



HAL
open science

L'association trastuzumab (Herceptin[®]) - lapatinib (Tyverb[®]) dans le traitement des cancers du sein : une approche thérapeutique prometteuse

Mélanie Duval

► To cite this version:

Mélanie Duval. L'association trastuzumab (Herceptin[®]) - lapatinib (Tyverb[®]) dans le traitement des cancers du sein : une approche thérapeutique prometteuse. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01928144

HAL Id: dumas-01928144

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01928144>

Submitted on 20 Nov 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE CAEN NORMANDIE

ANNÉE 2017

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTÉE PAR

Mélanie DUVAL

SUJET : L'association trastuzumab (Herceptin ®) - lapatinib (Tyverb ®) dans le traitement des cancers du sein. Une approche thérapeutique prometteuse.

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : Lundi 11 décembre 2017

JURY :

M. SICHEL François

PRESIDENT

Mme VILLEDIEU Marie

EXAMINATEUR

Mme BY Agnès

EXAMINATEUR

Remerciements

Merci au professeur Sichel, pour me faire l'honneur de présider cette thèse ainsi que de m'avoir accompagnée dans l'accomplissement de ce travail.

Merci à Madame Marie Villedieu, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance.

Merci Madame Agnès By, de me faire le plaisir d'être dans mon jury.

Merci à mes parents pour leur aide, leur soutien et leurs encouragements tout au long de ses études.

Merci à Marie-Laure, Ophélie et Emmanuelle d'avoir été présentes, et merci d'avoir rendu ces années inoubliables.

Merci à Nicolas de m'avoir soutenu tout au long de l'élaboration de ce travail.

Merci M. Lenfant et M. Zerger ainsi qu'à toute l'équipe de Mezidon-Canon de m'avoir accueillie pendant le stage de 6ème année.

Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des Abréviations.....	6
Introduction :.....	7
I.Généralités sur le cancer du sein.....	8
A.Définition et statistique.....	8
B.Les différents cancers du sein.....	10
i.Les adénocarcinomes in situ.....	11
ii.Les adénocarcinomes infiltrants.....	12
iii.Les autres carcinomes du sein.....	13
C.Symptômes et facteurs de risque.....	14
i.Symptômes.....	14
ii.Les facteurs de risque.....	15
D.Diagnostic.....	16
i.La mammographie	17
ii.L'échographie.....	18
iii.La biopsie.....	18
iv.Le bilan d'extension.....	18
v.La palpation des seins.....	19
vi.L'IRM.....	19
II.Les différents Traitements.....	20
A.La chirurgie.....	20
B.La radiothérapie.....	24
C.La chimiothérapie.....	27
D.L'hormonothérapie.....	31
i.Les anti-oestrogènes.....	34
ii.Les inhibiteurs de l'aromatase.....	35
iii.La suppression ovarienne.....	37
iv.Les progestatifs.....	37
v. Les androgènes.....	38
E.Les thérapies ciblées.....	38
III. L'Herceptin ®.....	41
A.La découverte.....	41

B.Composition et forme.....	42
C.Les études.....	43
D.Résultats.....	49
E.Indication.....	51
F.Les méthodes de détection de la sur-expression de HER-2.....	52
G.Posologie et mode d'administration.....	55
H.Tolérance, toxicité, risque.....	57
I.Autre utilisation.....	58
IV.Tyverb ®	60
A.Description	60
B. Indications.....	62
C.Posologie	62
D. Mode d'administration.....	63
E.Interaction.....	64
V.L'association trastuzumab et lapatinib dans le traitement du cancer du sein.....	65
A. dans le cancer du sein non métastatique.....	65
B. dans le cancer du sein métastatique.....	65
C.Actualité.....	70
VI. Accompagnement à l'officine	72
A.Le patient vient spontanément.....	72
i.Au moment de l'annonce.....	73
ii.Préparation à l'intervention chirurgicale.....	74
iii.Les conseils préalables à la première séance de chimiothérapie.....	74
iv.Conseils relatifs aux séances de radiothérapie.....	75
v. Les conseils diététiques.....	77
B.La patient arrive avec une prescription.....	77
i.Drainage et protection hépatique.....	77
ii. Renforcement du système immunitaire	78
C.L'homéopathie et les effets secondaires.....	79
i.L'alopécie.....	80
ii.L'anxiété.....	80
iii.L'asthénie.....	82
iv.La dyspepsie.....	82
v.Le lymphœdème.....	83

vi.La radiodermite.....	84
vii.Les soins pré et post-opératoire.....	84
D. Les soins de support.....	85
i.La place des soins de support.....	85
ii.Liaison ville-hôpital.....	87
Conclusion :.....	90
.....	91
Références Bibliographiques	91

Liste des Abréviations

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Anticorps-Dépendant

BIRADS : Breast Imaging Reporting And Data System

CH : Centésimal Hahnemannienne

CISH : Hybridation Chromo-génique *In-Situ*

CYP : Cytochrome

EGF : Epidermal Growth Factor

FISH : L'hybridation *in-situ* en fluorescence

Ig : Immunoglobuline

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MUGA : Ventriculographie isotopique

NHYA : New York Heart Association Functional Classification

Pg : Protéoglycane

SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator

Introduction :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes, en effet il représente plus de 53000 nouveaux cas par an en France. Ce cancer n'est pas unique, en effet d'une femme à une autre celui-ci va être différent. C'est pourquoi les traitements doivent être adaptés à chaque femme. De nos jours, on tend vers une utilisation le plus souvent possible de thérapie ciblée, afin de cibler au mieux le cancer et de limiter l'apparition d'effet secondaire.

Les thérapies ciblées sont des traitements qui vont venir bloquer spécifiquement des mécanismes propre aux cellules cancéreuses, ces médicaments ont une action ciblée en intervenant à un niveau précis du développement de la cellule tumorale. Le trastuzumab (Herceptin ®) et le lapatinib (Tyverb ®), font parties de ces nouvelles approches thérapeutiques.

I. Généralités sur le cancer du sein

A. Définition et statistique

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assure le développement harmonieux de notre organisme. Il se développe dans un premier temps dans un organe et forme une ou des tumeurs, mais il arrive que les cellules cancéreuses atteignent d'autres parties du corps, on parle de cancer primitif et de cancers secondaires.

Un cancer se présente sous la forme de tuméfactions, de masses ou de nodules. Les cellules cancéreuses qui peuvent se développer dans l'ensemble de notre organisme sont caractérisées par un patrimoine génétique n'ayant pas un fonctionnement normal, en effet les cellules ont la capacité de pouvoir se reproduire de façon infinie et de pouvoir développer un réseau veineux sanguins assurant ainsi leur développement.

Le cancer peut se développer dans une partie du corps et rester isolé en se développant uniquement localement ou au contraire des cellules cancéreuses peuvent se développer à distance de l'organe où se situe le cancer primitif, on parle alors de métastase.

En effet, un cancer dans un premier temps limité au sein peut poursuivre son développement dans les os. Le temps qui sépare l'apparition du cancer, de l'apparition de métastase varie selon le type et la taille du cancer primitif.

Le cancer du sein est le plus répandu des cancers féminins, avec plus de 53 000 nouvelles personnes touchées chaque année. Ce qui représente près d'une femme sur 9 concernées par cette pathologie au cours de sa vie. Avant 40 ans, le cancer du sein représente moins de 10% des cas, l'incidence augmente ensuite régulièrement jusqu'à 65 ans. Ceci peut s'expliquer par le fait que la densité de la glande mammaire est moins importante à cet âge, ce qui justifie le choix de la tranche d'âge 50-74 ans pour le dépistage organisé.

De nos jours, l'incidence du cancer du sein est désormais stable après avoir doublé entre 1980 et 2005, de plus la mortalité n'a pas augmentée depuis les années 80, ce qui est vraisemblablement le résultat des progrès réalisés dans la prise en charge de la maladie ainsi que dans le dépistage. En effet, à l'heure actuelle plus de 3 cancers du sein sur 4 sont guéris.

Le cancer du sein en quelques chiffres, chez la femme c'est :

- 53 000 nouveaux cas annuels
- 1er rang des cancers en terme de fréquence (33,5% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer)
- 11 500 décès annuels
- 75% des cancers du sein se déclarent après 50 ans
- âge moyen de diagnostic : 61 ans
- Données France 2005-2011, sur base de projection¹

Le cancer du sein peut également toucher les hommes. En effet, les glandes mammaires existent chez l'homme mais sont peu développées. Ce cancer très rare chez l'homme, représente moins de 1% de tous les cancers du sein. Il s'agit dans la plupart des cas d'un carcinome canalaire infiltrant. Certains facteurs peuvent accroître la possibilité qu'un homme soit un jour atteint d'un cancer du sein :

- l'âge, le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge
- l'existence de cas de cancer du sein chez un parent proche, tant homme que femme
- une prédisposition génétique : environ 15% des cancers du sein chez l'homme sont liés à une mutation héritée du gène BRCA2

- le syndrome de Klinefelter : c'est une affection due à la présence d'un chromosome X supplémentaire. L'apparition de ce syndrome est la conséquence d'un « accident génétique », l'enfant est porteur de ce syndrome alors que ses parents ne le sont pas. Ceci entraîne un taux d'androgènes bas alors que le taux d'oestrogènes est quant à lui élevé ce qui augmente le risque d'apparition du cancer du sein.
- une exposition aux rayonnements (radiothérapie) du thorax dans le passé
- la cirrhose du foie : elle est responsable d'une augmentation du taux d'oestrogènes et d'une baisse du taux d'androgènes
- d'autres facteurs de risques sont également retrouvés : gynécomastie, obésité, consommation d'alcool

Les symptômes et la prise en charge sont sensiblement identiques chez l'homme et la femme.²

B. Les différents cancers du sein

Selon les cellules à partir desquelles le cancer va se développer, il existe différents type de cancer du sein. Les cancers du sein les plus fréquents sont des adénocarcinomes, dans 95% des cas. C'est à dire qu'ils vont venir se développer à partir des cellules épithéliales (=carcinome) de la glande mammaire (=adéno). Les adénocarcinomes naissent le plus souvent à partir des cellules des canaux et plus rarement à partir des cellules des lobules. On peut distinguer les cancer in situ et les cancers infiltrants.

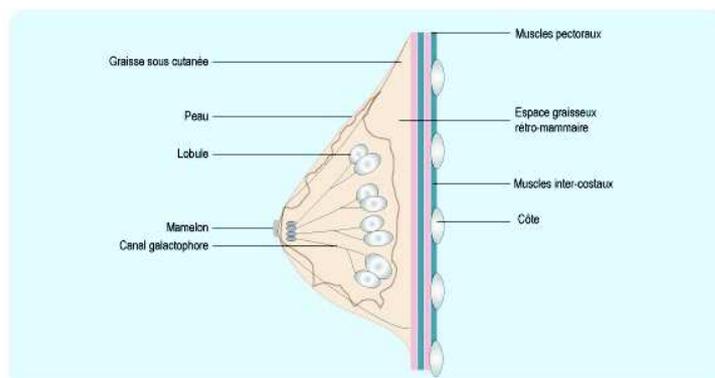


Illustration 1: Schéma d'un sein en coupe, source: améli-santé.

i. Les adénocarcinomes in situ

Les adénocarcinomes in situ, ou non invasifs représentent 25% des cas. Les cellules vont rester localisées et ne vont pas venir infiltrer les tissus voisins. En effet, les cellules cancéreuses vont se trouver uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure et donc sans qu'elle ait infiltré le tissu voisin.

Le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ est le plus fréquent : huit à neuf cancers in situ sur dix. Lorsque le cancer canalaire est de haut grade on parle de maladie de Paget.

Elle prend naissance dans les canaux galactophores qui sont des conduits par lesquels le lait est amené vers les orifices du mamelon lorsque la femme allaite. Elle peut se propager à l'aréole, ces dernières deviennent rouges (comme pour un eczéma) et la peau se met à peler pouvant entraîner des lésions cutanées. Le traitement standard est alors la chirurgie.

Le cancer lobulaire in situ ou carcinome lobulaire in situ est quant à lui plus rare. Il représente 10 à 15% des cancers du sein in situ. Il est considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein et non comme un précurseur direct de cancer.

ii. Les adénocarcinomes infiltrants

On parle de carcinome infiltrant lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules. Se sont le plus souvent des cancers canaux, les cancers lobulaires infiltrants sont plus rares.

Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps. Les ganglions les plus souvent atteints par le cancer du sein se trouvent sous le bras, au niveau des aisselles, on parle de ganglions axillaires.

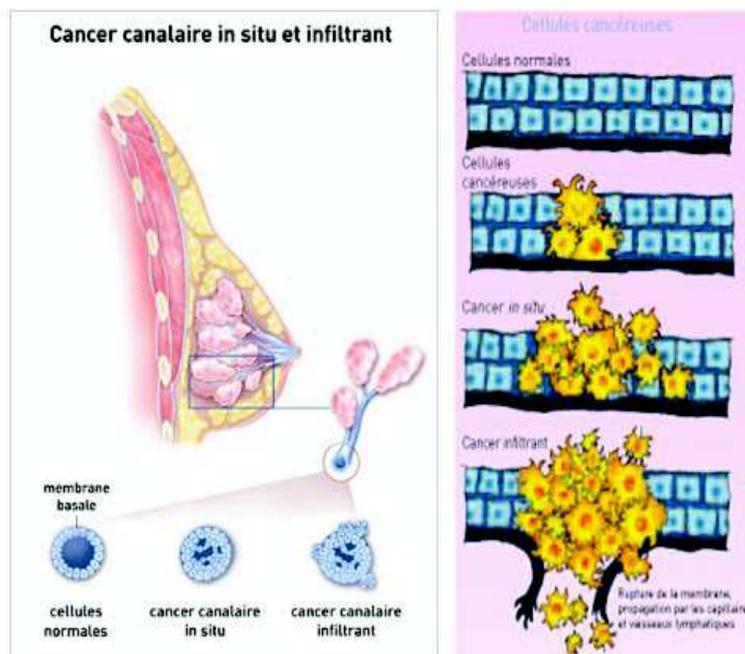


Illustration 2: Cancer canalaire in situ et infiltrant, source: ligue contre le cancer.

iii. Les autres carcinomes du sein

Le carcinome médullaire représente une faible partie des cancers du sein infiltrants. Macroscopiquement, la tumeur est indurée mal limitée. Les cellules carcinomateuses sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophoriques. Les noyaux sont réguliers. Le nombre de mitoses est faible. Il se manifeste préférentiellement chez les femmes de plus de 50 ans. Il a un pronostic plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant.

Le carcinome tubuleux est de bon pronostic, les cellules cancéreuses s'agencent en formation glandulaire, les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible. Il s'agit d'un cancer assez rare qui se manifeste surtout chez les femmes de plus de 55 ans.

Le carcinome mucineux aussi appelé carcinome colloïde est rare et ne représente que 2% de tous les cancers du sein infiltrants. Il se développe chez les femmes âgées de 60 à 70 ans, il est formé de cellules cancéreuses qui sécrètent du mucus.

Le carcinome papillaire peut être infiltrant ou non. Il a tendance à se manifester chez les personnes âgées.

C. Symptômes et facteurs de risque

i. Symptômes

Un symptôme est une sensation que seule la personne chez qui il se manifeste peut le ressentir et le connaître. Dans les cancers du sein, il existe différents types de symptômes.

Le plus courant et généralement le premier des signes est la présence d'une masse dans un sein. C'est habituellement la femme qui découvre cette masse par la palpation de son corps. Cette masse est présente en permanence et ne rétrécit pas ou ne disparaît pas. On peut avoir l'impression qu'elle est fixée à la peau ou à la paroi thoracique et qu'il est impossible de la déplacer. Généralement non douloureuse, cette masse peut sembler dure, de forme irrégulière et très différente du reste du tissu mammaire.

La présence de petites masses au niveau de l'aisselle plus particulièrement dans le creux axillaire peut également être un symptôme. Ces petites masses dures à l'aisselle peuvent signifier qu'un cancer du sein s'est propagé aux ganglions lymphatiques. Ces masses peuvent être sensibles mais dans la plus part des cas elles sont indolores.

Le changement de la taille ou de la forme du sein est également un signe évocateur de cancer du sein.

On peut également remarquer un changement de la peau du sein, en effet celle-ci peut devenir capitonnée ou plissée. La rougeur, l'enflure et une chaleur accrue peuvent être des signes d'un cancer inflammatoire du sein tout comme un sein ou un mamelon qui démange.

Des changements au niveau du mamelon sont à prendre en considération, Les écoulements, la formation de croutes ou d'ulcères ou la peau qui pèle sont des symptômes pouvant être liés au cancer du sein.⁵

ii. Les facteurs de risque

Les facteurs de risque de voir apparaître un cancer du sein sont de plusieurs ordres.

On retrouve des facteurs hormonaux endogènes tel que l'âge précoce des premières menstruations, c'est à dire avant l'âge de 12 ans ainsi que la ménopause tardive, c'est à dire après 50 ans. Ces deux situations entraînent une exposition prolongée aux hormones et donc accroissent le risque de développer un cancer du sein.

Des facteurs hormonaux exogènes peuvent également être des facteurs de risque de voir apparaitre un cancer du sein. On retrouve dans cette catégorie notamment les contraceptifs oraux ainsi que les traitements hormonaux substitutifs.

Il existe également des facteurs liés à la reproduction. La multiparité et l'âge précoce de la première maternité réduisent le risque de cancer du sein. L'allaitement naturel peut être considéré comme un facteur diminuant le risque de cancer du sein également.

Les facteurs génétiques, environnementaux et sanitaires jouent également un rôle dans le développement du cancer du sein. En effet, l'histoire familiale et les mutations génétiques peuvent augmenter le risque de cancer du sein. Les radiations ionisantes, l'âge, les maladies bénignes du sein ainsi que la densité mammographique doivent être pris en considération.

On trouve aussi des facteurs liés aux habitudes de vie et à la nutrition. L'obésité et la prise de poids sont soupçonnés de favoriser le développement du cancer du sein. L'activité physique modérée en particulier chez les femmes ménopausées diminue le risque de cancer du sein d'environ 35%. La cigarette, et l'alcool sont également d'autres facteurs susceptible d'influencer l'apparition du cancer du sein.

D. Diagnostic

Lorsqu'une personne présente des symptômes ou lorsqu'une anomalie lors d'un examen de dépistage est remarqué il est essentiel de réaliser des examens et de demander l'avis d'un spécialiste.

Ces examens ont alors plusieurs objectifs :

- affirmer le diagnostic de cancer
- en préciser le type histologique
- en déterminer l'étendu et son agressivité
- recueillir les facteurs prédictifs connus de réponse à certains traitements
- identifier les contre-indications éventuelles à certains traitements

Pour établir un diagnostic, différents examens peuvent être réalisés tels que la mammographie, l'échographie, la biopsie, le bilan d'extension, la palpation des seins ou encore l'IRM.

i. La mammographie

On peut distinguer deux types de mammographies, celle de dépistage et celle de diagnostic.

Réalisé systématiquement chez les femmes de plus de 50 ans, la mammographie de dépistage est un examen indolore et rapide. Cet examen permet de détecter une anomalie et d'établir un diagnostic précis. Cet examen étant réalisé en systématique chez les femmes de plus de 50 ans, il permet de détecter une tumeur débutante de petite taille, invisible et non palpable, afin de mettre en place rapidement un traitement permettant d'optimiser les chances de guérison.

La mammographie de diagnostic est réalisée lorsqu'une patiente présente des symptômes pouvant évoquer un cancer du sein. Cette mammographie comporte une mammographie de base et des clichés complémentaires centrés sur les zones suspectes.

La mammographie est un examen qui s'effectue de préférence lors de la première partie du cycle menstruelle de la femme (idéalement entre le 8ème et le 12 ème jour après le début des règles).

Cet examen permet d'orienter le médecin dans son diagnostic, les mammographies sont classées en 6 catégories selon le système BIRADS :

- ACR 0 : classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires
- ACR 1 : mammographie normale
- ACR 2 : il existe des anomalies bénignes qui ne nécessitent ni surveillance, ni examens complémentaires
- ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3 ou 6 mois) est conseillée

- ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte
- ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer

ii. L'échographie

Généralement conseillée après une mammographie, l'échographie n'est pas un examen de dépistage de cancer du sein de première intention. Elle permet d'analyser les lésions détectées ou fait suite à la découverte d'une masse par palpation lorsqu'elle n'a pas été localisée par mammographie.

iii. La biopsie

Il s'agit d'un examen qui consiste à prélever un fragment de tissu suspect pour l'examiner au microscope. Cette biopsie peut alors être effectuée sous anesthésie locale, à l'aide d'une fine aiguille ou bien sous anesthésie générale au cours de l'intervention sur la tumeur.

iv. Le bilan d'extension

Comme son nom l'indique, cet examen permet de déterminer l'étendu du cancer et de vérifier l'absence de métastase. Généralement cet examen englobe une radiographie du thorax, une échographie abdominale, une prise de sang et une scintigraphie des os.

v. La palpation des seins

Permettant de détecter uniquement des tumeurs visibles et palpables, cet examen est indispensable et important. L'auto-palpation pratiquée par les femmes elle-même, permet ainsi de détecter une masse et permet ainsi un dépistage précoce de la maladie. Ce geste doit être effectué tous les mois après les règles.

vi. L'IRM

L'IRM est l'examen le plus performant permettant la détection des tumeurs de petite taille ne pouvant être repérées par mammographie. Les femmes à haut risque, celles ayant des antécédents familiaux ou présentant une anomalie génétique devraient en effectuer une par an.

Malgré sa grande performance, l'IRM ne peut être généralisée à toute la population du fait que les procédures ne soient pas encore standardisées et du fait qu'elles ne fassent pas l'objet d'un contrôle de qualité tel qu'il est réalisé pour la mammographie.

La mammographie reste l'examen de référence pour le dépistage du cancer du sein.

II. Les différents Traitements

Pour traiter un cancer du sein, différents traitements peuvent être utilisés: la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

Les traitement peuvent avoir plusieurs objectifs, comme supprimer la tumeur ou les métastases, réduire le risque de récurrence, ralentir le développement de la tumeur ou des métastases, ou encore améliorer le confort et la qualité de vie de la personne malade, en traitant les symptômes engendrés par la maladie.

A. La chirurgie

Dans la prise en charge du cancer du sein, la chirurgie est considérée comme le traitement standard. Il s'agit d'un moyen très efficace pour guérir le cancer du sein à un stade précoce. Sauf en cas de contre-indication, elle est utilisée dans presque tous les cancers du sein généralement en association avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou bien encore avec une thérapie ciblée, tout ceci dépendant du stade d'évolution de la maladie ainsi que des caractéristiques de la tumeur.

Cette approche thérapeutique à trois principaux objectifs, c'est à dire enlever la tumeur, confirmer le diagnostic et préciser le stade d'évolution de la maladie, grâce au prélèvement et à l'examen de certains ganglions, et elle permet également de conserver ou de restaurer la taille et la forme du sein après l'ablation de la tumeur ou de la totalité du sein.

On peut pratiquer deux types d'interventions dans le cadre du cancer du sein : une chirurgie mammaire conservatrice, appelée tumorectomie ou segmentectomie ou une chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie.

Avant de procéder à cette chirurgie, deux rendez-vous sont programmés. L'un avec le chirurgien afin qu'il explique les objectifs de l'intervention, la technique qu'il va utiliser, les suites ainsi que les complications possibles. L'autre rendez-vous se déroule avec l'anesthésiste afin d'évaluer les risques liés à l'anesthésie en prenant en compte les antécédents médicaux et chirurgicaux.

La chirurgie mammaire conservatrice est proposée lorsque la tumeur est assez petite par rapport à la taille du sein afin de l'enlever totalement avec une marge de tissu sain autour et assurer un résultat esthétique satisfaisant. Lorsque la tumeur est trop volumineuse, on peut faire précéder l'intervention d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour réduire suffisamment la taille pour réaliser une chirurgie conservatrice plutôt qu'une chirurgie non conservatrice.

On retrouve deux grands types de chirurgie conservatrice : la tumorectomie et la quadrantectomie. La tumorectomie est indiquée lorsque la lésion est palpable alors que la quadrantectomie intéresse une zone plus large de glande mammaire correspondant à un quadrans du sein, elle est donc indiquée lorsque les lésions sont plus étendus.⁶

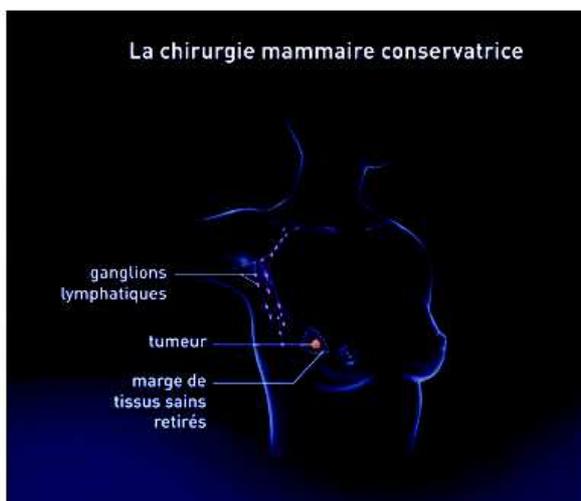


Illustration 3: La chirurgie mammaire conservatrice, source: Institut National Du Cancer.

Pendant l'intervention, le chirurgien retire la tumeur ainsi qu'une zone de glande saine de 1 à 2 cm autour. On parle quelques fois de « tumorectomie large », il effectue ainsi car des foyers tumoraux indécélables se développent fréquemment autour de la tumeur et doivent impérativement être enlevés pour éviter tout risque de récurrence.

Dans le cas d'un cancer infiltrant il est également nécessaire de vérifier les ganglions de l'aisselle, en réalisant une biopsie des ganglions sentinelles ou en effectuant un curage axillaire.

A la suite de cette intervention, des techniques de remodelage sont pratiquées afin de combler la cavité présente suite à l'ablation de la tumeur et ainsi obtenir pour la patiente un sein le moins déformé possible.

La chirurgie mammaire non conservatrice, encore appelée mastectomie est indiquée lorsque la tumeur est trop volumineuse par rapport à la taille du sein même avec l'association d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie néo-adjuvante qui pourrait en diminuer le volume, ou lorsque la forme de la tumeur ou la localisation de celle-ci rend impossible une chirurgie conservatrice, ainsi que lorsque plusieurs tumeurs sont présentes dans le même sein.

Il existe plusieurs types de mastectomies, une qualifiée de totale, une qualifiée de radicale modifiée et une qualifiée de radicale.

La mastectomie totale permet d'enlever tout le sein, le mamelon et le revêtement des muscles du thorax. Les ganglions lymphatiques, les nerfs et les muscles du thorax sont laissés en place. On peut y avoir recours quand le cancer du sein est très précoce, c'est à dire non infiltrant, in situ, de stade 0 et lorsqu'il ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques voisins. On peut également y avoir recours lorsque la femme risque fortement d'être un jour atteinte d'un cancer du sein et souhaite réduire cette probabilité en faisant enlever ses deux seins (mastectomie prophylactique).⁷

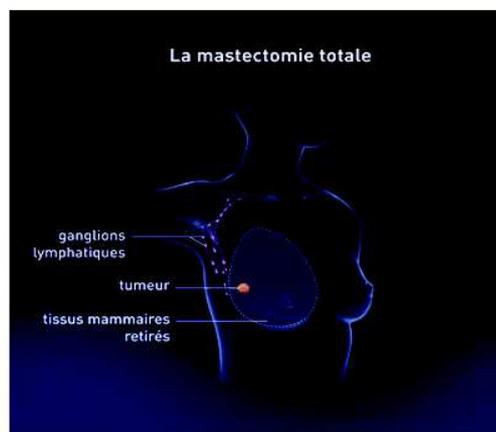


Illustration 4: La mastectomie totale, source: Institut National Du Cancer.

La mastectomie radicale modifiée permet d'enlever tout le sein, le mamelon, presque tous les ganglions lymphatiques de l'aisselle et le revêtement des muscles du thorax. Les nerfs et les muscles sont habituellement laissés en place. ⁸

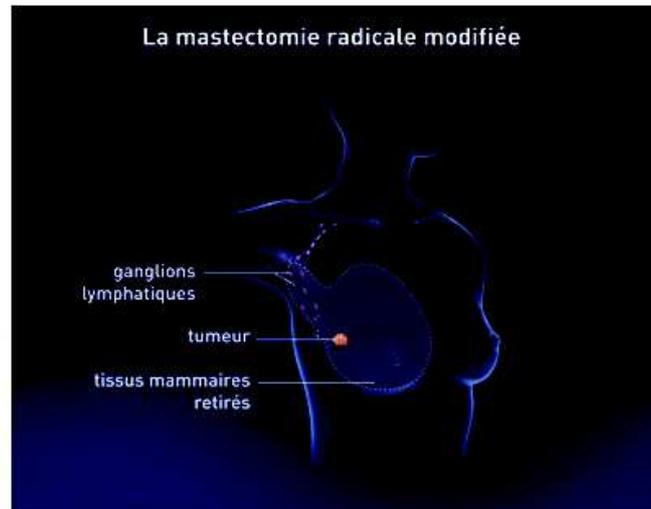


Illustration 5: La mastectomie radicale modifiée, source: Institut National Du Cancer.

La mastectomie radicale permet quant à elle d'enlever tout le sein, le mamelon, tous les ganglions lymphatiques de l'aisselle et les muscles du thorax. Ce type de mastectomie est peu pratiqué de nos jours, seulement en cas de récurrence de cancer du sein dans les muscles du thorax.

Après de tels interventions une reconstruction mammaire peut être effectuée afin de redonner à la femme une meilleure image de soi et éviter une modification de l'apparence physique. Cette reconstruction est prise en charge à 100% par l'assurance maladie. Dans un premier temps, une prothèse mammaire externe peut être posée dans le bonnet du soutien gorge afin de combler le vide dû à l'intervention. Puis une reconstruction mammaire est proposée par le chirurgien à la patiente. Dans certains cas elle peut même être pratiquée en même temps que la mastectomie, ou être pratiquée dans les 6 à 12 mois après la fin du traitement complémentaire.

B. La radiothérapie

La radiothérapie, dans le traitement du cancer du sein est généralement proposée en complément de la chirurgie qu'elle soit conservatrice du sein ou qu'il s'agisse d'une mastectomie. Elle a pour objectif un contrôle local de maladie et régional en contribuant à réduire le risque de métastases secondaires.

Selon les caractéristiques de la tumeur, l'état des ganglions axillaires et le type de chirurgie, la radiothérapie pourra être dirigée sur l'ensemble du sein, sur la paroi thoracique et quelques fois sur les régions ganglionnaires qui n'ont pas été opérées.

Localement, elle permet de réduire de plus de 2/3 les récurrences par rapport à la chirurgie seule. Souvent utilisée après la chirurgie et la chimiothérapie, elle peut être également utilisée en première intention, ou en simultanée à certaines chimiothérapies.

La radiothérapie est une technique utilisant des rayonnements ionisants afin de détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Les rayons ou radiations doivent être dirigés précisément sur la zone à traiter, afin d'épargner les tissus sains et les organes avoisinants. On peut distinguer deux types de radiothérapie.

La radiothérapie externe, qui comme son nom l'indique utilise une source de rayonnement externe allant émettre des rayonnements à travers la peau vers les zones à traiter. Cette technique utilise un accélérateur de particule, c'est la plus utilisée de nos jours pour traiter le cancer du sein.

La curiethérapie, utilise quant à elle une source radioactive placée à l'intérieur du corps, directement au contact de la zone à traiter.

Dans le cas de la prise en charge du cancer du sein, quatre zones du corps peuvent être ciblées par la radiothérapie.

Après une chirurgie conservatrice, la glande mammaire et le lit tumoral désignant la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention, sont deux des cibles à traiter.

Après une chirurgie non conservatrice, la radiothérapie peut cibler la paroi thoracique.

Et après l'une des deux types de chirurgie, on va pouvoir grâce à cette technique cibler les ganglions de la chaîne interne ainsi que ceux situés au dessus de la clavicule.

Afin que cette méthode soit la plus efficace possible, il est nécessaire de déterminer les doses de radiothérapie. Une des bases de la précision est la quantification précise de cette énergie absorbée par les tissus, et ainsi savoir la quantité précise de la dose qui va être administrée au patient. La dose absorbée est la quantité d'énergie absorbée par unité de masse du tissu irradié. Son unité de mesure dans le système international est le Gray.

La dose reçue en Gray voit son efficacité biologique dépendre de deux autres facteurs qui sont la fractionnement et l'étalement. L'étalement correspondant au temps entre la première et la dernière séance d'irradiation. Le fractionnement lui correspondant au nombre total de séances de rayons.

On utilise cinq principaux niveaux de doses fractionnement-étalement :

- 8 à 10 Grays en 1 fraction unique
- 20 à 25 Grays sous forme de 5 séances hebdomadaires, sur une période de 2,5 semaines
- 30 Grays en 10 fractions sur 2 à 2,5 semaines
- 45 Grays sous forme de 4 à 5 séances, sur une période de 5 semaines
- 65 à 74 Grays sous forme de 4 à 5 séances par semaine, sur une période de 7 à 8 semaines.

La radiothérapie, outre ses effets bénéfiques sur les cellules cancéreuses, engendre une réaction néfaste sur les tissus sains. Ces réactions peuvent être de deux ordres, précoces ou tardives.

Les réactions précoces concernent principalement la peau, la muqueuse de la sphère ORL, l'intestin, l'estomac et la moelle hématopoïétique. Ces réactions disparaissent en quelques jours à quelques semaines pour ne laisser que de rares séquelles.

Les réactions tardives quant à elles concernent principalement les os, les muscles, le foie, les reins et le tissu nerveux. Elles peuvent apparaître plusieurs mois après la radiothérapie. Ces réactions constituant un facteur limitant de la radiothérapie.

A l'officine, quand nous croisons des personnes allant débiter une séance de radiothérapie pour un cancer du sein, nous pouvons leur prodiguer certains conseils qui doivent être observés en cours de traitement et pendant les 4 à 5 semaines qui suivent:

- Eviter l'application de sparadrap quel que soit le type
- S'abstenir de se gratter, de se frotter au gant, d'irriter la peau
- Ne pas employer d'alcool, de talc, de médicaments à base d'alcool ou d'éther
- Ne pas utiliser sur les zones traitées d'eau de toilette, de parfum, de déodorant, de savon de toilette alcoolisé, de crème ou de pommade mais seulement le traitement prescrit par le médecin
- Avoir pour les régions irradiées, une hygiène méticuleuse, c'est à dire pour la peau, employer uniquement un savon doux non alcoolisé sans frotter, rincer plusieurs fois à l'eau pure et avant de se réhabiliter, attendre que la région ainsi nettoyé soit complètement sèche
- Protéger la région irradiée du soleil `

C. La chimiothérapie

Dans la prise en charge du cancer du sein, la chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique aux patientes. Son utilisation va dépendre du stade de cancer lors du diagnostic ainsi que des facteurs de récidives.

Cette approche peut être proposée avant une chirurgie, on la qualifie alors de néo-adjuvante, elle peut être également utilisée après celle-ci, elle est alors appelée adjuvante.

Administrée avant la chirurgie, la chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectif de réduire la taille de la tumeur trop importante pour être retirée directement ou pour permettre une chirurgie conservatrice. On la retrouve aussi utilisée en cas de tumeur inflammatoire.

Ce traitement dure de 3 à 6 mois.

La chimiothérapie adjuvante a pour objectif de réduire le risque de récurrence de cancer du sein. Elle est administrée à la patiente après étude des caractéristiques de la tumeur et dépend également de l'atteinte ou non des ganglions axillaires étudiés suite au prélèvement du ganglion sentinelle ou par le curage axillaire.

Cette approche thérapeutique dure de 6 mois jusqu'à plus d'un an.

Avant de réaliser une chimiothérapie, plusieurs facteurs vont être pris en compte :

- Le stade du cancer du sein
- Le risque de récurrence dont les statuts des récepteurs hormonaux et le statut HER2
- L'état de santé global de la patiente, c'est à dire l'âge et les affections médicales antérieures, en effet, il est possible que certains troubles cardiaques empêchent une femme de prendre certains médicaments comme par exemples les anthracyclines dû au risque de dommage sur le cœur.

- Toute chimiothérapie préalablement reçue par la patiente, en effet, une femme qui a été traitée avec certains agents chimiothérapeutiques, pourrait être en mesure de ne pas pouvoir en recevoir davantage.
- La situation et les préférences de la patiente sont également pris en compte. Certaines femmes peuvent vouloir recevoir une chimiothérapie sur une plus courte période, alors que d'autres pourront opter pour certaines associations thérapeutiques car elles engendrent moins d'effets secondaires (perte de poils, de cheveux, nausées, troubles de la fertilité).

Dans certains cas, on ne propose pas le recours à cette thérapie, notamment lorsque le cancer est de stade 0 car le risque de récurrence ou de métastase est très faible en présence d'une tumeur non infiltrante.

A l'inverse le recours à la chimiothérapie est fortement conseillé dans le traitement du cancer du sein lorsque :

- Le cancer du sein est de stade 1 ou 2 avec un risque de récurrence élevé
- Le cancer du sein est localement avancé, c'est à dire lorsqu'il s'agit d'une grosse tumeur qu'on ne peut pas enlever par chirurgie et qui s'est propagée à d'autres régions du sein et aux ganglions lymphatiques mais pas à d'autres parties du corps
- Le cancer du sein est métastatique ou récidivant dont les récepteurs hormonaux sont négatifs, et qui se développe rapidement ou qui est à l'origine de symptômes graves.

La chimiothérapie peut être dans certains cas une option de traitement lorsque l'on a évalué la balance bénéfices risques, quand :

- Le cancer du sein est de stade 1 ou 2 mais avec une risque de récurrence moyen
- Le cancer du sein est métastatique ou récidivant avec des facteurs hormonaux positifs

Les protocoles de chimiothérapie vont différer d'une femme à l'autre, en effet les doses, les médicaments et les horaires vont être adaptés à chaque patiente selon son profil.

On retrouve cependant certaines associations thérapeutiques couramment utilisé pour traiter le cancer du sein chez la femme:⁹

- AC :
 - doxorubicine (Adriamycine ®) et cyclophosphamide (Cytosan ®, Procyton ®)
- AC-Taxol:
 - doxorubicine et cyclophosphamide, suivies de paclitaxel (Taxol ®)
- AC-Taxol (dose-densité) :
 - doxorubicine et cyclophosphamide, suivies de paclitaxel, l'intervalle entre les administrations étant moins long, on administre habituellement cette association avec du filgrastim (Neupogen ®) ou du pegfilgrastim (Neulasta ®), qui sont des facteurs de stimulation des granulocytes
- TC :
 - docétaxel (Taxotere ®) et cyclophosphamide
- TAC ou DAC :
 - docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide

- FAC ou CAF :
 - cyclophosphamide (par la bouche), doxorubicine et 5-fluorouracile
- CEF
 - cyclophosphamide (par la bouche), épirubicine (Pharmorubicin ®) et 5-fluorouracile
- FEC
 - cyclophosphamide (voie intraveineuse), épirubicine et 5-fluorouracile
- FEC-T
 - cyclophosphamide, épirubicine et 5-fluorouracile, suivis de docétaxel
- CMF-IV
 - cyclophosphamide (voie intraveineuse), méthotrexate et 5-fluorouracile
- CMF-PO
 - cyclophosphamide (par la bouche), méthotrexate et 5-fluorouracile
- Taxol-FAC :
 - paclitaxel, suivi de cyclophosphamide, de doxorubicine et de 5-fluorouracile
- doxorubicine et docétaxel
- EC-GSF
 - épirubicine et cyclophosphamide, avec du filgrastim
- docétaxel et carboplatine (Paraplatin ® Paraplatin AQ ®)
- gemcitabine (Gemzar ®) et docétaxel
- gemcitabine et paclitaxel
- capécitabine (Xeloda ®) et docétaxel

En pratique, les protocoles peuvent varier d'un centre à un autre.¹⁰

Les protocoles	En pratique pour vous...
CMF Cyclophosphamide Méthotrexate 5-fluorouracile	J1 et J8 : méthotrexate et 5-FU (fluorouracile) en perfusion courte J1 à J14 : cyclophosphamide (Endoxan™) en comprimés Traitement pour prévenir les nausées, acide folinique à J2 et J9, comme antidote du méthotrexate Vous recommencerez ce traitement à J28
FEC 50 ou 100 5-fluorouracile Epirubicine Cyclophosphamide	J 1 et J8 : cyclophosphamide et 5-FU en une courte perfusion ; épirubicine injectée directement dans la tubulure Traitement pour prévenir les nausées Vous recommencerez ce traitement à J28 6 cures en tout J1 uniquement toutes les 3 semaines - 8 cures
FUN 5-fluorouracile Navelbine™	J1 et J5 : vinorelbine en courte perfusion J1 à J5 : 5-FU en perfusion continue Traitement pour prévenir les nausées Vous recommencerez ce traitement à J21
EpiTax Epirubicine Taxotère™	La veille du traitement de la cortisone qui sera poursuivie 3 jours de suite, pour éviter le risque d'œdèmes allergiques J1 : docétaxel (Taxotère™) en perfusion (1 heure) et épirubicine injectée directement dans la tubulure Traitement pour prévenir les nausées et parfois pour éviter les brûlures d'estomac Vous recommencerez ce traitement à J21 ou 28
FT 5-fluorouracile Taxotère™	La veille du traitement de la cortisone qui sera poursuivie 3 jours de suite, pour éviter le risque d'œdèmes Jour 1 : docétaxel (Taxotère™) en perfusion (1 heure) De J1 à J 5 : 5-FU en une courte perfusion Traitement pour prévenir les nausées et pour éviter les brûlures d'estomac Vous recommencerez ce traitement à J21 ou 28

Tableau I: Différents protocoles de chimiothérapie pouvant être utilisés dans le traitement du cancer du sein, source: ARGACY (Association de Recherche Cancers Gynécologiques).

A la suite de l'administration de ces traitements la patiente peut avoir différents effets secondaires. En effet selon les molécules utilisées ces effets secondaires sont divers mais malheureusement souvent présents. Plus ou moins graves, ces effets sont liés au fait que ce traitement tue les cellules à croissance rapide, c'est à dire les cellules du cancer mais aussi celles qui sont à l'origine des cellules sanguines, des cheveux, ou bien encore celles qui tapissent le tube digestif.

D. L'hormonothérapie

Certaines tumeurs du sein ont pour caractéristiques d'être hormono-sensibles, c'est à dire que les hormones féminines naturellement présentes dans l'organisme de la femme (oestrogènes et progestérone) accélèrent la croissance des ces cellules tumorales. L'hormonothérapie est un traitement ayant pour objectif d'empêcher l'action stimulante de ces hormones sur les cellules tumorales.

L'hormonothérapie peut être de deux types. En effet, ce traitement peut agir par voie générale, c'est à dire sur l'ensemble du corps, sur toutes les cellules sensibles aux hormones, on parle alors de traitement systémique. Ou alors, ce traitement peut être non médicamenteux, il consiste alors à stopper la production d'oestrogènes par sa source principale dans le corps humain, c'est à dire les ovaires. Pour cela on effectue une intervention chirurgicale appelée ovariectomie ou on les irradie par radiothérapie.

Le plus couramment utilisé de nos jours, reste le traitement médicamenteux.

Les oestrogènes et la progestérone sont les hormones principales féminines fabriquées préférentiellement par les ovaires jusqu'à la ménopause, période après laquelle les ovaires cessent de fonctionner cependant le corps continue d'en produire une petite quantité grâce à une enzyme appelée l'aromatase.

Dans certaines forme de cancer du sein, on observe à la surface des cellules cancéreuses des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, c'est sur ces récepteurs que les hormones vont venir se fixer, et ainsi engendrer une stimulation de la croissance de ces cellules. Afin de déterminer le statut des récepteurs hormonaux des cellules tumorales on effectue des analyses du tissu cancéreux. On a recours à l'hormonothérapie pour traiter seulement les cancers du sein dont les récepteurs aux œstrogènes sont positifs (ER positif ou ER+) et dont les récepteurs à la progestérone le sont également (PR positif ou PR+). On retrouve la présence des ces récepteurs dans environ deux tiers des cas.

Lorsque les cellules du cancer du sein ne possèdent pas ces récepteurs, on n'a pas recours à cette thérapie.

On peut administrer une hormonothérapie dans plusieurs cas :

- après une chimiothérapie et une radiothérapie pour empêcher les cellules cancéreuses qui pourraient rester de se développer et pour réduire le risque de récurrence, on la qualifie alors d'hormonothérapie adjuvante

- avant la chirurgie, pour réduire la taille de la tumeur primitive
- dans le cadre d'une approche thérapeutique combinée pour un cancer du sein localement avancé
- pour réduire le risque de développement du cancer du sein 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, on parle alors de traitement palliatif

Le choix et la durée du traitement diffèrent d'une femme à l'autre, en effet de nombreux facteurs sont pris en compte :

- la ménopause, en effet une femme ménopausée ne va pas recevoir le même traitement qu'une femme non ménopausée
- le stade du cancer du sein
- la présence d'autres problèmes de santé, l'ostéoporose ou le risque élevé de formation de caillots sanguins peut contre-indiquer l'utilisation de cette thérapie
- toute hormonothérapie préalablement administrée
- l'évolution de la maladie

Actuellement pour traiter le cancer du sein hormonosensible, les hormonothérapies les plus couramment utilisées sont :

- les anti-oestrogènes
- les inhibiteurs de l'aromatase
- la suppression ovarienne
- les progestatifs
- les androgènes

i. Les anti-oestrogènes

Les anti-oestrogènes, comme leur nom indique, vont entrer en compétition avec les oestrogènes. Ils ne vont pas supprimer leur sécrétion mais prendre leur place sur les récepteurs présents à la surface des cellules est ainsi bloquer leur action stimulante sur les cellules tumorales.

Dans cette classe de molécule, on retrouve deux principaux mécanismes d'action.

Les SERM, c'est à dire les « Selective Estrogen Receptor Modulators », sont des molécules qui vont entrer en compétition avec les oestrogènes naturellement présentes dans l'organisme en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux, ayant pour conséquence d'empêcher la stimulation de la croissance cellulaire au niveau des cellule tumorales. On retrouve dans cette catégorie, notamment le tamoxifène et le toremifène.

Les SERD, c'est à dire « Selective Estrogen Receptor Degradation », quant à eux agissent sur les récepteurs hormonaux en les détruisants et ainsi en empêchant la fixation des hormones. On retrouve dans cette catégorie le fluvestrant qui est administré sous forme liquide par injection intramusculaire.

Le tamoxifène est de nos jours une molécules très utilisé dans le traitement du cancer du sein hormonosensible.

Le tamoxifène (Nolvadex ®), peut être administré aux femmes pré-ménopausées ou post-ménoapuserées, il se prend par voie orale.

Lorsqu'il est administré comme traitement adjuvant pour un cancer du sein à faible risque il est habituellement pris pendant 5 ans.

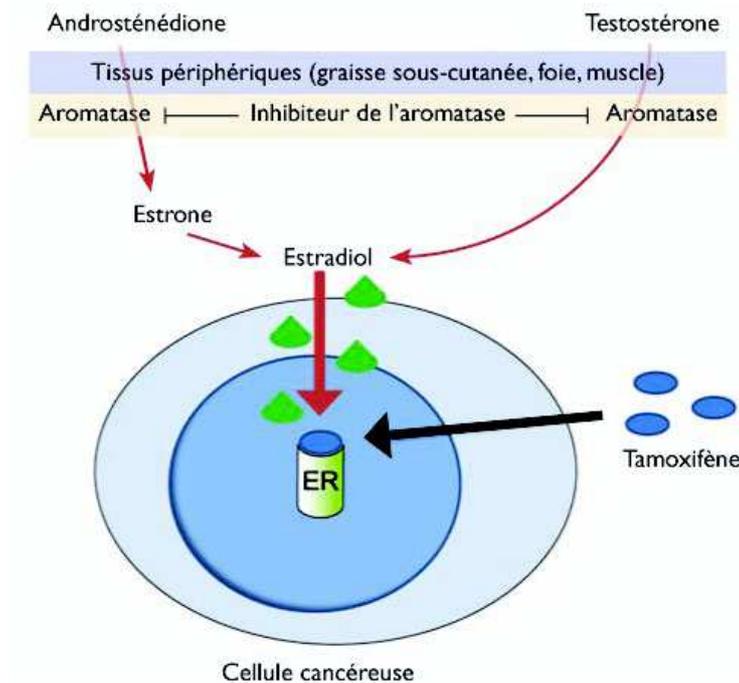


Illustration 6: Mode d'action du tamoxifène, source: Revue médicale suisse (Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets adverses).

ii. Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase, quant à eux vont entrer en compétition avec l'aromatase. L'aromatase est une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire de l'oestrogène par transformation des androgènes chez la femme ménopausée.

Cette aromatase est présente dans un certain nombre de cellule de l'organisme, dont les cellules adipeuses. Les anti-aromatases vont empêcher l'action de cette aromatase, c'est à dire que les androgènes produites par les glandes surrénales, ne vont plus se transformer en oestrogènes. Les oestrogènes ne sont alors plus présentes dans l'organisme de la femme et ainsi ne pourront plus se fixer sur les récepteurs des cellules cancéreuse et ainsi ne pourront plus stimuler leur croissance.¹¹

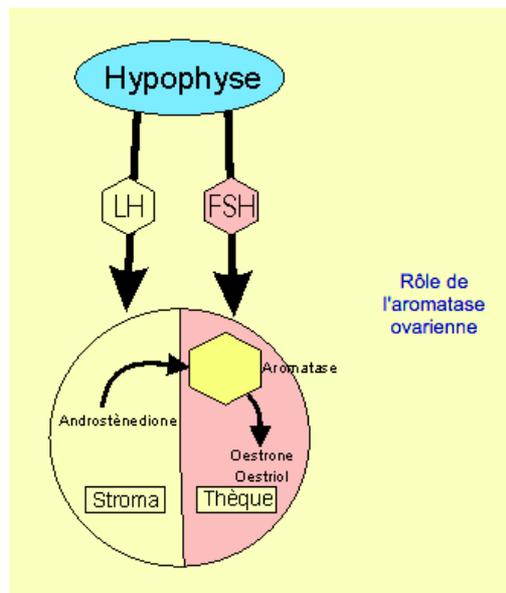


Illustration 7: Rôle de l'aromatase ovarienne, source: Oncoprof

En France, actuellement les inhibiteurs de l'aromatase les plus utilisés sont le létrozole (Femara ®), l'anastrozole (Arimidex ®) et l'exémestane (Aromasin ®). Ces 3 inhibiteurs peuvent être utilisés chez la femme ménopausée, le type va dépendre d'autres facteurs. On peut y avoir recours dans différentes situations:

- après qu'une femme ait pris du tamoxifène pendant 2 à 5 ans
- après un traitement au tamoxifène
- comme hormonothérapie principale pendant 5 ans, à la place du tamoxifène, chez la femme dont le cancer du sein est de haut grade ou de stade 2 ou 3
- chez les femmes qui ne peuvent pas prendre de tamoxifène
- au lieu du tamoxifène comme première hormonothérapie chez les femmes dont le cancer du sein a récidivé

iii. La suppression ovarienne

La suppression ovarienne est peu utilisée actuellement, on peut l'effectuer de 3 façons différentes par chirurgie, par le biais de médicaments (des analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline) ou par radiothérapie.

Les analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH), vont venir inciter l'hypophyse à produire plus de LH-RH, et ainsi l'hypophyse finit par arrêter de réagir suite à l'hyperstimulation, ce qui indique aux ovaires qu'ils doivent cesser de produire de l'oestrogènes. On trouve dans cette classe de médicament la goséreline (Zoladex ®), La leuprolide (Lupron ® , Lupron Depot ® , Eligard ®) et la buséreline (Suprefact ®).

Ils sont administrés par injection sous la peau, chaque mois ou tous les 3 mois selon les médicaments utilisés.

La suppression ovarienne est principalement utilisée chez les femmes pré-ménopausées :

- qui ne souhaitent pas avoir de chimiothérapie ou qui ne peuvent pas recevoir d'autres traitements du cancer du sein en raison des précautions médicales.
- pour traiter un cancer du sein métastatique ou récidivant.

iv. Les progestatifs

Les progestatifs sont des médicaments hormonaux qui ressemblent à la progestérone. On peut y avoir recours pour :

- neutraliser certains effets négatifs de l'oestrogène
- empêcher la production d'oestrogène
- faire la lutte à la progestérone qui tente de se fixer sur les cellules cancéreuses du sein

En France, actuellement le plus couramment utilisé est le mégestrol (Megace ®, Apo-mégestrol ®, Nu-mégestrol ®, Lin-megestrol ®). Il est administré par voie orale sous forme de pilule. La femme doit prendre ce médicament jusqu'à ce que la maladie évolue.

On a peu fréquemment recours aux progestatifs, on peut les utiliser chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui ne réagissent pas à d'autres hormonothérapies ou qui résistent au tamoxifène.

v. Les androgènes

Les androgènes sont des hormones mâles. Les médicaments androgéniques, le fluoxymestérone (Halostin ®) sont employés pour bloquer la capacité de l'hypophyse de contrôler la production d'oestrogène.

De nos jours, nous avons très peu recours à cette thérapie, on peut l'administrer chez les femmes qui sont atteintes d'un cancer du sein métastatique qui ne réagissent plus à d'autres hormonothérapies ou qui ont une récurrence d'un cancer du sein.

E. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des traitements qui vont venir bloquer spécifiquement des mécanismes propre aux cellules cancéreuses, ces médicaments ont une action ciblée en intervenant à un niveau précis du développement de la cellule tumorale. Ces traitements vont principalement venir interagir avec la transduction des signaux responsables de la multiplication cellulaire. La voie des tyrosine-kinases reste la mieux connue de nos jours. Cette voie peut alors être bloquée par le biais des anticorps monoclonaux ou bien par des inhibiteurs enzymatiques.

Ces nouvelles thérapies, dirigées contre des récepteurs spécifiques peuvent avoir différents buts. Ces nouvelles thérapies vont permettre d'affamer la tumeur en empêchant à la tumeur de détourner le système sanguin à ses fins en s'opposant à la formation des nouveaux vaisseaux formés en périphérie de la tumeur et qui contribuent ainsi à sa croissance en lui apportant les éléments nécessaires à son développement. Ces médicaments vont bloquer la néo-angiogénèse. On trouve parmi ces composés le bevacizumab (Avastin®), ou le sunitinib (Sutent®).

D'autres vont diriger les réactions immunitaires de l'organisme contre ces cellules cancéreuses.

Certaines molécules vont quant à elles venir stimuler l'apoptose des cellules tumorales, phénomène qui n'est plus effectif chez les cellules tumorales.

Ces molécules vont pouvoir également bloquer la croissance des cellules tumorales, on retrouve dans cette catégorie le trastuzumab (Herceptin®), ainsi que la lapatinib (Tyverb®), ces deux molécules vont être étudiées dans la suite dans ce document.

Les thérapies ciblées peuvent agir à plusieurs niveaux :

- L'anticorps peut se lier au ligand, le ligand spécifique ne pourra alors plus se fixer au domaine de liaison du récepteur.
- L'anticorps peut venir se lier au récepteur, le ligand ne pourra alors pas se lier au récepteur car le site de liaison du récepteur n'est plus accessible.
- Des inhibiteurs enzymatiques bloquent la transduction du signal générée par la liaison du ligand sur le récepteur.

→ Dans ces trois cas, la prolifération tumorale est inhibée.¹²

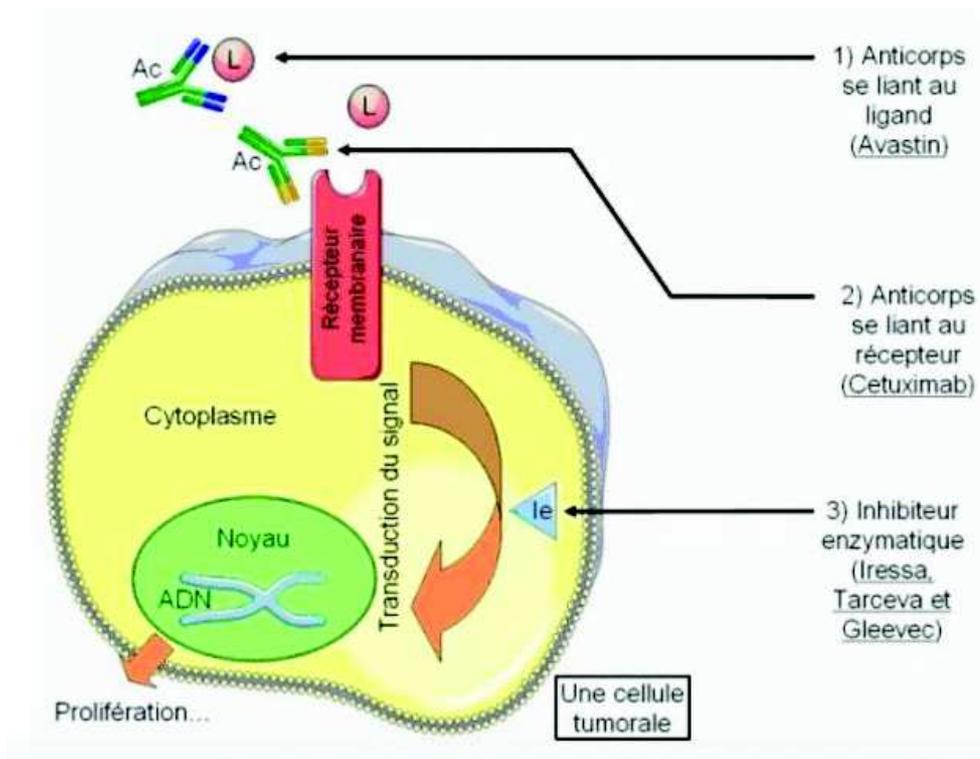


Illustration 8: Mode d'action des thérapies ciblées, source:Ligue contre le cancer.

De nos jours, on va utiliser principalement trois thérapies ciblées, le trastuzumab, le cetuximab et le bevacizumab. Ces traitements ont permis d'améliorer la prise en charge de la maladie et ainsi améliorer significativement le traitement du cancer du sein.

III. L'Herceptin ®

A. La découverte

Le docteur Dennis Slamon a été un acteur clef dans la découverte et l'utilisation de l'Herceptin dans le traitement du cancer du sein. En effet, c'est grâce à son travail acharné que ce traitement a pu être utilisé dans certaine forme de cancer du sein et ainsi donner de l'espoir à de nombreuses patientes.

Le docteur Dennis Slamon, oncologue à l'hôpital universitaire de Los Angeles, remarqua l'échec de plusieurs chimiothérapies chez des patientes atteintes de cancer du sein. Il chercha alors les facteurs pouvant être responsable de cette résistance aux traitements conventionnels. C'est alors, qu'en 1986 il découvrit un point commun à environ 30% des femmes atteintes d'un cancer du sein. En effet, celle-ci présentent une anomalie génétique caractérisant leur maladie. Cette anomalie est à l'origine de la surproduction d'une protéine appelée HER-2/neu par les cellules mammaires.

De plus, suite à ses nombreuses recherches, il constata que parallèlement une compagnie dénommée Genentech, avait développée un anticorps capable de bloquer la fonction de la protéine HER-2 et ainsi entraîner la mort des cellules cancéreuses.

Pour le docteur Dennis Slamon cette découverte fut capitale, il comprit qu'il était possible en administrant cet anticorps aux femmes ayant un cancer du sein avec une sur-expression de la protéine HER-2, d'augmenter leur chance de survie.

Cependant, les dirigeants de la compagnie Genentech, désabusés par les résultats négatifs d'autres médicaments anticancéreux qu'ils avaient développés préalablement, ne furent pas convaincu par la découverte du docteur Dennis Slamon.

Etant persuadé de sa découverte le docteur Dennis Slamon, engagea des démarches afin de trouver des fonds pour financer ses recherches. Il fini par convaincre quelques scientifiques et grâce à l'aide d'une campagne de financement privée, il mit au point ce qui deviendra le trastuzumab connu sous le nom commercial d'Herceptin^(R).

L'Herceptin est alors le premier anticancéreux qui vise une altération génétique spécifique et qui soit donc capable de tuer les cellules malignes en épargnant les cellules saines. Ce traitement est alors considéré comme révolutionnaire dans le traitement du cancer du sein.

B. Composition et forme

L'Herceptin est un médicament ayant comme principe actif le trastuzumab. Commercialisé par le laboratoire Roche, il s'agit d'un médicament appartenant à la liste 1.

Le trastuzumab (Herceptin®), est un anticorps monoclonal murin humanisé de type IgG1 agissant contre les récepteurs 2 de croissance épidermique humain: HER-2, dont la sur-expression s'observe dans certains cancer du sein, chez environ un quart des patientes (20 à 30%). Des études précédentes ont démontrées que la survie sans maladie est plus courte chez les patients atteints d'un cancer du sein dont les tumeurs sont caractérisées par une sur-expression de HER-2 que chez les patients dont les tumeurs n'étaient pas caractérisées par cette sur-expression.

Le trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, qui est une région juxta-membranaire du domaine extra-cellulaire de HER-2. La liaison de cet anticorps à HER-2 à pour conséquence d'inhiber l'activation des voies de signalisation HER-2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extra-cellulaire qui est un mécanisme d'activation de HER-2. C'est pourquoi, des études *in-vitro* ainsi que chez l'animal ont montrées que cet anticorps inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui sur-expriment HER-2. De surcroit, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendant (ADCC) et *in-vitro*, il a été démontré que l'ADCC du trastuzumab s'exerce de préférence sur les cellules cancéreuses sur-exprimant HER-2, comparativement aux cellules qui ne présentent pas cette sur-expression.

Donc, en se fixant à l'oncogène HER-2 que l'on retrouve sur les cellules cancéreuses, le trastuzumab va neutraliser l'activité de cet oncogène et va bloquer la croissance de ces cellules cancéreuses.

Cette nouvelle molécule a permis de redonner un espoir à toutes ces femmes atteintes d'un cancer avec une sur-expression d'HER-2, qui auparavant avaient une espérance de vie limitée du fait de leur résistance aux autres anti-cancéreux. Ce traitement a permis un avancé révolutionnaire dans la prise en charge du cancer du sein.

C. Les études

Le trastuzumab (Herceptin ®) a fait l'objet de nombreuses études. Les études ont permis de mesurer le nombre de patients morts ou ayant vu leur cancer réapparaître ou s'aggraver avec la prise d'Herceptin ou non. Toutes ces études ont été menées chez des patients ayant un cancer avec sur-expression du gène HER-2. ¹³

Tout d'abord, des essais ont été menés pour le cancer du sein précoce, dans 5 études principales regroupant à peu près 10000 patients. Dans cette étude l'Herceptin a été administré par perfusion intraveineuse.

La première étude a été effectuée chez des patients ayant préalablement été traités par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie (le cas échéant). La moitié de ces patients ont reçus Herceptin ® tandis que l'autre moitié non.

Trois autres études se sont portés sur les effets de l'administration d'Herceptin plus tôt dans le traitement, en association avec la chimiothérapie.

Une cinquième étude, regroupant des patients atteints d'un cancer localement avancé ou inflammatoire du sein, a examiné l'effet de l'Herceptin avant la chirurgie, dans la chimiothérapie d'association, puis à nouveau après l'intervention chirurgicale.

Dans cette première étude pour le cancer du sein précoce, 8% des patients ayant reçus l'Herceptin® par perfusion après avoir effectué la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie (le cas échéant) ont vu une réapparition de leur cancer dans la première année de leur traitement (127 patients sur 1693), alors que pour les patients n'ayant pas reçus l'Herceptin®, il s'agit de 13% des patients (soit 219 sur 1693).

L'ajout d'Herceptin® à la chimiothérapie a entraîné une décroissance du nombre de patient ayant vu leur cancer réapparaître dans les 3 ans. En fonction des chimiothérapies, on se situe entre 4,8 et 11,8%.

En ce qui concerne les cancers du sein localement avancée, en donnant l'Herceptin® par perfusion avant la chirurgie avec la chimiothérapie puis après la chirurgie, on constate une diminution du nombre de patients ayant vu leur cancer réapparaître ou s'aggraver dans les 3 ans. En effet, 65% des patients ayant reçu l'Herceptin® étaient encore en vie sans que leur cancer soit réapparu ou s'étant aggravé, alors que pour les personnes n'ayant pas reçus l'Herceptin® se chiffre est de 52%.

Taux de rechute	Etude 1	Etude 2	Etude 3
Avec Herceptin®	8,00%	4,8-11,8%	35,00%
Sans Herceptin®	13,00%	NR	48,00%

Tableau II : Résultats dans le cancer du sein précoce

Des essais ont également été menés pour le cancer du sein métastatique dans quatre études principales. Dans ces études les sujets ont préalablement reçus un traitement antérieur n'ayant eu aucun effet.

Dans la première, on a étudié la mise sous trastuzumab seul, chez 222 patients.

Dans les 2 suivantes on a regarde l'association du trastuzumab avec le paclitaxel ou le docétaxel chez 627 patients.

Puis dans une quatrième on a étudié, l'association du trastuzumab avec l'anastrozole (un inhibiteur de l'aromatase) chez 208 patientes.

Chez ces personnes ayant un cancer du sein métastatique, et ayant reçu un traitement préalable sans résultat, on constate que 15% des sujets ont répondu favorablement à ce traitement.

En association avec le paclitaxel ou le docétaxel, environ la moitié des patients ont eu une amélioration contre environ un quart avec le paclitaxel ou le docetaxel seul.

En ce qui concerne l'association de l'Herceptin® avec l'anastrozole, les patients ont en moyenne vécus plus longtemps, 4,8 mois en moyenne contre 2,4 mois avec l'anastrozole seul.

Survie	Traitement préalable	Paclitaxel / Docétaxel	Anastrozole
Avec Herceptin®	15,00%	50,00%	4,8 mois
Sans Herceptin®	0,00%	25,00%	2,4 mois

Tableau III :Résultats positifs dans le cancer du sein métastasé avec ou sans l'association à l'Herceptin®.

Une autre étude avait pour objectif de comparer l'Herceptin® administrée par injection sous-cutanée contre une injection intraveineuse. Cette étude a impliquée 596 individus atteints d'un cancer du sein précoce. L'Herceptin® a été administré aux patients avant la chirurgie, l'évaluation de son efficacité repose sur la mesure du nombre de cellules cancéreuses retrouvées lors de l'examen du sein à la chirurgie. L'étude avait un autre objectif, en effet elle a également permis de comparer le taux de substance active présente dans le sang lors de l'administration sous-cutanée et intraveineuse.

L'étude a montrée qu'une injection sous-cutanée avait une efficacité similaire à une injection intraveineuse. Elle a également démontrée que le taux de substance active était aussi élevé lors d'une injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Toutes ces études démontrent bien une efficacité de l'utilisation du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein avec sur-expression de HER-2.

En janvier 2013, une demande d'extension d'indication a été demandée, elle concerne la liste des collectivités et avait pour objet : « Herceptin ® est indiqué dans le traitement du cancer du sein précoce HER-2 positif en association à une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin ®, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. » ¹⁴

Afin d'appuyer cette demande plusieurs études ont été menées dont une étude pivot : MO16432 (NOAH).

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie néo-adjuvante et poursuivie en mono-thérapie en tant que traitement adjuvant contre cette même chimiothérapie administrée uniquement en phase néo-adjuvante, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou inflammatoire sur-exprimant HER-2 et non préalablement traitée.

Les patientes présentant un cancer du sein sur-exprimant HER-2, ont été randomisées soit dans un groupe recevant le trastuzumab associé à une chimiothérapie néo-adjuvante suivi du trastuzumab en traitement adjuvant (groupe HER-2 + TC), soit dans un groupe recevant une chimiothérapie néo-adjuvante seule (groupe HER-2 + C). De plus une cohorte observationnelle de patientes atteintes du cancer du sein ne sur-exprimant pas HER-2 et recevant la même chimiothérapie néo-adjuvante que les patientes HER-2 + C a été mise en place, il s'agit du groupe HER-2 – C. Ce groupe est présent à titre informationnel.

Les patientes ont été recrutées entre juin 2002 et décembre 2005. Les données ont été collectées et analysées à la date du 30 mars 2009.

Les principaux critères d'inclusions ont été :

- âge > ou = à 18 ans
- patiente atteinte d'un cancer du sein localement avancé, nouvellement diagnostiquée et n'ayant jamais reçu de traitement anti-néoplasique
- score de performance ECOG < ou = à 1

- diagnostic histologique de tumeur du sein
- HER-2 + (sur-expression testée par IHC 3+ et /ou sur-amplification déterminée par FISH, confirmée par un laboratoire central) HER-2 – (0 ou 1 + par IHC)
- tumeur primitive T3N1 ou T4 (invasion tissulaire au niveau de la peau ou du mamelon, extension dans la cavité thoracique ou carcinome inflammatoire) ou T avec N2-3 associé à un ganglion ipsilatéral supra claviculaire
- au moins une lésion évaluable selon les critères RECIST, sauf en cas de carcinome inflammatoire (T4d)
- recherche des récepteurs hormonaux réalisée (ER et PgR6)

Les principaux critères de non inclusion :

- présence de métastases, à l'exception du ganglion ipsilatéral supra claviculaire
- cancer du sein bilatéral
- traitement antérieur par chimiothérapie ou hormonothérapie ou par anti-HER-2 pour une tumeur maligne
- traitement antérieur par chirurgie ou par radiothérapie pour une tumeur maligne
- antécédent de tumeur maligne concomitante, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou d'un carcinome *in-situ* du col de l'utérus traité de manière adéquate
- patiente avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 55% mesurée par ventriculographie isotopique à l'équilibre (MUGA) ou par échocardiogramme
- autres pathologies ou conditions médicales graves
- antécédent de pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, angor, infarctus du myocarde, hypertension artérielle non ou mal contrôlée, pathologie des valves cardiaques avec un retentissement clinique ou un risque élevé d'arythmies)

Pour juger cette étude, le critère principal était la survie sans événement défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de rechute (locale, régionale, distante, ou controlatérale) ou de progression de la maladie documentée ou du décès (toutes causes confondues).

Protocole :

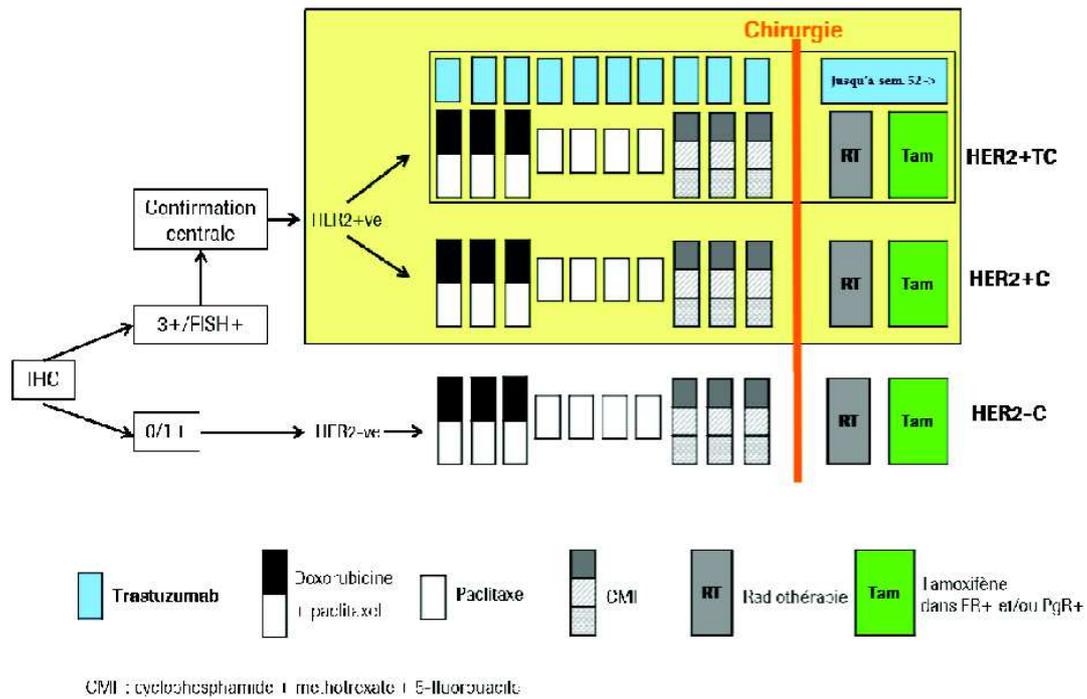


Illustration 9: Schéma de l'étude NOAH, source : HAS-santé.

Dans chacun des 3 groupes, les patientes ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. Tout d'abord, elles ont reçu 3 cycles de doxorubicine à la dose de 60 mg/m² associé au paclitaxel à la dose de 150 mg/m², espacés de 3 semaines puis 4 cycles de paclitaxel seul à la dose de 175mg/m², espacés de 3 semaines suivis de 3 cycles de CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracile) espacés de 4 semaines. Chaque cycle comprend l'administration en bolus intraveineuse de cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m², de méthotrexate à la dose de 40 mg/m² en bolus intraveineuse également et de 5 fluorouracile à la dose de 600mg/m² en bolus intraveineuse à J1 et J8.

Une fois le dernier cycle de chimiothérapie terminé, une chirurgie était programmée. Dans les 4 semaines suivant la chirurgie on a effectué chez toutes les patientes une radiothérapie.

En ce qui concerne les patientes présentant un cancer du sein hormono-sensible, un traitement par tamoxifène a été instauré à la dose quotidienne de 20mg pour une durée de 5 ans après la chirurgie.

Pour le groupe ayant reçu le trastuzumab, celui-ci a débuté dès le premier cycle de chimiothérapie néo-adjuvante et c'est poursuivi tout au long des cycles jusqu'à la chirurgie. L'Herceptin® a été administré à une dose initiale de 8mg/kg de poids corporel en perfusion intraveineuse pendant une durée de 90 minutes, puis une dose de 6mg/kg en perfusion intraveineuse de 30 minutes administré toutes les 3 semaines. Le trastuzumab était ré administré au même dosage après la chirurgie, avant ou pendant la radiothérapie, afin de compléter 1 an de traitement au total, soit 17 cycles.

D. Résultats

Au total dans cette étude ont été inclus 330 patientes :

- 115 dans le groupe HER-2 + TC
- 116 dans le groupe HER-2 + C
- 99 dans le groupe HER-2 -

Les caractéristiques démographiques étaient sensiblement identiques dans les différents groupes.

	HER2+TC (N=115)	HER2+C (N=116)	HER2-C (N=99)
Nombre de patientes avec un événement n (%)	46 (40,0)	59 (50,9)	42 (42,4)
Progression	11 (9,6)	12 (10,3)	17 (17,2)
Rechute	31 (27,0)	43 (37,1)	23 (23,2)
Décès	4 (3,5)	4 (3,4)	2 (2,0)
Différence entre les traitements			
HR		0,65	NA
IC _{95%}		[0,44 ; 0,96]	
p		0,0275	
Proportion de patientes sans événement à 3 ans			
IC _{95%}	0,65 [0,56 ; 0,74]	0,52 [0,43 ; 0,62]	0,63 [0,53 ; 0,72]

Tableau IV : Résultats d'efficacité: survie sans événement (critère principal), source: HAS-santé.

Nous pouvons voir, que le nombre de patientes présentant un événement, c'est à dire rechute, progression de la maladie ou décès, est inférieur chez le groupe ayant reçu le trastuzumab.

On remarque également que la progression est inférieure 11 contre 12 dans l'autre groupe.

Nous pouvons voir aussi que le nombre de rechute est moins élevé. Le nombre de décès étant identique dans les 2 groupes.

A 3 ans nous pouvons voir que le groupe ayant reçu le trastuzumab, la proportion de patiente sans événement est supérieure à l'autre groupe, 65% contre 52%.

Tous ces résultats nous démontrent bien l'intérêt de l'utilisation de l'Herceptin ® dans le traitement du cancer du sein sur-exprimant HER-2.

E. Indication

Herceptin® est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints du cancer du sein précoce HER-2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (le cas échéant)

- 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 néo adjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin®, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammation) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Herceptin® est également indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER-2 positif :

- en mono-thérapie, 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 pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracycline ne peut être envisagé.

- en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique

- en association avec un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traités précédemment par trastuzumab.

Le trastuzumab ne peut être administré qu'à des patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique présentant une sur-expression de HER-2 ou une amplification du gène HER-2. Ceci doit être déterminée par une méthode précise et validée.

F. Les méthodes de détection de la sur-expression de HER-2

Le trastuzumab est une molécule efficace pour lutter contre le cancer du sein caractérisé par une sur-expression de HER-2, dans les autres types de cancer du sein cette molécule s'avère inefficace voire potentiellement dangereuse pour les cellules saines.

C'est pourquoi il est essentielle d'identifier avec précision le type de cancer dont la personne est atteinte. Pour effectuer cette identification, plusieurs méthodes peuvent être utilisées.¹⁵

Tableau I. Avantages et inconvénients de chacune des techniques.

	FISH	ELISA	IHC	Biologie moléculaire
Anomalie détectée	Amplification	Surexpression protéique	Surexpression protéique	Amplification
Réalisation sur coupes tissulaires	Oui	Non	Oui	Non
Permet de différencier invasif et in situ	Oui	Non	Oui	Non
Peut être réalisé à partir de blocs inclus en paraffine	Oui	Non	Oui	Oui
Affecté par les conditions de fixation	Oui	Non applicable	Oui	Oui
Peut être réalisé sur microbiopsies ou ponctions	Oui	Non	Oui	Oui
Coût	++	++	+	+++
Temps technique	++	++	+	+++
Sensibilité	Élevée	Bonne	Variable*	Moyenne
Spécificité	Élevée	Bonne	Variable*	Bonne

**Dépend des anticorps utilisés et des conditions techniques.*

Tableau V : Avantages et inconvénients de chacune des techniques, source: edimark.

Afin de déterminer la sur-expression de HER-2, 3 techniques peuvent être employées.

L'immunohistochimie (IHC) qui fait appel à des anticorps particuliers fixés à un marqueur fluorescent ou à une enzyme marqueur pour déterminer la quantité de la protéine HER-2 présente dans les cellules. Cette technique est très répandue notamment du fait de son temps de réalisation qui est assez court, une interprétation qui peut être faite rapidement, il s'agit également d'une technique peu onéreuse. Elle présente également comme avantage d'avoir la présence de contrôles externes et une validation par des études cliniques.

En revanche, cette méthode est susceptible d'être peu reproductible, en effet il existe une diversité d'anticorps commercialisés, il existe également des variations des conditions techniques non maîtrisables comme la fixation.

Le signal immunohistochimique spécifique est un marquage membranaire intense et complet en « maille de filet » des cellules néoplasiques invasives.

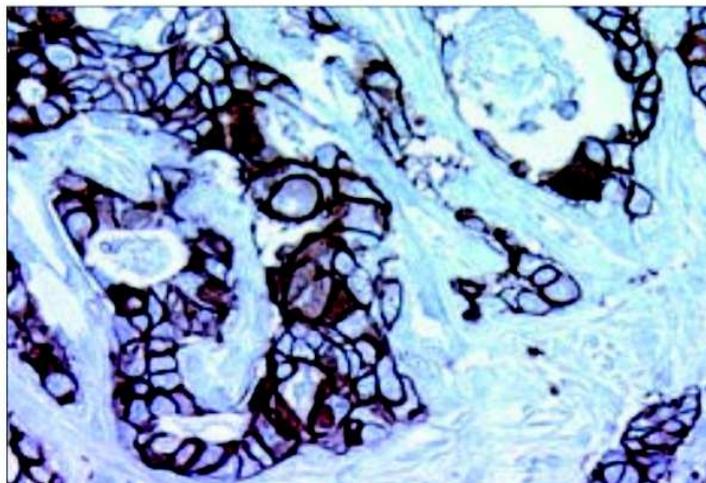


Illustration 10: Immunomarquage membranaire complet d'intensité forte présent dans toutes les cellules tumorales invasives identifiables, source : edimark

Plusieurs systèmes de score existent pour évaluer la réponse. Celui le plus couramment utilisé est la grille de l'Herceptest de Dako.

Score	Marquage	Interprétation	Signification clinique
0	Absence de marquage ou membranaire < 10%	Négatif	Pas de traitement
1 ⁺	Marquage faible et partiel de plus de 10 % des cellules	Négatif	Pas de traitement
2 ⁺	Marquage membranaire, faible/modéré et complet , de plus de 10 % des cellules	Cas douteux	Pas de traitement dans le cadre de l'AMM*
3 ⁺	Marquage membranaire, fort et complet , de plus de 10 % des cellules	Positif	Traitement

** Si une étude complémentaire par FISH met en évidence une amplification du gène HER2, le traitement par Herceptin® peut être proposé. Aux États-Unis, les indications du traitement par Herceptin® incluent le score 2+.*

Tableau VI: Score immunohistochimique reconnu pour décider d'un traitement par Herceptin dans le cadre de l'AMM, source: edimark.

L'hybridation *in-situ* en fluorescence (FISH), il s'agit d'une méthode dans laquelle on utilise une sonde d'ADN spéciale marquée d'un colorant fluorescent pour savoir si l'ADN contient des copies supplémentaires de l'oncogène HER-2.

Cette technique est plus difficile que l'immunohistochimie car elle est longue et coûteuse à réaliser. Tout comme dans la méthode précédente, des variations intra-interlaboratoire sont possibles.

Une amplification est définie par le nombre de copie de HER-2, la présence de plus de 4 copies suggère une amplification, à partir de 6 copies cette amplification est fort probable. On considère une amplification comme forte, lorsqu'il y a entre 10 et 20 copies.

On peut également utiliser une troisième technique, l'hybridation chromogénique *in-situ* (CISH), à laquelle on peut avoir recours comme alternative à la FISH. Cette technique emploie une sonde d'ADN spéciale ainsi qu'un système à base d'enzymes à la place d'un système de fluorescence pour évaluer le statut HER-2. On peut associer la CISH à l'immunohistochimie.

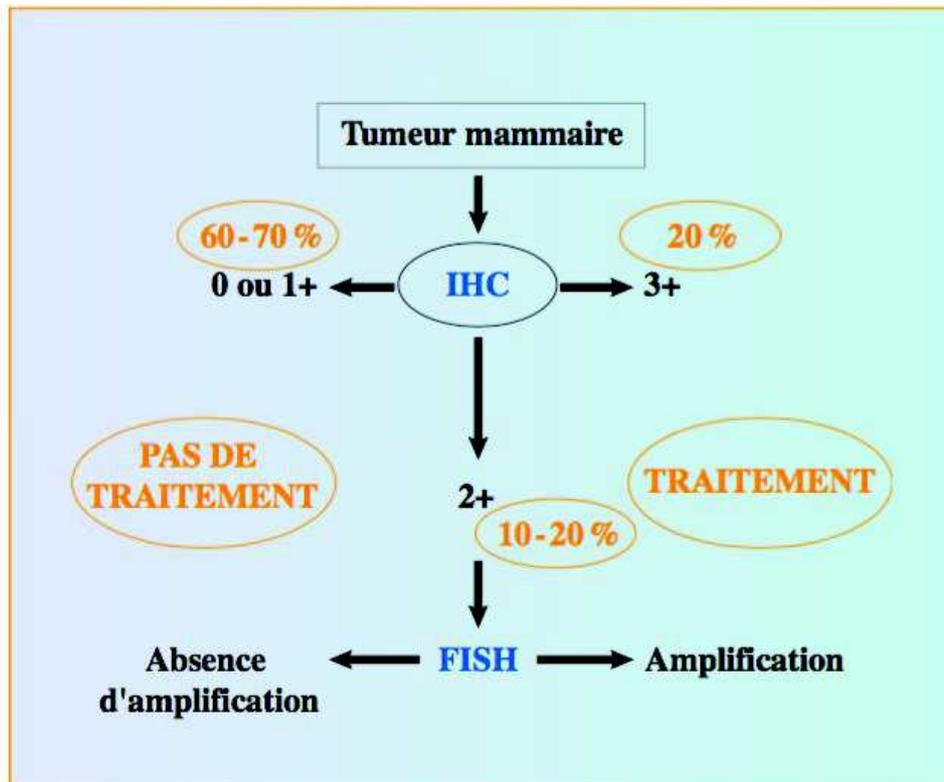


Illustration 11: Algorithme des modalités du test HER2 en France, actuellement, source:edimark.

L'immunohistochimie reste la technique de référence utilisée pour déterminer la sur-expression de HER-2 dans les cancers du sein et permet un dépistage de masse.

G. Posologie et mode d'administration

Dans le cancer du sein précoce HER-2 positif, il s'agit d'effectuer une administration hebdomadaire et toutes les trois semaines.

Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée de trastuzumab est de 8mg/kg de poids corporel. Puis la dose d'entretien recommandée est une administration toutes les trois semaines de trastuzumab à 6mg/kg de poids corporel, en débutant trois semaines après 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 recommandée de trastuzumab est de 4mg/kg de poids corporel. Puis la dose d'entretien est de 2mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines.

Dans le cancer du sein métastatique, l'administration peut avoir lieu toutes les trois semaines, elle peut être également hebdomadaire, ou utilisée en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ou en association avec un inhibiteur de l'aromatase.

En cas d'administration toutes les trois semaines, la dose initiale recommandée est de 8mg/kg de poids corporel suivi d'une dose d'entretien de 6mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après le dose de charge.

En cas d'utilisation hebdomadaire du trastuzumab, la dose de charge est de 4mg/kg de poids corporel suivi d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après la dose de charge.

Dans le cas d'une administration en association avec le paclitaxel ou le docétaxel, la paclitaxel ou le docétaxel a été administré le lendemain de la première dose de trastuzumab ainsi qu'immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab, si la dose précédente de trastuzumab a été bien tolérée.

Si on utilise le trastuzumab en association avec un inhibiteur de l'aromatase, les deux produits sont administrés le premier jour sans ordre précis.

En ce qui concerne la durée de traitement, les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par le trastuzumab pendant 1 an ou jusqu'à la rechute de la maladie si elle survient avant la fin de durée de 1 an de traitement.

Pour les personnes atteintes du cancer du sein métastatique, elles doivent suivre le traitement jusqu'à progression de la maladie.

La dose de charge du trastuzumab doit être faite en perfusion intraveineuse de 90 minutes, sans injection rapide ou bolus. Le patient doit être surveillé pendant au moins 6 heures après le début de la première perfusion et pendant 2 heures après le début des perfusions suivantes. On doit surveiller des symptômes tels que la fièvre, des frissons ou autres. La perfusion peut être reprise après disparition de ces symptômes.

Si cette dose de départ a été correctement supportée par le patient les suivantes peuvent être effectuées en 30 minutes.

H. Tolérance, toxicité, risque

Lors de l'administration du trastuzumab, on retrouve parmi les effets indésirables les plus répandus : les réactions allergiques, la diarrhée, des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales, thoraciques, articulaires ou musculaires, des frissons, de la fièvre, des céphalées ou de la fatigue. Une toxicité cardiaque a également été démontré pour cette molécule, c'est pourquoi une attention toute particulière doit être apportée à la fonction cardiaque.

En effet, l'insuffisance cardiaque congestive de classe II-IV selon NYHA est une réaction indésirable fréquente associée à l'utilisation du trastuzumab. On a pu observer chez les patients recevant de l'Herceptin[®], une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un oedème pulmonaire ou une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire.

Grâce à 3 études pivots on a pu observer que l'utilisation du trastuzumab en adjuvant utilisé en association avec une chimiothérapie, l'incidence des troubles cardiaques de grade III-IV (notamment une insuffisance cardiaque congestive symptomatique) a été similaire chez les patients ayant reçu la chimiothérapie seule (c'est à dire sans trastuzumab) et chez les patients ayant reçu le trastuzumab séquentiellement à un taxane (0,3-0,4%). L'incidence a été plus élevée chez les patients ayant reçu le trastuzumab en association avec un taxane (2,0%).

Lorsque le trastuzumab a été administré après le fin d'une chimiothérapie adjuvante, une insuffisance cardiaque de grade III-IV selon NYHA chez 0,6% des patients a été observée après un suivi médian de 1 an. Après 8 ans de suivi, le taux d'insuffisance cardiaque sévère, c'est à dire de grade III et IV selon NYHA, après un an de traitement par trastuzumab était de 0,89% et l'incidence de dysfonctionnement ventriculaire gauche était de 6,35%.

On a pu remarquer que ces évènements cardiaque possèdent une certaine réversibilité, en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque sévère, le taux de réversibilité est de 70% chez les patients traités par le trastuzumab. Pour le dysfonctionnement ventriculaire gauche sont taux de réversibilité est de 83,1% pour les patients ayant reçu le trastuzumab. Environ 10% des évènements cardiaques sont survenus après la fin du traitement par Herceptin ®.

Dans les études portant sur le cancer du sein métastatique, des études cliniques ont montrées que l'administration du trastuzumab en intraveineuse en association avec le paclitaxel engendrait un dysfonctionnement cardiaque chez 9 à 12% des patients alors que lorsque le paclitaxel était administré seul, cette incidence était de 6 à 9%.Ce taux de dysfonctionnement cardiaque est également plus élevé lorsque les patients ont reçus le trastuzumab en association avec une anthracycline ou un cyclophosphamide (27%), alors que sans l'association avec le trastuzumab le taux est de 7 à 10%.

Dans une étude clinique ultérieure une étude prospective de la fonction cardiaque a montré que l'incidence d'une insuffisance cardiaque symptomatique était de 2,2% chez les patients ayant reçu le trastuzumab et le docétaxel, alors que chez les patients ayant reçu le docétaxel seul, ce taux était de 0%. La plupart des patients, c'est à dire 79% d'entre eux ayant développés un dysfonctionnement cardiaque dans ces études cliniques ont présenté une amélioration après avoir reçu un traitement standard pour l'insuffisance cardiaque.

I. Autre utilisation

Le trastuzumab outre son indication dans le cancer du sein avec sur-expression de HER-2 peut être également utilisé dans le cancer gastrique métastatique.

En effet, le trastuzumab est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oestrogastrique HER-2 positif, en association avec la capécitabine ou au 5 fluoro-uracile et au cisplatine chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

Dans le cancer gastrique métastatique, le trastuzumab est administré toutes les trois semaines. La dose de charge initiale est de 8mg/kg de poids corporel suivi d'une dose d'entretien de 6mg/kg toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après la dose de charge.

Ces patients doivent être traités jusqu'à progression de la maladie.

IV. Tyverb®

A. Description

Le Tyverb® est une spécialité pharmaceutique comportant du lapatinib, il s'agit une molécule de la famille des 4 anilinoquinazolines, qui agit par inhibition de l'activité tyrosine kinase à la fois des récepteurs Erb1 et Erb2. Agissant au niveau des tyrosine-kinases, il peut agir sur les récepteurs extracellulaires et il a également une action sur différents effecteurs intracellulaires.

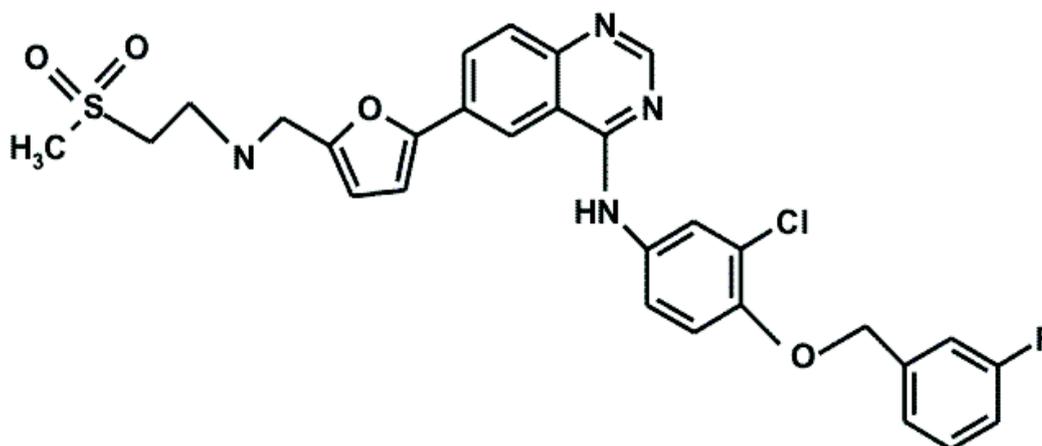


Illustration 12: Formule chimique du lapatinib, source: oncoprof.

La double inhibition du lapatinib sur les récepteurs HER1 et HER2 est très importante, du point de vu du rôle de HER2 dans la carcinogenèse et dans la progression tumorale mais aussi du fait de la synergie existant entre la signalisation dépendant du récepteur du facteur de croissance épithéliale (EGFR) et HER2. En effet, HER2 est le récepteur le plus souvent impliqué dans l'hétérodimérisation de EGFR, donc HER2 potentialise la signalisation par les ligands de EGFR en augmentant l'affinité du récepteur et en réduisant sa dégradation.¹⁶

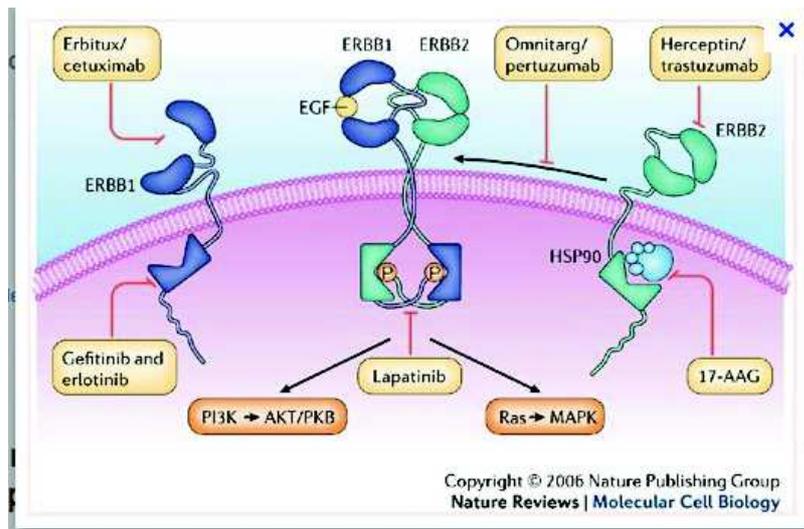


Illustration 13: Mode d'action du lapatinib, source: publication « Lapatinib Avec Trastuzumab Pour Le Traitement Du Cancer Du Sein HER2-Positif Précoce: Une étude de Phase 3, Randomisée, Ouverte et Multicentrique ». 17

D'autre part, le facteur de croissance épithélial EGF active également HER2 et les inhibiteurs de EGFR peuvent expérimentalement réduire la signalisation HER2 dépendante et la croissance des cellules exprimant fortement HER2. Cette double inhibition pourrait donc être cliniquement additive ou synergique.

In-vitro et *in-vivo*, expérimentalement le lapatinib est capable d'inhiber la croissance de lignées et/ou de greffes tumorales du fait de l'inhibition de l'activité enzymatique (et de la phosphorylation) de EGFR et/ou HER2 et des récepteurs d'aval.

B. Indications

Le lapatinib est surtout utilisé en association à d'autres traitements anti-cancéreux, il 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 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 traitement antérieur 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. ¹⁸

C. Posologie

L'instauration du traitement par lapatinib doit être exclusivement effectuée par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.

Ce traitement étant administré chez des patients ayant un cancer du sein avec sur-expression de HER 2, le statut de ces récepteurs devra être déterminé en utilisant une méthode précise et dûment validée. Cette sur-expression est définie par un score de IHC3+, ou IHC2+ par immunohistochimie avec amplification génique, ou par amplification génique seule.

Cette molécule peut être utilisée en association avec différentes molécules.

En association avec la capécitabine, la posologie recommandée est de 1250mg (soit 5 comprimés) en une prise, en continu.

En association avec un inhibiteur de l'aromatase, la posologie de Tyverb est de 1500mg (soit 6 comprimés) en une prise par jour, en traitement continu.

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

D. Mode d'administration

La solubilité du lapatinib est pH dépendante. L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib.

In-vitro, le lapatinib inhibe le cytochrome CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. Le métabolisme de médicaments dépendants de cette enzyme peut donc être perturbé.

En ce qui concerne la biodisponibilité de cette molécule, nous savons que celle ci est augmenté jusqu'à 4 fois par la nourriture, en fonction par exemple de la teneur en graisses du repas.

Les patients sous lapatinib devront donc être vigilant dans leur vie quotidienne notamment en ce qui concerne leur alimentation. En effet, par exemple, le jus de pamplemousse peut inhiber le CYP3A4 dans l'intestin et augmenter la biodisponibilité du lapatinib. Sa consommation doit donc être évitée pendant le traitement par Tyverb ®.¹⁹

La dose quotidienne de lapatinib ne doit pas être divisée. Le lapatinib doit être pris au moins une heure avant ou au moins une heure après, un repas. Afin de minimiser la variabilité intra-patient, l'administration de Tyverb® devra être standardisée par rapport à la prise de nourriture, par exemple être pris avant le repas.

En cas d'oubli de prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée.

E. Interaction

Le lapatinib étant essentiellement un substrat de CYP3A4, l'administration concomitante d'inhibiteur ou d'inducteur du CYP3A4 devra être effectuée avec prudence en raison d'une réponse augmentée ou diminuée au lapatinib.

En effet, lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 comme le kétoconazole, l'exposition systémique au lapatinib va augmenter d'environ 3,6 fois, et la demi va s'allonger 1,7 fois.

Si une même personne prend en plus du lapatinib de la carbamazépine, qui est un inducteur enzymatique du cytochrome CYP3A4, l'exposition systémique du lapatinib va dans ce cas diminuer d'environ 72%.

L'administration concomitante de lapatinib et d'inhibiteur ou d'inducteur enzymatique du cytochrome CYP3A4 est donc déconseillée lorsqu'elle n'est pas strictement nécessaire. Dans ces cas il faudra surveiller attentivement la réponse clinique ainsi que les éventuels effets secondaires.

V. L'association trastuzumab et lapatinib dans le traitement du cancer du sein

Les mécanismes d'action du trastuzumab et du lapatinib étant différents, ces deux molécules peuvent être considérés comme complémentaires dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein. Des données précliniques montrent que le lapatinib est actif sur des lignées cellulaires résistantes au trastuzumab et qu'il existe une synergie entre le lapatinib et le trastuzumab permettant ainsi d'obtenir un niveau d'apoptose beaucoup plus important sur des lignées cellulaires de tumeurs mammaires HER2+. Sur des modèles de xénogreffes HER2+, l'association lapatinib-trastuzumab permet de stabiliser le récepteur HER2 sous une configuration inactive résultant de l'activité propre au lapatinib, puis le récepteur se dégrade sous l'effet du trastuzumab. Cette double action permet d'observer une régression tumorale complète dans les 10 jours de traitement combiné.²⁰

A. dans le cancer du sein non métastatique

A l'heure actuelle les études portant sur l'association trastuzumab lapatinib dans le traitement du cancer du sein se sont intéressées aux cancer du sein métastaté. Les données dans le traitement du cancer du sein non métastatique sont peu nombreuses.

B. dans le cancer du sein métastatique

Afin de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'association du trastuzumab et du lapatinib dans le traitement du cancer du sein, différentes études ont été menées.

L'étude EGF104900 a été menée dans le but de comparer l'efficacité de l'association lapatinib-trastuzumab et du lapatinib seul chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2+. Cet essai randomisé de phase III est ouvert et multicentrique.

Pour être éligible les patientes devaient avoir un statut HER2+ soit positif par fluorescence *in-situ* ou 3+ en immunohistochimie. Ces patientes devaient également avoir préalablement reçu anthracycline, taxane et trastuzumab. Elles devaient aussi être en progression sous un dernier traitement contenant du trastuzumab et devaient avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST ou une maladie osseuse exclusive.²¹

	Lapatinib	Lapatinib-trastuzumab
Nombre de patientes (n)	148	148
Âge médian (extrêmes)	51 (29-78)	52 (26-81)
PS-ECOG (n) [%]		
0	69 (47)	80 (54)
1	73 (49)	61 (41)
2	6 (4)	7 (5)
Chimiothérapie antérieure (médiane)	4	5
≥ 6 schémas	41 (28)	50 (34)
Schémas antérieurs avec trastuzumab en métastatique (médiane)	3	3
Délai médian depuis le dernier traitement par trastuzumab (jours)	25	27
HER2+ (n)	146	147
RH négatifs* (n) [%]	75 (51)	75 (51)
Métastases viscérales (n) [%]	110 (74)	105 (71)
Patientes avec des métastases cérébrales (n) [%]	20 (13)	16 (11)

PS : performance status ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; RH : récepteurs hormonaux.
* Récepteurs aux œstrogènes et récepteurs à la progestérone négatifs.

Tableau VII: Caractéristiques des patientes à l'inclusion dans l'essai EGF104900, source: « Association trastuzumab-lapatinib dans le cancer du sein métastatique : réflexions et mise en perspective, essai EGF104900 »

L'objectif principal était le suivi sans progression, les objectifs secondaires étaient le taux de réponse objective, le taux de bénéfice clinique correspondant au taux de réponse objective et de stabilisation d'au moins 24 heures, la tolérance et la qualité de vie.

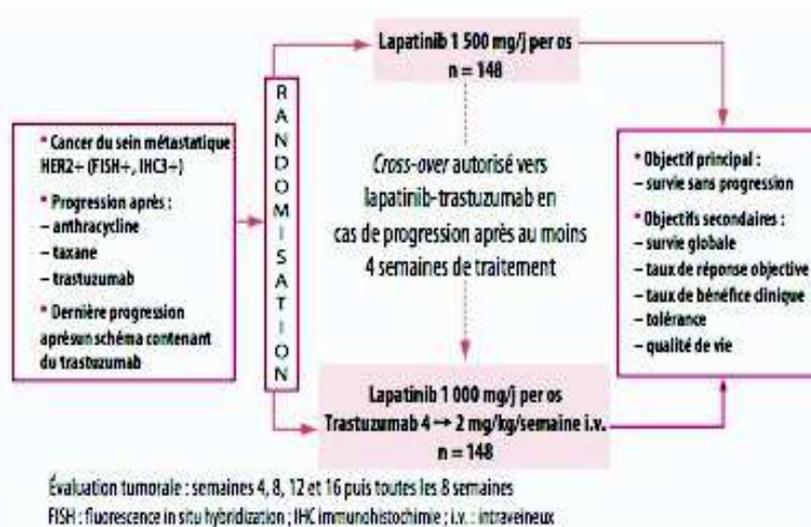


Illustration 14: Schéma de l'essai EGF104900 comparant lapatinib seul à l'association lapatinib-trastuzumab, source: « Association trastuzumab-lapatinib dans le cancer du sein métastatique : réflexions et mise en perspective, essai EGF104900 »

Les résultats de l'essai EGF104900 ont montré que le lapatinib seul permet d'obtenir une survie sans progression de 8,1 semaines, alors qu'avec l'association trastuzumab-lapatinib cette survie sans progression était de 12 semaines. On peut donc voir une amélioration significative avec cette association trastuzumab-lapatinib.²²

Cette étude a également montré que cette association a permis une baisse significative du nombre de décès. Les résultats ont également montré que les patients ayant reçu du lapatinib seul ont une survie globale de 9,5 mois alors que ceux ayant reçu l'association, cette survie globale est de 14 mois.

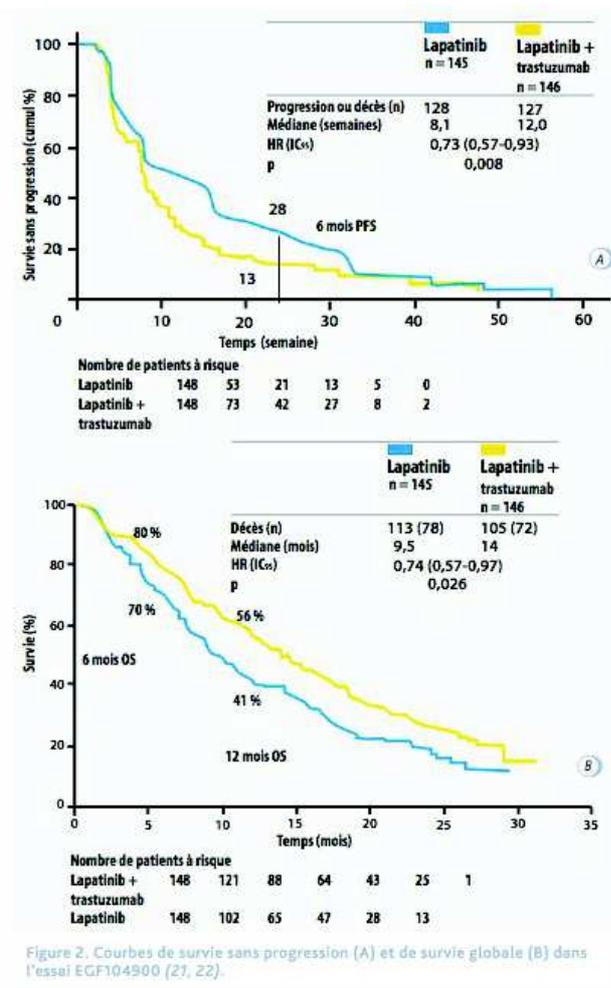


Illustration 15 : Courbes de survie sans progression (A) et de survie globale (B) dans l'essai EGF104900, source : « Association trastuzumab-lapatinib dans le cancer du sein métastatique : réflexions et mise en perspective, essai RGF104900 »

On peut aussi voir que la survie sans progression à 6 mois est doublée avec l'association comparativement à la mono-thérapie (28 % versus 13%).

Réponse (n) [%]	Lapatinib	Lapatinib-trastuzumab
Patientes évaluables, n	145	146
Réponse complète (RC)	3 (2)	2 (1)
Réponse partielle (RP)	7 (5)	13 (9)
Réponse objective (RO)	10 (6,9)	15 (10,3)
Bénéfice clinique (BC)	18 (12,4)	36 (24,7)
Stabilisation	40 (28)	57 (39)
Progression	83 (57)	56 (38)
Inconnue	12 (8)	18 (12)

Tableau VIII: Réponse tumorale en intention de traiter dans l'essai EGF104900, source: « Association trastuzumab-lapatinib dans le cancer du sein métastatique : réflexions et mise en perspective, essai EGF104900 »

En revanche, en ce qui concerne les réponses objectives, il n'y a pas de différence significative (10,3% versus 6,9% , $p=0,46$) alors que le bénéfice clinique est quant à lui significatif (24,7% versus 12,4%, $p=0,01$).

L'incidence des évènements indésirables est similaire entre les deux bras de traitement.

Le tableau III nous montre les évènements indésirables survenus chez au moins 10% des patientes de l'essai.

Évènements tout grade (n) [%]	Lapatinib	Lapatinib-trastuzumab
Patientes évaluables (n)	146	149
Diarrhées	70 (48)	90 (60)
Rash cutané	43 (29)	33 (22)
Nausées	41 (28)	41 (28)
Fatigue	28 (19)	32 (21)
Vomissements	26 (18)	21 (14)
Dyspnée	14 (10)	18 (12)
Anorexie	14 (10)	17 (11)
Toux	14 (10)	8 (5)
Acné	14 (10)	8 (5)
Céphalées	13 (9)	15 (10)

Tableau IX: Évènements indésirables survenant chez au moins 10% des patientes de l'essai 104900 quelle que soit l'imputabilité au traitement, source: « Association trastuzumab-lapatinib dans le cancer du sein métastatique : réflexions et mise en perspective, essai EGF104900»

On peut voir que parmi les évènements indésirables les plus fréquents on retrouve des diarrhées, un rash cutané ou encore des nausées.

Grâce a cet essai, nous pouvons voir que chez des patientes ayant progressé sous trastuzumab, le lapatinib est actif et l'association trastuzumab-lapatinib permet d'apporter un bénéfice significatif y compris en terme de survie globale. Ce bénéfice est aussi bien observable pour les personnes recevant l'association que pour les personnes ayant débutés par le lapatinib seul puis ayant reçu le trastuzumab-lapatinib grâce à un cross-over programmé.

Il faut cependant bien prendre en compte les caractéristiques particulières des ces patientes incluses dans l'essai, en effet il s'agit de patientes lourdement pré-traitées avec 4 ou 5 lignes de chimiothérapies. Par ailleurs, ces patientes ont été pré-traitées par en moyenne 3 lignes de trastuzumab. Ces conditions sont difficilement extrapolable à la population générale des cancers du sein métastatique ce qui témoigne vraisemblablement d'une sélection importante des patientes dont la tumeur est particulièrement sensible aux traitements anti-HER2.

Cependant chez des patientes aussi lourdement pré-traitées, il faut noter que les résultats obtenus avec le lapatinib seul sont loin d'être négligeables puisque le taux de réponse objective est de 7%, avec 3 patientes (2%) en réponse complète, 1 survie sans progression de 8 semaines et 1 survie globale de 9,5 mois.

C. Actualité

L'association de ces deux molécules dans le traitement de certains cancer du sein à été notamment évoqué à la conférence européenne sur le cancer du sein à Amsterdam par un chercheur de Manchester en Mars 2016.

Les recherches présentées par la professeur Nigel Bundred ont révélé qu'ils avaient testé l'efficacité de l'association trastuzumab-lapatinib. Ils ont étudié l'utilisation des ces deux molécules avant la chirurgie et la chimiothérapie. Ils ont trouvé que cette méthode était en mesure d'éliminer certains types de cancer du sein en seulement 11 jours. Ce traitement est très séduisant du fait qu'il élimine la nécessité d'une intervention chirurgicale et la chimiothérapie avec tous les désagréments qui l'accompagnent (perte de cheveux, nausées, fatigues).

L'étude menée par ce chercheur regroupait 257 femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif. La moitié a été mise sous traitement trastuzumab-lapatinib tandis que l'autre était le groupe témoin. Ils ont trouvé que dans le groupe ayant reçu le médicament, dans 11% des cas on ne retrouvait pas de cellules cancéreuses dans les deux semaines et 17% des cas présentaient des tumeurs considérablement réduites.

Par rapport, au groupe témoin qui ne recevaient pas le trastuzumab-lapatinib, il y a eu 0% sans aucune trace et 3% seulement montré une diminution de la taille de la tumeur. Ce qui montre que l'association de ces deux molécules aurait une efficacité dans le traitement du cancer du sein.

Cependant, le trastuzumab a actuellement une indication uniquement en association avec une chimiothérapie.

Cette recherche n'est qu'une étape, il reste beaucoup de travail pour arriver à combattre le cancer du sein avec l'association de ces deux molécules, mais ceci peut constituer une piste intéressante pour la prise en charge de cette maladie.

VI. Accompagnement à l'officine

Le pharmacien, est un professionnel de santé souvent consulté par les patients dans divers domaines cependant en ce qui concerne la prise en charge du cancer, ce professionnel de santé n'arrive qu'en 9ème position sur la liste des acteurs de santé auxquels s'adressent les patients atteints d'un cancer du sein.²³

La loi HPST promulguée en juillet 2009 ouvre de nouveaux horizons et vise à reformer en profondeur « l'organisation sanitaire pour garantir l'accès aux soins de qualité pour tout le territoire, mieux répondre aux besoins de santé de la population et faciliter la vie des patients dans le parcours de soins ». Elle précise explicitement que les « pharmaciens d'officine peuvent proposer des conseils et des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ».²⁴

En pratique le pharmacien d'officine est confronté à deux principales situations , les patients viennent spontanément le consulter, ou les patients sont porteurs d'une ordonnance émanant d'un médecin, compétent en cancérologie et spécialisé en soins de support.

A. Le patient vient spontanément

Lorsque le patient se présente spontanément, il est le plus souvent en état de choc après l'annonce du diagnostique ou il recherche une information destinée à l'aider à mieux supporter leur traitement voire même un avis extérieur. Ces patient peuvent ne pas oser se livrer à leur médecin par peur d'arrêt ou de modification des traitements, de perte de chance ou encore par crainte de l'importuner.

Le pharmacien d'officine a alors pour rôle d'aider les patients à mieux vivre l'annonce, le pharmacien peut parfaitement devenir acteur de la prise en charge globale du patient cancéreux en ville.

En relais du médecin, le pharmacien d'officine peut proposer :

- des protocoles qui permettront au patient de se préparer à une intervention chirurgicale, réduire ses troubles du sommeil, son angoisse et anxiété
- de mettre en place un protocole de drainage et d'épargne hépatique avant la mise en place des séances de chimiothérapie
- d'aider le patient qui présente un tableau de fatigue, de nausées et /ou vomissements
- des solutions pour limiter les atteintes cutanéomuqueuses induites par les traitements anti-cancéreux.

i. Au moment de l'annonce

En homéopathie, plusieurs souches vont pouvoir être utilisées en étudiant au cas par cas les plus adaptées à notre patient :

- Arnica Montana : médicament du traumatisme, de l'état de choc
→ 1 dose en 15 ou en 30 CH, à prendre 2 à 3 fois par semaine
- Gelsemium Sempervirens 15CH : médicament de l'angoisse, de la peur, des mains moites.
- Ignatia Amara : médicament de l'anxiété, la boule à la gorge
→ 5 granules en 15 ou en 30 CH, 3 fois par semaine et 5 granules en 5CH 3 fois par jour et si besoin
- Staphysagria 15CH : médicament de la contrariété, de la colère rentrée
- Nux Vomica 15CH : médicament de la colère
- Sepia 15CH : la personne se réfugie dans la tristesse et la dépression

ii. Préparation à l'intervention chirurgicale

- Arnica 7CH, 12CH, 15CH : toutes les 12 heures, en échelle, avant ou après l'opération selon les cas, puis, le plus rapidement possible après l'intervention, 1 dose en 30CH
- Opium 9CH, 12CH, 30CH : une dose par jour, également en échelle, afin d'aider à éliminer les anesthésiques et accélérer la reprise du transit
- China 9CH : pour lutter contre la fatigue
- Nux Vomica 9CH : 3 fois par jour, pour favoriser l'élimination des métabolites et éventuellement prévenir les états nauséeux

iii. Les conseils préalables à la première séance de chimiothérapie

La plupart du temps le patient s'interroge sur ce qu'il l'attend, c'est pourquoi il est important dans un premier temps de lui expliquer ce qu'est une chimiothérapie, son indication, le déroulement des séances, tous les éléments qui peuvent être source d'une angoisse chez le patient.

Au vue de la première séance de chimiothérapie, le pharmacien d'officine proposera de réaliser un drainage hépatique, soit homéopathique, soit phytothérapique, pour préparer au mieux le système hépatobiliaire aux futurs agressions par les agents anticancéreux.

En phytothérapie, on pourra notamment recommander des produits à base de fumeterre, de boldo, d'artichaut, de curcuma, ou de pissenlit.

En homéopathie, on pourra proposer ces même souches, en basses dilutions : Boldo, Cynara, Chelidonium, Taraxacum.

On aura également la possibilité de conseiller des complexes comme Chelidonium composé ou encore Choléodoron.

Enfin, des recommandations diététiques pourront être données, avec un régime d'épargne hépatique, c'est à dire suppression des matières grasses, réduction de la consommation d'alcool notamment.

iv. Conseils relatifs aux séances de radiothérapie

Dans un premier temps, il est nécessaire tout comme pour la chimiothérapie de rappeler aux patients le déroulement des séances, ainsi que les précautions à prendre pour limiter un maximum l'apparition des effets secondaires.

Il pourra donner quelques conseils concernant l'avant radiothérapie comme:

- avoir une épaule souple et indolore , en effet présenter une épaule souple et indolore permet de recevoir les rayons sur le thorax et le creux de l'aisselle.
- prévenir ou traiter les cordes axillaires
- traiter la fibrose et assouplir les cicatrices, notamment grâce à la kinésithérapie, les massages, les étirements, le drainage
- éviter l'attitude de protection du sein, c'est à dire épaule relevée et enroulée²⁵



Illustration 16: Kinésithérapie réalisable avant la radiothérapie, source : Hôpitaux universitaires paris-ouest, service de chirurgie oncologique gynécologique et du sein.

Pendant les séances de radiothérapie, les conseils seront les suivant :

- drainer les oedèmes du sein, grâce à des manœuvres manuels lors de séances de kinésithérapie
- veiller à maintenir les tissus souples
- apaiser la peau, le soir des séances il est conseillé de refroidir la peau avec des applications de froid (cold pack, sac de glaçons) et de bien s'hydrater
- Bien positionner son épaule



Illustration 17: Conseil concernant le positionnement de l'épaule pendant une séance de radiothérapie, source: Hôpitaux universitaires paris-ouest, service de chirurgie oncologique gynécologique et du sein.

Après les séances de radiothérapie, il est nécessaire de réhydrater et de régénérer la peau, pour cela le pharmacien d'officine peut conseiller:

- huile de Niaouli combinée à de l'huile végétale neutre sur les cancers non hormono dépendants
- huile de Tea Tree combinée à de l'huile végétale neutre sur les cancers hormono dépendants
- huile de Lavande officinale (vraie ou fine) combinée à de l'huile neutre sur les zones qui ont été brûlées
- des produits à base d'Aloe Vera

Cependant, avant la séance et en prévention des radiodermites, la pharmacien d'officine pourra conseiller d'appliquer une pommade au calendula TM.

En homéopathie, les souches rayons X, Rayons Gamma, ou encore Radium Bromatum en basses dilutions pourront être utilisées en début de traitement.

v. Les conseils diététiques

Le pharmacien pourra notamment insister sur le fait qu'il est nécessaire de suivre certains comportements alimentaires, notamment un régime d'épargne hépatique, de suppression des produits laitiers, de diminution de l'apport de radicaux libres, de réduction de sucres favorisant la croissance des cellules cancéreuses.

Parallèlement il conseillera aux patients de prendre des compléments alimentaires, à base d'anti-oxydants notamment, en s'assurant bien sûr de l'absence d'interférence avec le traitement.

B. La patient arrive avec une prescription

Dans la prise en charge d'une personne atteinte d'un cancer du sein, il est nécessaire que celle-ci ait un suivi avec un médecin spécialisé en soins de support, afin de gérer au mieux sa maladie. La mesure 42 du plan cancer prévoit notamment le développement des soins de support.

Schématiquement une ordonnance de soins de support peut se diviser en plusieurs niveaux : le drainage et la protection hépatique, la limitation des effets secondaires et le renforcement du système immunitaire.

i. Drainage et protection hépatique

Le plus classiquement on va retrouver sur les ordonnances rédigés par les médecins spécialistes des hépato-draineurs tels que *Pneumus boldus*, *Carduus marianus*, *Cynara scolymus*, *Taraxacum dens leonis*, *Fumaria officinalis*, *Chelidonium majus*, *Chrysanthellum americanum*.

Lorsqu'elles sont prescrites sous forme liquide les patients peuvent se plaindre de leur goût amer, la prescription de legalon, un phytomédicament sous forme de comprimé renfermant un extrait sec de chardon marie permet de limiter l'amertume des préparations liquides de phytothérapie.

Le pharmacien d'officine veillera à ce que les patients respectent scrupuleusement les doses prescrites, car le foie est un organe extrêmement sensible car particulièrement sollicité par les traitements anti-cancéreux.

En hépato-protecteur, on pourra voir prescrit du Desmodium.

ii. Renforcement du système immunitaire

Les anti-oxydants, tels que la vitamine C, le Sélénium, les caroténoïdes, les polyphénols, utilisés correctement, vont contribuer à neutraliser les radicaux libres produits en excès.



Illustration 18 : Les antioxydants alimentaires, source: passeport santé.

Dans le but de renforcer le système immunitaire du patient, la médecine peut faire appel à la « viscum-therapie » à base d'extrait de gui, les *Viscum album* fermentés (VAF). Chaque type de gui est différent selon l'arbre parasité, c'est pourquoi le pharmacien devra suivre scrupuleusement la prescription et veillera au bon respect des posologies, en effet selon le dosage le *Viscum album* peut être immuno-stimulateur ou immunodépresseur.

La délivrance de l'ordonnance pourra s'accompagner de la délivrance d'un carnet de suivi, dans lequel plusieurs paramètres pourront être suivis :

- poids, il faut faire attention à la dénutrition
- moral, reflet de la combativité du patient face à sa maladie
- fatigue et douleur, principales plaintes des patients cancéreux
- température, attention à la neutropénie fébrile

C. L'homéopathie et les effets secondaires

Il n'existe pas de traitement homéopathique des cancers quel qu'ils soient ; ceux-ci sont du ressort des médecins spécialistes qui une fois le diagnostic posé, appliqueront le protocole qui assure au malade les meilleures chances de guérison. Néanmoins, un traitement homéopathique bien conduit apporte une aide appréciée par les patients pour diminuer les effets indésirables de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie, pour optimiser les suites chirurgicales et pour traiter l'anxiété engendrée par ce type de maladie.

i. L'alopecie

Un traitement homéopathique est justifié dans les chutes de cheveux survenant après un traitement chimiothérapeutique.

Dans ces cas là, on peut conseiller à nos patient de prendre :

- Eberthinum 15CH
- Paratyphoidinum B 15CH, à raison d'une dose par semaine pendant deux mois.
- Phosphoricum acidum 15CH, à raison de 5 granules par jour en cas de fatigue associée
- Selenium metallicum 9CH, à raison de 5 granules par jour en cas de surmenage

On peut également traiter avec :

- Thallium metallicum 5CH, à raison de 5 granules par jour à titre systémique

ii. L'anxiété

L'anxiété est une peur irraisonnée se traduisant par une sensation de mal-être, qui s'exprime la plupart du temps par une oppression thoracique et des palpitations. L'anxiété se manifeste souvent lorsqu'un événement est redouté et, plus généralement, devant toute situation stressante.

Dénués de toxicité chimique et d'effet indésirable dépendant de la quantité ingérée, sans accoutumance, sans contre-indication, et sans interaction médicamenteuse, les médicaments homéopathiques constituent un traitement de choix pour diminuer les manifestations anxieuses. L'automédication permet de gérer nombre de ces situations désagréables ; prendre jusqu'à la disparition des symptômes :

- Ignatia amara 9CH, à raison de 5 granules à répéter aussi souvent que nécessaire lorsqu'il existe une oppression thoracique et /ou une impression de « boule dans la gorge » entraînant l'impression de ne plus pouvoir inspirer à fond.
- Gelsenium sempervirens 15CH, à raison de 5 granules à répéter aussi souvent que nécessaire lorsqu'il existe un tremblement et des envies pressantes d'uriner – voire une diarrhée –.
- Argentum nitricum 9CH, à raison de 5 granules à répéter aussi souvent que nécessaire lorsqu'il existe une augmentation d'un comportement naturel habituellement pressé, une sensation vertigineuse et des éructations fréquentes.
- Aconitum napellus 15CH, à raison de 5 granules au coucher lorsqu'il existe des réveils brutaux (souvent vers 1 heure du matin) accompagnés d'une sensation intense d'anxiété et de palpitations au décours d'un cauchemar.

On peut aussi faire appel à des spécialités homéopathiques comme Homéogène 46, L72 et Sédatif PC. Le traitement de fond des patients souffrant d'anxiété fait souvent appel à des médicaments préparés à partir de : Causticum, Silicea, Tuberculinum.

iii. L'asthénie

L'asthénie est caractérisée par une diminution de l'état général avec une altération des performances physiques et intellectuelles s'accompagnant la plupart du temps d'une sensation de fatigue. L'asthénie peut être traitée par auto-médication, pour retrouver rapidement une bonne forme, prendre :

- China rubra 9CH, à raison de 5 granules 3 fois par jour pendant une dizaine de jours dans les cas où l'asthénie est consécutive à une déplétion (perte de liquide organique) liées à des sueurs profuses et/ou diarrhée abondante.
- Avena sativa est indiqué lorsque l'asthénie s'accompagne d'inappétence. Elle rentre dans la composition de Céréales germées TM, médicament qui s'utilise à raison de 10 gouttes buvables diluées dans un peu d'eau 3 fois par jour pendant 15 jours.

Lorsque l'asthénie nécessite un traitement de fond, votre médecin peut faire appel à des médicaments préparés à partir de : Arsenicum album, Arsenicum iodatum, Calcarea phosphorica, Kalium carbonicum, Natrum muriaticum, Phosphorus, Radium bromatum.

iv. La dyspepsie

La dyspepsie est une difficulté pour digérer avec prédominance d'un trouble fonctionnel comme des brûlures digestives (gastrite, oesophagite), une sensation de plénitude, une flatulence, une somnolence post-prandiale ou encore une mauvaise tolérance aux aliments gras.

La posologie est de 5 granules à répéter aussi souvent que nécessaire au moment de la gêne digestive.

En cas de brûlures digestives, prendre :

- Anacardium orientale 9CH lorsque les brûlures sont calmées en absorbant un peu de nourriture
- Iris versicolor 9CH lorsque les brûlures d'estomac sont accompagnées de pyrosis (renvois brûlants)

En cas de flatulences prendre :

- Asa foetida 9CH lorsque l'aérogastrie entraîne des éructations (rots) bruyantes accompagnées de spasmes au niveau de l'oesophage
- Kallium carbonicum 9CH lorsque les flatulences s'accompagnent de brûlures œsophagiennes hautes.

Devant l'embarras du choix, Nux vomica composé est une spécialité qui réunit 8 médicaments de dyspepsie.

Le traitement de fond fait le plus souvent appel à des médicaments préparés à partir de : Calcarea carbonica ostreorum, Graphites, Kalium carbonicum, Lycopodium clavatum, Nux vomica, Sepia officinalis, Sulfur, Thuya occidentalis.

v. Le lymphœdème

Il s'agit d'un œdème dû à l'obstruction des voies lymphatiques. On observe par exemple au niveau d'un membre supérieur à la suite d'un curage ganglionnaire pratiqué dans le cadre du traitement chirurgical d'un cancer du sein. Dans ces cas là prendre :

- Natrum sulfuricum 15CH, 3 doses par semaine (traitement de 3 mois renouvelable)
- Les médicaments préparés à partir de Bovista gigantea peuvent également être indiqués.

vi. La radiodermite

Il s'agit de lésion cutanée provoquée par une exposition aux rayons X dans le cadre d'une radiothérapie. Les médicaments les plus fréquemment indiqués limitent la rougeur, l'inflammation, les démangeaisons. Prendre :

- Apis mellifica 9CH et Belladonna 9CH, à raison de 5 granules de chaque 3 fois par jour jusqu'à la disparition des symptômes.
- Rhus toxicodendron 15CH, même posologie, lorsque la peau prend un aspect boursoufflé
-

Les médicaments préparés à partir de Radium Bromatum peuvent également être indiqués.

Localement il est indiqué d'appliquer matin et soir de la pommade au calendula.

vii. Les soins pré et post-opératoire

Toute intervention chirurgicale, même minime, peut être accompagnée d'un traitement homéopathique. Celui-ci permet entre autres de limiter douleurs et saignements.

Avant l'intervention, prendre :

- Arnica montana 9CH et Phosphorus 9CH, à raison d'une dose de chaque par jour pendant les 3 jours précédents l'intervention

Après l'intervention, les médicaments suivants seront pris à raison de 5 granules 3 fois par jour jusqu'au retour à la normale ; ils peuvent être dissous dans un peu d'eau pour éviter la sensation de bouche pâteuse qui peut être engendrée par le fait de sucer des granules de façon répétitives, prendre :

- Antimonium tartaricum 5CH, pour faciliter l'expectoration des mucosités qui s'accumulent dans les bronches lorsqu'on est alité

- China rubra 9CH en cas d'intervention particulièrement sanglante
- Opium 30CH en cas d'obnubilation consécutive à l'anesthésie générale

Staphysagria 9CH pour diminuer la douleur liée à la plaie faite par le scalpel

D. Les soins de support

Les soins de support utilisés à bon escient, en concertation avec le patient ont plusieurs objectifs :

- ils vont permettre de contribuer au bon déroulement et à la bonne observance des traitements spécifiques lorsqu'il y en a.
- Ils vont permettre d'anticiper au mieux les difficultés prévisibles à venir.
- Ils vont également améliorer la qualité de vie des patients et des proches pendant les traitements mais aussi dans l'après cancer.
- Ils sont présents à toutes les étapes de la maladie.

i. La place des soins de support

Les soins de support ont pour objectifs de répondre aux différents symptômes liés aux cancers et ainsi permettre une meilleure prise en charge de la maladie et du patient. On retrouve notamment des symptômes tels que la douleur, la fatigue, les problèmes de nutrition, les troubles digestifs, respiratoires, génito-urinaires, les troubles moteurs et handicaps, les problèmes odontologiques, les difficultés sociales, la souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle, l'accompagnement en fin de vie, l'accompagnement des patients et de leur entourage.

La douleur touche plus d'un patient sur deux, elle demande donc une prise en charge spécifique et adaptée à chaque patient afin de répondre au mieux à la demande de celui-ci.

Dans les soins de support on retrouve l'activité physique adaptée, en effet celle-ci est essentielle pour la prévention secondaire de certains cancers comme le cancer du sein notamment. Elle permet aussi une diminution du risque de surpoids, une réduction significative de la fatigue liée au cancer, une réduction également des symptômes dépressifs et une amélioration de son image corporelle. Elle est donc essentielle pour la prise en charge du patient.

Il existe également dans les soins de support des approches psycho-corporelles, telles que la relaxation, l'hypnose, le massage et la réflexologie.

Les médecines complémentaires, la socio-esthétique, l'onco-fertilité et l'onco-sexualité font également partie des axes des soins de support.

Les soins de support sont une compétence de chaque professionnel de santé, les pharmaciens ont donc un rôle dans l'information, la sensibilisation, le dépistage, le traitement à travers notamment l'éducation thérapeutique, et la prise en charge du patient atteint d'un cancer. Ils permettent de faire un lien entre l'hôpital et la ville, il s'agit d'un travail collaboratif entre les différents professionnels de santé en contact avec le patient.

ii. Liaison ville-hôpital

Le centre de cancérologie François Baclesse en Normandie, a élaboré un classeur de liaison permettant le transfert d'information entre ville et hôpital. Ce classeur est constitué notamment de fiche de dépistage en soins de support. Ces fiches ont été créées et validées par un groupe pluridisciplinaire au sein du réseau OncoBN.

L'utilisation de ces fiches par les différents professionnels de santé, tels que les infirmières d'annonce, les médecins traitants, les pharmaciens à différents buts :

- Dépister au plus vite les patients à « risque », c'est à dire les patients pouvant ressentir une douleur, ou étant en dénutrition ou encore ayant un état psychologique à surveiller.
- Anticiper au mieux la prise en charge en soins de support.
- Développer la prise en charge de l'après cancer.
- Faciliter le transfert d'information entre les différents intervenants prenant en charge le patient.

Initial <input type="checkbox"/>		Pendant traitement <input type="checkbox"/>	
Date :		Réalisé par (Nom)	
Date de naissance		Fonction	
DOULEUR		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Si oui : Perturbe-t-elle le sommeil ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Perturbe-t-elle les activités habituelles ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
EN (dernière semaine)	Moyenne :	Minimum :	Maximum :
Traitement :			
Patient orienté vers :		Médecin traitant <input type="checkbox"/> Oncologue <input type="checkbox"/>	
Autre (coordonnées) <input type="checkbox"/>			
NUTRITION			
Avez-vous perdu du poids depuis 6 mois ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Présentez-vous une anorexie, des nausées, vomissements ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Avez-vous des troubles de la déglutition ou mastication ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Prenez-vous des compléments alimentaires :		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Patient orienté vers :		Médecin traitant <input type="checkbox"/> Nutritionniste (coordonnées) <input type="checkbox"/>	
Autre (coordonnées) <input type="checkbox"/> Diététicienne (coordonnées) <input type="checkbox"/>			
PSYCHOLOGIE			
Avez-vous des antécédents de dépression ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Avez-vous déjà bénéficié d'une prise en charge psychologique ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Êtes-vous demandeur d'un soutien psychologique ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Soutien psychologique proposé :		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Le patient refuse <input type="checkbox"/> accepte <input type="checkbox"/>		en attente <input type="checkbox"/>	
Patient orienté vers (coordonnées)			
REEDUCATION ET READAPTATION FONCTIONNELLE			
Vous sentez-vous fatigué ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Avez-vous des difficultés à maintenir votre activité physique habituelle ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Avez-vous perdu une ou des capacités ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
(ex. voir, parler, marcher, avaler, entendre.....)			
Avez-vous eu un curage ganglionnaire ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Localisation			
Patient orienté vers :		Médecin traitant <input type="checkbox"/>	
Autre (coordonnées) <input type="checkbox"/>			
SOCIAL ET PROFESSIONNEL			
Vivez-vous seul ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Votre logement est-il adapté ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Avez-vous des difficultés dans les activités quotidiennes ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Avez-vous une activité professionnelle ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Si oui, laquelle ? :			
Pensez-vous parler de votre pathologie avec votre médecin du travail ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Avez-vous des difficultés au plan professionnel, financier, familial ?		OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Patient orienté vers :		Médecin traitant <input type="checkbox"/>	
Assistante sociale (coordonnées) <input type="checkbox"/>			
Autre (coordonnées) <input type="checkbox"/>			
HABITUDES DE VIE			
Consommation Tabac		Aucune <input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Journalière <input type="checkbox"/>	
Consommation Alcool		Aucune <input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Journalière <input type="checkbox"/>	
Activité physique		Aucune <input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Journalière <input type="checkbox"/>	
AUTRE			
Patient orienté vers (coordonnées)			

Illustration 19: Fiche de dépistage en soins de support, source : centre François Baclesse.

Ces fiches doivent être utilisées le plus tôt possible, dès l'entrée dans la maladie et chaque fois que cela est nécessaire, c'est à dire à tout moment du parcours dans la maladie.

Une bonne prise en charge des besoins en soins de support, avec un objectif défini et commun entre soignant et soigné permet d'améliorer la compliance aux traitements spécifiques et permet le bon déroulement des soins, il permet également de faciliter le retour à la vie active.

Les outils tels que les fiches de soins de support, régulièrement utilisés, évalués et adaptés aux besoins du plus grand nombre, permettent le partage d'informations pour une meilleure qualité de vie des patients.

Le pharmacien est donc un professionnel de santé au cœur de la prise en charge du patient cancéreux, de par sa place privilégiée avec le patient il se doit d'être à l'écoute et de répondre au mieux à leurs besoins.²⁶

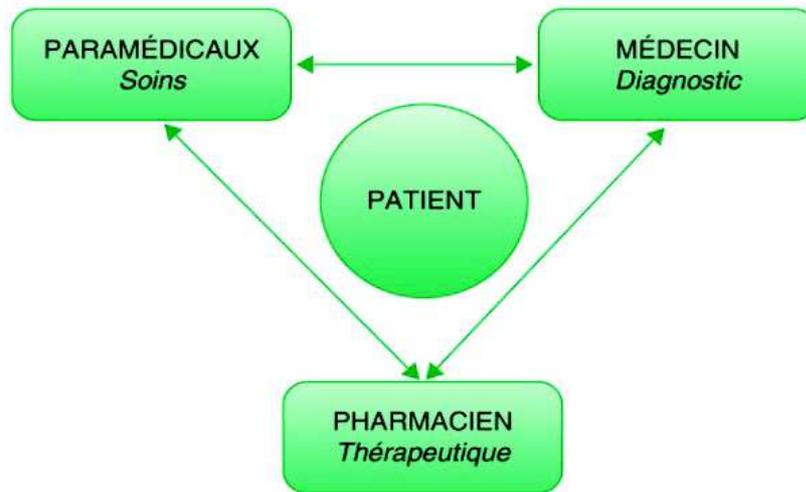


Illustration 20 : Schéma montrant l'interaction des différents professionnels de santé avec au centre le patient

Conclusion :

Le cancer du sein, malgré sa grande fréquence chez les femmes est un des cancers dont le taux de survie est le plus élevé de nos jours. Cela peut s'expliquer par l'augmentation des dépistages précoces permettant une prise en charge au stade débutant de la maladie. On peut également l'expliquer par une meilleure prise en charge de la maladie avec notamment l'utilisation de thérapie ciblée. Le trastuzumab (Herceptin) et le lapatinib (Tyverb) donnent ainsi de l'espoir pour les personnes atteintes d'un cancer avec HER2 positif qui auparavant avait un pronostic de survie plutôt faible.

Dans cette pathologie le pharmacien d'officine détient un rôle clef dans la prise en charge de la personne atteinte d'un cancer. En effet les pharmaciens d'officine ont un rôle dans l'information, la sensibilisation, le dépistage et le traitement à travers l'éducation thérapeutique. Ils sont à l'écoute des patients . Ils permettent de faire un lien entre la ville et l'hôpital, et grâce à un travail collaboratif entre les différents professionnels de santé, ils permettent une prise en charge globale du patient atteint d'un cancer.

Références Bibliographiques

- (1) « Cancer du sein », *Ligue contre le cancer*, consulté le 23 septembre 2016, <https://www.ligue-cancer.net/localisation/sein>.
- (2) « Cancer du sein - ameli-santé », consulté le 23 septembre 2016, <http://www.ameli-sante.fr/cancer-du-sein/quest-ce-que-le-cancer-du-sein.html>.
- (3) « Cancer du sein - ameli-santé », consulté le 23 septembre 2016, <http://www.ameli-sante.fr/cancer-du-sein/quest-ce-que-le-cancer-du-sein.html>.
- (4) « Cancer du sein », *Ligue contre le cancer*, consulté le 23 septembre 2016, <https://www.ligue-cancer.net/localisation/sein>.
- (5) « Signes et symptômes du cancer du sein - Société canadienne du cancer », *www.cancer.ca*, consulté le 23 septembre 2016, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/signs-and-symptoms/?region=qc>.
- (6) « Tumorectomie et quadrantectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) | Institut National Du Cancer », consulté le 5 août 2016, <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie>.
- (7) « Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) | Institut National Du Cancer », consulté le 5 août 2016, <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>.
- (8) Ibid.
- (9) « Chimiothérapie du cancer du sein - Société canadienne du cancer », *www.cancer.ca*, consulté le 9 août 2016, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/chemotherapy/?region=qc>.
- (10) « InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers féminins - Cancer du sein - Traitements - La chimiothérapie », consulté le 9 août 2016, <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chimiotherapie.html>.
- (11) « Anti-aromatases », consulté le 17 septembre 2016, http://www.oncoprof.net/Generale2000/g10_Hormonotherapie/g10_ht10.php.
- (12) Plan D'accès, « Thérapie ciblée : une révolution médicale ? », *Ligue contre le cancer*, consulté le 19 septembre 2016, https://www.ligue-cancer.net/article/28456_therapie-ciblee-une-revolution-medicale.
- (13) « WC500049819.pdf », consulté le 2 mai 2017, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf.
- (14) « Haute Autorité de Santé - HERCEPTIN (trastuzumab), anticorps monoclonal - Traitement du cancer du sein précoce HER2+ », consulté le 2 mai 2017, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2637981/fr/herceptin-trastuzumab-anticorps-monoclonal-traitement-du-cancer-du-sein-precoce-her2.
- (15) F. Penault-Llorca, « Détection de la surexpression de erb-B2 par immunohistochimie: pourquoi, quand, comment? », consulté le 10 juillet 2016, <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/3323.pdf>.
- (16) M. Untch et al., « Lapatinib versus Trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): A Randomised Phase 3 Trial », *The Lancet Oncology* 13, n° 2 (février 2012): 135-44, doi:10.1016/S1470-2045(11)70397-7.
- (17) Publié par N. Zarjevski, « Lapatinib avec trastuzumab pour le traitement du cancer du sein HER2-positif précoce: une étude de phase 3, randomisée, ouverte et multicentrique », consulté le 16 janvier 2017, <http://www.actuscimed.com/2012/01/lapatinib-avec-trastuzumab-pour-le.html>.
- (18) « WC500044957.pdf », consulté le 10 juillet 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf.
- (19) « Le lapatinib », consulté le 8 novembre 2016, http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at09a.php.
- (20) « 16538.pdf », consulté le 15 novembre 2016, <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16538.pdf>.
- (21) Ibid.
- (22) Ibid.
- (23) « officine.pdf », consulté le 6 janvier 2017, https://www.ffsh.fr/images/com_hikashop/upload/cahiers/228/officine.pdf.
- (24) « LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires », 2009-879 § (2009).
- (25) Ibid.

(26)J.B. Rey, et al., « Rôle du pharmacien hospitalier en soins oncologiques de support »,
Journal de Pharmacie Clinique 34, n° 1 (1 mars 2015): 7-10, doi:10.1684/jpc.2015.0300

VU, LE PRÉSIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.