie (sans ouverture au niveau du ventre) mais peut aussi l'être par laparotomie, c'est-à-dire avec ouverture au niveau du ventre. La cœlioscopie permet une réduction notable de la mortalité, de la morbidité et de la durée

d'hospitalisation. Les effets de la chirurgie sont immédiats, la production des œstrogènes est instantanément supprimée. À partir du moment où les ovaires sont enlevés par la chirurgie, une femme entre en ménopause prématurément et de façon irréversible. Les symptômes de la ménopause tendent à être plus intenses dans cette situation que si la ménopause s'était installée naturellement ou avait été provoquée par des médicaments.

Les effets indésirables sont des bouffées de chaleur accompagnées de sueurs ainsi que des douleurs articulaires au repos. Elles disparaissent parfois au bout de quelques mois. Une ostéoporose peut survenir. Ce risque est plus important si la suppression de l'activité ovarienne a été précoce.

- **Radiothérapie**

L'activité des ovaires peut être arrêtée par radiothérapie. Il s'agit d'une alternative à la chirurgie. La position des ovaires varie d'une patiente à une autre, ce qui justifie un repérage échographique des ovaires [102]. Les effets de la radiothérapie ne sont pas immédiats (trois à six mois). La production des œstrogènes est stoppée dans les 3 mois qui suivent l'irradiation. La dose efficace se situe entre 15 et 20 Gy équivalents, cependant les femmes de moins de 35 ans peuvent nécessiter une dose supérieure [103]. La radiothérapie des ovaires entraîne des effets secondaires spécifiques à l'irradiation de cet organe. Le principal d'entre eux est une ménopause définitive effective trois mois après l'irradiation. Des troubles digestifs sont également possibles.

2.4) Les traitements médicamenteux

2.4.a) Castration chimique

Généralités

La castration chimique consiste en la mise au repos des sécrétions gonadiques d'hormones stéroïdes en bloquant leur stimulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle est utilisée dans le cancer du sein pour bloquer la stimulation des œstrogènes par les ovaires. Les molécules utilisées en clinique sont au nombre de trois : goséréline, leuproréline et triptoréline. On utilise seulement la goséréline et la leuproréline dans le traitement du cancer du sein. Nous allons détailler ces deux molécules au cours de ce paragraphe. Ces molécules sont des analogues de la LH-RH qui stimule la production de la lutéinostimuline (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) par l'hypophyse. La FSH et la LH sont des hormones de type peptidique à deux chaînes. La structure de la FSH est semblable à la LH. La sécrétion naturelle de LH-RH produite par l'hypothalamus se fait de façon pulsatile. En fonction de la fréquence du cycle, on détermine le rapport de sécrétion FSH et LH.

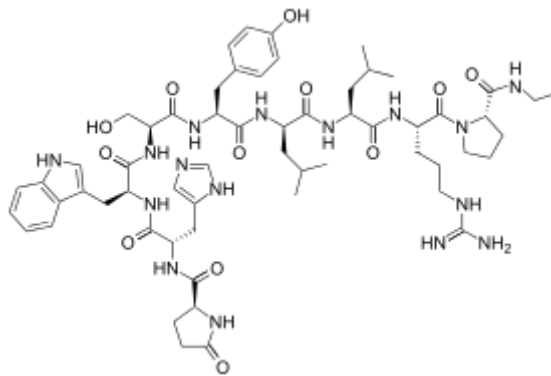
Mécanisme d'action et structure

Nous venons de voir que la LH-RH est produite par l'hypothalamus. Elle incite l'hypophyse à fabriquer la LH qui, à son tour, pousse les ovaires à sécréter de l'œstrogène.

Les analogues de la LH-RH sont des médicaments qui incitent l'hypophyse à produire plus de LH-RH. L'hypophyse finit par cesser de réagir à l'hyperstimulation, ce qui indique aux ovaires qu'ils doivent cesser de produire de l'œstrogène.

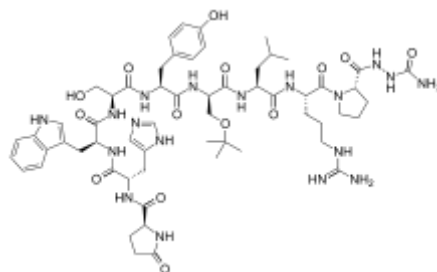
La leuproréline est un nonapeptide. L'administration prolongée entraîne une diminution de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent la sécrétion d'œstradiol gonadique. Elle provoque une involution des tissus soumis à une influence hormonale tels que les tissus tumoraux du cancer du sein.

Structure de la leuproréline [104]



Quant à la goséréline, il s'agit d'un décapeptide qui après environ trois semaines d'administration induit une forte réduction des taux de LH hypophysaire.

Structure de la goséréline [105]



Indications

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

goséréline à la même indication que la leuproréline.

Pharmacocinétique

Deux jours après l'administration de la leuproréline, le taux de principe actif libéré dans l'organisme augmente pour ensuite diminuer et se stabiliser aux environs de 0,3 à 0,5 ng/ml pendant une période de 1 mois.

La goséréline a une demi-vie sérique de 2 à 4 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale. La demi-vie de la goséréline augmente chez les sujets présentant une insuffisance rénale jusqu'à 12 heures environ. Chez l'insuffisant hépatique, les concentrations maximales et les aires sous la courbe sont significativement plus élevées par rapport au sujet sain. La formulation implant d'acétate de goséréline libère le principe actif de façon continue, le pic de concentration sérique survenant 2 semaines environ après l'administration.

Contre-indications

Les médicaments sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la LH-RH ou à l'un des constituants. La leuproréline est contre-indiquée en cas d'hémorragie génitale de cause non déterminée, de grossesse et d'allaitement. La goséréline est également contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement.

Effets indésirables

La goséréline peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. C'est un facteur de risque d'ostéoporose. Lors de la mise en route d'un traitement on peut observer des troubles de l'humeur, une modification du volume des seins, une sécheresse vaginale.

La leucoproréline peut être responsable d'une sudation excessive.

Pour les deux molécules dans de rares cas, chez les patientes présentant des métastases osseuses, une hypercalcémie au début du traitement peut être observée.

Modalités d'administration

On administre les analogues de la LH-RH par injection sous-cutanée ou intra-musculaire.

Plus particulièrement, un implant d'acétate de goséréline, en seringue préremplie, dosé à 3,6 mg, sera injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure, tous les 28 jours.

La leuproréline se présente sous forme de médicament à libération prolongée à la dose de 3,75 mg. Dans le cancer du sein métastatique, une injection sous-cutanée ou intra-musculaire sera renouvelée

toutes les 4 semaines.

2.4.b) Anti-œstrogènes : SERM

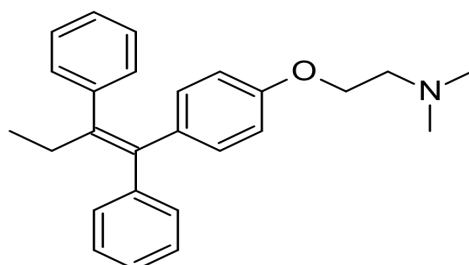
Historique

Le chef de file des SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) est le tamoxifène. Harper et Walpole montrèrent que le tamoxifène avait des propriétés antitumorales et anticonceptionnelles, bien qu'une contraception soit tout de même préconisée avec le tamoxifène. Le premier essai de tamoxifène dans le cancer du sein eut lieu en 1971 avec une réponse chez 22 % des patientes [106]. C'est dans les années 1970 que le tamoxifène devint l'hormonothérapie de choix dans les cancers du sein avancés. En 1986, le tamoxifène reçut l'autorisation de mise sur le marché dans le cancer du sein au stade adjuvant chez les femmes ménopausées avec des ganglions atteints. En 1990, le tamoxifène reçut l'AMM en situation adjuvante pour des femmes non ménopausées et ménopausées sans atteinte ganglionnaire [107].

Mécanisme d'action

Les anti-œstrogènes sont des médicaments qui se lient sur les récepteurs des œstrogènes et entrent en compétition avec les œstrogènes endogènes. Ils ont une structure non stéroïdienne et ils dérivent du triphenyléthylène. Ils se lient aux récepteurs des œstrogènes et permettent sa dimérisation. Les anti-œstrogènes ont un effet antagoniste mais aussi pour certains d'entre eux partiellement agoniste, c'est le cas des SERM dont font partie le tamoxifène et son dérivé torémifène [84]. Ces activités agonistes ou antagonistes se font en général par liaison aux récepteurs des œstrogènes avec des constantes d'affinité différentes pour les formes α et β . Le tamoxifène est connu pour avoir une affinité sélective pour ER α .

Structure chimique tamoxifène [108]



Indications

Le tamoxifène est indiqué dans le traitement du carcinome mammaire :

- soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences),
- soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

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

L'administration de ces médicaments n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'expriment pas le récepteur aux œstrogènes.

Pharmacocinétique

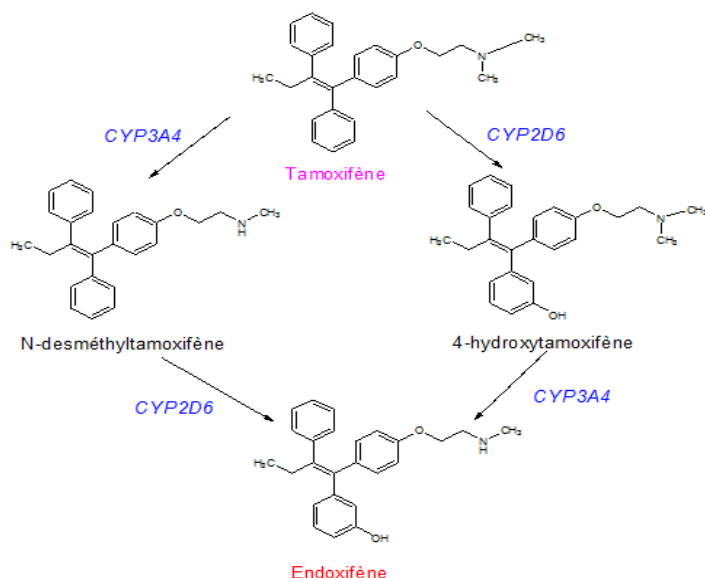
Le tamoxifène peut être considéré comme une « pro-drogue » puisqu'il nécessite une transformation pour être actif. Le tamoxifène est principalement métabolisé par le cytochrome (CYP) 3A4 qui transforme le tamoxifène en N-des-méthyltamoxifène. Le CYP 2D6 transforme le tamoxifène en 4-hydroxytamoxifène (OH-Tam). Le OH-Tam est un métabolite actif, à activité anti-œstrogène puissante : son affinité pour RE est en effet 100 fois supérieure à celle de la molécule mère. Le N-des-méthyltamoxifène est ensuite activé par la molécule CYP 2D6 en 4-hydroxy-N-des-méthyltamoxifène encore appelé endoxifène. L'endoxifène est le principal responsable de l'activité biologique. Chez les patientes qui n'ont pas l'enzyme CYP 2D6, les concentrations d'endoxifène sont inférieures de 75 % en comparaison aux patientes ayant une activité CYP 2D6 normale.

Après administration orale, le pic plasmatique du tamoxifène est atteint en 4 à 8 h et la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 7 jours pour le tamoxifène. De ce fait le plateau de concentration du tamoxifène plasmatique est atteint en quelques semaines. Il existe une imprégnation tissulaire importante. La voie d'élimination principale est la voie hépatique.

Le torémifène est totalement métabolisé. Son principal métabolite est le N-déméthyltorémifène, dont la demi-vie est de 11 jours. La concentration du métabolite à l'état d'équilibre est environ deux fois supérieure à celle de la substance mère. Son activité anti-œstrogénique est similaire à celle du torémifène, mais son activité anti-tumorale est plus faible. Trois métabolites mineurs ont été détectés dans le sérum humain : le déaminohydroxy-torémifène, le 4-hydroxy-torémifène, et le N,N-didéméthyl-torémifène.

Le torémifène est facilement absorbé per os. Le pic de concentration sérique apparaît en moyenne en 3 heures. La demi-vie de la phase d'élimination est de 5 jours. Le torémifène est éliminé essentiellement sous forme métabolisée dans les fèces.

Schéma : Métabolites issus du tamoxifène [109]



Contre indications

Le tamoxifène est contre indiqué en cas de grossesse, d'allaitement et d'hypersensibilité à l'un des constituants [110].

La présence d'une hyperplasie de l'endomètre et l'insuffisance hépatique sévère sont des contre-indications à l'utilisation au long cours du torémifène. Ce dernier est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, de grossesse et d'allaitement. Pour des raisons de sécurité médicamenteuse, le torémifène est contre-indiqué chez les patients présentant :

- un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT,
- des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée
- une bradycardie cliniquement significative
- une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative,
- des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs.

Effets indésirables

Les effets des anti-œstrogènes sont dépendants des tissus où ils interviennent. Dans le tissu mammaire ils bloquent l'activité des œstrogènes (effet protecteur). Dans l'endomètre, les os ou encore la synthèse de lipides, les anti-œstrogènes ont un effet agoniste. En d'autres termes le

médicament protège contre l'ostéoporose de la ménopause et la synthèse des graisses. Les anti-œstrogènes inhibent la croissance de la tumeur [84].

Lors de l'administration du tamoxifène ou du torémifène on retrouve des effets indésirables communs de l'hormonothérapie comme des sueurs nocturnes, un état dépressif, une leucorrhée. Les principaux effets indésirables néfastes sont l'accroissement du risque de cancer de l'endomètre, de thrombose veineuse profonde (TVP), d'accident vasculaire cérébral pour le tamoxifène. Les effets indésirables observés lors de l'administration du torémifène sont des accidents thromboemboliques, des modifications des enzymes hépatiques une hypertrophie de l'endomètre, un allongement de l'intervalle QT de façon dose-dépendante.

Modalités d'administration

Le tamoxifène et le torémifène s'administrent par voie orale.

Dans l'indication de traitement adjuvant, la dose recommandée de tamoxifène est de 20 à 40 mg par jour, en 1 ou 2 prises. Il est actuellement recommandée de traiter pendant 5 ans.

La durée du traitement par tamoxifène a été relancée par la présentation fin 2012 à San Antonio des résultats de l'étude ATLAS qui, dans des études en sous-groupes, a montré la supériorité de 10 ans de traitement du tamoxifène par rapport à 5 ans [111].

Si le tamoxifène est pris pour traiter un cancer du sein métastatique ou récidivant, on administre jusqu'à ce qu'on ait des preuves que la maladie évolue. Des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison d'une ou deux prise par jour.

La dose recommandée de torémifène est de 60 mg par jour. En cas d'insuffisance rénale, la posologie est identique que chez un sujet sain. En cas d'insuffisance hépatique le torémifène doit être administré avec précaution.

2.4.c) Anti-œstrogènes : SERD

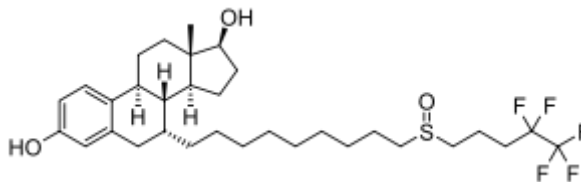
Mécanisme d'action et structure

Contrairement aux SERM, les SERD (Selective Estrogen Receptor Down-regulators) quant à eux sont sans activité agoniste et ils sont représentés par le fulvestrant. Ils agissent sur les récepteurs hormonaux des cellules en les dégradant. Ils empêchent ainsi les œstrogènes d'exercer leur effet sur les cellules cancéreuses.

Le fulvestrant a une structure stéroïdienne proche de celle de l'œstradiol. Il s'agit d'un anti-œstrogène pur c'est à dire sans effet agoniste. Il se lie avec une forte affinité au récepteur des œstrogènes et induit une régulation négative de la synthèse du récepteur des œstrogènes [84].

Ce stéroïde est un analogue 7 α -alkylamide de l'estradiol se liant au RE avec une affinité 100 fois plus importante que l'OH-Tam.

Structure du fulvestrant [112]



Indications

Le fulvestrant est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogènes.

Pharmacocinétique

Le fulvestrant possède une action prolongée. La concentration maximale est atteinte au bout de 5 jours environ. Le fulvestrant est fortement lié aux protéines plasmatiques, principalement aux VLDL, LDL et HDL. Le métabolisme du fulvestrant n'a pas été pleinement étudié mais il implique divers processus éventuels de biotransformation analogues à ceux des stéroïdes endogènes. Les métabolites identifiés (incluant les métabolites 17-cétone, sulfone, 3-sulfate, 3-et 17-glucuronide) présentent une activité inférieure ou similaire à celle du fulvestrant dans les modèles d'études de l'activité anti-œstrogénique. Le fulvestrant est principalement éliminé sous forme métabolisée. L'élimination se fait principalement dans les fèces, moins de 1 % de la dose étant éliminée dans les urines.

Contre-indications

Le fulvestrant est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients, en cas de grossesse ou d'allaitement, en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : des réactions au site d'injection, une asthénie, une nausée et l'augmentation des enzymes hépatiques.

Modalités d'administration

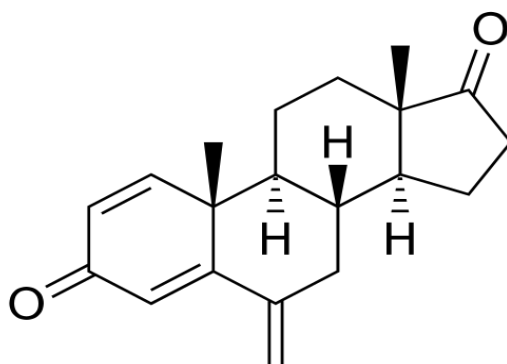
Le fulvestrant s'administre en deux injections consécutives par voie intramusculaire. La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale. La dose est administrée jusqu'à progression de la maladie. En cas de progression de la maladie la stratégie thérapeutique est réévaluée.

2.4.d) Anti-aromatases de type I

Mécanisme d'action et structure

Les inhibiteurs de l'aromatase type I sont des analogues de substrat. Ils ont une structure androgénique. Ils sont reconnus par l'aromatase et entrent en compétition avec les substrats naturels de l'enzyme. Les types I ont une structure stéroïdienne et une action irréversible, il s'agit de l'exémestane et l'atamestane.

Inhibiteurs de type I : l'exémestane [113]



Indications

L'exémestane est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.

L'exémestane est indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par anti-œstrogènes.

Pharmacocinétique

L'exémestane a une demi-vie d'élimination d'environ 24 heures. La fixation aux protéines

plasmatiques de ce médicament est d'environ 90 % et indépendante de la concentration. L'exémestane et ses métabolites ne se fixent pas aux cellules sanguines. L'exémestane ne s'accumule pas d'une façon inattendue après des doses répétées. Il est métabolisé par oxydation de la fonction méthylène en position 6 par l'isoenzyme CYP 3A4 et/ou réduction de la fonction 17-céto par l'aldocétoréductase après conjugaison. Les métabolites sont soit inactifs, soit moins actifs que le composé parent pour l'inhibition de l'aromatase. La quantité de substance éliminée sous forme inchangée dans les urines représente moins de 1 % de la dose.

Contre-indications

L'exémestane est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypersensibilité connue au principe actif ou aux excipients, chez la femme en pré-ménopause, enceinte ou qui allaite. L'exémestane ne doit pas être associé aux médicaments de la famille des œstrogènes car il existe un risque d'annulation de son effet.

Effets indésirables

En général, l'exémestane est bien toléré et les effets indésirables observés chez les patients traités par l'exémestane sont principalement légers ou modérés. La plupart des effets secondaires sont associés à une insuffisance en œstrogènes. Les effets indésirables très fréquemment observés sont une difficulté à dormir, des maux de tête, des bouffées de chaleur, une sensation de malaise, une transpiration excessive, des douleurs articulaires et musculaires et une fatigue. Les effets indésirables fréquemment observés sont une perte d'appétit, une dépression, des vertiges, un syndrome du canal carpien, des douleurs à l'estomac, des vomissements, une constipation, une digestion difficile, une diarrhée, des éruptions cutanées, une alopecie, une diminution de la densité osseuse ou encore des douleurs aux pieds et aux mains.

Modalités d'administration

L'exémestane est pris à la dose de 25 mg, de préférence après un repas, par voie orale. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce la dose administrée devra être maintenue jusqu'à une durée totale de 5 ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'exémestane). Il sera suspendu en cas de rechute. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, la dose administrée devra être maintenue jusqu'à l'apparition des signes de progression de la tumeur. En cas de progression de la maladie la stratégie thérapeutique est réévaluée.

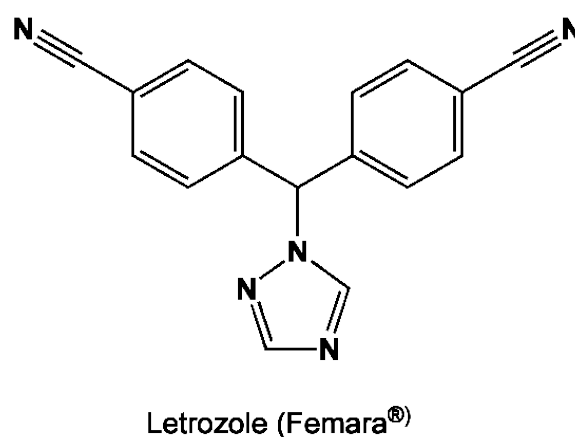
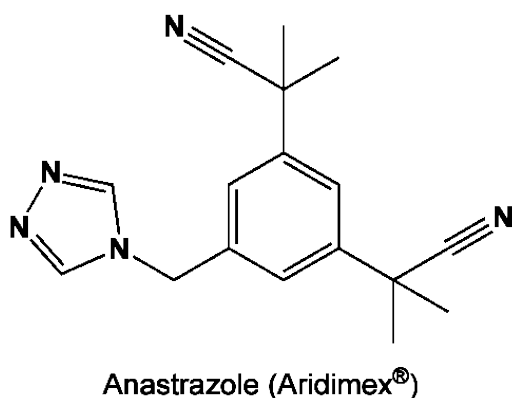
2.4.e) Anti-aromatases de type II

Mécanisme d'action et structure

Les inhibiteurs de l'aromatase type II inhibent l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive et réversible avec l'hème du complexe CYP P450-aromatase. L'action est réellement spécifique, c'est-à-dire qu'ils ne réduisent pas la production de minéralo ou corticostéroïdes. Ils empêchent de manière réversible l'androgène de se fixer. Dans tous les cas la synthèse des œstrogènes est inhibée de façon importante et les concentrations circulantes d'œstradiol et œstrone sont faibles [84].

Les inhibiteurs de type II ont une structure non stéroïdienne et une action réversible, il s'agit de l'anastrozole et du létrozole.

Inhibiteurs de type II [114][115]



Indications

Le létrozole est indiqué :

- en traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ;
- en prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein invasif hormono-dépendant chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans ;
- en traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée ;
- en traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé

chez la femme ménopausée ;

- en traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée, après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par anti-œstrogènes.

L'anastrozole est indiqué dans le :

- traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ;
- traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ;
- traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

Pharmacocinétique

En ce qui concerne l'anastrozole, les concentrations plasmatiques atteignent le niveau d'équilibre au bout de 7 prises quotidiennes dans environ 90 à 95 % des cas. La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 % environ. L'anastrozole est éliminé lentement avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 40 à 50 heures. L'anastrozole subit chez la femme ménopausée un métabolisme intense, moins de 10 % de la dose étant excrétée dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. Le métabolisme de l'anastrozole s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuronoconjugaison. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Le triazole, principal métabolite plasmatique n'inhibe pas l'aromatase.

Quant au létrozole, après une administration quotidienne de 2,5 mg, les taux d'équilibre sont atteints en 2 à 6 semaines. La liaison aux protéines plasmatiques est de 60 % et concerne principalement l'albumine (55 %). La concentration du létrozole au niveau des hématies représente 80 % environ de la concentration plasmatique. L'exposition systématique aux métabolites est faible. Les isoenzymes 3A4 et 2A6 du CYP P450 se sont avérés capables de transformer le létrozole en carbinol. Ce métabolite est dépourvu d'action pharmacologique. C'est la principale voie d'élimination du létrozole. La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 à 4 jours.

Contre indications

Le létrozole et l'anastrozole sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au principe actif, de grossesse ou d'allaitement. Le létrozole est contre-indiqué en cas de pré-ménopause.

Effets indésirables

Lors de l'administration des anti-aromatases, on peut observer une sécheresse vaginale, des douleurs articulaires (au niveau des poignets surtout), une asthénie, très rarement la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins et une diminution de la densité minérale osseuse.

Modalités d'administration

On administre le létrozole et l'anastrozole, par voie orale sous forme de comprimés. La dose recommandée de létrozole est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Chez les patientes présentant un cancer du sein avancé ou métastatique, les doses administrées de létrozole doivent être poursuivies jusqu'à progression de la maladie. En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, les doses administrées de létrozole doivent être administrées pendant 5 ans ou jusqu'à rechute de la maladie. En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel (létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans) est envisagé. En traitement néoadjuvant, les doses de létrozole administrées peuvent être poursuivies pendant 4 à 8 mois afin d'obtenir une réduction tumorale optimale. En cas de réponse insuffisante, il convient d'arrêter le traitement par létrozole, de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente.

La posologie recommandée d'anastrozole chez les adultes, y compris le sujet âgé, est de un comprimé à 1 mg une fois par jour. Dans le cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce chez les femmes ménopausées, la durée du traitement hormonal adjuvant est de 5 ans.

2.4.f) Les progestatifs

Les progestatifs de synthèse se différencient de la progestérone par plusieurs modifications chimiques. On distingue les dérivés de la 17- α -hydroxyprogestérone, de la 19-norprogestérone. On peut y avoir recours pour neutraliser certains effets négatifs de l'œstrogène ou empêcher la production d'œstrogènes ou empêcher la progestérone de se fixer sur les récepteurs des cellules cancéreuses du sein.

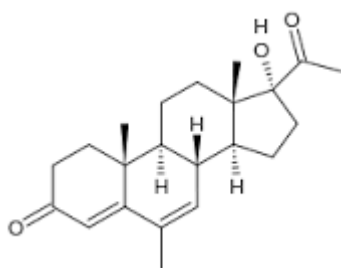
Les progestatifs sont rarement utilisés dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. Ils sont prescrits en particulier en remplacement des anti-œstrogènes ou des anti-aromatases lorsque leurs effets secondaires sont trop importants. Il est possible d'administrer les progestatifs aux femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui ne réagit pas à d'autres hormonothérapies ou résiste au tamoxifène.

Mécanisme d'action et structure

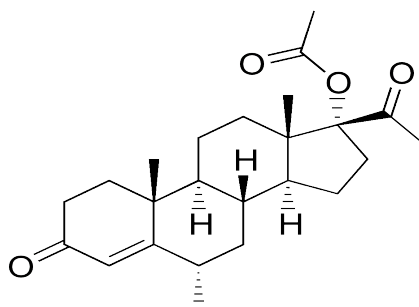
Le mécanisme d'action antinéoplasique de l'acétate de mégéstrol dans le cancer du sein repose sur un effet anti-œstrogénique. Un mécanisme cytotoxique direct est aussi évoqué pour expliquer le mécanisme d'action antitumorale de cette substance. Son action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de l'acétate de mégéstrol sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, les récepteurs d'œstrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire.

La médroxyprogestérone (acétate) est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-OH progestérone. Les structures chimiques de la médroxyprogestérone et du mégéstrol sont proches.

Structure du mégéstrol [116]



Structure de la médroxyprogestérone [117]



Indications

L'acétate de mégéstrol est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes du sein. L'acétate de mégéstrol ne peut remplacer un traitement chirurgical, radiothérapique ou chimiothérapique.

L'acétate de médroxyprogestérone par voie intramusculaire, est indiqué dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants de la femme ménopausée.

Pharmacocinétique

Des volontaires sains recevant la dose de 200 mg d'acétate de mégéstrol ont présenté un pic entre la 2^{ème} et la 3^{ème} heure. Les concentrations sériques évoluent selon une courbe biphasique, avec une

demi-vie de 15 à 20 heures dans la deuxième phase. La principale voie d'élimination est urinaire : 60 à 80 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines, l'excrétion fécale ne dépasse pas 30 %. Les principaux métabolites excrétés, le sont sous forme glucuroconjuguée ou hydroxyméthylée.

La médroxyprogestérone n'est pas métabolisée en pregnandiol comme l'est la progestérone. Le principal métabolite urinaire est le 6 alpha-méthyl-4-pregnane-6 bêta, 21-diol-17 alpha-acétoxy-3, 20-dione. Il n'est pas converti dans l'organisme en métabolites à activité œstrogénique et n'a pas d'effet androgène notable, contrairement aux progestatifs dérivés des norstéroïdes.

Contre-indications

L'acétate de mégestrol ne doit pas être administré à la femme enceinte (4 premiers mois), il convient d'éliminer avant toute prescription, la possibilité d'une grossesse. L'acétate est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients et chez la femme qui allaite.

L'acétate de médroxyprogestérone ne doit pas être utilisé en cas d'accident ou d'antécédent thromboembolique artériel/veineux, en cas de saignement génital non diagnostiqué, d'insuffisance hépatique sévère, en association avec les produits contenant du millepertuis.

Effets indésirables

La prise de poids est un événement fréquemment observé avec l'acétate de mégestrol. De rares cas de thrombophlébite et d'embolies pulmonaires peuvent être observés. Les effets indésirables pouvant survenir sont nausées, vomissements, œdème, métrorragies, mastodynies/gynécomastie, alopecie, hypertension, rash, syndrome du tunnel carpien, bouffée de chaleur, changement d'humeur, diarrhée.

Les effets indésirables de l'acétate de médroxyprogestérone sont des affections de l'appareil gastro-intestinal (nausées, ou autres troubles gastro-intestinaux, ictère cholestatique), des affections de l'appareil génito-urinaire (saignements intercurrents, modifications des règles, aménorrhée, tension mammaire, galactorrhée), des affections de la peau (chloasma, éruptions, prurit, acné, séborrhée, augmentation de la pilosité), des affections diverses (œdème, réduction de la tolérance au glucose, prise de poids, modification de la libido, majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs, hypertension artérielle modérée, accidents thromboemboliques).

Modalités d'administration

Le mégestrol est prescrit à la posologie optimale de 160 mg par jour en une prise. On l'administre par voie orale sous forme de comprimé jusqu'à ce que l'on ait des preuves que la maladie évolue. Le délai de réponse à l'hormonothérapie étant en général long, un traitement continu d'une durée de 2 mois peut être nécessaire pour évaluer l'efficacité de l'acétate de mégestrol.

L'acétate de médroxyprogestérone en suspension injectable à libération prolongée est administrée à la dose de 500 mg par jour pendant 1 mois puis 500 mg deux fois par semaine.

3) Résistance aux traitements hormonaux

3.1) Généralités

La résistance peut être *de novo*, en cas d'absence de récepteurs hormonaux. Le plus souvent, la résistance est acquise ou secondaire. La tumeur devient alors plus agressive, et souvent aussi moins sensible à l'hormonothérapie.

En effet, 30 à 40 % de tumeurs mammaires primitives ont des niveaux très faibles de RE et sont associées à une résistance primaire au traitement. Les autres tumeurs hormono-dépendantes peuvent, après une réponse initiale, développer une résistance secondaire au traitement. Un troisième groupe de tumeurs, initialement théoriquement hormono-dépendantes, ne répondent pas au traitement [118].

De nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont permis de dégager plusieurs hypothèses sur les mécanismes de la résistance au traitement. Des données reposent principalement sur des études en présence de tamoxifène. Peu de données sont disponibles pour les autres lignes de traitement endocrinien (inhibiteurs d'aromatase, analogues de LH-RH, progestatifs).

3.2) Principaux mécanisme de résistance

3.2.a) Altération de la signalisation des RH

Perte d'expression des RH

Les cancers du sein sont des tumeurs hétérogènes qui ont une grande capacité d'adaptation à des pressions de sélection. L'hypothèse d'une modification de l'hétérogénéité cellulaire sous l'effet d'un traitement par une anti-hormone à long terme avec émergence de certaines populations qui deviennent dominantes par rapport aux autres a été évoquée [119]. En d'autres termes, la tumeur contient des cellules très primitives appelées cellules souches qui sont insensibles aux hormones, et donc aux anti-hormonaux. Elles sont aussi beaucoup plus résistantes aux chimiothérapies. Les

chercheurs pensent aujourd'hui que c'est à partir de ces cellules initialement minoritaires, mais qui vont survivre aux traitements, que la tumeur peut se régénérer et entraîner la rechute.

Par exemple, le traitement initial par tamoxifène peut être efficace dans un premier temps puis devenir secondairement inefficace. L'origine de la résistance peut être une perte d'expression du RE à la surface des cellules tumorales. C'est un mécanisme potentiel de résistance acquise pouvant se retrouver jusque dans 20 % des cas mais cette perte d'expression est loin d'expliquer en totalité la résistance au tamoxifène [120].

Mutations des RH

La résistance de certains cancers du sein à l'hormonothérapie peut également résulter d'une mutation apparue chez les patientes au cours du traitement. De nombreuses mutations génétiques s'accumulent progressivement dans les cellules cancéreuses, dont certaines peuvent affecter les RH qui perdent alors leur sensibilité aux médicaments. Les mutations possibles sont une méthylation du ER α , une phosphorylation du ER α ou encore un variant inactif du ER α entraînant une résistance au tamoxifène. Certaines mutations peuvent aussi entraîner une activation constitutive du récepteur, même en l'absence du ligand, conduisant ainsi à une résistance aux traitements anti-aromatase.

3.2.b) Sur-expression des voies de signalisation des récepteurs aux facteurs de croissance

L'activation de ces voies de signalisation peut être attribuée à l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) situés en amont et sur exprimés dans le cancer RE+ résistant comme les récepteurs de la famille HER.

La sur-expression de HER2 a ainsi été très tôt caractérisée comme un facteur de moindre efficacité du tamoxifène [121]. De plus, l'activation de ces voies de signalisation pourrait aussi contribuer à la résistance à l'hormonothérapie via l'activation du ER α de manière ligand-indépendante [122].

3.2.c) Altération du métabolisme des médicaments

Enfin, une altération du métabolisme des médicaments peut entraîner une résistance. Ainsi, une anomalie du métabolisme du tamoxifène, conduisant à des modifications pharmacologiques, dans les cellules résistantes peut être à l'origine de la résistance au tamoxifène.

Les anomalies observées peuvent être :

Une isomérisation du 4-OH trans TAM en 4-OH cis TAM ayant pour conséquence un moindre effet anti-oestrogénique, et un effet agoniste plus important.

Un polymorphisme du gène CYP p450 2D6 : conduisant à une nette diminution du métabolisme du tamoxifène en métabolites actifs [123].

4) Axes de recherche

4.1) Développement de nouvelles molécules à visée thérapeutique

4.1.a) Tamoxifène

Pour s'affranchir des effets délétères et lutter contre les phénomènes de résistance, plusieurs stratégies ont été développées. La structure chimique du tamoxifène a été modifiée chimiquement soit au niveau de ses chaînes latérales (nouveaux analogues du tamoxifène comme l'ospémifène, l'idoxifène, le droloxifène), soit au niveau de son noyau triphényléthylène ce qui a permis d'obtenir des dérivés benzothiophènes comme le raloxifène et l'arzofoxifène, ou d'autres composés avec une structure distincte de celle du tamoxifène comme le lasofoxifène (structure naphthalenol) et le bazédoxifène (dérivée indolique) afin de moduler la tissu-spécificité de l'effet agonsite/antagoniste du tamoxifène. Ces autres SERM n'ont pas fait preuve d'une plus grande efficacité que le tamoxifène qui demeure actuellement le SERM de référence dans le traitement des cancers du sein RE+. L'objectif ultime serait d'obtenir une (des) molécule(s) avec une activité antagoniste sur le sein et l'endomètre tout en conservant des effets protecteurs sur l'os et le système cardiovasculaire [122].

4.1.b) Androgènes

Les récepteurs des androgènes sont souvent observés sur les cellules du cancer du sein. Les androgènes sont des hormones mâles que les ovaires et les glandes surrénales fabriquent en petite quantité. Les chercheurs du centre de recherche sur le cancer à l'université de Cambridge ont remarqué que certaines tumeurs œstrogéno-négatives étaient influencées par les hormones masculines. Selon le chercheur principal, le Dr Ian Mills, cette découverte importante suggère que les patientes œstrogéno-négatives pourraient potentiellement bénéficier de thérapies utilisées pour traiter les patients souffrant de cancer de la prostate. Cette thérapeutique pourrait s'appliquer à 5 % de tous les cancers du sein. Les femmes souffrant de cancer du sein triple négatif ont peu d'alternatives. Les essais de phase II sont en cours de réalisation [124].

4.2) Modification de la stratégie thérapeutique

4.2.a) Suppression ovarienne et hormonothérapie

La suppression ovarienne permet de réduire le risque de récurrence du cancer du sein par l'administration de médicaments qui affectent les ovaires de sorte qu'ils produisent moins ou plus du

tout d'œstrogène. Les médecins ne savent pas si la suppression ovarienne peut réduire le risque de récurrence chez les femmes pré-ménopausées qui prennent du tamoxifène.

L'étude SOFT comportait 3 bras : un groupe comprenant la suppression ovarienne associée au tamoxifène, un groupe comportant l'administration de tamoxifène seulement et un groupe associant la suppression ovarienne et l'exémestane.

L'étude TEXT compare le tamoxifène à l'exémestane l'un comme l'autre associé à une ovariosuppression par agoniste LH-RH. On peut administrer l'exémestane seulement aux femmes qui sont ménopausées, c'est pourquoi la suppression ovarienne permet aux médecins de le donner aux femmes pré-ménopausées. Les résultats ont démontré que l'association de tamoxifène à la suppression ovarienne réduit le risque de récurrence, en particulier chez les femmes âgées de moins de 35 ans qui ont reçu une chimiothérapie avant de commencer l'hormonothérapie. L'exémestane associée à la suppression ovarienne engendrait le taux de récurrence le plus bas mais ne modifiait pas la survie globale. Les femmes continuent d'être suivies toute leur vie afin d'évaluer le pronostic à long terme et les effets indésirables [125].

4.2.b) Inhibiteurs de mTOR et hormonothérapie

La protéine mTOR est un membre de la famille des phosphoinositide 3-kinase-related kinases (PIKK) qui régule la progression du cycle cellulaire et la réponse aux lésions de l'ADN. Cette kinase est l'un des principaux effecteurs de la voie PI3K/AKT, impliquée dans la survie cellulaire et dans la synthèse des protéines et des lipides. L'activation des RE peut directement stimuler la voie PI3K/AKT : le ER α peut se lier à la sous-unité régulatrice de PIP3 (p85alpha), les œstrogènes stimulent cette liaison et l'activité PIP3 [126]. Inversement, on peut observer une résistance à l'effet du tamoxifène [127], cet effet pouvant être inversé par la rapamycine ou d'autres inhibiteurs mTOR.

L'évérolimus est l'inhibiteur de mTOR le plus développé dans le traitement du cancer du sein métastatique en association avec l'hormonothérapie. L'étude de BOLERO vise à comparer l'évérolimus seul, versus évérolimus associé à l'exémestane, versus exémestane dans le traitement du cancer métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées en récurrence ou progression après inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien. Cette association a obtenu l'AMM dans cette indication en 2012. Dans le cadre de l'octroi de l'AMM l'étude BOLERO-6 est effectuée [128].

Une étude multicentrique de phase III est ouverte, évaluant l'intérêt de l'association d'évérolimus au tamoxifène en traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de mauvais pronostic, RE+ HER2-, sans rechute après 2 ou 3 ans d'hormonothérapie adjuvante. Dans l'essai TAMRAD, l'évérolimus combiné à l'hormonothérapie améliore la survie sans progression de la

tumeur. Dans l'essai BOLERO-2, l'évérolimus a permis une amélioration spectaculaire de la survie sans progression de 6 mois par rapport au bras placebo. Cette étude permet d'évaluer le bénéfice de l'ajout pendant 2 ans de l'évérolimus à l'hormonothérapie standard, chez les femmes porteuses d'un cancer du sein RE+/HER2- de mauvais pronostic et sans rechute après 3 ans d'hormonothérapie.

4.2.c) Hormonothérapie et agent anti-HER2

Si la majorité des cancers surexprimant HER2 ne sont pas hormono-dépendants, près de 50 % des cancers du sein HER2-positifs ont une expression des récepteurs hormonaux (notamment des RE) [129][130][131]. De ce fait l'intérêt d'une association de trastuzumab à un traitement antihormonal est une question d'intérêt clinique pour près de 50 % des patientes ayant un cancer HER-2 positif.

Si l'utilisation préférentielle des inhibiteurs de l'aromatase dans la population HER-positif hormono-dépendante semble se dégager sur des données biologiques et cliniques, c'est surtout la réversibilité d'une résistance au traitement antihormonal par l'adjonction de trastuzumab qui doit être explorée [132][133].

Le premier essai a été réalisé en situation métastatique, comparant l'anastrozole à l'association anastrozole et trastuzumab. Cette association a obtenu l'AMM en 2008, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ chez les patientes ménopausées ayant des RH+, non traités précédemment par trastuzumab. En 2016, l'étude PERTAIN évalue l'efficacité et la tolérance du trastuzumab associé au pertuzumab et à un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2+ RH+ non traité au préalable [134].

Une autre étude a comparé l'efficacité en terme de survie sans progression, entre létrozole et l'association lapatinib et létrozole, chez des patientes ménopausées ayant un cancer du sein métastatique RE+ et/ou RP+. L'association lapatinib-létrozole augmente significativement le temps sans progression avec une médiane de 8,2 mois contre 3 mois dans le bras létrozole seul, et ce plus spécifiquement chez les patientes ayant un cancer sur-exprimant HER2 [135].

Au vu de ces essais d'autres essais associant hormonothérapie et agents anti-HER2 sont en développement. La plupart de ces essais ouvre la possibilité d'envisager des traitements sans chimiothérapie conventionnelle pour certaines patientes à condition d'avoir les biomarqueurs efficaces pour les sélectionner [84].

4.3) Développement des soins de soutien en association avec l'hormonothérapie

Les soins de soutien peuvent aider les patients à faire face au cancer, à son traitement et à ses effets secondaires possibles.

4.3.a) Dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal qui bloque l'action du ligand RANK, une protéine qui favorise la résorption osseuse. Cela aide à renforcer les os. Les femmes qui prennent des inhibiteurs de l'aromatase pour un cancer du sein risquent fortement d'avoir des fractures puisque ces médicaments rendent les os minces et fragiles. En essai clinique, on donne du dénosumab à des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique et à récepteurs hormonaux positifs afin de savoir s'il réduira le nombre de fractures et augmentera l'espace de temps avant qu'elles ne se produisent. L'étude princeps a été publiée en décembre 2010 par A.T Stocpeck et coll. Cette étude internationale de phase III randomisée, en double aveugle, double placebo a inclus plus de 2000 patientes présentant des métastases osseuses et a comparé le dénosumab à l'acide zoledronique. Les résultats ont démontré que les femmes qui ont reçu de dénosumab ont eu moins de fractures et que leur première fracture s'est produite plus tard. Cette donnée était valable même pour les femmes dont la densité osseuse était très basse au début de l'essai. Le dénosumab a reçu l'AMM en France dans cette indication [136].

4.3.b) Analogue de LH-RH

Les analogues de LH-RH pourraient aider à préserver la fonction ovarienne chez les jeunes femmes ayant reçu un diagnostic du cancer du sein. Lors d'une méta-analyse, on a constaté que le recours aux agonistes de la LH-RH appelés groséréline et triptoréline pourrait prévenir ou réduire les dommages aux ovaires causés par les agents chimiothérapeutiques administrés pour traiter le cancer du sein [137].

Badawy et al ont publié la première étude randomisée unicentrique sur l'intérêt des agonistes de la LH-RH chez les patientes ayant une chimiothérapie pour cancer du sein. 78 patientes ont été incluses avec un suivi de 5 mois. Les résultats montrent un effet protecteur des agonistes. Cette étude présente toutefois plusieurs biais, avec notamment des dosages hormonaux avant chimiothérapie qui ne sont pas comparables entre les groupes, le statut hormonal non précisé, ainsi qu'un taux d'aménorrhée induite très élevé dans le groupe témoin [138].

En 2014, l'essai POEMS a pour objectif de préserver la fertilité chez les femmes RH- par adjonction

à la chimiothérapie d'un agoniste de LH-RH. Les résultats obtenus sont un taux de grossesse de 11 % dans le bras chimiothérapie seule contre 21 % dans le bras avec groséreléline et sans effet délétère (voir un avantage de survie de 4 ans). En cas de tumeur RH+, l'éventuelle interaction à la chimiothérapie avec l'hormonothérapie ne permet pas de recommander cette attitude [139]. On doit mener plus de recherches pour savoir combien de femmes parviennent à tomber enceintes quand elles ont reçu des agonistes de la LH-RH en plus d'une chimiothérapie.

-- Chapitre 3 : Rôle du pharmacien d'officine

La prise en charge officinale du cancer du sein est fondamentale pour prévenir les effets secondaires de traitements souvent lourds. Grâce à sa proximité et à sa grande disponibilité, le pharmacien d'officine établit une relation de confiance avec la patiente et ses proches lui permettant de favoriser l'observance. Enfin, il joue un rôle important d'accompagnement, voire d'orientation vers des équipes médicales ou des structures spécialisées.

1) Généralités : Rôle du pharmacien d'officine

Nous savons que le pharmacien d'officine a pour mission principale d'assurer la dispensation et le bon usage du médicament en donnant des conseils appropriés au patient. Il s'assure de la bonne compréhension du traitement par le patient. Pour cela il peut poser des questions au patient concernant son traitement. Il permet un accès aux médicaments 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24 grâce à la mise en place d'un système de gardes. Il se doit de participer aux actions de santé publique de prévention et de dépistage. De nouvelles missions ont été attribuées au pharmacien, il se doit de proposer au patient un suivi pharmaceutique grâce à la mise en place du dossier pharmaceutique. Il contribue avec les autres professionnels de santé à un accompagnement personnalisé du patient grâce à la mise en place de l'éducation thérapeutique. Enfin, il a pour mission de répondre aux attentes du public en matière de santé c'est-à-dire disponible sans rendez vous.

Nous verrons dans un premier temps le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention, puis l'observance pouvant être mise en place pour réduire le risque de cancer du sein. Par la suite nous détaillerons, les effets indésirables dus à l'hormonothérapie et les conseils associés pour améliorer la tolérance du traitement. Nous avons vu qu'un suivi du patient peut être mis en place pour améliorer son adhésion à son traitement, pour cela nous développerons les moyens à disposition du pharmacien d'officine avec notamment l'éducation thérapeutique et le rôle du pharmacien correspondant. Enfin, nous aborderons le Plan Cancer dans la prise en charge du patient.

2) Prévention du cancer du sein

La prévention passe par la lutte contre certains facteurs de risque du cancer du sein sur lesquels il est possible d'agir. Les facteurs de risques ont été développés précédemment. On s'intéressera dans ce paragraphe aux moyens dont dispose le pharmacien pour lutter contre le tabac et l'alcool, intervenir sur régime alimentaire, et prendre en charge le surpoids et l'obésité. Nous verrons le

bénéfice lié à la pratique d'une activité physique régulière.

2.1) Tabac

Le pharmacien peut inciter le patient à arrêter de fumer. Le but est de réduire le risque de développer un cancer, notamment du sein. Il peut être aidé par d'autres professionnels de santé dans sa démarche comme un tabacologue. On sait qu'arrêter de fumer est bénéfique pour la santé. C'est un moyen de prévention efficace. La durée du tabagisme joue un rôle plus important que la quantité de tabac fumé. Il est donc essentiel de cesser de fumer le plus rapidement possible. Le pharmacien peut conseiller des substituts nicotiques sous forme de patchs, ou de pastilles. Ces derniers permettent d'atténuer les symptômes du sevrage et de soulager les troubles causés par le manque de nicotine comme l'anxiété, ou encore l'irritabilité [140].

2.2) Alcool

L'alcool est classé cancérigène pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). L'absorption d'alcool est corrélée positivement au développement de cancer du sein. Les effets de l'alcool sont renforcés quand ils sont associés à ceux du tabac. Pour réduire le risque de développer un cancer, le pharmacien peut conseiller au patient de ne pas consommer d'alcool régulièrement. En cas de consommation d'alcool, le pharmacien peut inciter de réduire autant que possible sa quantité comme sa fréquence. Le pharmacien peut orienter le patient pour l'aider à limiter ou arrêter la consommation d'alcool. Dans ce cas, il peut diriger le patient vers le médecin traitant ou un centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Ce dernier peut proposer gratuitement un soutien ou un suivi individuel. Il existe aussi une écoute et un soutien sur internet via Alcool Info Service [140].

2.3) Alimentation

2.3.a) Généralités

De nombreuses études ont mis en évidence l'influence des facteurs nutritionnels sur le risque de développer un cancer. Ainsi, une alimentation équilibrée et diversifiée, privilégiant les fibres, les fruits et légumes peut réduire le risque de développer un cancer. Une brochure fait le point sur la nutrition et les cancers et délivre des conseils pratiques pour améliorer son alimentation [141]. Le pharmacien peut conseiller cette dernière à ses patients. Il s'agit d'équilibrer globalement son alimentation, en privilégiant ce qui protège et en réduisant ce qui peut contribuer à l'apparition d'un cancer. Une alimentation équilibrée permet également de limiter le risque de surpoids et d'obésité.

Le pharmacien peut conseiller de consommer au moins 5 portions de fruits et légumes par jour, de consommer chaque jour des aliments contenant des fibres, tels que les aliments céréaliers complets, les fruits et légumes, les légumes secs (lentilles, haricots secs). Il peut rappeler au patient que le Programme National Nutrition Santé (PNNS) recommande aujourd'hui de consommer trois produits laitiers par jour comme le lait, le fromage, le yaourt, ou encore le fromage blanc. On peut recommander de limiter la consommation de viande rouge à moins de 500 g par semaine et d'alterner la consommation de viande rouge avec des viandes de volaille, poissons et œufs. Il est préférable de limiter la consommation de charcuteries. En cas de consommation, réduire autant que possible la taille des portions et la fréquence de consommation. En résumé, il est important de réduire la consommation d'aliments transformés salés (charcuteries, fromages) et de réduire l'ajout de sel à la cuisson ou dans l'assiette [140].

2.3.b) Phytœstrogènes et hormonothérapie

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

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

Une étude menée sur 48 femmes en pré-ménopause porteuses de maladies bénignes ou malignes du sein, montre qu'un régime enrichi en protéines de soja, à savoir 45 mg d'isoflavones par jour, pendant quatorze jours, aurait un effet prolifératif [142]. Une autre étude faite sur des cellules in vitro montre que le taux de prolifération de l'épithélium lobulaire et l'expression du RP avaient significativement augmenté [143].

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

2.3.c) Autres plantes

Le jus de pamplemousse est utilisé pour ses propriétés anti-oxydantes. Il présente des interactions pharmacocinétiques avec le CYP 3A4 et la glycoprotéine P. Par principe de précaution, il est déconseillé de l'associer avec le traitement hormonal du cancer du sein.

La racine de réglisse est utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoire, expectorante et adoucissante. La racine de réglisse contient des phytohormones. Par principe de précaution, il est

déconseillé de l'associer avec le traitement hormonal du cancer du sein.

Dans un article de 2003 [144], publié dans une revue médicale suisse, l'auteur reprend quelques interactions entre phytothérapie et médicaments. Toutefois, il s'agit bien souvent de cas rapportés plutôt que d'études pharmacologiques et cliniques.

On trouve notamment :

- Le millepertuis : utilisé pour ses propriétés antidépressives.
- L'ail : utilisé dans les dyslipidémies, l'artériosclérose et certaines infections.
- L'huile de menthe : utilisée pour ses propriétés anti-spasmodiques.

Ces trois plantes présentent des interactions pharmacocinétiques avec le CYP 3A4 et la glycoprotéine P. Par principe de précaution, il est déconseillé de les associer avec le traitement hormonal notamment dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. Le pharmacien doit veiller à la provenance de ces traitements phytothérapeutiques. En effet, certaines patientes peuvent être tentées d'acheter ces substances sur Internet et malheureusement, l'origine des plantes est souvent inconnue, et les produits rencontrés se composent bien souvent de mélanges de plantes qui pourraient interagir entre elles, et avec leur traitement. Il faut donc être très prudent quant à l'origine, la fabrication et la composition de ces produits.

2.4) Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont reconnus comme des facteurs de risque de développer certains types de cancers. Prévenir les facteurs de risques constitue un enjeu de santé important, non seulement pour lutter contre les cancers mais aussi contre d'autres maladies chroniques engendrées par une surcharge pondérale comme les maladies cardiovasculaires, le diabète. La surcharge pondérale (notion englobant le surpoids et l'obésité) peut être due à une alimentation trop calorique associée à un manque d'activité physique, à certains facteurs génétiques ou à divers facteurs sociétaux, comme la place importante faite aux déplacements en voiture. Chez les personnes en surpoids et/ou obèses, on observe une augmentation des taux de plusieurs hormones. Ces facteurs sont impliqués dans la prolifération de cellules cancéreuses. A noter qu'après un cancer, le surpoids et l'obésité augmentent le risque de mortalité, ainsi que celui de développer une récurrence ou un autre cancer. Les pharmaciens peuvent donner des moyens d'agir aux patients pour prévenir le surpoids et l'obésité. Le pharmacien peut conseiller à son patient de pratiquer tous les jours au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée, comme de la marche rapide, et limiter les activités

sédentaires tels que les ordinateurs, la télévision. Il peut conseiller de limiter les aliments à forte densité énergétique, trop riches en graisses et/ou en sucres, tant en termes de quantités consommées que de fréquence de consommation et privilégier les aliments à faible densité énergétique, comme les fruits et les légumes. Il est possible de responsabiliser le patient qui peut surveiller son poids de façon régulière c'est-à-dire au moins une fois par mois. Si le patient observe un surpoids, une obésité ou une prise de poids rapide et importante à l'âge adulte, le pharmacien doit diriger le patient vers le médecin. Il peut informer le patient qu'il est possible de bénéficier d'un accompagnement à la perte de poids et éventuellement d'une prise en charge diététique par des professionnels de santé [140].

2.5) Activité physique

Une activité physique pratiquée au quotidien permet de diminuer le risque de développer de nombreuses maladies chroniques, notamment les cancers. C'est aussi un moyen de limiter la prise de poids, autre facteur de risque de cancers. Les effets bénéfiques de l'exercice physique sont également mesurables pendant et après le traitement d'un cancer. L'activité physique ne se réduit donc pas à la seule pratique sportive, qu'elle soit de loisir ou de compétition. Elle inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne, professionnelle et domestique (activités ménagères, jardinage, marche ou vélo jusqu'au lieu de travail, montée des escaliers). A noter que pendant et après un traitement anticancéreux, une activité physique adaptée permet d'améliorer la survie des personnes malades, ainsi que leur qualité de vie (anxiété, dépression, sommeil, image du corps, sensation de fatigue).

A ce titre, le pharmacien peut inciter le patient à pratiquer au moins l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour, par périodes d'au moins 10 minutes s'il n'est pas possible de le faire en une seule fois. Il faut insister sur la régularité de réalisation de l'exercice physique. En effet, l'idéal est de pratiquer tous les jours. Les 30 minutes d'activités quotidiennes peuvent être complétées par une heure d'exercice plus soutenu le week-end [140].

3) Observance

3.1) Définition

L'observance est la correspondance existant entre le comportement d'une personne et les prescriptions concernant un traitement préventif ou curatif (médicament, changement des habitudes de vie, rendez-vous pour le suivi).

L'observance thérapeutique se définit comme les capacités du patient, tant intellectuelles,

psychologiques, physiques, que sociales à se mobiliser pour améliorer sa santé et son mieux-être. Le patient doit se positionner face aux prescriptions thérapeutiques afin de s'approprier au mieux la possibilité de se soigner. L'attention portée aux capacités du patient par le pharmacien est nécessaire pour assurer l'observance thérapeutique.

L'OMS a défini cinq groupes de facteurs pouvant influencer l'observance [145]:

- facteurs socio-économiques du patient et de son environnement ;
- facteurs dépendants du système de soins et de ses acteurs, notamment relationnels ;
- facteurs propres au patient : niveau d'éducation, croyances ;
- facteurs liés aux pathologies ;
- facteurs liés au traitement, notamment effets indésirables

Pour l'OMS, la non-observance touche toutes les pathologies chroniques et la non-observance touche les pathologies mettant en jeu le pronostic vital comme le cancer du sein. Les conséquences de la non-observance peuvent être l'aggravation de la pathologie, la survenue d'effets indésirables voire la mort du patient.

Il existe plusieurs niveaux de non-observance :

- Les « prises groupées » où le patient simplifie le traitement par une prise moins fréquente
- Les « oublis », plus ou moins fréquents sont peu quantifiables
- Les arrêts « momentanés » décidés par le patient et les arrêts définitifs seront les deux derniers niveaux et révèlent le manque de motivation du patient à traiter sa pathologie ou des problèmes de tolérance.

Les différentes méthodologies utilisées pour évaluer l'observance du patient sont :

- des méthodes directes : dosage sanguin ou urinaire du médicament
- des méthodes indirectes : compte des unités thérapeutiques, questionnaire du patient, cahier d'autoévaluation patients, piluliers électroniques.

3.2) Améliorer l'observance de l'hormonothérapie [146][147]

Au sujet de l'hormonothérapie dans le cancer du sein, plusieurs études récentes, ont rapporté des taux d'observance peu satisfaisants [148][149]. La non-adhésion à l'hormonothérapie est un

problème qui préoccupe les professionnels de santé du fait des risques accrus de récurrence [150]. Il est essentiel d'essayer de comprendre cette inobservance pour pouvoir espérer y remédier.

3.2.a) Adhésion et persistance

L'observance englobe à la fois la notion d'adhésion (« degré selon lequel le patient respecte, au jour le jour, les recommandations prescrites par le personnel de santé ») et celle de persistance médicamenteuse (« poursuite du traitement pendant toute la durée prévue par la prescription ») [151][152]. De plus, comme l'OMS l'explique, « l'observance est un processus modifiable qui est soumis à des fluctuations au cours de l'évolution de la maladie. Ainsi, ce sont généralement certaines situations dans la vie d'un patient qui le conduisent à ne pas observer le traitement comme convenu. ». Parler d'adhésion c'est prendre conscience que l'observance à un traitement n'est pas stable dans le temps puisqu'il est soumis à des facteurs psychologiques et environnementaux pouvant varier.

L'adhésion et la persistance au traitement sont réellement problématiques pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, puisqu'elles sont loin d'être optimales. En effet, le taux de non-adhésion chez ces patientes est évalué à 23 % après un an de traitement [153]. Le traitement est interrompu pour 15 à 20 % d'entre elles après la première année de traitement, et concerne même jusqu'à 31 % à 60 % des patientes après 5 ans de traitement. Une étude a permis de fournir des estimations synthétiques de l'adhésion et de la persistance selon le type d'hormonothérapie. Pour le tamoxifène, l'adhésion varie de 79 % à un an à 65 % à cinq ans, et pour les inhibiteurs d'aromatase, elle varie de 80 % à un an à 72 % à cinq ans. La persistance diminue avec l'augmentation de la durée de traitement, passant de 86 % de patientes persistantes à un an, à 53 % à cinq ans pour le tamoxifène, et de 88 % à 69 % pour les inhibiteurs d'aromatase [149][154].

Une étude de cohorte rétrospective récente, représentative de la population française, a permis de fournir des estimations exhaustives de l'adhésion et de la persistance. Ainsi, en France, il a été estimé à 20,8 % la proportion de patientes ayant une mauvaise adhésion à 2 ans après l'initiation de l'hormonothérapie, et à 35,8 %, la proportion de patientes non-persistantes à 5 ans [155].

3.2.b) Études sur l'adhésion de l'hormonothérapie

L'adhésion fait référence à des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements. C'est le caractère le moins mesurable de l'observance thérapeutique.

Dans une étude publiée en 2009 [156], Ziller et son équipe aux Pays-Bas, se sont intéressés à l'adhésion aux traitements par hormonothérapie chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein en situation adjuvante. Ainsi, 100 patientes recevaient soit un traitement adjuvant par tamoxifène (50 patientes) soit de l'anastrozole (50 patientes). Les résultats montrent un taux de non-adhésion variant de 23 % à 50 % après un à quatre ans de traitement pour le tamoxifène et un taux variant de 17 % à 31 % après un à quatre ans de traitement pour l'anastrozole.

Dans une autre étude irlandaise, menée par Barron et coll. [157] en 2007, portant sur 2816 femmes traitées par tamoxifène en adjuvant, on retrouve un taux de non-adhésion de 22 % la première année et de 35 % à 3,5 ans.

Ces résultats montrent un déclin dans l'adhésion thérapeutique au fil du temps et concordent avec des résultats publiés en 2008 par Partridge et son équipe [158], à l'institut de Boston, qui quant à eux, montrent que sur 12000 patientes sous anastrozole adjuvant, le taux de non-adhésion moyen est de 12 % à 18 % sur les douze premiers mois, et augmente entre 21 % et 38 % au cours de la troisième année.

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

3.2.c) Études sur la persistance à l'hormonothérapie

Une étude rétrospective a été réalisée sur une cohorte de femmes ayant initié une hormonothérapie anticancéreuse orale entre 2006 et 2007. L'objectif de cette étude est d'estimer la persistance à 5 ans des femmes traitées par hormonothérapie anti-cancéreuse orale pour leur cancer du sein. Les femmes sous hormonothérapie orale ont été suivies pour une durée totale théorique de cinq ans après initiation du traitement. Elle pouvaient être suivies jusqu'à la date du décès ou la date de non persistance définie comme un arrêt du traitement d'au moins 90 jours, si l'un de ces événements survenait avant les cinq ans de suivi théorique. Parmi les 600 femmes ayant initié une hormonothérapie entre 2006 et 2007, 40,8 % n'étaient pas persistantes à cinq ans. L'analyse multivariée a montré que les femmes étaient plus à risque d'arrêter leur traitement au moins 90 jours si elles avaient au minimum un switch de traitement hormonal au cours de la période d'étude et si elles présentaient un cancer métastatique à l'initiation du traitement. Pour ces patientes, le bénéfice de l'hormonothérapie démontrée dans les essais cliniques pourrait en être compromis [159].

Plus de la moitié des patients atteints de cancer du sein cessent leur traitement hormonal adjuvant,

de façon permanente ou temporaire. Une étude a cherché à identifier le bénéfice de la reprise du traitement après une période d'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante. D'après cette dernière étude, la reprise de la thérapie hormonale adjuvante est associée à de meilleurs résultats en terme de survie sans maladie. Les cliniciens ont maintenant des preuves supplémentaires pour encourager les patients à redémarrer leur traitement après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante [160].

3.3) Améliorer l'observance à l'officine

Le pharmacien officinal, de par sa fonction de dispensateur final, joue un rôle important dans l'amélioration de l'observance des traitements.

Le pharmacien peut favoriser l'observance :

- en favorisant la confidentialité
- en expliquant les modalités de prise et en vérifiant la bonne compréhension
- en réalisant un plan de posologie personnalisé et détaillé
- en proposant des outils (pilulier, moyens mnémo-techniques)
- en proposant des applications smart-phones (rappels des prises)
- en sensibilisant aux interactions médicamenteuses avec les traitements en cours et avec l'automédication
- en notant les mesures hygiéno-diététiques à favoriser
- en notant ce qui peut permettre au malade de favoriser sa qualité de vie
- en gardant le contact et en favorisant les échanges

En conclusion, pour que l'observance soit optimale, elle nécessite que le patient accepte l'idée d'un traitement et qu'il adhère aux recommandations du médecin et du pharmacien. Cette adhésion est soumise à des facteurs psychosociaux et motivationnels qui peuvent l'entraver et par voie de conséquence affecter l'observance. Il existe un certain nombre de facteurs qui freinent ou améliorent les pratiques de soin. En effet, certains événements de vie, les facteurs de personnalité (anxiété, dépression, lieu de contrôle externe), l'évaluation en terme de coûts et de bénéfice de traitement (faibles bénéfices perçus par rapport aux effets secondaires), la visibilité sociale peuvent constituer des freins à l'adhésion et à l'observance thérapeutique, tandis que le soutien social, une bonne

relation médecin-patient et pharmacien-patient peuvent améliorer l'adhésion et l'observance. De plus, l'ETP est un aspect intéressant pour encourager les patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur thérapeutique et pour permettre de gérer de manière autonome leur cancer du sein et leur hormonothérapie [161].

4) Principaux effets indésirables liés à l'hormonothérapie et conseils

4.1) Effets indésirables communs aux molécules utilisées en hormonothérapie

Les principaux effets indésirables dus aux anti-œstrogènes sont : les bouffées de chaleur, un dérèglement du cycle menstruel chez les femmes non ménopausées, des nausées, des accidents thrombo-emboliques, des kystes fonctionnels de l'ovaire sans gravité, une augmentation de la fréquence des anomalies (cancer) de l'endomètre, une prise de poids, des pertes vaginales, plus rarement des douleurs articulaires et une chute de cheveux.

Les effets indésirables des anti-aromatases sont les suivants : des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des douleurs articulaires, une asthénie, des céphalées, on observe rarement une thromboembolie. Il existe un risque de diminution de la densité minérale osseuse.

Les principaux effets indésirables des analogues de la LH-RH sont les suivants :

- en ce qui concerne la goséréline on peut observer une diminution de la densité minérale osseuse, des céphalées, des troubles de l'humeur, des modifications du volume des seins, une sécheresse vaginale.
- en ce qui concerne la leucoproréline on peut observer des bouffées de chaleur, une sudation excessive
- pour les deux analogues LH-RH et dans de rares cas on peut observer chez des patientes présentant des métastases osseuses une hypercalcémie au début du traitement.

Nous allons développer au cours de ce paragraphe les principaux effets indésirables et les effets indésirables graves liés à l'hormonothérapie et les conseils apportés par le pharmacien pour améliorer la tolérance et l'observance au traitement. Nous évoquerons successivement les bouffées de chaleurs, les nausées et vomissements, les céphalées, la sécheresse vaginale, les douleurs musculaires et articulaires, l'asthénie, l'ostéoporose et enfin le risque thromboembolique.

4.2) Bouffées de chaleur

4.2.a) Définition

Les bouffées de chaleur sont définies par une sensation de chaleur subite et passagère (ne durant que 1 à 2 minutes) du visage, du cou et du thorax, accompagnée de sueurs et de frissons. Elles surviennent généralement d'abord la nuit puis toute la journée. Les bouffées de chaleur sont toujours le signe d'une modification de la production d'œstrogènes pendant la pré- et la ménopause. Elles sont favorisées par les émotions et par les changements de la température extérieure. Leur apparition est imprévisible et incontrôlable, leur intensité variable.

Ces effets secondaires observés au cours de l'hormonothérapie s'atténuent une fois que le corps s'est adapté au traitement ou quand on cesse de prendre le médicament. Il est possible de prendre en charge ces bouffées de chaleurs.

4.2.b) Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut apporter à la patiente divers conseils pratiques de prévention, applicables au quotidien :

- Modifier l'heure de la prise du traitement. Prendre le médicament anticancéreux plutôt le matin en cas de sueurs nocturnes.
- Limiter la consommation d'alcool, de café et les plats trop chauds ou épicés.
- Porter plusieurs couches de vêtements légers ou encore baisser le thermostat ou utiliser un ventilateur.
- Pratiquer des méthodes de relaxation.
- S'hydrater régulièrement, avoir un brumisateur d'eau à portée de main peut aider à limiter les bouffées de chaleur [162].

4.2.c) Traitements sur conseil pharmaceutique

Abufène® (bêta-alanine) est un acide aminé inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur. Avant la délivrance de ce médicament le pharmacien doit vérifier que le patient ne présente pas d'allergie à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament. Il doit informer le patient des effets secondaires possibles, par exemple des troubles cutanés à type d'éruption, ou de prurit. En cas de survenue de ces effets indésirables le traitement doit être arrêté. La durée de traitement est de 5 à 10 jours en fonction des bouffées de chaleur. En cas de réapparition des bouffées de chaleur, une nouvelle cure médicamenteuse pendant une même durée peut être envisagée. Le médicament doit être pris avant les repas.

4.2.d) Traitement homéopathique

Acthéane[®] est un mélange homéopathique ayant une action sur les symptômes des bouffées de chaleur. Les substances présentes dans ce comprimés sont Actaea racemosa 4 CH, Arnica montana 4 CH, Glonoinum 4 CH, Lachesis mutus 5 CH, Sanguinaria canadensis 4 CH. La posologie est de 1 comprimé 2 à 4 fois par jour à prendre à distance des repas.

D'autres souches homéopathiques ont une action sur les bouffées de chaleur :

Belladonna 9 CH : indiqué dans les bouffées de chaleur violente avec transpiration, les céphalées congestives, les poussées hypertensives, ou spasmodiques.

Sepia officinalis 15 CH : en cas de bouffée de chaleur du bassin jusqu'au visage avec transpiration et sensation de défaillance, dans ce cas il est recommandé de prendre 5 granules au coucher.

Phosphorus 15 CH : indiqué en cas de bouffée de chaleur congestive à la posologie de 5 granules le soir.

4.2.e) La phytothérapie : contre-indiquée dans la prise en charge des bouffées de chaleur du cancer

Actuellement le patient à l'officine est demandeur de produits naturels tels que les huiles essentielles. Le pharmacien se doit d'informer le patient sur l'utilisation des huiles essentielles telles que la sauge ou encore le houblon. La sauge possède des propriétés antioxydantes. En d'autres termes, ce sont des composés qui réduisent les dommages causés par les radicaux libres dans le corps. La consommation d'extraits de sauge a démontré des effets positifs sur la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. Cependant les mécanismes ne sont pas complètement bien compris mais le contenu en phytoestrogènes de la sauge aiderait à réduire le déséquilibre hormonal. Elle est contre-indiquée dans le traitement du cancer du sein sous hormonothérapie [49].

En ce qui concerne le houblon, il possède une activité anti-œstrogène et calme les bouffées de chaleur. Il peut être utilisé en infusion ou en gélule. Cependant, il est recommandé d'éviter l'utilisation de ce dernier, en cas de cancer ou d'antécédent de cancer hormono-dépendant [49].

4.3) Troubles digestifs : nausées et vomissements

4.3.a) Définition

La nausée se définit comme une envie de vomir. Une nausée précède souvent un vomissement. Survenant isolément, elle peut révéler une maladie organique du tube digestif. Elle peut également se produire dans des circonstances non pathologiques : au début d'une grossesse, en raison des modifications hormonales, ou pendant un voyage en raison des mouvements des liquides de l'oreille

interne. Lorsque la nausée se prolonge sans qu'apparaissent de vomissement ni d'autres signes organiques, il s'agit d'un symptôme d'ordre psychologique qui traduit une sensation de dégoût, de rejet.

Ces troubles digestifs 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 débiter un traitement anticancéreux.

4.3.b) Conseils hygiéno-diététiques

A l'officine le pharmacien peut conseiller :

- Prendre les médicaments d'hormonothérapie avec de la nourriture ou au coucher.
- En cas de vomissement il faut boire beaucoup et souvent des boissons salées et sucrées pour compenser les pertes de liquides. Il faut rappeler au patient de se laver le visage, se brosser les dents.
- Prendre plusieurs petits repas, répartis dans la journée car les repas traditionnels sont plus longs à digérer. Il est possible de manger plutôt des repas froids car ils sont moins odorants que les repas chauds. On évitera les aliments lourds, difficiles à digérer comme les aliments frits, gras ou épicés. Il est important que le patient mange lentement ce qui lui fait plaisir et envie afin de faciliter la digestion [163].

4.3.c) Antiémétiques

La plupart des médicaments utilisés pour traiter les nausées et les vomissements ne sont disponibles que sur une ordonnance c'est le cas du Primperan[®] (métoclopramide), Vogalène[®] (métopimazine), Motilium[®] (domperidone), Emend[®] (aprepitant), les sétrons, ou encore les corticoïdes telles que la prednisone. A noter que l'alizapride, le domperidone; le métoclopramide ou encore le métopimazine sont des antagonistes de la dopamine. L'aprepitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) humaine.

Le Vogalib[®] (métopimazine) est utilisé en cas de nausée et de vomissement. Il est disponible sans ordonnance et peut être utilisé sur conseil pharmaceutique. 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. La durée de traitement ne doit pas dépasser deux jours.

4.3.d) Traitement homéopathique

Pour le traitement des nausées et vomissements le pharmacien peut conseiller la prise de Cocculine[®]. La Cocculine[®] est préparée à partir de plusieurs souches : *Cocculus indicus* 4 CH, *Nuxvomica* 4 CH, *Tabacum* 4 CH et *Petroleum* 4 CH. La posologie est de 2 comprimés 3 fois/j.

D'autres souches homéopathiques peuvent être utilisées dans le traitement des nausées et vomissements :

Colchicum autumnale 9 CH : indiqué pour combattre les nausées provoquées par la moindre odeur désagréable.

Ipeca 9 CH : indiqué en cas de nausée avec pâleur et cernes bleuâtres accompagnés d'hypersalivation avec la langue propre.

4.3.e) La phytothérapie

L'utilisation du gingembre en tisane favorise la digestion car il possède un effet relaxant et tonifie les muscles de l'appareil digestif. Le gingembre possède des propriétés antiémétiques. Le gingembre (*Zingiber officinale*) est originaire d'Asie. Sa racine est utilisée comme un condiment en cuisine et on peut en faire des infusions. Une étude, menée auprès de femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, indique que la prise de gingembre (1,5 g/jour), peut soulager les nausées et vomissements après l'administration de la combinaison de chimiothérapie combinée TAC [164]. La durée d'action de ce dernier est de 6 à 24 heures après la prise.

La recherche bibliographique réalisée sur le gingembre et les molécules de chimiothérapie orale notamment l'hormonothérapie n'a pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives. Néanmoins le gingembre doit être employé avec vigilance car en accélérant la vidange gastrique il peut modifier l'efficacité de certains médicaments pris par voie orale en diminuant leur temps de séjour dans le tube digestif. Par principe de précaution, il est recommandé de prendre cette plante à distance des autres médicaments afin d'écartier tout risque d'interaction.

4.4) Céphalées

4.4.a) Définition

Les céphalées sont définies par toutes les douleurs de la tête quelle qu'en soit la cause. Les maux de tête siègent sur la voûte crânienne, en excluant le cou et la face.

De nombreuses femmes qui suivent une hormonothérapie pour un cancer du sein auront mal à la tête. Cet effet indésirable s'atténuera graduellement au fur et à mesure que le corps s'adaptera au médicament. En cours d'hormonothérapie administrée pour un cancer du sein, tout mal de tête soudain ou intense ou qui ne s'atténue pas même avec la prise d'un médicament devrait être signalé

à l'équipe de soins.

4.4.b) Conseils hygiéno-diététiques

En tant que professionnel de santé le pharmacien peut proposer diverses règles hygiéno-diététiques pour pallier les céphalées dues à l'hormonothérapie. Il peut proposer au patient de se reposer, ou encore d'éviter le bruit et la lumière et de bien s'hydrater. Si cela ne suffit pas il peut proposer un traitement médicamenteux.

4.4.c) Traitements médicamenteux en vente libre

Après les conseils du pharmacien, le patient peut prendre des antalgiques tels que le paracétamol (Doliprane[®], Dafalgan[®]...) pour lutter contre les céphalées. La posologie maximale est d'un comprimé de 1000 mg, 1 à 3 fois par jour en respectant un intervalle de 4 à 6 h entre les prises.

Si le traitement est insuffisant on peut ajouter de l'ibuprofène (Advil[®]) pendant les repas. La posologie maximale usuelle est de 1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire toutes les 6 à 8 heures, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

Il est possible d'utiliser l'acide acétylsalicylique (aspirine). La posologie de l'aspirine est de 500 mg ou 1 g (soit 1 ou 2 comprimés à 500 mg ou 1 comprimé à 1000 mg) par prise à renouveler si nécessaire après un délai minimal de 4 heures, sans dépasser la dose de 3 g d'aspirine par jour.

4.4.d) Traitements médicamenteux sous ordonnance : triptans, ergotamine, dihydroergotamine

L'ergotamine exerce une action tonique sur la musculature lisse vasculaire et présente une affinité particulière pour les récepteurs monoaminergiques (NA et HT) artériels, notamment au niveau du réseau carotidien externe. La caféine augmente l'absorption intestinale de l'ergotamine. La recherche bibliographique entre triptans, ergotamine, dihydroergotamine et hormonothérapie ne met pas en évidence d'interaction cliniquement significative. Par principe de précaution, l'ergotamine, triptans et dihydroergotamine seront pris à distance du traitement hormonal.

4.4.e) La phytothérapie

Pour les patients préférant avoir recours à des méthodes naturelles, le pharmacien peut proposer l'huile essentielle de menthe poivrée à appliquer sur les tempes du patient. L'huile essentielle de menthe poivrée possède des propriétés analgésiques et anesthésiques. Il est recommandé d'appliquer 2 à 4 gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée au niveau des tempes et de la nuque et de procéder à un massage circulaire. La synergie alliant bienfaisance du massage et propriétés de

l'huile essentielle de menthe poivrée devrait rapidement atténuer la douleur et la gêne. En usage local, la menthe poivrée peut être associée à l'hormonothérapie car le passage systémique est limité [49].

4.5) Sécheresse vaginale

4.5.a) Définition

Le vagin est naturellement lubrifié par les sécrétions de sa muqueuse qui sont hormono-dépendantes. Les sécrétions qui lubrifient le vagin en dehors de tout rapport sexuel sont produites par la muqueuse vaginale et par les sécrétions du col de l'utérus au moment de l'ovulation. Elles sont essentiellement composées de mucus, d'eau, de sels minéraux et d'anticorps. Ces sécrétions sont sous le contrôle de différents facteurs hormonaux, génétiques, médicamenteux, ou psychologiques. Une carence en œstrogènes ou encore un traitement hormonal notamment dans le traitement du cancer du sein peuvent entraîner une sécheresse vaginale.

4.5.b) Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils pouvant être donnés par le pharmacien à la patiente ayant une sécheresse vaginale sont de réaliser la toilette avec de l'eau claire. La patiente peut utiliser pour se laver des pains surgras dermatologiques sans savon comme Atoderm[®], Lipikar[®]. La patiente peut utiliser des lubrifiants ou encore des hydratants vaginaux sous forme d'ovules, de crèmes ou encore de gels. Les hydratants vaginaux s'appliquent au fond du vagin et ont une plus grande durée d'action que les lubrifiants.

4.5.c) Traitement homéopathique

Les traitements homéopathiques utiles dans le traitement de la sécheresse vaginale sont Folliculinum (5 CH) et Muqueuse vaginale (4 ou 5 CH). Le Bryonia (5 CH) et l'Alumina (5 CH) sont indiqués quand la sécheresse vaginale est vraiment gênante. Natrum muriaticum (5 CH) quant à lui est utilisé en cas de fissurations vaginales.

4.6) Douleurs musculaires et articulaires

4.6.a) Définition

La douleur est une sensation pénible se manifestant sous différentes formes notamment musculaires et articulaires. Elle est d'intensité et d'extension variable. Sa localisation est le plus souvent symétrique, et elle touche les mains et les poignets, les genoux, le rachis lombaire, les épaules, les hanches [165][166]. La douleur est associée à des lésions tissulaires, réelles ou potentielles, ou décrite comme si ces lésions existaient. La diversité de la douleur et le fait qu'elle soit toujours

subjective expliquent qu'il soit difficile d'en proposer une définition satisfaisante.

Certains médicaments d'hormonothérapie comme les anti-aromatases administrés pour traiter le cancer du sein peuvent causer des douleurs musculaires ou articulaires. Nous allons voir les différentes méthodes permettant de limiter ces douleurs.

4.6.b) Conseils hyiéo-diététiques

Le pharmacien peut prodiguer à la patiente quelques conseils pratiques pour prévenir les douleurs articulaires et musculaires :

- 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.
- Réalisation de mouvements lents et progressifs.
- Prendre une douche chaude et particulièrement sur les zones douloureuses.
- Utiliser une bouillotte la nuit sur les zones douloureuses pour réchauffer ces dernières.
- Orienter la patiente vers un rhumatologue, un kinésithérapeute ou encore proposer à la patiente une prise en charge psycho-sociale.

4.6.c) Traitement médicamenteux en vente libre

Il est possible d'utiliser comme pour le traitement des céphalées des antalgiques comme le paracétamol ou encore des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si les douleurs sont liées à l'ostéoporose, un traitement anti-ostéoporotique est généralement conseillé. Nous le développerons dans le paragraphe ostéoporose.

4.6.d) Traitement homéopathique

Les médicaments homéopathiques sont prescrits dès le début du traitement ou dès l'apparition des symptômes. Par exemple, il pourra être conseillé par le pharmacien une association de souches homéopathiques telles que *Rhus toxicodendron* 9 CH et *Ruta graveolens* 5 CH à la posologie de 5 granules de chaque médicament. Le traitement doit être pris deux fois par jour [165].

Rhus toxicodendron est indiqué dans le traitement des douleurs rhumatismales.

Ruta graveolens est quant à lui utilisé en cas de raideur principalement localisée aux articulations des poignets, des chevilles et de la colonne vertébrale, aggravée en étant couché et améliorée par le mouvement.

Arnica montana fait partie des remèdes les plus efficaces en homéopathie pour soigner les différents

types de douleurs d'origine traumatique. Il permet en outre d'apaiser les douleurs musculaires provoquées par d'intenses exercices physiques ou des chocs psychiques importants. Le pharmacien peut recommander dans ce cas l'utilisation de l'huile de massage à base d'arnica.

4.6.e) La phytothérapie

L'harpagophyton est utilisé pour soulager les personnes souffrant de douleurs articulaires notamment dans le traitement des effets indésirables dû au traitement hormonal dans le cancer du sein. L'OMS reconnaît comme « cliniquement établi » l'usage de l'harpagophytum pour traiter la « douleur associée à des conditions rhumatismales ». L'harpagophytum possède des propriétés anti-inflammatoires. Il est pris sous forme d'extraits secs, sous forme de gélules ou de comprimés [49].

Pour lutter contre les douleurs articulaires il est possible de conseiller en usage externe le romarin ou encore l'ortie. Par voie externe, le romarin est utilisé dans les rhumatismes et la stimulation de la circulation sanguine périphérique. L'ortie est utilisée pour ses vertus apaisantes en particulier sur les articulations douloureuses. On l'utilise en usage externe pour atténuer les rhumatismes. En usage local, les recherches bibliographiques réalisées sur le romarin et l'ortie n'ont pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives avec les molécules utilisées en hormonothérapie [49].

4.7) Asthénie

4.7.a) Définition

L'asthénie, communément appelée fatigue, est un symptôme fréquent. Elle devient anormale lorsqu'elle perdure malgré le sommeil et le repos. Elle peut être réactionnelle ou d'origine psychique. Parfois, elle est liée à un changement du rythme de vie, à la prise de certains médicaments ou à une maladie.

La fatigue rend la personne plus lasse que d'habitude et peut nuire aux activités quotidiennes et au sommeil. Elle se manifeste pour diverses raisons dont l'anémie, des médicaments spécifiques, une perte d'appétit, la dépression ou bien des substances toxiques produites lorsque les cellules cancéreuses se décomposent et meurent. La fatigue peut s'atténuer avec le temps. Il est aussi possible qu'elle se prolonge bien après que l'hormonothérapie soit terminée.

4.7.b) Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut proposer au patient de se reposer. Se reposer trop longtemps peut toutefois avoir l'effet inverse : plus le repos est long, plus la fatigue se fait sentir. Dans ce cas, un léger

exercice physique, par exemple une courte promenade, diminue la fatigue. Il est préférable de réaliser plusieurs courtes périodes de repos qu'une longue sieste. Un bon repos nocturne permet de se lever parfaitement reposé le matin. Il est possible de répertorier les activités de la journée : les activités à pratiquer absolument dans la journée et les autres. Il est possible de tenir à jour un journal. Ce dernier permet d'évaluer la quantité d'énergie que cela a coûté. Pour économiser de l'énergie, il est possible de déléguer les tâches et les responsabilités.

4.7.c) Compléments alimentaires

Pour le traitement symptomatique de l'asthénie et lorsque les conseils hygiéno-diététiques ne suffisent pas on peut proposer des suppléments vitaminiques tels que Bion 3[®], ou encore de la vitamine D. Acérola[®] est lui connu pour sa très forte teneur en vitamine C. Cela fait de lui un complément idéal lors d'asthénie.

4.7.d) Traitement homéopathique

La cause de l'asthénie peut être l'anxiété du patient cancéreux. Dans ce cas pour traiter l'anxiété, il est possible de prendre Gelsemium 9 CH associé à Ignatia amara 15 CH. China rubra 9 CH, est utilisé notamment quand l'asthénie survient après une diarrhée abondante.

4.7.e) La phytothérapie : contre-indiquée

Le ginseng est un tonique général utilisé pour soulager la fatigue passagère, utilisé également en cas de fatigue intellectuelle ou physique (asthénie) ou encore lors de convalescence. Sa racine s'utilise en poudre après séchage, ou en décoction lorsqu'elle est entière. Les études cliniques mesurant l'effet du ginseng sur la fatigue sont nombreuses, mais souffrent de lacunes méthodologiques. Néanmoins, ses propriétés tonifiantes semblent établies. Des phytoestrogènes sont présent dans la racine. Le ginseng est donc déconseillé chez les patientes présentant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein et chez les patients ayant un cancer du sein [49].

4.8) Ostéoporose

4.8.a) Définition

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la densité osseuse et des altérations de la micro-architecture des os. Ces altérations rendent l'os plus fragile et augmentent le risque de fracture. L'ostéoporose évolue avec le vieillissement et touche fréquemment les femmes après la ménopause, mais aussi les hommes après 65 ans.

L'ostéoporose est un effet à long terme qui risque de se produire avec certains médicaments

d'hormonothérapie administrés pour traiter le cancer du sein, comme les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de la LH-RH. Il est possible que le médecin prescrive une ostéodensitométrie avant de commencer certaines hormonothérapies afin d'avoir une valeur de référence à laquelle il pourra comparer les examens de suivi. L'ostéodensitométrie est l'examen recommandé pour évaluer la teneur minérale des os et vérifier la présence ou non d'ostéoporose.

4.8.b) Conseils hygiéno-diététiques

Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse. Le pharmacien peut conseiller à la patiente d'avoir une bonne posture, de soutenir le cou, de manipuler correctement les charges lourdes ou encore de faire attention au risque de chute.

4.8.c) Traitement médicamenteux

Les bisphosphonates sont le traitement médicamenteux de référence. Les bisphosphonates sont des médicaments qui renforcent les os et interrompent le processus naturel de dégradation osseuse. Avant la mise en place du traitement il est préférable d'effectuer un bilan bucco-dentaire suivi des soins nécessaires. Il existe un risque d'ostéonécrose mandibulaire. Le médicament doit se prendre à jeun, 30 min avant le repas debout ou assis avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée. Les bisphosphonates utilisés dans le traitement de l'ostéoporose sont l'acide alendronique, l'acide zolédronique, et l'acide risédronique.

La calcitonine (Miacalcin[®]), est une hormone produite par la glande thyroïde qui ralentit la perte osseuse. Elle procure aussi un effet analgésique. Elle s'utilise par voie nasale ou sous forme d'injection.

Le dénosumab (Prolia[®]) est un anticorps monoclonal qui inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Cet effet est obtenu en inhibant spécifiquement le médiateur de la résorption osseuse : le RANK ligand. Disponible depuis octobre 2013, le dénosumab est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales, non-vertébrales et de hanche chez les patients à risque élevé de fracture. Ce médicament s'administre en une injection sous-cutanée tous les 6 mois mais ne doit être utilisé qu'en 2^{ème} intention, c'est à dire, chez des patientes ayant été traitées préalablement avec des bisphosphonates [167].

Le ranélate de strontium (Protelos[®]) se caractérise par un mode d'action original qui lui permet de jouer sur deux fronts : augmenter la formation osseuse et limiter la résorption.

Enfin, le téraparatide est une molécule correspondant à un fragment de la parathormone qui régule le

taux de calcium dans le sang. Son administration intermittente sous forme d'injections sous-cutanées quotidiennes stimule la formation osseuse. Cette nouvelle approche thérapeutique a démontré son efficacité dans la prévention des fractures vertébrales après 18 mois de traitement. Son mode d'administration et son coût très élevé limitent l'utilisation de Forsteo® à des femmes en échec d'autres traitements ou à des formes particulières d'ostéoporose auxquelles les propriétés du tériparatide seront bien adaptées et sur une période maximum de 18 mois. Il n'est remboursé par l'assurance maladie que dans l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

4.9) Risque thromboembolique

4.9.a) Définition

La maladie thromboembolique est causée par la formation d'un caillot, ou thrombus, dans la circulation sanguine. Ses deux formes principales sont la Thrombose Veineuse Profonde (TVP) ou phlébite et sa complication majeure, l'Embolie Pulmonaire (EP). Plus de 70% des EP surviennent dans les suites d'une TVP, les caillots sanguins obstruant les veines des membres inférieurs migrant vers la circulation pulmonaire.

4.9.b) Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien pourra conseiller de la contention veineuse aux patientes sous hormonothérapie, les aider à arrêter le tabac et les inciter à consulter si elles constatent toute douleur inhabituelle, un œdème ou tout signe de chaleur au niveau des membres, qui sont des signes évocateurs d'une éventuelle thrombose.

4.9.c) Traitement homéopathique

Les douleurs intensifiées par la chaleur et les jambes lourdes sont traitées par Hamamelis composé. Les douleurs peuvent être traités par Arnica montana 9 CH.

5) Les moyens à la disposition du pharmacien d'officine

5.1) Dossier pharmaceutique

Le dossier pharmaceutique (DP) recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par

le médecin ou dispensé par le pharmacien (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques). Les données sont anonymisées. Grâce au DP, le pharmacien peut vérifier que certains médicaments ne font pas double emploi ou qu'il n'y a pas de risque d'interactions dangereuses. Il aide le pharmacien à agir efficacement contre l'iatrogenèse médicamenteuse. Le DP a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. Sa mise en œuvre a été confiée au Centre national de l'Ordre des pharmaciens.

Le DP renforce le rôle majeur de coordination entre pharmaciens, pour assurer un meilleur suivi des traitements. Dans le traitement du cancer du sein notamment l'hormonothérapie, grâce au DP, le pharmacien peut suivre l'observance des patientes à leurs traitements (information sur la fréquence du renouvellement par exemple). Le DP permet également une meilleure gestion des effets indésirables potentiels de l'hormonothérapie et des traitements concomitants pris par la patiente. En effet, le pharmacien peut détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses entre le traitement hormonal du cancer du sein et le traitement habituel de la patiente. Dans ce cas, il informe sa patiente et peut orienter cette dernière vers son médecin afin de modifier son traitement, ou donner des conseils appropriés.

5.2) Accompagnement de la patiente sous hormonothérapie à l'officine

Les chimiothérapies orales comme l'hormonothérapie ou encore les thérapies ciblées facilitent l'administration du traitement. Pour autant, le développement de la chimiothérapie orale a des impacts pour les malades et l'ensemble des acteurs de la prise en charge comme le pharmacien d'officine :

- le patient lui même, qui prend seul la responsabilité de la prise du traitement au domicile et qui peut être confronté à des difficultés ayant des conséquences sur son adhésion au traitement telles un sentiment de solitude face à la prise en charge du cancer et à la survenue d'effets indésirables.
- Les professionnels de santé de premier recours comme le pharmacien d'officine qui prennent en charge ces patients de ville, tout en manquant parfois d'une information spécifique, dans la mesure où les prescriptions sont réalisées par des oncologues hospitaliers.

Les effets indésirables associés aux anticancéreux per os sont fréquents et apparaissent chez les patients ambulatoires, ce sont les professionnels de santé de premier recours qui peuvent être

amenés à les gérer. L'ensemble de ces situations nouvelles appelle la mise en place d'actions en termes d'organisation et de communication, afin que qualité et sécurité de la prise en charge ambulatoire soient assurées.

Les difficultés et les enjeux du développement de la chimiothérapie orale ont été identifiés par l'ensemble des acteurs de la prise en charge du cancer et des actions structurantes sont prévues dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019.

Une approche impliquant plus largement les malades eux-mêmes et les professionnels de santé de premier recours se dessine autour du parcours de santé du patient et des impératifs de sécurité et de qualité des soins.

Elle s'appuie sur des actions mises en place, au niveau national et dans les régions, sous l'impulsion de décideurs et agences d'expertises (ministère en charge de la santé, ARS, INCa) avec l'ensemble des acteurs et des parties prenantes, notamment établissements de santé, professionnels de santé, réseaux, associations de malades, et suivant plusieurs axes autour du bon usage des médicaments, de l'information du patient, de la formation des professionnels de santé, de la bonne communication des informations. Il s'agit de :

- veiller à la qualité et à la sécurité des prises en charge notamment par l'élaboration de recommandations pour le suivi et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale (élaboration en cours, par l'INCa, de référentiels nationaux de prise en charge des cancers et de recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale), des référentiels nationaux pour la prise en charge des cancers optimale et harmonisée au niveau du territoire et d'outils d'informations pour les pharmaciens d'officine
- renforcer la coordination entre professionnels de santé en ville et à l'hôpital par le déploiement d'outils de communication entre professionnels de santé, en particulier le DCC (Dossier Communicant de Cancérologie) et des expérimentations de plateformes d'échanges (telles que des permanences téléphoniques hospitalières destinées aux médecins traitants ou aux pharmaciens)
- permettre à chacun d'être acteur de sa prise en charge, grâce au développement de programmes d'ETP passant dans un premier temps par la formation des professionnels de santé (Appel à projets lancé par l'INCa en 2014 pour le soutien d'actions de formation des professionnels de santé à l'éducation thérapeutique des patients traités par chimiothérapie orale) et des outils d'information des patients (Guides et plateforme Cancer Info, déclinaison

des recommandations de bonne pratique et de gestion des effets indésirables, notamment).

Le Plan Cancer préconise le développement de programmes d'ETP auxquels seraient associés l'ensemble des pharmaciens, en leur qualité de professionnels de santé de premier recours. Cette mesure passe en officine par la mise en œuvre d'un vaste programme national de réduction du tabagisme pour prévenir en amont le risque de cancer et par la participation aux campagnes de dépistage.

De plus la Convention Nationale des pharmaciens titulaires d'officine publiée au journal officiel du 6 mai 2012 a pour ambition de revaloriser le rôle du pharmacien en santé publique et créer des modes de rémunération diversifiés. La convention définit la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien comme étant « de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ». En juillet 2017, la signature de l'avenant n°11 entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (Uncam) et l'Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine (USPO) permet de concrétiser dès les prochaines années l'accompagnement pharmaceutique pour les patients sous chimiothérapie orale. Dans ce contexte, les patientes atteintes d'un cancer du sein et sous traitement hormonal pourront bénéficier de cet accompagnement [168].

5.3) Éducation thérapeutique

5.3.a) Définition

L'augmentation de la durée de vie des patientes atteintes de cancer du sein contribue progressivement à donner à cette pathologie les caractéristiques d'une maladie chronique. Une maladie chronique est une maladie de longue durée, évolutive, souvent associée à une invalidité et à la menace de complications graves [169].

Selon l'OMS, « L'ETP 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. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie [170]. »

L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa

qualité de vie et celle de ses proches. Les finalités spécifiques de l'ETP sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences dites de sécurité visant à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse, en tenant compte des besoins spécifiques de chaque patient.
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation. Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

Tout programme d'ETP personnalisé doit prendre en compte ces deux dimensions tant dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition d'une ETP, que dans la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps, le choix des contenus, des méthodes pédagogiques et d'évaluation des effets [171].

5.3.b) Réglementation : loi HPST

La loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » (HPST) a permis de donner un cadre législatif à l'ETP. Elle a été inscrite dans le code de la santé publique (Art.L.1161-1 à L.1161-6) suite à la publication de la loi HPST du 21 juillet 2009. Elle est ainsi officiellement reconnue comme s'inscrivant dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. La loi HPST précise que pour être mis en œuvre, les programmes d'ETP doivent être d'une part conforme à un cahier des charges national et d'autre part autorisés par les ARS. Ils sont proposés au malade par le médecin prescripteur et donnent lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé.

L'article 84 de la loi HPST a précisé le cadre légal de l'ETP. Les décrets d'application publiés en août 2010 définissent le contenu des programmes et imposent une formation obligatoire de quarante heures pour les professionnels de santé souhaitant y participer.

Les pharmaciens ont toute leur place dans les programmes d'ETP, notamment pour présenter la stratégie médicamenteuse, informer sur les effets indésirables, expliquer le mode de prise des médicaments ou d'utilisation des dispositifs médicaux et mettre en place un suivi de l'observance. Dans les faits, le pharmacien qui souhaite participer à ces programmes sera généralement amené à le faire en dehors de son officine.

La loi HPST a considérablement revu et étendu les missions du pharmacien. En complément de son rôle dans la dispensation et la préparation de médicaments, l'article L.5125-1-1 A du code de la santé publique introduit par cette loi a défini clairement 8 missions pour le pharmacien d'officine : 4

missions obligatoires et 4 missions facultatives qui permettent une évolution significative de l'exercice pharmaceutique.

Dans ces dernières, les pharmaciens exerçant en officine peuvent notamment, à leur initiative :

- participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients,
- assurer la fonction de pharmacien référent dans certains établissements dépourvus de Pharmacie à Usage Intérieur (PUI),
- participer à la coopération entre professionnels de santé et être désignés comme correspondant au sein de l'équipe de soins par le patient,
- proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

5.3.c) Principe

L'éducation thérapeutique comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial.

Elle a pour but d'aider les patients (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie.

Une planification en 4 étapes propose un cadre logique et cohérent pour l'action des professionnels de santé, une coordination des interventions et des professionnels de santé ainsi qu'une transmission des informations.

1. Un diagnostic éducatif ou bilan éducatif partagé :

- connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP,
- appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes, son projet,
- appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

2. Un programme personnalisé d'éducation thérapeutique avec des priorités d'apprentissage :

- formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique,
- négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel,
- les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise œuvre et le suivi du patient.

3. La planification et la mise en œuvre de séances d'éducation thérapeutique individuelles et collectives ou en alternance :
 - sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage,
 - réaliser les séances.

4. Une évaluation des compétences acquises et du déroulement du programme encore appelé évaluation de fin de programme :
 - faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive,
 - proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique [172].

Ces programmes sont proposés par des professionnels de santé de différentes disciplines, formés à l'éducation thérapeutique.

5.3.d) L'éducation thérapeutique en pratique

Pour les patientes atteintes de cancer du sein l'éducation thérapeutique peut notamment aider à :

- comprendre les mécanismes de la maladie et le rôle des médicaments
- maîtriser les bons gestes techniques pour utiliser les médicaments ou surveiller la maladie
- reconnaître les signes d'alerte (symptômes, effets indésirables d'un médicament, résultats d'une auto-mesure situés en dehors des valeurs fixées par le médecin) et savoir quoi faire s'ils surviennent

Plus particulièrement dans le cas du cancer du sein, l'éducation thérapeutique contribue à intégrer les précautions à prendre après un curage axillaire du côté traité ou en présence d'un lymphœdème : éviter le port de charges lourdes, éviter les prises de sang, la prise de tension et les injections sur le bras ayant eu le curage, éviter les mouvements répétitifs sur une longue durée, mettre de gants pour jardiner, en cas de blessure, piqûre, coupure ou brûlure sur ce bras, désinfecter immédiatement [173].

Autre exemple lors de la chirurgie : une meilleure prise en charge de la douleur et d'éventuelles séquelles physiques : la gestion de la douleur par la patiente est nettement améliorée par la prise en charge psychoéducationnelle [174][175] car nous savons que la douleur relève d'un modèle

pluridimensionnel, avec des dimensions sensorielles, émotionnelles, cognitives et comportementales, ce qui nécessite une approche somatique bien sûr mais également psychologique, sociale et familiale de la patiente et de son entourage, et implique donc leur participation active [176].

L'éducation thérapeutique du patient peut être dispensée par des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients ayant une maladie chronique, dont les pharmaciens.

En fonction des besoins préalablement identifiés, le pharmacien d'officine peut proposer de bénéficier d'une éducation ou d'un accompagnement thérapeutique. Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité qui a un rôle important à jouer dans ces domaines.

Il peut notamment :

- aider à la compréhension de la maladie et des traitements,
- informer et sensibiliser sur le bon usage des médicaments,
- apprendre à utiliser les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière,
- aider dans l'apprentissage de l'autosurveillance de la maladie et des traitements,
- soutenir et accompagner tout au long de la prise en charge.

En fonction de la situation le pharmacien peut également orienter vers une structure locale d'éducation du patient.

5.3.e) L'hormonothérapie et ETP

Exemples de protocoles généraux

- Au niveau régional

En 2015, un programme d'ETP au niveau régional (occitanie) intitulé « Cancer et traitement oral : Je gère ! » a été mis en place. Les objectifs du programme sont de :

- Permettre au patient de participer à ses choix thérapeutiques.
- Rendre accessible aux patients les connaissances et les compétences lui permettant de prendre en charge efficacement la gestion quotidienne de son traitement anticancéreux oral.
- L'aider à se préparer à affronter des situations relationnelles difficiles en rapport avec la maladie et le traitement dans sa vie professionnelle ou privée.
- Motiver le patient en l'aidant à s'investir dans certains projets de vie lui tenant à cœur.

Les patients participants à ce programme sont des adultes atteints d'un cancer du sein, d'un cancer

urologique ou d'un cancer hématologique, traités par des anticancéreux oraux.

Avant les modules, un entretien de diagnostic éducatif est réalisé à titre personnel avec un professionnel formé à l'ETP.

Ce programme se compose de 4 modules :

Module 1 : Comprendre le cancer et le traitement oral

Ce module permet au patient de faire le lien entre sa maladie et son traitement, d'exprimer ses représentations sur le traitement et la maladie et de connaître son traitement.

Module 2 : Apprendre sur le cancer et le traitement oral

Ce module permet au patient de comprendre son ordonnance, de connaître l'impact du traitement sur son domicile et ses habitudes de vie et d'adopter les bons réflexes.

Module 3 : Agir sur le cancer et le traitement oral

Ce module permet de connaître les effets secondaires de son traitement, de comprendre et d'adopter des habitudes de vie adéquates et de développer son esprit critique.

Module 4 : Apprendre à vivre avec son cancer et son traitement oral

Ce dernier module permet au patient de prendre des décisions par rapport à sa maladie, son traitement et ses effets secondaires et de comprendre l'impact de son traitement sur sa santé et sa vie.

Après la réalisation de ces différents modules, un entretien personnel de fin de programme est réalisé. Le patient utilisera un carnet de bord tout au long du programme et de lors des sessions individuelles pour préciser ses objectifs personnels et préciser ses projets, ses changements [177].

- Au niveau national

En 2013, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Timone à Marseille, un programme d'ETP nommé « Bien gérer sa thérapie orale au quotidien » a été mis en place. Quatre autres hôpitaux en France participent à ce programme (les CHU de Reims, Tours, Poitiers et l'hôpital Saint Joseph à Marseille). Les objectifs de ce programme sont :

- comprendre et expliquer les objectifs de la thérapie orale notamment de l'hormonothérapie,
- maîtriser l'usage du médicament,

- connaître et adapter les apports nutritionnels,
- intégrer dans la vie de tous les jours une activité physique,
- exprimer ses difficultés
- co-construire un espace de parole dans lequel le patient peut verbaliser là où il en est dans son rapport subjectif à la maladie.

En début de parcours, un entretien pharmaceutique est réalisé à la demande de l'oncologue. Il permet de recueillir l'ensemble des co-morbidités et du traitement, une analyse pharmaceutique et d'apporter des conseils au patient. A l'issue de cet entretien un courrier de synthèse est envoyé à l'oncologue, au médecin traitant et au pharmacien d'officine.

Le programme est composé de 3 ateliers collectifs en début et en fin de programme et de 3 séances individuelles.

Concernant les ateliers collectifs, l'atelier 1 évoque le volet médical et pharmaceutique. Il est divisé en deux thèmes :

- Thème 1 : présentation du traitement, lien avec la maladie
- Thème 2 : présentation des effets secondaires de la thérapie orale et solutions

L'atelier 2 évoque le volet nutrition et activité physique. Il est lui aussi divisé en deux thèmes :

- Thème 1: Connaître et adapter les apports nutritionnels
- Thème 2 : Intégrer dans la vie de tous les jours une activité physique, exprimer ses difficultés.

L'atelier 3 permet la gestion des conséquences physiques et psychologiques de la maladie et des traitements.

Concernant les séances individuelles, il peut s'agir d'entretiens avec IDE, pharmacien, et/ou diététicienne et/ou psychologue.

Ce programme est réalisé en ambulatoire, et répond à un besoin particulier dans le cadre d'une affection de longue durée, le cancer [178].

Exemple de protocole spécifique

En 2015, un programme d'ETP a été mis en place dans le Tarn, pour les patientes sous hormonothérapie adjuvante après un cancer du sein.

L'objectif général de l'action est de diminuer le risque de rechute, le risque de récurrence du cancer du sein et améliorer la qualité de vie. Les objectifs opérationnels sont :

- de favoriser l'adhésion thérapeutique à l'hormonothérapie,
- d'intégrer dans son quotidien la pratique d'une activité adaptée,
- de s'approprier les règles d'un équilibre alimentaire

Les patientes sont incluses dans un cycle d'ETP grâce à l'orientation préalable de l'oncologue, du radiothérapeute, des chirurgiens en gynécologie, des gynécologues, des médecins ou encore des pharmaciens.

Dans ce programme 3 ateliers sont proposés :

Atelier 1 : Adhésion thérapeutique

C'est un atelier collectif qui est mené par la psychologue et l'oncologue. Le but de cet atelier est de comprendre son traitement, d'exprimer son ressenti et son vécu personnel ainsi que de mettre en place des stratégies d'ajustement face aux effets secondaires.

Atelier 2 : Équilibre alimentaire

La séance collective est menée par la diététicienne. L'objectif de cet atelier est de concevoir un repas quotidien, alliant plaisir et équilibre alimentaire, d'associer son entourage aux modifications de l'environnement de vie rendues nécessaires par la maladie en vue d'améliorer sa qualité de vie, de discerner les idées fausses des vraies sur l'alimentation anti-cancer, et de savoir se procurer les informations fiables.

Atelier 3 : Activité physique adaptée

La séance est collective et menée par un professeur d'activité physique adaptée. L'objectif est de comprendre comment l'activité physique améliore la qualité de vie et la sensation de bien être physique et psychologique, d'exprimer ses préférences et ses objectifs afin de se sentir à l'aise dans la pratique dans son quotidien et de définir et mettre en place de l'activité physique adaptée dans la vie quotidienne.

Après la réalisation de ces ateliers une évaluation de fin de programme est réalisée de façon individuelle par une psychologue [179].

5.3.f) Rémunération de l'éducation thérapeutique

Le pharmacien peut participer à un programme d'ETP chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traité sous hormonothérapie. L'avenant n°11 de la Convention Nationale des pharmaciens met en place les nouveaux moyens de rémunération du pharmacien. La participation du pharmacien à une équipe de soins primaires ou à une communauté professionnelle territoriale de santé sera valorisée à hauteur de 280 euros en 2018 et 420 euros en 2019 [168].

5.4) Le pharmacien correspondant et bilan de médication

La loi HPST et le décret d'application relatif au pharmacien correspondant permettent au patient de désigner un pharmacien d'officine correspondant, titulaire ou adjoint ou pharmacien gérant d'une pharmacie d'officine avec l'accord de ce pharmacien. Le pharmacien désigné comme correspondant peut, dans le cadre d'un protocole de coopération, renouveler les traitements en adaptant éventuellement les posologies et en réalisant le cas échéant des bilans de médication qui comprennent notamment l'évaluation de l'observance et de la tolérance du traitement ainsi que tous les éléments prévus avec le médecin pour le suivi du protocole et le recensement des effets indésirables et interactions médicamenteuses. Ces bilans sont transmis au médecin prescripteur.

D'après l'article L4011-2 du CSP « Les professionnels de santé peuvent soumettre à l'agence régionale de santé des protocoles de coopérations. Ces derniers précisent l'objet et la nature de la coopération, notamment les disciplines ou les pathologies, le lieu et le champ d'intervention des professionnels de santé concernés. (...) Après avoir vérifié que les protocoles répondent à un besoin de santé constaté au niveau régional, le directeur de l'agence régionale de santé en autorise la mise en œuvre par arrêté puis après avis conforme de la HAS et après avis du collège des financeurs prévu à l'article L.4011-2-1. Cet arrêté précise la durée du protocole. » Ce protocole définit le contenu d'un bilan (questions aux patients, mesures...) préalable à un renouvellement de prescription sans changement, à réaliser par le pharmacien [180].

Lors du renouvellement de la prescription après bilan pharmaceutique, dès lors que ce protocole est établi, le médecin peut, s'il le souhaite et dans les cas prévus, prescrire sous la forme de X mois renouvelables Y fois après bilan pharmaceutique, dans la limite de douze mois.

Sur la base de cette prescription, le pharmacien, en fonction des résultats du bilan, soit renouvelle et délivre la prescription initiale, soit oriente le patient vers le médecin. En cas de renouvellement, le pharmacien transmet au médecin traitant un compte-rendu du bilan.

Ce bilan préalable au renouvellement est rémunéré par un honoraire spécifique dont le montant est calibré en fonction d'une estimation du temps nécessaire.

Le bilan ne peut être réalisé que par les pharmaciens justifiant d'une formation ad hoc et qui disposent d'un local de confidentialité. Les formations proposées sont des formations continues ou encore des diplômes universitaires.

Dans l'avenant n°11 à la Convention pharmaceutique, une des nouvelles missions du pharmacien est la réalisation de bilans de médication pour les patients âgés de 65 ans et plus en ALD et de 75 ans polymédiqués pendant au moins six mois (5 principes actifs). La rémunération est de 60 euros pour l'entretien initial, 30 euros pour un entretien en année N+1 avec un nouveau traitement, et de 20 euros pour un entretien en année N+1 sans nouveau traitement pour le suivi de l'observance.

Le cancer du sein étant reconnu comme une ALD, pour les patients de plus de 65 ans, polymédiqués, sous hormonothérapie dans le cadre du traitement du cancer du sein, le pharmacien correspondant peut effectuer un bilan de médication. Le but de ce bilan de médication est de réduire le risque de iatrogénie, d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement hormonal, d'optimiser l'impact des prescriptions médicamenteuses, et de réduire le gaspillage de médicaments. Dans ce contexte le pharmacien questionne la patiente, à l'aide d'une fiche d'entretien, afin d'obtenir des informations sur l'observance à son traitement, la perception du traitement hormonal, les modalités de prise et les effets indésirables ressentis par cette dernière. Le pharmacien recueille aussi tous les médicaments pouvant être pris par celle-ci. A la fin de l'entretien, le pharmacien apporte des conseils à la patiente pour mieux gérer son traitement. Le pharmacien peut modifier son traitement si nécessaire après accord du médecin

6) Plan Cancer

6.1) Généralités

Depuis 2003, la lutte contre le cancer en France est structurée autour de plans nationaux visant à mobiliser tous les acteurs autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches. Le Plan Cancer 2003-2007 a dressé une première stratégie globale de lutte contre le cancer. Le deuxième plan 2009-2013 a introduit la notion de prise en charge personnalisée.

Le Plan Cancer 2014-2019 a pour ambitions de donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades. Il comprend 17 objectifs regroupés autour de 4 grandes priorités de santé :

- Guérir plus de personnes malades.
- Préserver la continuité et la qualité de vie.
- Investir dans la prévention et la recherche.

- Optimiser le pilotage et les organisations [181].

6.2) Organisation des soins en cancérologie [182]

6.2.a) Dispositif d'annonce

Instauré en 2005, le dispositif d'annonce s'est structuré progressivement de manière à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien lors de l'annonce de son cancer. C'est un acquis essentiel des deux Plans Cancer précédents, le dispositif d'annonce est intégré à l'organisation des établissements de santé autorisés pour le traitement du cancer et doit être proposé à tous les patients.

Le dispositif d'annonce prévoit des temps de discussions et d'explications sur la maladie et les traitements afin d'apporter au patient une information adaptée, progressive et respectueuse :

- un temps médical : le médecin généraliste contribue souvent à annoncer un diagnostic de cancer, soit en faisant la « pré-annonce » pour préparer le patient à un diagnostic, soit en deuxième intention après l'annonce du diagnostic initial par le médecin spécialiste. Il est proposé au patient un traitement.
- Un temps d'accompagnement soignant permettant au malade ainsi qu'à ses proches de compléter les informations médicales reçues, de l'informer sur ses droits et sur les associations pouvant lui venir en aide.
- Un temps de soutien proposant un accompagnement social et l'accès à différents soins dits de support (psychologue, kinésithérapeute)
- un temps d'articulation avec la médecine de ville et la pharmacie d'officine pour optimiser la bonne coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant.

6.2.b) Réunions de concertation pluridisciplinaire

L'objectif des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), organisées par spécialités médicales, est de rassembler un nombre minimum de 3 médecins de spécialités différentes jugées nécessaires pour prendre la décision médicale, qui vont discuter et proposer pour chaque patient une stratégie de traitement. Ces propositions de traitement s'appuient chaque fois qu'ils existent sur des référentiels et des recommandations de bonne pratique destinés à aider les professionnels de santé à proposer des examens ou des traitements adaptés à un patient dans une situation donnée.

La discussion en RCP n'est pas obligatoire (hormis en oncopédiatrie) si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence : le dossier est alors uniquement enregistré en RCP. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier

médical informatisé.

Les pharmaciens peuvent participer aux RCP et garantir :

- une vérification de la conformité des prescriptions (indication AMM, pertinente et hors AMM). Dans le cas d'une indication hors AMM, une discussion est ouverte et la décision finale sera écrite dans le dossier médical.
- un contrôle et une adéquation entre les décisions prises en RCP et les prescriptions,
- une information des nouvelles AMM et des toxicités des médicaments.

De plus cette contribution permet au pharmacien de comprendre la démarche médicale et ainsi de participer à la décision pluridisciplinaire de la prise en charge du patient.

6.2.c) Structure de soins en cancérologie

Un dispositif d'autorisation de traitement du cancer structure l'offre de soins depuis 2009 afin de garantir à tous les usagers, quelle que soit leur localisation géographique, des soins de qualité en pleine sécurité, et un accès à l'innovation. Ces autorisations sont délivrées aux établissements de santé et aux centres de radiothérapie libéraux par les ARS (Agences Régionales de Santé) pour une durée de 5 ans.

Au niveau régional, la structuration de l'offre de soins s'appuie sur un maillage de Réseaux Régionaux de Cancérologie (RRC), dont l'une des premières missions est de développer du lien entre les acteurs de santé en décloisonnant et en favorisant l'amélioration des pratiques de soins. L'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens est membre du RRC. Au sein de ce réseau l'objectif de l'URPS Pharmaciens est de renforcer le rôle de professionnel de santé qu'est le pharmacien d'officine.

- *Réseaux régionaux de cancérologie*

Proposition d'évolution des missions et de l'organisation :

L'enjeu est de faire évoluer ces organisations, en réponse à l'objectif 16 (« Optimiser les organisations pour une plus grande efficacité ») du Plan Cancer 2014-2019 qui vise à optimiser l'ensemble des structures de cancérologie, et afin de :

- faciliter l'orientation la plus adéquate des patients et éviter les pertes de chance,
- promouvoir la qualité et la sécurité des soins et accompagner le développement rapide des innovations thérapeutiques et technologiques,
- renforcer la coordination des acteurs de santé sur l'ensemble des champs de la cancérologie.

Maillage des RRC

Les 25 RRC fédèrent dans chaque région l'ensemble des établissements et des professionnels de santé prenant en charge des patients atteints de cancer. Ils s'appuient notamment sur 260 Centres de Coordination en Cancérologie (3C), cellules opérationnelles chargées de veiller à la qualité des soins et de l'accompagnement des patients au niveau des établissements de santé.

L'INCa s'est appuyé sur les bilans d'activité et les données d'évaluation et sur une large consultation des acteurs (RRC, 3C, professionnels) et des parties prenantes via notamment son comité des usagers et des professionnels. Les travaux ont été conduits en lien avec la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et en concertation avec les ARS.

Ces structures mises en place lors du 1^{er} Plan Cancer ont fortement contribué au développement de la coordination des acteurs de santé et à l'amélioration de la qualité des prises en charge. Leurs missions sont à clarifier pour répondre aux besoins des patients et des professionnels et pour définir une organisation plus lisible et efficiente, tenant compte du nouveau périmètre géographique des régions.

Évolutions des RRC : Renforcer la coordination régionale au service des usagers et en appui des professionnels et établissements de santé

Les propositions visent à renforcer et clarifier le rôle des RRC en leur confiant notamment les missions de :

- rendre lisible, pour les patients comme pour les professionnels dans chaque région, l'ensemble de l'offre de soins pour les traitements des cancers ainsi que les soins de support sur tous les champs de cancérologie,
- participer à l'élaboration des référentiels nationaux des bonnes pratiques cliniques via notamment le dispositif de labellisation piloté par l'INCa dans une logique d'harmonisation des pratiques professionnelles sur l'ensemble du territoire et selon les règles de qualité et d'indépendance de l'expertise sanitaire,
- coordonner l'organisation des RCP et l'évaluation de la qualité des soins en cancérologie.

Clarifier l'organisation régionale et territoriale

L'évolution proposée vise à conforter l'appui apporté par ces structures aux ARS pour le pilotage régional de la lutte contre le cancer. Elle implique de :

- labelliser dans les 17 nouvelles régions un réseau national de cancérologie, à partir des RRC actuellement reconnus par l'INCa, chaque réseau régional pouvant comporter des antennes

territoriales,

- redistribuer les missions actuelles confiées aux 3C entre le RRC et les établissements de santé.

L'objectif est de donner plus de lisibilité et de cohérence aux organisations actuelles, en clarifiant les liens entre les différents acteurs, tout en conservant les acquis en termes de sécurité et de qualité des prises en charge.

Ces propositions sont soumises au ministère chargé de la santé à qui il appartient d'arrêter le nouveau référentiel des missions des RRC qui déterminera le schéma-cible d'organisation régionale et territoriale, ainsi que le calendrier de la conduite du changement.

Les ARS conduiront les évolutions selon le schéma retenu, en fonction de l'existant et des spécificités de leurs territoires, avec l'appui de la DGOS et de l'INCa.

6.3) Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer

6.3.a) Programme personnalisé de soins

Destiné à être remis à tous les malades dès le début de leur prise en charge, en relais immédiat du dispositif d'annonce, le programme personnalisé de soins (PPS) permet de formaliser la proposition de prise en charge thérapeutique. Il deviendra ainsi le support essentiel de la personnalisation du parcours de soins, portée par le Plan Cancer 2009-2013. Il doit permettre de repérer précocement les difficultés et de mettre en œuvre l'accompagnement social du malade. Le PPS constitue une des conditions transversales de qualité, rendues obligatoires dans le cadre du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour la pratique de la cancérologie. Un contenu minimum indispensable du PPS a ainsi été défini :

- Nom, prénom de la patiente,
- Nom de jeune fille,
- Date et lieu de naissance,
- N° d'identification,
- Code postal de résidence,
- Coordonnées de la personne de confiance, et présence lors de la remise du programme de soins,
- Date de la consultation d'annonce,
- Date de remise du programme, et coordonnées du médecin l'ayant remis au patient,
- Coordonnées de l'établissement de santé et nom du 3C de rattachement.

Dans la logique de fluidification et de continuité des prises en charge, l'équipe hospitalière ayant initié le traitement doit s'assurer que le suivi du patient se poursuivra, sans rupture, à l'issue de la phase aiguë du traitement. Il s'agit de « passer le relais » aux professionnels de premier recours et notamment au médecin traitant, à l'occasion de la consultation qui se tient à la fin des traitements actifs, et de formaliser cette étape par la remise d'un programme personnalisé de suivi et de surveillance pour la période de l'après-cancer.

6.3.b) Le programme personnalisé de l'après-cancer

Instruments du dialogue entre soignants et soignés, les Programmes Personnalisés de l'Après-Cancer (PPAC) ont été initiés lors des deux Plans Cancer précédents. Ils demandent encore à être généralisés à toutes les personnes atteintes de cancer. Ainsi, seul un patient sur deux a reçu un PPS [183]. En outre le contenu doit évoluer pour prendre en compte l'ensemble des besoins de la personne.

Conduit avec et par les médecins traitants, le PPAC prend le relais du PPS en fin de traitement pour acter l'entrée dans une nouvelle période de la prise en charge, celle de l'après-cancer (ou de l'après traitement). Il est destiné à être remis au patient à la fin des traitements actifs, pour lui permettre d'intégrer dans sa vie quotidienne son suivi, adapté à ses besoins et révisable au fil du temps.

La première version de ce PPAC a été élaborée par un groupe de travail incluant des membres des équipes pilotes participant à l'expérimentation 2010-2011 du « Parcours personnalisé des patients pendant et après le cancer » portée par la DGOS et l'INCa. Elle a été testée durant l'été 2011 par les 35 équipes pilotes participant à l'expérimentation, puis soumise à la concertation avec la ligue nationale contre le cancer et validée par la DGOS.

Ce document comporte :

- une proposition de contenu minimum du PPAC avec un modèle,
- des propositions pour mettre en place une démarche de surveillance médicale alternée entre médecin traitant et oncologue ou spécialiste hospitalier, dans le cadre du suivi médical des patients.

6.3.c) Rôle du pharmacien dans le parcours de soin d'une patiente sous hormonothérapie orale

Le pharmacien d'officine, doit être informé, par l'équipe de primo-prescription, du traitement anticancéreux oral à dispenser à la patiente, afin d'anticiper les informations qu'il délivrera à la patiente lors de la dispensation.

Le pharmacien a à sa disposition la documentation associée aux médicaments prescrits, notamment la base de données publique des médicaments, le Thesaurus des interactions médicamenteuses mis à disposition des professionnels par l'ANSM et les fiches d'informations « professionnels » si elles sont disponibles.

Il est important qu'il puisse consulter l'ensemble des informations médicales relatives au patient. Le pharmacien, qui a accès au DP de la patiente [184], devrait également avoir accès à son programme personnalisé de soins.

Le pharmacien doit rappeler à la patiente que l'automédication n'est pas recommandée du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le pharmacien informe également des contre-indications, qu'elle soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté et personnalisé.

À cette occasion, le pharmacien peut utiliser la fiche d'information « patient » qui aura été éventuellement remise au patient au cours de la consultation de primo-prescription, comme support aux informations verbales qu'il lui donne et ceci afin de favoriser sa compréhension des précautions à prendre tout au long de son traitement.

Le pharmacien peut apporter des conseils sur l'organisation de l'emploi du temps de la patiente afin de respecter les modalités de prise du médicament et s'assurer de l'observance du traitement. Il en est de même pour les traitements relatifs aux effets indésirables.

Lorsqu'un carnet de suivi ou calendrier de prise a été rempli par le médecin prescripteur et remis au patient à l'instauration du traitement, il est revu par le pharmacien avec la patiente pour favoriser sa compréhension et minimiser les risques de non-observance du traitement. Dans le cas contraire, le pharmacien peut conseiller au patient de noter les différentes prises dans un calendrier, ainsi que toute observation concernant son traitement [185].

Le pharmacien donne également des consignes à la patiente quant à la conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage des médicaments.

Enfin, il doit également informer et conseiller la patiente sur les précautions à prendre pour la manipulation des médicaments prescrits, ainsi que sur les conditions de conservation et

d'élimination des médicaments non utilisés.

Par la suite, le pharmacien d'officine représente souvent un recours pour la patiente en cas de problème à domicile.

6.4) Dossier communicant de cancérologie

Le partage et l'échange de données médicales entre professionnels de santé, hospitaliers et libéraux (comme le pharmacien d'officine), sont des facteurs importants d'amélioration de la qualité des soins et de la continuité de la prise en charge du patient sur le terrain. Dans ce cadre, le DCC a été développé par les RRC. Le Plan Cancer 2014-2019 réaffirme l'importance du DCC et œuvre à sa généralisation.

Le DCC doit permettre aux professionnels de santé :

- d'échanger des données médicales telles que les fiches de RCP, les comptes rendus opératoires, les comptes rendus anatomopathologiques via la télé-imagerie, les téléconférences visioconférences
- de gérer les outils et les services nécessaires à l'activité de cancérologie :
- annuaires des RCP, gestion informatisée des RCP, élaboration du PPS, accès aux recommandations de pratique clinique et aux registres des essais cliniques.

Le Plan Cancer 2014-2019 prévoit la généralisation du DCC et vise à mobiliser les outils de communication numérique au service de la coordination ville-hôpital.

Dans ce contexte, les pharmaciens d'officines ont accès, dans certaines régions, au DCC en consultation après une demande d'ouverture de droits :

- au parcours de soins du patient
- aux coordonnées des médecins qui interviennent dans la prise en charge [186]

-- Conclusion

L'importance du traitement endocrinien des cancers du sein a été démontrée il y a plus de cent ans, par les travaux de G.T. Beatson montrant la rémission de tumeurs du sein métastatiques chez deux patientes pré-ménopausées par une castration chirurgicale [101].

L'hormonothérapie dans la prise en charge du cancer du sein reste encore aujourd'hui un des traitements de référence. Néanmoins, le développement de nouvelles molécules de chimiothérapies comme l'éribuline, et de thérapies ciblées comme le pertuzumab ou encore le palbociclib permettent l'allongement de la durée de vie des patientes atteintes d'un cancer métastatique.

L'hormonothérapie adjuvante réduit significativement le risque de décès par cancer du sein chez les patientes porteuses de tumeurs RH+, avec une magnitude comparable à celle de la chimiothérapie adjuvante. En 2017, le standard reste un traitement de 5 ans par tamoxifène chez les femmes non ménopausées et une hormonothérapie comportant un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées. La voie génomique pourra sans doute aider à la prédiction de la réponse aux différentes modalités d'hormonothérapie et permettra de proposer des traitements « sur mesure ».

Parallèlement aux progrès thérapeutiques, la prise en charge personnalisée en cancérologie évolue vers un accompagnement prenant en considération l'ensemble des besoins de la personne. Le développement d'un accompagnement global nécessite une organisation coordonnée d'interventions pluridisciplinaires afin d'éviter les ruptures dans le parcours des personnes touchées.

Les pharmaciens d'officine ont leur place dans la prise en charge du cancer du sein grâce à la disponibilité croissante des médicaments anticancéreux en ville. Tant dans son rôle thérapeutique primaire constitué par la dispensation des anticancéreux par voie orale, dans son rôle durant la gestion des effets secondaires, que dans son rôle d'accompagnement sanitaire et social, les pharmaciens d'officine sont placés, dans bien des circonstances, au centre du dispositif. Leur participation aux réseaux de santé en cancérologie facilite leur identification et leur reconnaissance auprès des prescripteurs presque exclusivement hospitaliers.

Cet exemple de spécialisation de l'exercice officinal ouvre une véritable voie d'avenir, où le pharmacien, par acquisition de nouvelles compétences partagées en réseau, devient plus proche encore des patients dans la compréhension de la complexité des situations vécues.

-- Liste des abréviations

A : Anthracycline (Adriamycine = doxorubicine)

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AcM : Anticorps monoclonal

ACR : American College of Radiology

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Anticorps-Dépendante

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AR : Récepteur aux androgènes

ARN : Acide RiboNucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

BI-RADS : Breast Imaging Reporting And Data System

BMO : Bilan médicamenteux optimisé

BRCA1 : BReast CAncer gene 1

BRCA2 : BReast CAncer gene 2

C : Cyclophosphamide

CA 15-3 : Cancer Antigen 15-3

CCIFE : Carcinomes microinvasifs et canaux infiltrants à prédominance endocanalaire

CCIS : Cancer (ou Carcinome) Canalaire In Situ

CDK : Cyclin-Dependent Kinases

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CK : Cytokératine

CLIS : Cancer Lobulaire In Situ

CMI : Chaîne Mammaire Interne

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CR : Computed Radiography

CYP : Cytochrome

DBD : Domaine de liaison à l'ADN

DCC : Dossier Communicant de Cancérologie

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DM1 : Dérivé de la maytansine

DP : Dossier Pharmaceutique

DPD : DihydroPyrimidine-Déshydrogénase

DR : Digital Radiography

E : Epirubicine

E2 : 17 β -œstradiol

EDTA : acide éthylène diamino-tétra-acétique

EGF : Facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor)

EP : Embolie Pulmonaire

ErbB1 : Récepteur à l'EGF type 1 (récepteur EGF)

ErbB2 : Récepteur à l'EGF de type 2 (récepteur HER2)

ER α : Récepteur alpha des œstrogènes

ER β : Récepteur bêta des œstrogènes

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

F : Fluorouracile

FEV : Fraction d'Ejection Ventriculaire

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Hormone folliculostimulante

G : Gauge

Gy : Gray

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires

HRE : Hormone Response Element

HSP : Heat Shock Protein

ICRF-187 : Dexrazoxane

ICRF-198 : Dexrazoxane hydrolysé

IgG1 : Immunoglobuline G1

IHC : Immunohistochimique

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

LBD : Domaine de liaison du ligand

LDL : Low Density Lipoprotein

LH : Lutéinostimuline

LH-RH : Hormone de libération de la lutéinostimuline

M : Méthotrexate

MAP : Mitogen-Activated Protein

mTOR : Mammalian Target of Rapamicin/Cible de la rapamycine chez les mammifères

mTORC1 : mTOR complex 1

NK1 : Neurokinine 1

NLI : Néoplasie Lobulaire Intra-épithéliale

OH-Tam : 4-hydroxytamoxifène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEM : Polymorphic Epithelial Mucin

PIKK : Phosphoinositide 3 Kinase related Kinases

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PPAC : Programme Personnalisé de l'Après-Cancer

PPS : Programme Personnalisé de Soins

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

Rb : Rétinoblastome

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteur des Œstrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteur à la Progestérone

RRC : Réseaux Régionaux de Cancérologie

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SERD : Selective Estrogen Receptor Down regulalors

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators

T : Trastuzumab

TAM : Tamoxifène

THS : Traitement Hormonal Substitutif

ThyPase : Thymidine-Phosphorylase

TNM : Tumor, Node, Metastasis

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

VEGF : Facteur de croissance Endothélial Vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

3C : Centre de Coordination de Cancérologie

5-FU : 5-Fluoro-uracile

-- Bibliographie

- [1] Stewart B. and Wild C.P. (eds.). International Agency for Research on Cancer. WHO. World Cancer Report 2014. (2014) <http://www.thehealthwell.info/node/725845>
- [2] Binder-Foucard F. Belot A. Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 – Partie 1 - Tumeurs solides. Partenariat Francim/HCL/InVS/INCa. Juillet 2013. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Partie-1-Tumeurs-solides>
- [3] La ligue contre le cancer. Tous les cancers. Cancer du sein. Publié le 13/10/16. Consulté 17 mars 2017. Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/localisation/sein>
- [4] Organisation mondiale de la santé. Communiqué de presse N°223. Publié le 12 décembre 2013. Consulté en décembre 2016. Disponible sur : https://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf
- [5] Institut national du cancer du sein (INCa). Anatomie du sein. Consulté en décembre 2016. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
- [6] Société canadienne du sein. Cancer du sein. Consulté le 13/11/16. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/anatomy-and-physiology/?region=on>
- [7] Goldman L, Schafer A.I. Cecil Medecine Cancérologie. Elsevier Masson. 2013.
- [8] Institut national du cancer. Formes rares. Consulté en décembre 2016. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Formes-rares>
- [9] Afsset, Expertises collectives Inserm, Cancer et environnement (2008). Disponible sur : <https://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/texte-integral-cancer-environnement>
- [10] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, ICRF Cancer Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK. Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. (1996) Lancet. 347 : 1713-27

- [11] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. (2002) JAMA 288 : 321-33
- [12] Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. (2001) Lancet Oncol 2. 133-40
- [13] Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. (1990) J Clin Endocrinol metab. 70 : 473-9
- [14] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. (1997) Washington, DC : American Institute for Cancer Research
- [15] Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. (2001) Epidemiology. 12 : 604-12
- [16] Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. (1996) Med Pediatr Oncol 1 (suppl) : 29-34
- [17] Little MP, Muirhead CR, Haylock RG, Thomas JM. Relative risks of radiation-associated cancer : comparaison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. (1999) Radiat Environ Biophys. 38 : 267-83
- [18] Haute autorité de santé (HAS). Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Dépistage et prévention du cancer du sein. Février 2015. Consulté le 14/11/16. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
- [19] Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 1. Recommandations de santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS. 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_volet_1_vf.pdf
- [20] Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. (1998) Am J Hum Genet 62(3):676-89.
- [21] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. (1997) Lancet. 350 :

- [22] Layde PM, Webster LA, Baughman AL et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. (1989) J Clin Epidemiol. 42 : 963-73
- [23] Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. (2000) J Natl Cancer Inst Monogr. 17-37
- [24] ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) Mammographie. Les techniques de mammographie. Consulté en décembre 2016. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mammographie/Les-techniques-de-mammographie/\(offsert\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Mammographie/Les-techniques-de-mammographie/(offsert)/0)
- [25] Cowen WK, Angus B, Gray JC et al. A study of interval breast cancer within the NHS breast screening programme. (2000) J Clin Pathol 53 : 140-63
- [26] Institut national du cancer. Les réponses à vos questions. Dernière mise à jour :29/09/2015 Consulté le 2/11/16. Disponible sur :<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions>
- [27] Institut national du cancer du sein. Cancer du sein/Du diagnostic au suivi. Mars 2016. Consulté le 24-03-17 Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/content/download/164989/2115178/file/Cancer-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi-20161129.pdf>
- [28] WHO Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2012
- [29] De Roquancourt A, Cottu PH, Cuvier C, Nowak H, Espie M. Cancers canaux in situ. (2003) Presse Med. 32:134-40
- [30] Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E, Arnould L, Caron Y, de Cremoux P, et al. Recommandations pour la pratique clinique :Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canaux in situ du sein (rapport abrégé). (2005) Bull Cancer. 95:155-68
- [31] Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. (2004) N Engl J Med. 350:1430-41
- [32] Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. (2004) J Natl Cancer Inst. 96:906-20
- [33] Ward KA, Burton JL. Dermatologic diseases of the breast in young women. (1997) Clin Dermatol. 15:45-52
- [34] Foote FWJ, Steewart FW. Lobular carcinoma in situ. A rare form of mammary cancer. (1941) Am J Pathol. 17:491-6

- [35] Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakhani SR. Lobular neoplasia. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. (2003) Lyon: IARC Press. p. 60-2
- [36] Vos C, Haar NT, Rosenberg C, Peterse JL, Cleton-Jansen AM, Cornelisse CJ, et al. Genetic alterations on chromosome 16 and 17 are important features of ductal carcinoma in situ of the breast and are associated with histologic type. (1999) Br J Cancer. 81:1410-8
- [37] Goldschmidt RA, Victor TA. Lobular carcinoma in situ of the breast. (1996) Semin Surg Oncol. 12:314-20
- [38] Bratthauer GL, Moinfar F, Stamatakis MD, et al. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. (2002) Hum Pathol. 33:620-7
- [39] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. (2004) Breast Cancer Res. 6:R149-56
- [40] Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. (1978) Cancer. 42:737-69
- [41] Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. (1977) Cancer. Oct;40(4):1365–1385
- [42] Cancer et environnement. Classification histologique et pathologique moléculaire. Consulté le 20/03/17 p383-398 Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=38>
- [43] Haute autorité de la santé. ALD n°30 - Guide médecin sur le cancer du sein. 2010. Consulté en décembre 2016. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
- [44] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I: the value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. (1991) Histopathology. 19 :403-10.
- [45] Société canadienne du cancer. Classification TNM. Consulté le 13/01/16. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/staging-and-grading/staging/tnm-staging/?region=qc>
- [46] Réseau de cancérologie d'Aquitaine. Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC. Consulté en mars 2017. Disponible sur : <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillance-sein/kit/base-documentaire/TNM.pdf>
- [47] Baillet F. Radiothérapie : principes, indications, effets secondaires. (1999) EMC-AKOS (Traité

de Médecine). 9(2):1-8

[48] Institut national du cancer. Radiothérapie. Consulté en décembre 2016. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>

[49] Base de données en ligne des médicaments « Vidal »

[50] Aulagner G, Cazin JL, Lemare F, Limat S. Pharmacie clinique pratique en oncologie chapitre thérapeutique du cancer. Elsevier Masson. 2016

[51] Haute autorité de santé. Commission de transparence. Avis du 15 février 2006. Consulté en décembre 2016. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032494.pdf>

[52] ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) Docetaxel levée de la recommandation d'éviter son utilisation dans le cancer du sein et renforcement de l'encadrement des pratiques – Communiqué. Consulté aout 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Docetaxel-levée-de-la-recommandation-d-eviter-son-utilisation-dans-le-cancer-du-sein-et-renforcement-de-l-encadrement-des-pratiques-Communiqué>

[53] Haute autorité de santé. Synthèse d'avis de la commission de la transparence. Afinitor®. Avril 2015. Consulté le 23/03/17. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/afinitor_sapub_ct13838.pdf

[54] European Medicines Agency. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 24/03/17. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf

[55] Institut national du cancer. Différents types d'hormonothérapie. Consulté en octobre 2016. Disponible sur : www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Differents-types-d-hormonotherapie

[56] Haute autorité de santé. Guide- Affection longue durée. Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Consulté le 26/10/16. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf

[57] Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A et al. Breast cancer. (2005) Lancet. 365:1727-41

[58] Martin M, Pienkowski T, Mackey et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. (2005) N Engl J Med 352:2302-13

[59] Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer : a systemic review of published randomized trials involving 31,510 women. (1998) J Clin Oncol. 16:3439-60

[60] Pivot X, Asmar L, Buzdar AU et al. A unified definition of clinical anthracycline resistance

breast cancer. (2000) Br J Cancer. 82:529-34

[61] Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN. The efficacy of chemotherapy with docetaxel and paclitaxel in anthracycline-resistant breast cancer (Review). (1999) Int Oncol. 15:381-6

[62] Fumoleau P, Lartigand R, Clippel C et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. (2004) Eur J Cancer. 40:536-42

[63] Tolanev SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. (2015) N Engl J Med. 372: 134-41

[64] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. (2015) Ann Oncol. 26: 1533-4

[65] Institut national du cancer. Facteurs de risque de récurrence. Consulté janvier 2017. Disponible sur : www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque-de-recidive

[66] Baruch A, Hartmann M, Zrihan-Licht S, et al. Preferential expression of novel MUCI tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiating functions. (1997) Int J Cancer. 71:741-9

[67] Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecker BM, et al. The breast mucin MUCI as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer. (1996) Cancer Res. 56:4244-9

[68] Pichon MF. Des avancées du côté du CA 15-3 et du CA 125. (1998) Immunoanal Biol Spéc. 13:116-7

[69] Ren J, Agata N, Chen D, Li Y, Yu WH, Huang L, et al. Human MUCI carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. (2004) Cancer Cell 5(2):163-75

[70] Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Pichon MF. Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides. Cahier de formation BIOFORMA n°32, Paris, EGOPRIM, mars 2005. consultable sur le site www.bioforma.net

[71] Anaes. Le cancer du sein :recommandations pour la pratique clinique. Anaes, 1998

[72] Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, et al. Standards, Options et recommandations (SOR) : marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein. (2000) Bull Cancer. 87:723-37

[73] ASCO (American society of clinical oncology). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. (1996) J Clin Oncol. 14:2843-77

[74] Echen, pichon MF, Quilien V, Gory-Delabaere G, et al. Standards, options and

- recommendations for tumor markers in colorectal cancer. (2001) Bull Cancer. 88:1177-206
- [75] Coveney EC, Geraghty JG, Sherry F et al. The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. (1995) Int J Biol Markers. 10:35-41
- [76] Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, et al. CEA, MCA, CA 15-3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a retrospective 6-year study. (1995) Br J cancer. 31:1615-21
- [77] Rodriguez de Paterna L, Arnaiz F, Estenoz J. Study of serum tumor markers CEA, CA 15-3 and 27-29 as diagnostic parameters in patients with breast carcinoma. (1995) Int J Biol Markers. 10:24-9
- [78] Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, et al. Value of CA 15-3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis. (1996) Breast Cancer Res Treat. 37:209-16
- [79] Molina R, Zanon G, Filella X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15-3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. (1995) Breast Cancer Res Treat. 36:41-8
- [80] Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, et al. CA 15-3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. (1994) Oncology. 51:491-6
- [81] Wikipédia L'encyclopédie libre. Cholestérol. Consulté janvier 2017. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cholest%C3%A9rol>
- [82] Pharmacorama. Hormones stéroïdiennes sexuelles. Biosynthèse des hormones stéroïdes. Consulté le 23/10/2016. Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-sexuelles-steroidiennes/>
- [83] Bertherat J. EMC-Endocrinologie : biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. D-Récepteurs nucléaires. Elsevier. 1991
- [84] Robert J. Pharmacologie des cancers chapitre hormonothérapie. Lavoisier Médecine Sciences. 2015
- [85] Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. (2000) Mol Cell Biol. 20(9):3102-15
- [86] Frasar J, Danes JM, Komm B. Profiling estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells : insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. (2003) Endocrinology. 144(10): 4562-74
- [87] De Franco DB Navigating steroid hormone receptors through the nuclear compartment. (2002) Mol Endocrinol. 16 : 1449-1455
- [88] Silbernagl S, Lang F. Atlas de poche. Physiopathologie. 3ème édition française entièrement

remaniée et mise à jour. Lavoisier Médecine science. 2015

[89] GG Kuiper, B Carlsson, K Grandien. Comparaison of the ligand binding specificity and transscript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. (1997) *Endocrinology*. 138(3):863-70

[90] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Collections numériques. Effets et mécanismes d'action chapitre 15 p142-162 Disponible en ligne sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=24>

[91] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Les multiples facettes du récepteur aux œstrogènes. Consulté le 20.10.16. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/les-multiples-facettes-du-recepteur-aux-aestrogenes>

[92] Doyle DM, Miller KD. Development of new targeted therapies for breast cancer. (2008) *Breast Cancer*. 15 : 49-56

[93] Noguchi S, Toi M. Molecular target therapy: basics and clinical application. (2008) *Breast Cancer*. 15 : 47-8

[94] Sonoo H, Kurebayashi J. Predictive factors for reponse to endocrine therapy in patients with recurrent breast cancer. (2000) *Breast Cancer*. 7 : 297-301

[95] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. (2000) *Nature*. 406:747-52

[96] Sorlie T, Perou C.M, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications *Proc. (2001) Natl Acad. Sci. USA*. 98 : 10869-10874

[97] Soria JC, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. John Libbey Eurotest. 2013

[98] Anderson WF, Chen BE, Jatoi I, Rosenberg PS. Effects of œstrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. (2006) *Breast Cancer Res Treat*. 100;121-6

[99] La lettre du cancérologue volume IX n° février 2000 www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles3691.pdf

[100] De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER 2 expression and reponse to endocrine treatment in advanced breast cancer. (2005) *Clin Cancer Res*. 11:4741-8

[101] Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. (1896) *Lancet*.104-7

- [102] Featherstone C, Harnett AN, Brunt AM. Ultrasound localization of the ovaries for radiation-induced ovarian ablation. (1999) Clin Oncol (R Coll Radiol). 11 397-7
- [103] Hughes LL, Gray RJ, Solin LJ, et al. Efficacy of radiotherapy for ovarian ablation: results of a breast intergroup study. (2004) Cancer. 101:969-72
- [104] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Leuprorelin. Consulté en janvier 2017. Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/Leuprorelin>
- [105] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Goserelin. Consulté en octobre 2016. Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/Goserelin>
- [106] Cole M.P, Jones C.T, Todd I.D. A new anti-œstrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474 (1971) Br.J.Cancer. 25:270-275
- [107] Winer E.P, Hundis C, Burstein H.J, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002 (2002) J.Clin. Oncol. 20:3317-3327
- [108] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Tamoxifen. Consulté en octobre 2016. Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/Tamoxifen>
- [109] Pharmacorama. Paroxétine et tamoxifène, interaction pharmacocinétique avec conséquences cliniques. Mise à jour le 14 février 2010. Consulté en janvier 2017. Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/2010/02/paroxetine-tamoxifene-interaction-pharmacocinetique-consequences-cliniques/>
- [110] Leroy K, De Cremoux P. Anomalies moléculaires des cancers : ciblage thérapeutique. Coordinatrice. John Libbey Eurotest. 2014
- [111] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen : Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of œstrogen receptor-positive breast cancer : ATLAS, a randomised trial. (2013) Lancet. 381 : 805-16
- [112] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Fulvestrant. Consulté en octobre 2016. Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/Fulvestrant>
- [113] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Exémestane. Consulté en janvier 2017. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Exémestane>
- [114] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Anastrozole. Consulté en janvier 2017. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anastrozole>
- [115] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Letrozole. Consulté en janvier 2017. Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/Letrozole>
- [116] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Megestrol. Consulté en octobre 2016. Disponible sur :

<https://en.wikipedia.org/wiki/Megestrol>

[117] Wikipédia. L'encyclopédie libre. Acétate de médroxyprogestérone. Consulté en octobre 2016.

Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Acétate_de_médorxyprogestérone

[118] Johnston SR, Head J, Pancholi S et al Integration of signal transduction inhibitors with endocrine therapy: an approach to overcoming hormone resistance in breast cancer. (2003) Clin Cancer Res 9(1Pt2): 524S-32S

[119] Clarke R, Leonessa F, Welch JN, Skaar TC. Cellular and molecular pharmacology of antiestrogen action and resistance. (2001) Pharmacol Rev. 53(1):25-27

[120] Gutierrez MC, Detre S, Johnson S, et al. Molecular changes in tamoxifene-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase. (2005) J Clin Oncol 23: 2469-76

[121] Wrigght C, Nicholson S, Angus B, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and reponse to endocrine therapy in advanced breast cancer. (1992) Br.J.Cancer. 65 : 118-21

[122] Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T et al. Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique. (2015) Bull Cancer. 102: 367-380.

[123] Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics : the rôle of CYP2D6 as a predictor of drug response. (2008) Clin Pharmacol Ther. 83(1): 160-6

[124] Robinson JLL, MacArthur S, Ross-Innes CS. Androgen receptor driven transcription in molecular aprocrine breast cancer is mediated by FoxA1. (2011) EMBO. 30(15): 3019-3027

[125] Pagani O, Regan M.M, Walley B.A, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. (2014) N Engl Med. 371:107-118.

[126] Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, Ley K, Chin WW, Liao JK Interaction of œstrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. (2000) Nature. 407-538-41

[127] Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/ AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha : a new model for anti-estrogen resistance. (2001) J Biol Chem. 276 : 9817-24

[128] HAS. Commission de la transparence. Avis 1er avril 2015. Consulté en aout 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13838_AFINITOR_PIC_REEV_Avis2_CT13838.pdf

[129] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. (2005) N Engl J Med. 353 : 1673-84

[130] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant

- chemotherapy in HER2-positive breast cancer. (2005) N Engl J Med. 353 : 1659-72
- [131] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients : BCIRG 006 study. (2005) Breast Cancer Res Treat. 94 suppl 1a.
- [132] « Cancer du sein ». Recommandations pour la pratique clinique de St-Paul-de-Vence 2005. (2005) Oncologie. 7 : 342-79
- [133] Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. (2004) J Natl Cancer Inst. 96 : 926-35
- [134] HAS : Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis 2 mars 2016. Consulté en août 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14877_HERCEPTIN_PIC_REEV_Avis2_CT14877.pdf
- [135] Johnston S, Pegram M, Press M. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF (30008) trial. (2009) Cancer Res. 69(Suppl.): abstract 46
- [136] Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer : a randomized, double-blind study. (2010) J Clin Oncol. 28(35):5132-9
- [137] Recchia F et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma (2006) Cancer. 106 : 514-523
- [138] Badawy A et al. Gonadotropin-releasing hormone agoniste for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study (2009) Fertil Steril. 91 : 694-697
- [139] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. (2015) N Engl J Med. 372:923-32
- [140] Institut national du cancer. Réduire les risques de cancer. Consulté en avril 2017. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer>
- [141] INCa. Brochure « Nutrition et cancers- Alimentation, consommation d'alcool, activité physique et poids » éditée en 2015. Consulté en avril 2016. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Brochure-grand-public-Nutrition-et-cancers-Alimentation-consommation-d-alcool-activite-physique-et-poids>
- [142] Mc Michael Phillips DF, Harding C, Morton M et al. Effects of soy-protein supplementation

on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. (1998) *Am J Clin Nutr.* 68S: S1431-S36

[143] Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. (1997) *Nutr Cancer.* 27: 31-40

[144] Fattinger K, Meier-Abt A. Interactions entre la phytothérapie et les médicaments. (2003) *Forum Med Suisse.* 693-700

[145] Sabaté E. Improving adherence rates: guidances for countries. In *Adherence to long-term therapies: evidence for action.* (2003) WHO. p211.

[146] Thèse d'exercice « L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements : quel est le rôle du pharmacien officinal . » Claire FRODEAU, 2013

[147] Thèse « Impact de l'adhérence et de la persistance aux hormonothérapies orales sur la mortalité des patientes traitées pour un cancer du sein » Pauline BOSCO-LEVY, 2015

[148] Güth U, Myrick ME, Klic N, et al. Compliance and persistence of endocrine adjuvant breast cancer therapy. *Breast cancer and treatment*, January 2012, vol 131, Issue 2, p491-499

[149] Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice : a systematic review. (2012) *Breast cancer and treatment.* vol 134, Issue 2, p459-478

[150] Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, et al. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. (2013) *British journal of cancer.* doi :10.1038 /bjc.2013.116

[151] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence : terminology and definitions. (2008) *Value Health.* 11 : 44-47

[152] Wahl C, Gregoire JP, Teo K, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. (2005) *Healthc Q.* 8 : 65-70

[153] Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. (2011) *Acta Clin Belg.* 66 : 85-96

[154] Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer : summarizing the data for clinicians. (2013) *Breast Cancer Res. Treat.* 138 : 325-328

[155] Bosco-Lévy P. Evaluation de l'adhérence aux hormonothérapies orales prescrites dans le traitement du cancer du sein. Master Recherche Epidémiologie et Recherche Clinique. Bordeaux : ISPED (Institut de Santé Publique d'Epidémiologie de Développement), 2014, p60

[156] Ziller V, Kalder M, Albert US et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. (2009) *Ann Oncol.* 20(3): 431-36

- [157] Barron TI, Connolly R, Bennett K et al. Early discontinuation of tamoxifen. (2007) Vol 109, Issue 1 p832-839
- [158] Partridge AH, Lafoutain A, Mayer E. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early stage breast cancer. (2008) J Clin Oncol. 26: 556-62
- [159] Bosco P, Jové J, Robinson P. Persistance aux anticancéreux oraux dans le cancer du sein : étude basée sur les données nationales de remboursement de l'assurance maladie française. Elsevier. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique. Vol 63, Supp. 2, May 2015; pS47
- [160] Wei He, Smedby K.E, Fang Fang et al. Treatmenty Restarting After Discontinuation of Adjuvant Hormone Therapy in Breast Cancer Patients. (2017) JNCI J Natl Cancer Inst. 109(10): djx 041
- [161] Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons nous ? (2005) Rev Mal Respir ; 22 : 31-4
- [162] L'assurance maladie. Ménopause. Mis à jour le 20 octobre 2015. Consulté en octobre 2016. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/menopause/bien-vivre-avec-la-menopause.html>
- [163] L'assurance maladie. Nausée et vomissement. Mis à jour le 4 avril 2016. Consulté en octobre 2016. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/nausee-et-vomissement/que-faire-et-quand-consulter-en-cas-de-nausees-et-vomissements.html>
- [164] Panahi Y1 et al. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial. (2012) Integr Cancer Ther. 11(3):204-11; Epub 2012 Feb7
- [165] Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support, « Symptômes articulaires liés aux traitements du cancer » AFSOS, 2014
- [166] Thèse d'exercice « Homéopathie et douleurs articulaires liées aux anti-aromatases. Etude chez 40 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique » Carole SANCHEZ, 2015
- [167] Haute autorité de santé (HAS). Bon usage du médicament – Les médicaments de l'ostéoporose, juin 2014
- [168] L'assurance maladie. Convention national des pharmaciens titulaires d'officine. Consulté en octobre 2017. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
- [169] Plan cancer 2009-2013 – Rapport d'étape – juin 2010. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/plan-cancer-2009-2013-rapport-d-etape-au-president-de-la-republique-juin-2010.html>
- [170] Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Chronic Diseases, traduit en

français en 1998

[171] Pauchet-Traversat AF (2007) Collège de la Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Guide méthodologique, www.has-sante.fr

[172] Haute autorité de santé. « Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques »-Guide méthodologique-juin 2007. Consulté en janvier 2017. Disponible sur : www.has-sante.fr

[173] Haute autorité de santé. Guide- Affection longue durée. Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Consulté le 26/10/16. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf

[174] Devine EC Meta-analysis of the effect of psychoeducational interventions on pain in adults with cancer. (2003) Oncol Nurs Forum. 30(1): 75-89

[175] Waljee JF, Rogers MA, Alderman AK Decision aids and breast cancer: do they influence choice for surgery and knowledge of treatment options? (2007) J Clin Oncol. 25(9): 1067-73

[176] Ferrell BR, Rivera LM Cancer pain education for patients. (1997) Semin Oncol Nurs 13: 42-8

[177] Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé. Éducation Thérapeutique – Programme « Cancer et traitement oral : Je gère ! ». Consulté en aout 2017. Disponible sur : http://www.oscarsante.org/national/actions/oscars_detail_fiche.php?ref=31801&titre=education-therapeutique--programme-cancer-et-traitement-oral--je-gere

[178] Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé. Éducation thérapeutique du patient avec cancer « Bien gérer sa thérapie orale au quotidien. Consulté en octobre 2017. Disponible sur : http://www.oscarsante.org/provence-alpes-cote-d-azur//oscars_etp/oscars_detail_fiche.php?ref=20499&titre=ucation-therapeutique-du-patient-avec-cancer-bien-gerer-sa-therapie-orale-au-quotidien

[179] Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé. Programme d'éducation thérapeutique pour les femmes sous hormonothérapie adjuvante après un cancer du sein. Consulté en aout 2017. Disponible sur : http://www.oscarsante.org/national/actions/oscars_detail_fiche.php?ref=25301&titre=programme-d-education-therapeutique-pour-les-femmes-sous-hormonotherapie-adjuvante-apres-un-cancer-du-sein

[180] HAS. Protocole de coopération entre professionnels de santé. Consulté en octobre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1240280/fr/protocole-de-cooperation-entre-professionnels-de-sante

[181] Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan cancer 2014-2019 consulté en avril disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf

- [182] Inca. Organisations des soins en cancérologie consulté en avril 2017 disponible sur : www.e-cancer.fr
- [183] INCa. L'étude VICAN 2 – la vie deux ans après un diagnostic de cancer. Consulté en aout 2017. disponible sur : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/index.php/Themes/vie-apres-cancer/etude-VICAN-2>
- [184] Ordre national des pharmaciens. Le dossier Pharmaceutique. Consulté en avril 2016. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP#>
- [185] Oakley C, Johnson et Ream, E. Developing an intervention for cancer patients prescribed oral chemotherapy: a generic patient diary. (2010) European Journal of Cancer Care. Vol. 19, pp. 21-28.
- [186] ONCO paca-Corse. Réseau régional de cancérologie. Consulté en avril 2017 disponible sur : <http://www.oncopaca.org/fr/page/dossier-communicant-de-cancerologie-dcc->

-- SERMENT DE GALIEN

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.