



**HAL**  
open science

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

Yassine Maatoug

► **To cite this version:**

Yassine Maatoug. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02090683

**HAL Id: dumas-02090683**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02090683>**

Submitted on 5 Apr 2019

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

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

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT  
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 25 MARS 2019

PAR

**M. MAATOUG YASSINE**

Né(e) le 18 février 1993 à Tunis (Tunisie)

EN VUE D'OBTENIR

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

**TITRE :**

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

**JURY :**

Président de thèse : Dr. **Léopold. TCHIAKPE** Professeur de diététique/ micronutrition

Directeur de thèse : Dr. **Léopold. TCHIAKPE** Professeur de diététique/ micronutrition

Membres : Dr. **Odile. RIMET-GASPARINI** Professeur de biophysique.  
Dr. **Christine. CUVILLIER** Pharmacienne d'officine

## LISTE DES ENSEIGNANTS



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

### **ADMINISTRATION :**

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

<p align="center"><b>DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE</b> Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE</p>
---

<b>PROFESSEURS</b>
--------------------

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

### **MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

### **A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

### **ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

## **Remerciements :**

### **Je remercie sincèrement les membres de jury de ma thèse**

Monsieur le professeur Léopold Tchiakpe, pour avoir accepté d'encadrer et présider ma thèse.  
Je vous remercie pour votre aide et votre implication.

Madame le professeur Odile Rimet pour avoir accepté de faire partie du membre du jury.

Madame la pharmacienne Christine Cuvillier, pour avoir accepté de faire partie du membre du Jury. Je vous remercie très sincèrement pour tout le savoir et la pratique que vous m'avez transmis durant mon stage officinal de 6<sup>ème</sup> année. Je vous respecte beaucoup et je suis très ravi de vous avoir rencontré.

### **Je remercie également mes amis, ma famille et mes proches**

Mon père Amor, sans toi je n'y serais jamais arrivé là. Merci d'avoir cru en moi, merci de m'avoir soutenu et encouragé durant ces années d'études. Merci de m'avoir orienté et conseillé tout au long de ma vie. Merci pour tout père....

Ma mère, paix à ton âme, je te dédis spécialement cette thèse soutenue le jour de ton anniversaire pour te montrer à quel point tu comptes pour moi. Ton absence, bien que très dure à supporter m'a toujours donné la motivation et le courage nécessaire pour combattre et poursuivre mon chemin. Je ne t'oublierais jamais maman, je ferais tout pour être à la hauteur de tes espérances. Je t'aimerais toujours...

Ma petite amie Amira, merci de m'avoir soutenu pendant ces années, merci d'être là dans les moments délicats et merci pour tout les bons moments qu'on a vécu ensemble.

Mon cher ami, Anis, tu es un frère plus qu'un ami, merci d'être là pour moi et je suis très content de t'avoir connu.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie du chapitre : Christine, Isabelle et Joëlle.

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

## Table des matières

<b>INTRODUCION.....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE I : Généralités sur le cancer du sein</b>	
I. Anatomie du sein .....	14
1. Plaque areolo-mamelonnaire .....	14
2. Glande mammaire .....	15
3. Tissu adipeux et conjonctif .....	16
4. Vascularisation du sein .....	16
5. Innervation du sein .....	17
II. Physiopathologie du sein .....	17
1. Cancérogenèse .....	18
2. Marqueurs tumoraux .....	19
3. Classification du cancer du sein .....	22
3.1 Classification histologique .....	22
3.2 Classification anatomo-clinique .....	25
3.3 Classification moléculaire.....	28
III. Epidémiologie du cancer du sein .....	29
1. Facteurs de risques .....	31
1.1 Facteurs de risques « internes » .....	32
1.2 Facteurs de risques « externes » .....	36
IV. Dépistage du cancer du sein .....	36
1. Dépistage organisé .....	36
2. Dépistage individuel .....	38
V. Diagnostic du cancer du sein .....	38
1. Circonstances de découverte .....	38
2. Bilan initial .....	39
2.1 Consultation médicale et examen clinique .....	39
2.2 Examens d'imagerie .....	40
2.2.1 Mammographie .....	40
2.2.2 Echographie.....	42
2.2.3 IRM .....	43

2.3	Examens anatomopathologiques .....	44
2.3.1	Biopsies .....	44
2.3.2	Cytoponctions .....	45
3.	Bilan d'extension .....	46
3.1	Scintigraphie .....	46
3.2	TEP-Scann .....	47
4.	Annonce du diagnostic .....	48
VI.	Pronostic et survie .....	48
1.	Pronostic .....	48
2.	Survie et risques de récurrences .....	49

## **PARTIE II : Prise en charge thérapeutique du cancer du sein**

I.	Réunion de concertation pluridisciplinaire .....	50
II.	Traitement du cancer du sein .....	51
1.	Traitement loco régional .....	53
1.1	Chirurgie .....	53
1.1.1	Chirurgie mammaire .....	54
1.1.1.1	Tumorectomie .....	54
1.1.1.2	Mastectomie .....	55
1.1.2	Chirurgie ganglionnaire .....	57
1.1.2.1	Curage axillaire .....	57
1.1.2.2	Exérèse du ganglion sentinelle .....	57
1.1.3	Chirurgie plastique reconstructrice .....	58
1.2	Radiothérapie .....	64
2.	Traitement systémique .....	66
2.1	Chimiothérapie .....	66
2.1.1	Molécules agissant au niveau de l'ADN .....	70
2.1.2	Molécules agissant au niveau des microtubules .....	75
2.1.3	Protocoles de chimiothérapies .....	77
2.2	Thérapies ciblées .....	79
2.2.1	Anticorps monoclonaux .....	81
2.2.2	Inhibiteurs des protéines kinases .....	83

2.3	Hormonothérapie .....	84
2.3.1	Hormonothérapie systémique .....	86
2.3.1.1	Les anti estrogènes .....	86
2.3.1.2	Les anti aromatasés .....	87
2.3.1.3	Les analogues de LH-RH .....	88
2.3.1.4	Les progestatifs de synthèse .....	89
2.3.2	Hormonothérapie suppressive .....	91

### **PARTIE III : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein**

I.	Aspect règlementaire	
1.	Loi HPST .....	93
2.	Plan cancer .....	93
2.1	Plan 2003-2007 .....	93
2.2	Plan 2009-2013 .....	94
2.3	Plan 2014-2019 .....	95
II.	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein	
1.	Prévention du cancer du sein .....	96
1.1	Lutte contre les facteurs de risques .....	96
1.2	Sensibilisation au dépistage .....	98
2.	Education thérapeutique .....	98
3.	Accompagnement thérapeutique .....	101
3.1	Observance thérapeutique .....	102
3.2	Prise en charge des effets indésirables .....	102
3.2.1	Chirurgie .....	103
3.2.2	Radiothérapie .....	106
3.2.3	Hormonothérapie .....	107
3.2.4	Chimiothérapie .....	110
4.	Ecoute et soutien psychologique .....	123
5.	Exemple d'accompagnement en officine d'une patiente atteinte du cancer du sein .....	124

III. Enquête de terrain sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein .....	134
<b>CONCLUSION</b> .....	139
<b>ANNEXES</b> .....	140
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	153
<b>ABREVIATIONS</b> .....	170
<b>SERMENT DE GALIEN</b> .....	171
<b>RESUME</b> .....	172

## INTRODUCTION

Avec plus de 54 000 nouveaux cas en France, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. Malgré l'amélioration des moyens de prévention et de prise en charge thérapeutique, le cancer du sein est l'origine de 11.000 décès par an en France constituant de ce fait la 1 ère cause de mortalité par cancer chez la femme. Le cancer du sein représente donc un problème de santé publique dont la prise en charge nécessite des stratégies adaptées de prévention, de diagnostic et de traitement.

Le fait de connaître les facteurs de risques du cancer du sein permet une prise de conscience chez les femmes les incitant à se faire dépister régulièrement. En effet, plus le cancer du sein est dépisté à un stade précoce et peu avancé, meilleure sera la prise en charge et meilleures seront les chances de guérison.

Si la prise en charge du cancer du sein est essentiellement hospitalière, le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine est très peu connu notamment en terme de prévention, d'éducation thérapeutique et d'accompagnement. En effet, au delà son rôle de dispensation des médicaments, le pharmacien d'officine est l'interlocuteur idéal des patientes du fait de sa proximité et sa disponibilité. Il se doit donc d'avoir un rôle d'écoute, de soutien, de conseil et d'accompagnement des patients et ce depuis le diagnostic jusqu'à la réémission.

Dans un premier temps, nous verrons des généralités sur le cancer du sein, notamment sa physiopathologie, sa prévention et son diagnostic. En second temps, nous aborderons en détail toute la prise en charge thérapeutique et nous mettrons en évidence le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein.

## PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN

### I. Anatomie du sein [1]

Le sein est l'un des organes sexuels féminin, situé au niveau du thorax, plus précisément entre la deuxième et la sixième côte et étendu de l'aisselle jusqu'au milieu du sternum. C'est un organe très important chez la femme en raison de sa fonction biologique qui est la production du lait permettant de nourrir le nouveau né, mais aussi de sa fonction sexuelle responsable de sa féminité. Anatomiquement, chaque sein est recouvert de l'extérieur par un revêtement cutané. Au niveau interne, il est formé d'une glande mammaire, d'un tissu de soutien et d'un tissu adipeux .

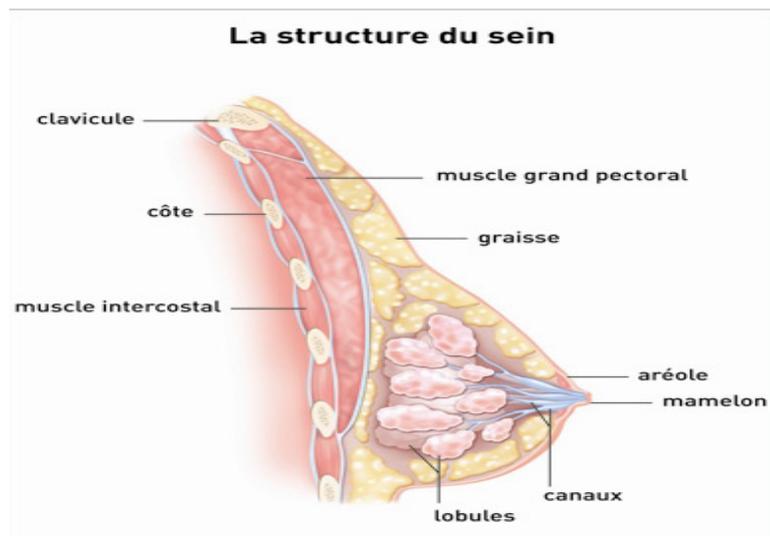


Figure 1 : anatomie structurale du sein [I.1]

#### 1. Peau et plaque aréolo- mammelonnaire

La plaque aréolo- mammelonnaire est une unité constituée de l'aréole et du mamelon.

- L'aréole est un disque cutané de 15,30 mm de diamètre en moyenne, plus au moins pigmenté. Il est constitué de petites glandes sébacées appelées « tubercules de Morgagni » qui augmentent de volume au cours de la grossesse et deviennent les « tubercules de Montgomery ».

- Le mamelon est un cône cylindrique, pigmenté, de largeur et de volume variable, et séparé de l'aréole par un sillon. On retrouve à sa surface les orifices d'abouchement des canaux galactophores que le nouveau né « tête » pour se nourrir. Le mamelon peut prendre plusieurs formes : il peut être plat, court, invaginé, érectile ou ombilique non érectile.
- La peau est un revêtement cutané qui adhère intimement à la glande mammaire par les ligaments de « Cooper ». Ces ligaments empêchent l'affaissement des seins et assurent leur fermeté. La glande mammaire est séparée de la peau par le muscle mamillaire. Sous l'influence du froid, de la succion et des stimulations sexuelles, le muscle mamillaire se contracte et projette le mamelon en avant. Ce phénomène est appelé « théolisme ».

## 2. La glande mammaire [I.1]

La glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde, aplatie d'avant en arrière et de contour irrégulier. Elle est constituée d'une vingtaine de lobes. Chaque lobe est formé de 20 à 40 lobules et chaque lobule est constitué de 10 à 100 alvéoles.

L'alvéole est l'unité sécrétrice de la glande mammaire appelée également « acinus ». Chaque acinus est drainé par un canal intra lobulaire ou alvéolaire (canal de troisième ordre). Les acini et les canaux intra lobulaires forment un lobule, drainé par un canal inter-lobulaire (canal de 2ème ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire, drainé par un canal galactophore (canal de premier ordre). Les différents canaux galactophores convergent vers le mamelon, s'élargissent pour former les sinus lactifères puis se rétrécissent et se débouchent au niveau des pores du mamelon.

Pendant l'allaitement, le lait est produit par les alvéoles puis transporté par les canaux galactophores vers le mamelon.

Des la puberté, la glande mammaire fonctionne sous l'influence des estrogènes et la progestérone.

Les estrogènes sont secrétées à la première partie du cycle menstruel. Elles contribuent au développement des seins.

La progestérone est secrétée à la deuxième partie du cycle menstruel. Elle complète l'action des estrogènes en jouant un rôle dans la différenciation des cellules du sein. Elle joue également un rôle dans la nidation en préparant l'utérus à une éventuelle grossesse (épaississement de l'endomètre et augmentation de la vascularisation utérine).

Tout au long de leur vie, les femmes observeront des changements physiologiques au niveau de leur sein :

- Au cours de la puberté : les seins augmentent de volume sous l'influence des estrogènes.
- Au cours de la grossesse : la glande mammaire se développe et augmente sa capacité de production du lait, sous l'influence des estrogènes qui stimulent le développement des canaux galactophores, et sous l'influence de la progestérone qui stimule la croissance des alvéoles et des lobules.
- Au cours de l'allaitement : nous observons une hypertrophie de la glande mammaire liée à la synthèse du lait maternel sous l'influence des hormones secrétées par l'hypophyse. La prolactine stimule la production du lait alors que l'ocytocine stimulent son éjection.
- La ménopause : les seins deviennent moins fermes à cause de l'affaissement des ligaments de Cooper qui maintenaient l'adhérence de la glande mammaire à la peau.

### **3. Tissu adipeux et tissu conjonctif**

Le tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins. Il entoure la glande mammaire en remplissant les espaces inter lobulaires. Le tissu adipeux est une réserve énergétique de graisses, un isolant thermique et une barrière protectrice. Néanmoins, il ne joue aucun rôle dans la production du lait.

Le tissu conjonctif est un tissu de soutien riche en vaisseaux sanguins et fibres nerveuses.

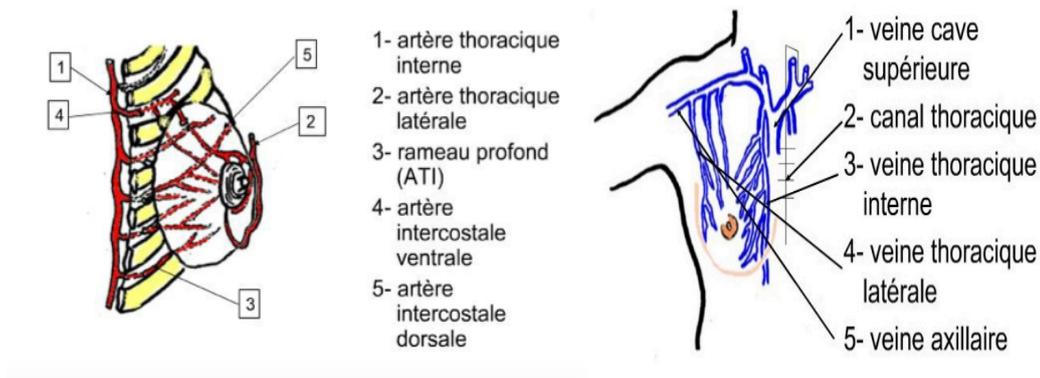
### **4. Vascularisation du sein**

Le sein est principalement irrigué par 3 réseaux artériels :

- Le réseau latéral (issue de l'artère axillaire) irrigue les quadrants latéraux du sein
- Le réseau médial (issue de l'artère thoracique interne) irrigue les quadrants internes.
- Le réseau profond (issue des artères intercostales en provenance de l'artère axillaire)

Le sein est drainé principalement par 3 réseaux veineux

- Le réseau latéral est drainé vers la veine axillaire (veine thoracique latérale)
- Le réseau médian est drainé vers la veine thoracique interne
- Le réseau profond est drainé vers les veines intercostales rejoignant la veine cave supérieure. Ce réseau constitue une voie de métastases des cellules cancéreuses.



**Figure 2 – Vascularisation du sein . [I.2]**

Le drainage lymphatique du sein contribue à la défense anti infectieuse et anti inflammatoire

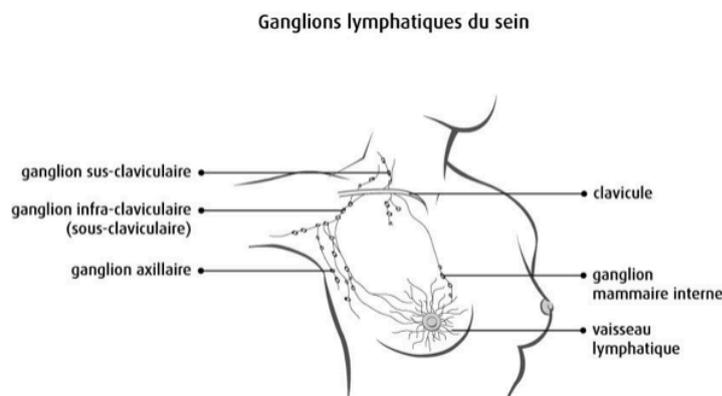
Il est assuré par un double réseau lymphatique :

- Le plexus superficiel ou dermique
- Le plexus profond ou sous dermique

Ces deux plexus se drainent par 2 types de collecteurs :

- Les collecteurs principaux qui se dirigent vers les ganglions axillaires.
- Les collecteurs accessoires qui se dirigent vers les ganglions sus claviculaires, les ganglions mammaires internes et vers le sein opposé.

Le réseau lymphatique constitue une voie de dissémination des cellules cancéreuses.



**Figure 2- Drainage lymphatique du sein [I.1]**

### 5. Innervation du sein

Le sein est richement innervé par les rameaux antérieurs et latéraux du 2<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> nerf intercostal. Le mamelon est innervé par le 4<sup>ème</sup> nerf intercostal.

L'excitation de ces nerfs permet l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

## II. Physiopathologie du sein

### 1. Cancérogénèse [I.3] [I.4]

Le corps humain est constitué de plusieurs milliards de cellules qui se divisent, se différencient puis meurent par apoptose. Il existe un mécanisme de régulation qui permet de contrôler la prolifération cellulaire au sein de l'organisme. Des perturbations au niveau du génome aboutissent à des cellules avec un ADN endommagé. L'organisme s'adapte à ces perturbations en réparant les lésions ou en arrêtant la division cellulaire et en programmant la mort des cellules lésées. Lorsque les cellules échappent à ce mécanisme de régulation, elles commencent à se diviser de manière anarchique et non contrôlée. La perte de contrôle est due essentiellement à des altérations successives au niveau de l'ADN induites par différents facteurs dits « agents mutagènes ». De ce fait, les cellules acquièrent des propriétés anormales telles que :

- La perte de contrôle de la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose.
- L'insensibilité et l'indépendance vis à vis des signaux prolifératifs.
- La capacité à créer un réseau vasculaire indépendant (angiogenèse)
- L'envahissement des tissus avoisinants ou lointains (métastases).

La cancérogénèse se déroule en 3 étapes :

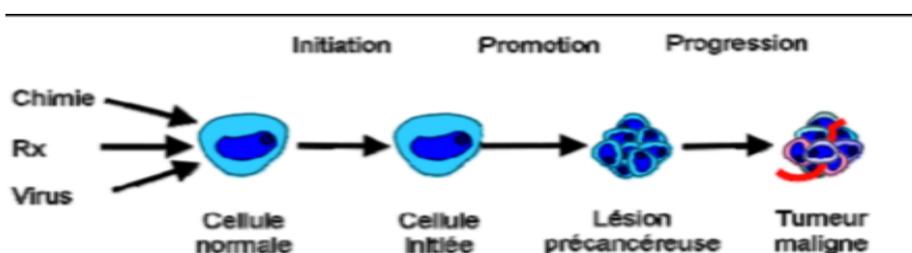


Figure 3- Les différentes étapes de la cancérogénèse [I.3]

- **Initiation** : il s'agit de la première étape. Une cellule initiée est une cellule saine qui subit une altération au niveau de son ADN sous l'influence d'agents mutagènes tels que des virus, des rayons ionisants, des UV des agents chimiques ou des mutations génétiques (méthylation, erreur de réplication de l'ADN). L'initiation est un phénomène irréversible. A ce stade, la cellule initiée n'est pas encore cancéreuse
- **Promotion** : sous l'influence des agents promoteurs (alcool, infections, hormones), les lésions cellulaires sont entretenues et stabilisées. Les cellules initiées commencent

à proliférer de manière anarchique et donnent des cellules filles qui sont sélectionnées en clone pour former une lésion pré cancéreuse. A ce stade, nous parlons de « cancer in situ ». La tumeur est encore bénigne.

- **Progression** : Il s'agit de la phase finale au cours de laquelle la tumeur acquiert d'une part une capacité d'angiogenèse lui permettant de créer un réseau vasculaire nécessaire à sa croissance, et d'autre part, un fort pouvoir invasif qui lui permet de migrer dans les tissus avoisinants et former des métastases. A ce stade, nous parlons de cancer « métastatique ». La tumeur devient maligne.
- **Angiogenèse** : la tumeur a besoin de nutriments et d'oxygène pour se développer. Elle crée son propre réseau vasculaire à partir des vaisseaux des tissus avoisinants. Ce mécanisme d'angiogenèse est principalement sous le contrôle des facteurs de croissance angiogéniques sécrétés par la tumeur : VEGF « Vascular endothelial growth factor », PDGF « Platelet derived Growth Factor », EGF « Epidermal growth factor » et FGF « Fibroblast Growth Factor »
- **Processus métastatique** : Les cellules cancéreuses commencent par se détacher de leur tissu primitif, passent ensuite dans la circulation pour atteindre un nouveau tissu dans lequel elles continuent à proliférer. Elles acquièrent ainsi un fort pouvoir invasif qui leur permet d'envahir les tissus avoisinants et proliférer dans des sites secondaires de l'organisme [annexe 1]. Dans le cas des métastases rencontrées dans le cancer du sein, les cellules cancéreuses commencent généralement par emprunter le territoire lymphatique, envahissent les ganglions axillaires puis rejoignent la circulation sanguine et migrent vers d'autres organes dans lesquels elles forment de nouvelles tumeurs. Les organes préférentiels des métastases du cancer du sein sont les poumons, le foie et les os.

Grâce aux travaux d'oncogénétique, plusieurs gènes contrôlant la cancérogenèse ont été identifiés dans le génome humain. Il s'agit principalement des « oncogènes » et des gènes « suppresseurs de tumeur ».

- Les **oncogènes** sont des gènes présents dans la cellule saine sous forme de « proto-oncogènes » et dont la sur expression favorise le développement d'un cancer. Une mutation au niveau de ces gènes aboutit à une modification de la morphologie et des fonctions de la cellule mutée. Il s'agit d'une mutation « gain de fonction ». Parmi les proto oncogènes identifiés et impliqués dans le cancer du sein, le gène C-erb2 codant pour la protéine HER2 ( Human Epidermique Growth Factor Receptor 2) .

- Les **gènes suppresseurs de tumeurs**, ce sont des gènes dont l'expression réprime le développement d'un cancer. On distingue 2 catégories :
  - Les gènes « caretakers » codent pour des protéines qui réparent les altérations génétiques en remplaçant l'ADN endommagé ou en corrigeant les erreurs de réplication. Parmi les gènes impliqués dans le cancer du sein, on retrouve le gène BRCA1, BRCA2 situé au niveau du chromosome 13.
  - Les gènes « gatekeepers » codent pour des protéines qui contrôlent la prolifération cellulaire en arrêtant le cycle cellulaire et en programmant l'apoptose. Parmi les gènes impliqués dans le cancer du sein, deux ont été clairement identifiés : le gène p53 et le gène prb. Des études ont montré que la mutation de ces gènes leur fait perdre leur rôle suppresseur de tumeur. Nous parlons de mutation « perte de fonction »

La cancérogenèse est un processus dû à l'accumulation accidentelle d'altérations génétiques liée à l'activation anormale d'oncogènes ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs.

## 2. Marqueurs tumoraux [2] [3]

Un marqueur tumoral est une substance qui peut être décelée dans la circulation sanguine et dont la présence caractérise l'existence d'un cancer. Plusieurs marqueurs tumoraux ont été identifiés dans le cancer du sein.

### 2.1 Récepteurs Hormonaux : RH [I.5]

Il s'agit principalement des récepteurs aux œstrogènes (RO), des récepteurs à la progestérone (RP). Ces récepteurs se lient à l'hormone correspondante à la surface de la cellule cancéreuse. Une fois la liaison établie, le complexe hormone-récepteur devient capable d'activer la promotion de plusieurs gènes qui induisent la prolifération cellulaire et la résistance à l'apoptose. La plupart des cancers du sein sont hormono dépendants c'est à dire des cancers dont le développement dépend en grande partie de l'action proliférative des hormones (œstrogènes, progestérone). Ainsi, une tumeur qui sur exprime à sa surface ces récepteurs hormonaux est une tumeur bien différenciée capable de proliférer de manière anarchique.

Des techniques d'immunohistochimie réalisées sur des prélèvements cytologiques permettent de détecter la présence de ces récepteurs à la surface tumorale. En effet, on utilise un colorant qui se fixe sélectivement sur les récepteurs hormonaux permettant de visualiser et

compter au microscope les cellules cancéreuses marquées. Les résultats du dosage sont exprimés en pourcentage de cellules marquées. Nous parlons du statut « RH positif » lorsqu'au moins 10 % des cellules cancéreuses sont marquées. Dans ce cas, la tumeur est dite « hormono sensible » et un traitement par hormonothérapie peut être envisagé. La recherche du statut RH d'un cancer du sein constitue à la fois un facteur pronostique et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie.

## **2.2 Récepteurs au facteur de croissance : HER2 [4]**

Les cellules expriment physiologiquement à leur surface un récepteur transmembranaire au facteur de croissance EGF « Epidermal growth Factor » dont l'activation favorise la prolifération cellulaire. Il s'agit du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

Dans certains cancer du sein, le gène ErB2 codant pour la protéine HER2 est amplifié sous l'effet d'une mutation. Cette amplification se traduit par une sur expression de la protéine HER2 qui confère aux cellules une forte capacité de prolifération. Une tumeur sur exprimant à sa surface la protéine HER2 est donc une tumeur bien différenciée capable de proliférer de manière anarchique. Des techniques d'immunohistochimie permettent d'évaluer la sur expression de la protéine HER2 à la surface des cellules cancéreuses. En cas de résultats douteux, une technique FISH (hybridation in situ en fluorescence) doit être réalisée pour détecter ou non l'amplification du gène erb2 situé sur le chromosome 17. La recherche du statut HER2 d'un cancer du sein constitue à la fois un facteur pronostique et un facteur prédictif de réponse au traitement.

## **2.3 Index de prolifération : Ki67**

Ki67 est une protéine retrouvée au sein du noyau des cellules en division. La détection par immunohistochimie des cellules cancéreuses exprimant ki67 permet d'évaluer le niveau de prolifération de la tumeur. De nos jours, une tumeur est dite « proliférante » et de mauvais pronostic si plus de 20 % des cellules cancéreuses expriment ki67. La recherche du statut ki67 constitue donc un bon facteur prédictif de réponse au traitement.

## **2.4 Ca 15.3**

Le marqueur tumoral Ca 15.3 est une protéine circulante fabriquée par diverses cellules en particulier par les cellules cancéreuses. Ce marqueur est faiblement présent dans les cancers du sein à un stade initial et s'élève uniquement dans les stades avancés du cancer du sein et

dans certains cancers digestifs et affections hépatiques. C'est un marqueur peu spécifique qui n'a pas d'utilité dans le diagnostic ou le dépistage d'une tumeur primitive. En revanche, le dosage de ce marqueur dans la circulation sanguine permet de suivre les métastases osseuses et hépatiques du cancer du sein. [5]

## 2.5 ACE (Antigène carcino embryonnaire)

ACE est une protéine synthétisée chez le fœtus et présente en très faibles quantités dans circulation sanguine des adultes. En revanche, le taux d'ACE est souvent élevé chez les patientes atteintes du cancer du sein. [I.6]

Ce marqueur était pendant longtemps le seul marqueur tumoral circulant utilisé dans le suivi du cancer du sein métastatique. Actuellement, le marqueur le plus utilisé est le Ca.15.3. [I.7]

## 3. Classification du cancer du sein [6]

### 3.1 Classification histologique

L'OMS a établi en 2012 une classification des tumeurs malignes du sein selon leur origine et leur étendue histologique. (Annexe 1). On parlera de carcinome « canalaire » lorsque la tumeur nait à partir des canaux galactophores, ou alors de carcinome « lobulaire » lorsque la tumeur nait à partir des lobules. Selon que les cellules cancéreuses restent confinées à l'intérieur des canaux / lobules ou qu'au contraire elles franchissent la membrane basale pour s'infiltrer dans les tissus avoisinants, on parlera de carcinome « in situ » ou de carcinome « infiltrant ». Dans 95 % des cas, le cancer du sein est un « adénocarcinome » qui se développe à partir cellules épithéliales de la glande mammaire.

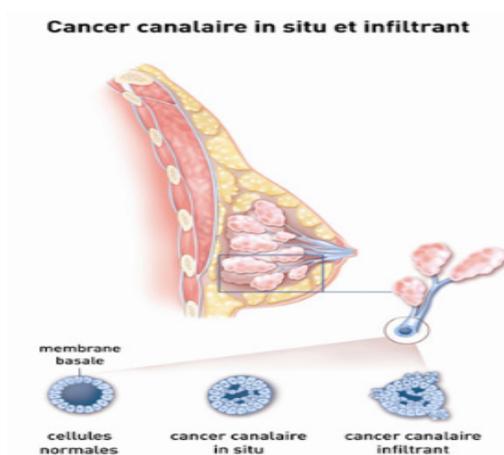


Figure 4- Etendue histologique d'un cancer du sein [I.8]

- **Carcinome in situ [I.8]**

Dans ce type de cancer, les cellules cancéreuses restent confinées à l'intérieur des structures du sein (canaux galactophores ou lobules). Le cancer du sein in situ n'entraîne pas de symptômes cliniques significatifs tel que douleur ou tout autre anomalie au niveau des seins. Il est souvent diagnostiqué par la mammographie de dépistage où on peut observer par exemple des microcalcifications.

Parmi les cancers in situ, on distingue les carcinomes canaux et les carcinomes lobulaires

- **Carcinome Canalaire in situ (CCI)** : il s'agit du carcinome in situ le plus fréquent (90 %).[2]. Il est localisé au niveau des canaux galactophores. Lorsque les cellules cancéreuses se propagent à l'aréole et le mamelon, nous parlons de la « maladie de Paget » caractérisée par l'apparition d'une croûte et un eczéma au niveau du mamelon et l'aréole. La maladie de Paget peut être traitée par chirurgie.
- **Carcinome lobulaire in situ (CLIS)** : c'est le carcinome in situ le moins fréquent (5 %). Il est localisé au niveau des lobules de la glande mammaire. Ce type de cancer se distingue par son aspect histologique bien défini, caractérisé par des petites cellules arrondies et cohésives dans les canicules intra lobulaires. Il est donc souvent diagnostiqué par une biopsie d'une masse palpable après une découverte de microcalcifications à la mammographie. Les carcinomes lobulaires in situ ne sont plus considérés comme des lésions malignes mais plutôt comme un facteur de risque de survenue d'un cancer. Il s'agit plutôt d'une « néoplasie glandulaire » que d'un carcinome proprement dit.

- **Carcinome infiltrant [I.8]**

Les carcinomes deviennent infiltrants lorsque les cellules cancéreuses ne se limitent plus aux structures du sein. Elles franchissent la membrane basale puis envahissent le tissu conjonctif de soutien et empruntent la voie lymphatique ou sanguine afin d'atteindre d'autres sites de l'organisme. Il s'agit d'un cancer invasif caractérisé par un fort pouvoir métastatique.

Selon la localisation du cancer, on distingue les « carcinomes canaux infiltrants » et le « carcinomes lobulaires infiltrants » : [7]

- Carcinome canalaire infiltrant (CCI) : ce type de carcinome est de loin le plus fréquent des cancers du sein (80 %) et la forme la plus courante des carcinomes infiltrants. D'un point de vue histologique, on visualise des cellules de grandes tailles,

irrégulières, regroupées et très cohésives. L'aspect infiltrant de la tumeur est visualisé par un envahissement remarquable des tissus conjonctif et adipeux. [7]

- **Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** : ce type de carcinome est le moins fréquent des cancers infiltrants (10%). D'un point de vue histologique, il se définit par l'absence d'architecture glandulaire et par des cellules arrondies, régulières et non cohésives

Il existe des formes rares de cancers du sein infiltrants qui ne sont ni canaux ni lobulaires.

On distingue :

- **Le carcinome médullaire** : il représente 1% des cancers infiltrants et se manifeste surtout chez la femme de moins de 50 ans. Il est souvent retrouvé chez les patientes porteuses d'une mutation du gène suppresseur de tumeurs BRCA1 transmise par l'ascendance. Il est de meilleur pronostic que les autres cancers infiltrants. [I.9]
- **Le carcinome mucineux** : il représente 2% des cancers infiltrants et se manifeste le plus souvent chez la femme âgée de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses qui secrètent du mucus d'où le terme « mucineux ». Ce type de cancer est généralement de pronostic favorable. [I.10]
- **Le carcinome tubuleux** : il représente 2 % des cancers infiltrants et se manifeste surtout chez les femmes de plus de 55 ans. Il doit son nom à l'aspect tubuleux des cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses sont généralement de petite taille et ne se propagent que rarement aux ganglions lymphatiques de l'aisselle. [I.11]
- **Le carcinome papillaire** : il représente 1 à 2 % des cancers infiltrants et se manifeste essentiellement chez les femmes âgées. Il doit son nom à son architecture papillaire. Ce type de cancer est généralement de pronostic favorable. [I.12]

Les tumeurs du sein peuvent être classées en « **grade** » selon leur degré d'agressivité.

Le grade est déterminé sur la base d'un examen anatomopathologique de la tumeur qui évalue trois critères histologiques en leur attribuant des scores allant de 1 à 3 :

- L'aspect des cellules cancéreuses : une cellule cancéreuse qui ressemble à une cellule normale est dite différenciée, elle se propage lentement et aura donc un faible score.
- L'aspect du noyau : plus le noyau de la cellule cancéreuse est grand et de forme variable, plus le score est élevé.
- L'activité mitotique : plus la cellule cancéreuse se divise et prolifère rapidement et plus le score est élevé.

Selon le system de Nottingham de « Bloom-Richardson », [annexe 2] l'addition du score des ces 3 critères nous donne un total qui permet d'obtenir le grade du cancer du sein.

Les différents grades du cancer du sein sont résumés dans le tableau suivant :

Grade	Score total	Description
I	3 à 5	Tumeur de bas grade (bien différenciée) qui ne semble pas se développer rapidement et qui est peu susceptible de se propager.
II	6 à 7	Tumeur de grade intermédiaire (modérément différenciée) dont les caractéristiques varient entre celles des tumeurs de grade 1 et de grade 3.
III	8 à 9	Tumeur de haut grade (peu différenciée ou indifférenciée) qui a tendance à se développer rapidement et qui est susceptible de se propager.

**Tableau 1 : Les différents grades du cancer du sein [I.13]**

### 3.2 Classification anatomo-clinique

Le cancer du sein peut être classé selon les critères cliniques et anatomiques de la tumeur. Ces critères sont généralement recueillis lors du stade pré thérapeutique de la maladie. Ils permettent de faciliter l'échange entre les oncologues. Les classifications les plus répandues en matière du cancer du sein sont la classification TNM et la classification PEV.

#### 3.2.1 Classification TNM

Il s'agit d'une classification clinique, validée par l'union internationale contre le cancer (UICC) et applicable uniquement aux carcinomes. Elle permet de classer le cancer en différents stades de progression en prenant en comptes 3 paramètres cliniques qui sont la taille de la tumeur (T), le degré d'envahissement ganglionnaire (N) le caractère métastatique de la tumeur (M). [Annexe 3]

- **T** : cette lettre désigne la « taille » de la tumeur primitive qui peut aller de 0 à 4. En effet, plus les cellules cancéreuses sont importantes , plus la tumeur est volumineuse et plus le cancer est à un stade avancé.
- **N** : cette lettre indique le nombre de ganglions lymphatiques touchés et peut aller de 0 à 3. Nous parlons d'adénopathies ganglionnaires. Plus le nombre de ganglions atteints est important, plus le cancer est un stade avancé.

- **M** : cette lettre désigne le caractère métastatique ou non de la tumeur. La cotation est soit 0 soit 1. Lorsque que le cancer est métastatique, la tumeur s'est déjà propagé dans l'organisme et a formé des métastases dans d'autres organes. Il est donc évident qu'un cancer du sein métastatique est un cancer à un stade avancé.

En fonction de ces critères T, N et M, le cancer est classé en 5 stades d'évolution

- **Stade 0** : le cancer est localisé, sans atteinte ganglionnaire ni métastases.
  - **Stade I** : Le cancer est infiltrant, sans atteinte ganglionnaire ni métastases. La taille de la tumeur est inférieure à 2 cm.
  - **Stade II** : le cancer est infiltrant, avec une atteinte de 1 à 3 ganglions et sans métastases. La tumeur peut être plus volumineuse (située entre 2 cm et 5 cm)
  - **Stade III** : le cancer est infiltrant et sans métastases, avec une atteinte de plus de 4 ganglions ou alors avec une taille de tumeur de plus 5 cm.
  - **Stade IV** : le cancer est infiltrant et métastatique quel que soit la taille de la tumeur et le degré d'atteinte ganglionnaire. Le cancer du sein est donc à un stade avancé.
- L'interprétation des paramètres T, N et M est détaillée dans le tableau suivant :

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T : Taille de tumeur primitive</b></li> </ul> <p><b>T<sub>x</sub></b> : Aucune évaluation possible de la taille de la tumeur  <b>T<sub>0</sub></b> : Palpation impossible de la tumeur  <b>T<sub>1</sub></b> : Tumeur située entre 0 et 2 cm      T<sub>1mic</sub> : invasion inférieure à 1 cm      T<sub>1a</sub> : tumeur comprise entre 0,1 et 0,5 cm      T<sub>1b</sub> : tumeur comprise entre 0,5 et 1 cm      T<sub>1c</sub> : tumeur comprise entre 1 et 2 cm  <b>T<sub>2</sub></b> : Tumeur située entre 2 et 5 cm  <b>T<sub>3</sub></b> : Tumeur de taille supérieure à 5 cm  <b>T<sub>4</sub></b> : Tumeur présentant une ulcération      T<sub>4a</sub> : infiltration dans la paroi thoracique      T<sub>4b</sub> : présence d'œdèmes      T<sub>4c</sub> : Œdèmes + infiltration dans la paroi thoracique      T<sub>4d</sub> : Tumeur inflammatoire</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N : Envahissement ganglionnaire (adénopathies régionales)</b></li> </ul> <p><b>N<sub>x</sub></b> : Aucune évaluation possible des ganglions  <b>N<sub>0</sub></b> : Aucun envahissement ganglionnaire  <b>N<sub>1</sub></b> : a : 1 à 3 ganglions axillaires atteints      b : ganglions mammaires internes envahis.      c : N<sub>1a</sub> + N<sub>1b</sub>  <b>N<sub>2</sub></b> : a : 4 à 9 ganglions axillaires atteints      b : Seul les ganglions mammaires internes sont atteints  <b>N<sub>3</sub></b> : a : au moins 10 ganglions axillaires touchés ou ganglions sus-claviculaires atteints      b : Atteinte des ganglions axillaires et des ganglions mammaires internes.      c : ganglions sus-claviculaires atteints.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>M : Métastases à distance</b></li> </ul> <p><b>M<sub>x</sub></b> : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance  <b>M<sub>0</sub></b> : Aucune métastase à distance  <b>M<sub>1</sub></b> : Présence de métastase (s) à distance</p>

**Tableau 2 : Classification TNM-UICC du cancer du sein [8]**

Lorsque la classification est établie avant toute mise en place de traitement, nous parlons de la classification clinique C-TNM qui définit un stade pré-thérapeutique. En revanche, la classification peut également être établie après le traitement chirurgical, nous parlons dans ce cas de la classification post-chirurgicale P-TNM qui définit un stade anatomopathologique.

### 3.2.2 Classification PEV [9]

Le cancer du sein peut également être classé selon le potentiel évolutif et la rapidité de croissance de la tumeur, d'où le terme PEV pour « poussées évolutives ».

La classification PEV n'est pas applicable à l'échelle internationale. « On lui reproche sa relative imprécision concernant la notion de croissance rapide, souvent subjective » [3].

<b>PEV 0</b>	Absence de signes évolutifs
<b>PEV 1</b>	Existence d'une tumeur de croissance rapide
<b>PEV 2</b>	Existence de signes inflammatoires localisés
<b>PEV 3</b>	Existence de signes inflammatoires étendus à l'ensemble du sein

**Tableau 3 : Classification PEV du cancer du sein [9]**

### 3.3 Classification moléculaire [10]

L'examen anatomopathologique du tissu prélevé et la recherche par immunohistochimie des marqueurs tumoraux permettent de classer le cancer du sein en 5 phénotypes moléculaires :

- **Luminal A** : les tumeurs expriment les récepteurs hormonaux (RE et/ou RP), présentent un index de prolifération Ki67 bas et n'expriment pas la protéine HER2. Ce cancer est le plus souvent canalaire infiltrants de grade I et de pronostic favorable.
- **Luminal B** : Les tumeurs expriment les récepteurs hormonaux (RE et/ou RP), présentent un index de prolifération ki67 élevé et expriment la protéine HER2. Ce cancer est le plus souvent canalaire infiltrant de grade 1 et de pronostic favorable.
- **HER2 +** : les tumeurs n'expriment pas les récepteurs hormonaux (RE et/ou RP), mais sur expriment la protéine HER2. Ce type de cancer est le plus souvent canalaire infiltrant de grade 2 ou 3 et de pronostic favorable.
- **Basal** : les tumeurs n'expriment aucun des récepteurs hormonaux (RE, RP) ni la protéine HER2. Ce type de cancer est dit « triple négatif ». Il s'agit le plus souvent d'un cancer canalaire infiltrant de grade 3 lié à des mutations au niveau du gène suppresseur de tumeur BRCA1. Ce phénotype basal est plus fréquemment retrouvé chez la femme afro américaines. [4].
- **Normal Breast like** : les tumeurs expriment les constituants habituels d'un sein normal. Le profil de ce phénotype est mal défini.

La détermination du phénotype moléculaire permet de connaître les marqueurs tumoraux impliqués dans le cancer du sein et permet donc de mettre en place la stratégie thérapeutique la mieux adaptée.

### III. Epidémiologie du cancer du sein

Avec plus de 54000 nouveaux cas par an en France et environ 800.000 nouveau cas par an dans le monde, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent devant le cancer du poumon et le cancer colorectal. [I.14]

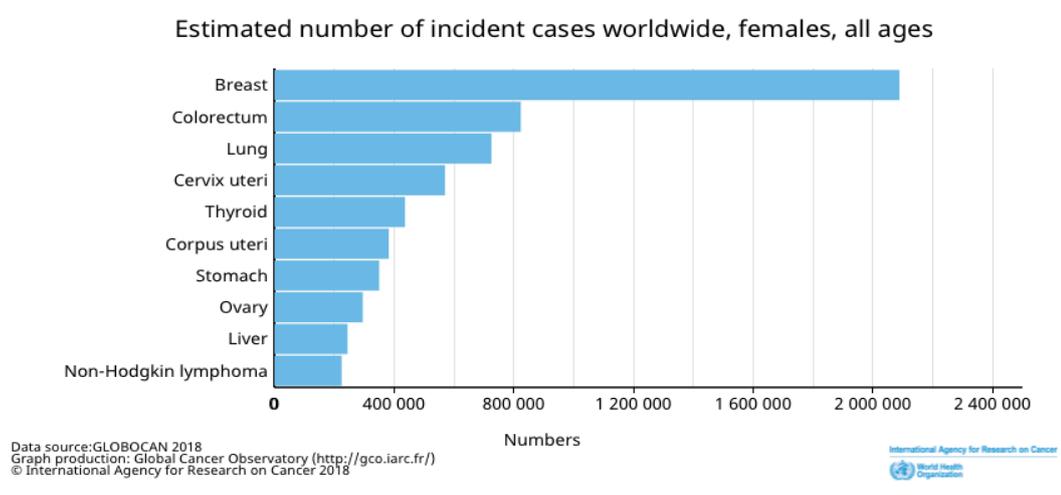


Figure 4 – La place du cancer du sein parmi les cancers féminins. [I.15]

Responsable d'environ 11.000 décès annuels en France en 2016, le cancer du sein est la 1ère cause de mortalité par cancer chez les femmes âgées de 33 à 35 ans. Selon les données de l'institut de veille sanitaire (InVS), le taux de mortalité par cancer du sein a enregistré une baisse de 1,3 % entre 1980 et 2005.[I.14]. Cette baisse s'explique notamment par le développement du dépistage organisé où de plus en plus de femmes y participent, et par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et l'implication multidisciplinaire des professionnels de santé. [I.14]. [I.16]

L'incidence du cancer du sein a presque doublé ces dernières décennies avec 56,8 % en 1980 contre 101,5 % en 2005. Cette évolution s'est légèrement ralentie et s'embles' inverser depuis 2005. Selon les dernières données françaises du bulletin de cancer en 2008, on enregistre une baisse de l'incidence d'environ 7 %. Ceci serait potentiellement du à la baisse importante des prescriptions des traitements substitutifs hormonaux de la ménopause.

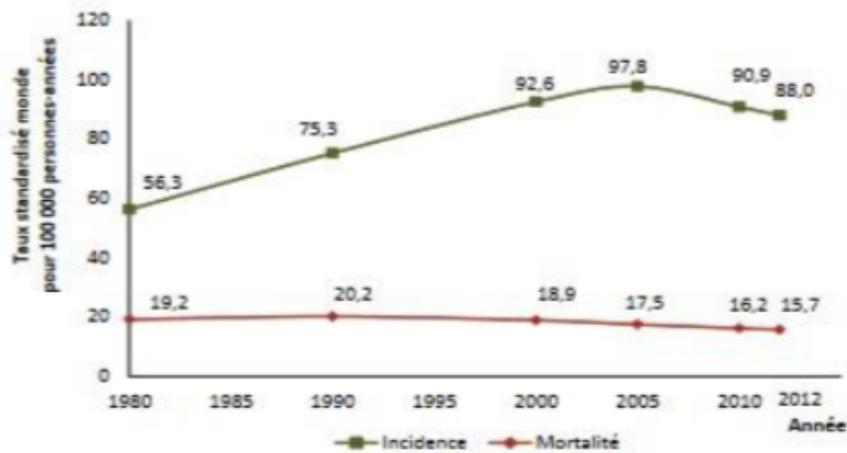


Figure 5- Incidence et de la mortalité par cancer du sein (1980-2012). [I.17]

L'incidence du cancer du sein varie avec l'âge. Elle est rare avant 30 ans, augmente fortement entre 45 et 50 ans, atteint son maximum entre 60 et 69 ans puis diminue à partir de 80 ans. Par ailleurs, la mortalité par cancer du sein ne fait qu'augmenter avec l'âge. [I.18]

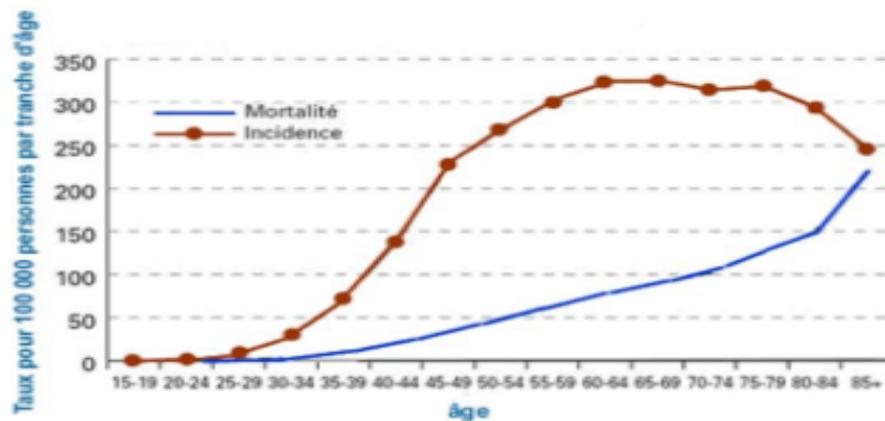


Figure 6- Incidence et mortalité du cancer du sein en fonction de l'âge. [I.18]

Le cancer du sein est majoritairement détecté à un âge avancé (> 50 ans) puisque seulement 20 % des cancers sont diagnostiqués avant 50 ans et seulement 10 % avant 40 ans. [I.1].

Par ailleurs l'âge moyen de diagnostic est de 61 ans.

Selon les données de l'Eurocare publiées en 2006, la survie globale nette du cancer, tout stade confondu est d'environ 75 %, ce qui est relativement satisfaisant.

Le cancer du sein constitue de ce fait un problème majeur de santé publique justifiant la mise en place des actions de prévention, de dépistage et de prise en charge thérapeutique.

## 1. Facteurs de risques [I.19]

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés quant à leur implication dans la survenue d'un cancer du sein. Des études ont montré que certaines femmes présentant plusieurs de ces facteurs avaient plus de risque d'être touchées par le cancer du sein que d'autres femmes.

Les facteurs de risques peuvent être classés en 2 catégories. Certains facteurs dits « internes » sont liés à l'âge, aux antécédents personnels ou familiaux d'un cancer du sein ou encore à l'hérédité. D'autres facteurs dits « externes », liés à l'environnement et au mode de vie, sont modulables et peuvent faire l'objet d'une prévention par les professionnels de santé.

### 1.1. Facteurs de risques « internes »

- **Sexe [I.20]**

Selon l'institut national du cancer, plus de 99% des cancers du sein sont observés chez la femme contre seulement 1 % chez l'homme.

- **Age [I.21]**

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. En effet, Seulement 20 % des femmes de moins de 50 ans sont touchées par le cancer du sein alors que le risque est multiplié par 4 chez les femmes de plus de 50 ans. C'est la raison pour laquelle les femmes âgées de plus de 50 ans sont incitées à réaliser tous les 2 ans une mammographie de dépistage.

- **Génétique et hérédité [11] [I.22]**

Seulement 5 % des cancers du sein sont d'ordre génétique. Ceci s'explique par le fait que certains individus présentent une prédisposition génétique au cancer du sein. En effet plusieurs études ont permis d'identifier un certain nombre de mutations génétiques transmises à la descendance de manière autosomique dominante et qui sont favorables à la survenue d'un cancer du sein. Il s'agit de mutations touchant les gènes suppresseurs de tumeurs « BRCA1 et BRCA2 situés respectivement sur le chromosome 17 et 13. Il a été démontré que par rapport à la population générale, les femmes porteuses de mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein ( ce risque est plus élevée pour le gène BRCA1 ( 65 %) que pour le gène BRCA2 (45 %). En effet, lorsque ces gènes sont mutés, ils

ne peuvent plus remplir correctement leur fonction, ce qui accroît le risque d'apparition d'un cancer.

Environ 25 % des cancers du sein se manifestent chez des femmes ayant un membre de la famille déjà touché. Des études ont montré que le risque est multiplié par 2 en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein.

- **Antécédents personnels [I.23]**

Une femme ayant déjà été touchée par un cancer du sein même localisé risque développer un jour une 2<sup>ème</sup> cancer. Ce risque est également présent pour les femmes qui ont déjà développé une affection bénigne telle qu'une hyperplasie mammaire. En effet, les lésions hyperplasiques multiplient par 4 le risque de développer un cancer du sein. [12]

- **Puberté précoce et ménopause tardive [I.24].**

La période de fertilité de la femme commence à la puberté et se termine à la ménopause. Une puberté précoce (<12 ans) ou une ménopause tardive (>50 ans) exposent l'organisme à une sécrétion ovarienne prolongée d'estrogènes qui augmente le risque de survenue d'un cancer du sein.

- **Grossesse [I.25]**

L'âge de la première grossesse est un élément important pour déterminer si une femme a plus de risque ou non de développer un cancer du sein. La multiparité (le fait d'avoir eu plusieurs grossesses) a un effet protecteur contre le cancer du sein surtout si la première grossesse est survenue avant la trentaine. Par contre, une grossesse tardive (après la trentaine) ou l'absence de grossesse (nulliparité) expose à un risque plus important de survenue d'un cancer du sein.

- **Allaitement [I.26]**

Selon les travaux d'investigations menées par l'ANSES et le PNNS, l'allaitement maternel a un rôle protecteur vis à vis du cancer du sein. Selon ces travaux, les femmes qui ont allaité pendant une durée d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 % par rapport à celle qui n'ont jamais allaité. [I.27]. Ceci s'explique par les changements hormonaux survenant pendant l'allaitement. En effet, la lactation augmente la sécrétion de prolactine et réduit la sécrétion d'estrogènes, ce qui diminue le niveau d'exposition aux estrogènes et réduit de ce

fait le risque de survenue d'un cancer du sein. De plus, le lait maternel est acide, ce qui est défavorable au développement des cellules épithéliales mammaires.

## 1.2 Facteurs de risques « externes »

- **Contraception orale [I.28] [I.29]**

La prise de pilule contraceptive a été souvent mise en cause dans la survenue d'un cancer du sein. Selon les recherches du « collaboratif group of hormonal factor in Breast cancer » regroupant 54 études épidémiologiques, les contraceptifs oraux augmentent légèrement le risque de cancer (RR 1,24) pendant la durée de contraception et jusqu'à 10 ans suivant son arrêt. L'institut national de cancer indique que le risque augmente également chez les jeunes femmes qui prennent la pilule depuis peu et celles qui la prennent depuis plus de 10 ans. D'autres études publiées en 2017 dans le « New england journal of médecine » montrent que la contraception hormonale y compris les contraceptifs oraux augmente de 20 % le risque de survenue d'un cancer du sein.

- **Traitement hormonal substitutif (THS). [I.30]. [I.31]**

Lors de la ménopause, la baisse physiologique de la sécrétion ovarienne d'estrogènes provoque un syndrome ménopausique caractérisé par des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes ou encore une sécheresse vaginale. Afin de pallier ces symptômes, les femmes ménopausées peuvent bénéficier d'un traitement hormonal substitutif qui compense la carence de sécrétion oestrogénique. Ce traitement est cependant en cause dans la survenue d'un cancer du sein. La prise des THS accroît le risque du cancer du sein, mais cela dépend des hormones prescrites et de leur durée d'utilisation. En effet, le risque est plus élevé pour un traitement associant estrogènes et progestérone que pour un traitement uniquement à base d'estrogènes. [I.30]

- **Alcool [I.32]. [I.33].**

Selon l'institut national du cancer, environ 15% des cancers du sein en France sont liés à la consommation d'alcool. En effet, l'alcool augmente la synthèse des estrogènes et des facteurs de croissance IGF (insuline Growth factor), ce qui accroît le risque d'un cancer du sein.

- **Tabac [I.32]. [I.34]**

La consommation du tabac est impliquée dans la survenue de plusieurs cancers dont le cancer du sein. Selon l'institut national de cancer, des études menées par l'INSERM en 2008 montrent que les femmes exposées au tabagisme même passif présentent un risque plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes qui n'ont jamais été exposée au tabac. [I34]

- **Nutrition [13]. [14].**

Une consommation excessive de graisses animales saturées, en plus de provoquer un surpoids, favorise le développement d'un cancer du sein. Une consommation excessive de sucrerie aurait un impact sur la croissance des cellules cancéreuses.

Il a été démontré que les acides gras Trans, contenus dans de nombreux plats industriels préparés, augmentent le risque de survenue d'un cancer du sein. [I.35].

- **Obésité**

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec la quantité calorique absorbée. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque du cancer du sein probablement en raison de l'augmentation des concentration libres d'estrogènes due à l'excès du tissu adipeux. [I.36]

- **Activité physique**

L'activité physique modérée (30 à 40 minutes 3 à 4 fois par semaines) réduit le risque de survenue d'un cancer du sein d'environ 40 %. Les femmes qui pratiquent une activité modérée ont un risque plus faible de développer un cancer du sein par rapport à celle qui ne pratiquent pas d'activité physique.[I.37]

- **Environnement [I.38]**

Radiations ionisantes : l'exposition massive et prolongée aux rayons X et à la radioactivité avant l'âge de 40 ans augmente le risque de survenue d'un cancer du sein dans les années ultérieures. [I.39]. Les radiations ionisantes sont le seul facteur de risque établi d'origine environnemental. Ainsi, nous invitons toutes les femmes exposées que ce soit dans le milieu professionnel ou déjà traitées par radiothérapie, à réaliser par mesure de prévention, une mammographie annuelle de dépistage.

Produits cancérigènes : l'environnement peut être impliqué dans la survenue d'un cancer du sein. En effet, certains produits ont été sélectionnés à cause de leur potentiel cancérigène :

- Pesticides : ces agents chimiques sont considérés comme étant des perturbateurs endocriniens qui stimulent l'activité des estrogènes. Ils peuvent donc être impliqués dans la survenue d'un cancer du sein. [I.38]
- Polluants : la pollution atmosphérique peut augmenter le risque d'apparition d'un cancer du sein. [I.38]
- Solvants organiques : une exposition importante à des solvants organiques notamment pétroliers et chlorés, joue un rôle dans la survenue d'un cancer du sein [I.40].

L'importance du risque d'un cancer du sein peut être exprimée par le calcul d'un risque relatif (**RR**). Ce risque correspond à la possibilité de développer un cancer par rapport à la population non atteinte. Il est classé en plusieurs catégories selon les facteurs retenus.

Catégories de risque	Facteurs de risque
<b>Risque principal</b> $RR > 6,5$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age avancé (&gt;50 ans)</li> <li>• Sexe féminin</li> <li>• Antécédents familiaux et prédisposition héréditaire</li> </ul>
<b>Risque élevé</b> $4 < RR < 6,5$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents personnels ou familiaux de lésions d'hyperplasie atypiques</li> <li>• Antécédents personnels de cancer du sein</li> <li>• Prédisposition familiale au cancer du sein</li> </ul>
<b>Risque modéré</b> $2 < RR < 4$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastopathies proliférative bénigne</li> <li>• Antécédents personnel de cancer de l'ovaire /endomètre</li> <li>• Antécédents d'irradiations thoraciques.</li> </ul>
<b>Risque faible</b> $1 < RR < 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puberté précoce (premières règles avant 12 ans)</li> <li>• Ménopause tardive (après 55 ans)</li> <li>• Grossesse tardive (après 40 ans)</li> <li>• Absence d'allaitement</li> <li>• Alcool</li> <li>• Obésité post ménopausique</li> <li>• Alimentation non équilibrée</li> </ul>

**Tableau 4 : Risque de survenue d'un cancer du sein. [I.20]**

Le fait de connaître tous ces facteurs de risque permet de prévenir efficacement l'apparition d'un cancer du sein. Néanmoins, cette stratégie de prévention ne doit pas être menée systématiquement puisqu'une femme qui présente des facteurs de risques peut ne pas développer un cancer du sein. Inversement, une femme sans aucun facteur de risque peut tout de même développer un cancer du sein. La gestion des facteurs de risques n'est donc pas l'unique stratégie à prendre en compte dans la prévention du cancer du sein, elle doit être complétée par des actions de dépistage menées à une échelle individuelle ou collective.

#### **IV. Dépistage du cancer du sein [I.41] [15]**

Le dépistage précoce du cancer du sein est une démarche indispensable dans la stratégie de prévention. Le principal intérêt du dépistage est de découvrir à un stade précoce un cancer du sein afin d'augmenter au maximum les chances de guérison et améliorer l'espérance de vie. Néanmoins, les techniques utilisées dans le dépistage, notamment la mammographie présentent un double risque lié à la surestimation des anomalies (détection de faux positifs) et l'exposition aux radiations ionisantes. Au regard de la balance bénéfique risque favorable, le dépistage du cancer du sein est fortement recommandé. Il peut être mené individuellement ou organisé autour d'une campagne collective.

##### **1. Dépistage organisé [I.42]. [I.43]. [15]**

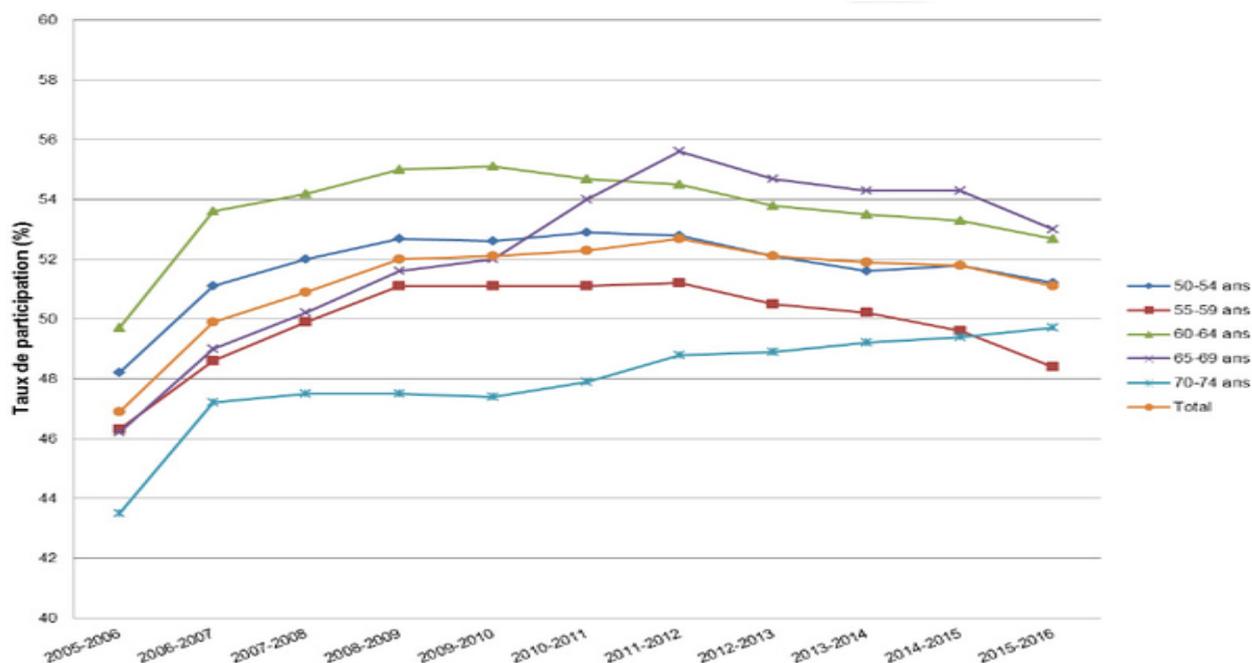
« Le programme français de dépistage du cancer du sein a été initié en 1989 par le fond national de prévention de la caisse nationale de l'assurance maladie, puis généralisé à tous les départements français en 2004 ». [I.42]

Ce programme a pour double objectif de réduire la mortalité liée au cancer du sein et d'améliorer l'information et l'accès aux soins aux personnes concernées. Il garantit à chaque femme un accès égal au dépistage sur l'ensemble du territoire français.

Durant les dernières décennies, la baisse de mortalité par cancer du sein a été essentiellement due à la participation de plus en plus de femmes au programme de dépistage organisé.

Le programme français de dépistage du cancer du sein est uniquement destiné aux femmes âgées de 50 à 74 ans asymptomatiques et sans aucun facteur de risque. Ces femmes sont invitées à réaliser tous les 2 ans un examen clinique des seins et une mammographie entièrement pris en charge par l'assurance maladie. En effet, nous estimons que 80 % des cancers du sein surviennent après l'âge de 50 ans.

La limite d'âge de participation permet de cibler les patientes afin de limiter la réalisation d'examens inutiles et réduire les coûts de l'assurance maladie.



**Figure 7- Participation au programme français de dépistage organisé. [I.44]**

Selon les données de l'institut de veille sanitaire, la participation au programme de dépistage organisé est de 51,1% en 2016 .Cinq millions de femmes ont été dépistées durant cette période. Cependant, le taux de participation baisse légèrement à partir de 2014 pour toutes les tranches d'âge à l'exception de la tranche de 70 à 74 ans. [I.44]

Dans le cadre de ce programme de dépistage, la mammographie est réalisée en 2 clichés pour chaque sein (1 cliché de face et 1 cliché oblique). Les clichés normaux ou bénins sont interprétés systématiquement en double lecture. La première lecture est faite par le radiologue ayant effectué les clichés, la deuxième lecture est faite par un deuxième radiologue appartenant aux structures de gestion. Les anomalies mammographiques sont classées selon le référentiel BIRADS de l'ACR (American Collège of Radiology) [annexe 5]. Si aucune anomalie n'est détectée, la mammographie est relue systématiquement par les structures de gestion pour confirmer l'absence de lésions. Si une anomalie est décelée, le radiologue de première lecture réalise d'emblée un bilan diagnostique complémentaire pour déterminer précisément l'anomalie. Les résultats de deux lectures qu'ils soient positifs ou négatifs sont envoyés à la patiente. (Annexe 6).

## **2. Dépistage individuel [I.41]**

Contrairement au dépistage organisé, le dépistage individuel est destiné uniquement aux femmes présentant des facteurs de risques particuliers de cancer du sein, asymptomatique et quelque soit leur âge. Selon les recommandations de la haute autorité de santé, ces femmes sont invitées à réaliser une mammographie tous les ans à partir de 40 ans. Les femmes présentant des antécédents familiaux de cancer du sein doivent réaliser leur première mammographie environ 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer dans la famille.

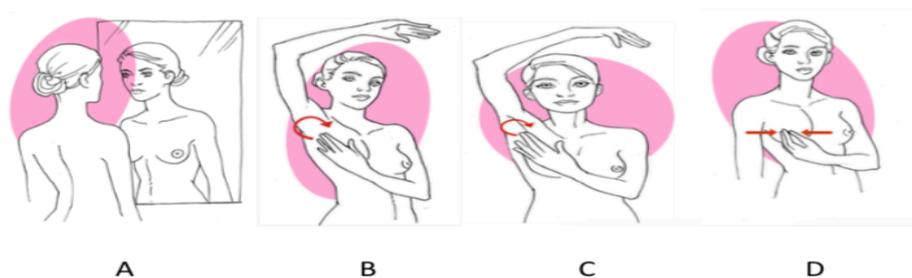
## **V. Diagnostic du cancer du sein**

### **1. Circonstances de découverte du cancer du sein [I.45].**

Le cancer du sein est le plus souvent découvert suite une simple auto palpation des seins. L'auto examen des seins est une technique de dépistage permettant aux femmes de détecter toute anomalie ou symptôme pouvant les inciter à consulter un médecin ou gynécologue. Parmi ces symptômes, la femme peut découvrir une boule dans le sein, dans l'aisselle ou sous le bras. Elle peut également découvrir une inflammation ou une rétraction au niveau de la peau du sein ou du mamelon (peau d'orange) ainsi qu'un écoulement mammelonnaire. Dès la détection d'un ou plusieurs de ces symptômes, la femme doit aller consulter son médecin le plus rapidement possible. [I.46]

L'examen s'effectue en premier temps par une inspection visuelle des seins. La femme se place debout devant la glace et observe ses seins dans différentes positions. Le but est de vérifier qu'un aucun signe visible n'est observé. En 2<sup>ème</sup> temps, la femme doit effectuer une auto palpation de ses seins. Cette technique doit être réalisée au moins une fois par mois, 2 à 3 jours après la fin des règles ou à une date fixe pour les femmes ménopausées. La femme doit se palper le seins de préférence sous la douche, en position debout, bras levés et en utilisant les 3 doigts de milieu de la main bien à plat. Elle doit commencer par palper la partie externe du sein en effectuant des petits cercles et en insistant particulièrement sur la zone entre l'aisselle et le sein, puis presser délicatement le mamelon pour vérifier qu'aucun écoulement ne se produit. La même opération doit être répétée sur l'autre sein. [I.46]

La palpation peut s'effectuer en position allongée. Si on prend le cas du sein droit, il est recommandé de se coucher sur le dos, mettre un coussin sous l'épaule droite, placer la main droite sous la tête, puis palper le sein de la même manière décrite précédemment. Enfin, la même opération doit être répétée sur le sein gauche. [I.46]



**Figure 8- Auto examen des seins. [I.46]**

## **2. Bilan initial**

Suite à la détection de signes inhabituels au niveau des seins, que ce soit par la technique d'autopalpation ou par la mammographie préconisée dans le cadre du dépistage organisé, la patiente doit avant tout aller consulter un oncologue spécialisé dans le domaine. Celui-ci effectue un bilan initial (ensemble d'examens) pour confirmer ou infirmer le diagnostic du cancer du sein. L'oncologue recueillera à la même occasion les facteurs de risques et la situation actuelle de la patiente (maladies, traitements) pouvant contre-indiquer l'utilisation de certains médicaments.

Le bilan initial débute avec une consultation médicale chez l'oncologue. Celui-ci réalise tout d'abord un entretien avec la patiente puis un examen clinique des seins, ensuite, il prescrit des examens complémentaires d'imagerie et d'anatomopathologie. Seul l'examen anatomopathologique peut confirmer ou infirmer le diagnostic du cancer du sein.

### **2.1 Consultation médicale et examen clinique**

Lors de la consultation, l'oncologue réalise un entretien avec la patiente durant lequel il cherche à recueillir le maximum d'informations pouvant être utiles dans son diagnostic. Il interroge la patiente sur ses symptômes, sur les facteurs de risques qu'elle peut avoir (antécédents familiaux ou personnels de cancer du sein, habitudes alimentaires, consommation de tabac et d'alcool, prise de pilule ou traitement hormonal, âge des premières règles, âge de ménopause). En fonction des informations recueillies, l'oncologue détermine le profil à risque de la patiente. Il essaiera également de dater la tumeur (depuis le début des symptômes). Si la patiente présente une forme familiale de cancer du sein, il l'orientera vers une consultation d'oncogénétique.

A l'issu de cet entretien, l'oncologue réalise un examen clinique durant lequel il effectue une inspection et une palpation du sein dans sa globalité. Cet examen clinique lui permet de décrire la tumeur (si elle palpable, sa taille, sa mobilité et sa localisation précise), l'aspect de la peau (si présence ou non de rétraction mammelonnaire en « peau d'orange »), l'aspect du mamelon (si il est de forme rétrécie, avec un eczéma ou un écoulement). Il cherchera également la présence d'adénopathie (en palpant les ganglions axillaires et sus claviculaires) et des signes de métastases (si douleurs osseuses). La palpation s'effectue d'abord en position debout, les bras le long du corps, puis le bras levé et enfin en position allongée. En fonction des résultats de l'examen clinique, l'oncologue peut établir dans l'hypothèse de découverte d'un cancer, une classification de la tumeur et prescrit par la suite des examens complémentaires pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'un cancer du sein.

## **2.2 Examens d'imagerie [16]**

### **2.2.1 Mammographie [I.47]. [I.48]**

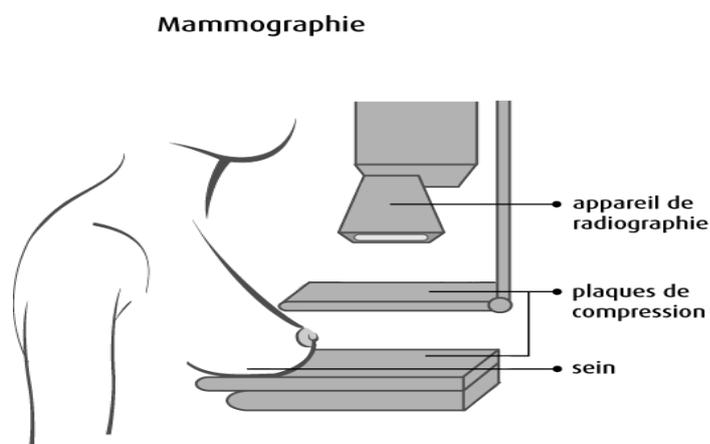
La mammographie est l'examen de référence de dépistage du cancer du sein. Il s'agit d'une technique radiologique utilisant les rayons X afin de visualiser l'intérieur des seins et détecter des éventuelles anomalies. La mammographie peut être réalisée dans le cadre du dépistage organisé ou individuel, en absence de symptômes, ou dans le cadre du diagnostic du cancer du sein une fois les symptômes cliniques et les facteurs de risques identifiés.

Avant de réaliser la mammographie, il est préférable que la patiente soit dans la première partie de son cycle menstruel, dans l'idéal entre le 8 ème et le 12 ème jour après le début des règles car les seins sont à ce moment moins douloureux et plus faciles à examiner.

Aucune préparation préalable n'est nécessaire. Il n'est également pas nécessaire d'être à jeun. Par ailleurs, le jour de l'examen, par mesure de précaution et par souci d'obtention d'images de bonne qualité, il est conseillé de ne pas utiliser des produits cosmétiques sur les seins, de ne pas se parfumer et d'éviter de mettre des bijoux. Dans le cas où il ne s'agit pas de la première mammographie, il est conseillé de ne pas oublier de rapporter , lors de la prochaine séance, ses anciens clichés afin de pouvoir les comparer avec les nouveaux.

Lors du déroulement de la mammographie, la patiente se positionne debout, torse nu en face de l'appareil, en mettant le sein entre les 2 plaques de compression. Le sein est ainsi comprimé pendant quelques secondes le temps d'obtenir le cliché mammographique. La compression peut parfois être douloureuse notamment chez les femmes ayant les seins durs en période pré menstruelle.

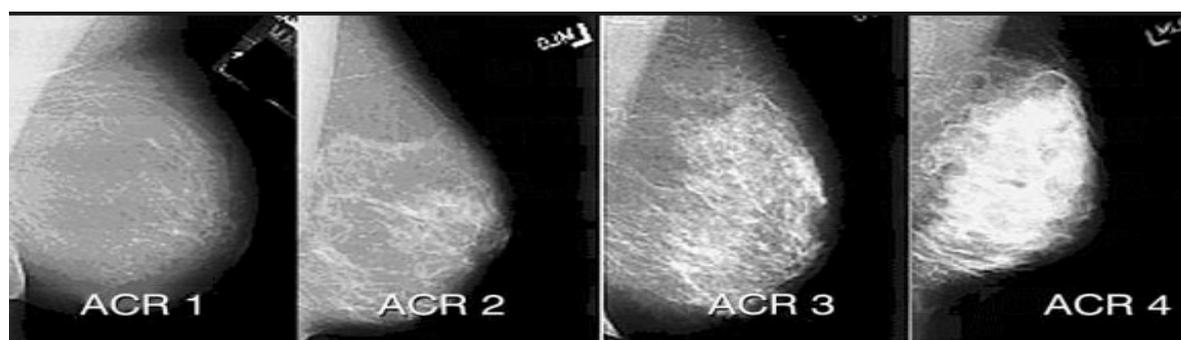
Deux clichés sont généralement réalisés pour chaque sein. Ces clichés sont capturés sous des angles différents, ce qui permet de visualiser le sein dans sa globalité.



**Figure -9 : Principe de la mammographie**

Les résultats de la mammographie sont classés en 6 catégories selon le système **BIRADS** de l'**ACR** (American Collège of Radiology) : **[Annexe 5]**

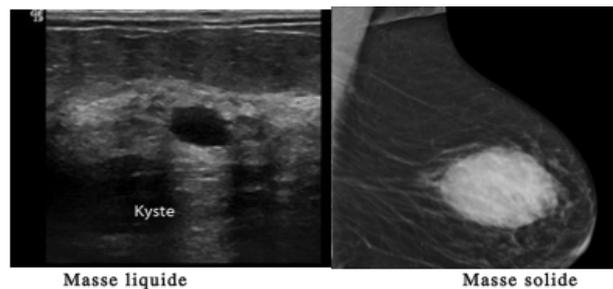
- **ACR 0** : Résultats en attente de classification
- **ACR 1** : Aucune anomalie détectée. La mammographie est normale
- **ACR 2** : Anomalie bénigne (kystes, cicatrices, calcifications) ne nécessitant aucune surveillance ni examens complémentaires.
- **ACR 3** : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance rapprochée de 3 à 6 mois est conseillée.
- **ACR 4** : Anomalie indéterminée et suspecte nécessitant une vérification histologique.
- **ACR 5** : Anomalie évocatrice d'un cancer nécessitant une vérification histologique.
- **ACR 6** : Cancer du sein confirmé.



**Figure-10 : Classification ACR de la mammographie [I.48]**

### 2.2.2 Ecographie. [I.49]

L'échographie mammaire n'est pas un examen de première intention. Elle est souvent réalisée en complément de la mammographie pour analyser plus finement l'anomalie. Elle peut être utile lorsque la densité mammaire ne permet pas d'obtenir des clichés mammographiques de bonne qualité comme c'est le cas chez certaines femmes jeunes. L'échographie peut également être utilisée chez la femme enceinte puisqu'elle utilise des ultrasons sans danger pour la grossesse et n'expose pas aux rayons X. Contrairement à la mammographie, l'échographie peut être réalisée à n'importe quel moment du cycle menstruel, elle ne montre pas d'opacité mais permet de différencier un nodule solide d'un kyste liquide, renseigne sur la structure interne de l'anomalie (hypo-hyperechogène ou hétérogène) selon la façon dont elle réfléchit les ultrasons. Elle permet également de mesurer la taille d'une lésion en 3 dimensions ce qui offre des images plus réalistes.



**Figure -11 : Exemples de clichés d'échographie mammaire [I.50]**

Cependant, l'échographie présente certaines limites dans la mesure où elle ne détecte pas les microcalcifications (visibles uniquement à la mammographie), elle ne différencie pas une masse graisseuse d'une masse cancéreuse et ne peut pas détecter une tumeur de petite taille. Aucune préparation n'est nécessaire avant l'échographie. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Le jour de l'examen, la patiente doit avoir la peau propre, le radiologue applique sur les seins un gel hypoallergénique afin de faciliter le contact entre la peau et la sonde d'échographie, ensuite, en déplaçant la sonde d'ultrasons, il explore tous les secteurs du sein et prends simultanément des photographies des zones qui juge utiles pour son compte rendu.



**Figure 12- Principe de l'échographie mammaire [I.51]**

La mammographie et l'échographie sont donc des techniques complémentaires de dépistage. Chacune étant particulièrement performante là où l'autre l'est moins. Toute prescription de mammographie est pratiquement accompagnée d'une demande de control échographique afin de faciliter au mieux le diagnostic du cancer du sein.

### **2.2.3 IRM [I.52]. [I.53]**

L'IRM ou imagerie par résonance magnétique est une autre technique de dépistage.

L'examen est réalisé grâce à un grand appareil cylindrique qui émet des ondes électromagnétiques projetées sur la zone qu'on veut étudier. Cet examen est non invasif, il est indiqué dans le cas où la mammographie et l'échographie ne permettent pas d'identifier clairement les lésions.

Dans le cadre du cancer du sein, l'IRM permet de différencier une anomalie bénigne d'une tumeur maligne chez les femmes à haut risque et présentant une mutation des gènes suppresseurs de tumeur BRCA. Elle permet également de rechercher des récives locales chez les femmes ayant eu recours à une chirurgie conservatrice. Enfin l'IRM peut être utilisée pour guider un prélèvement par biopsie, pour évaluer la réponse aux traitements anticancéreux néoadjuvants, pour vérifier l'état des implants mammaires ou encore pour rechercher des métastases dans le cadre du bilan d'extension.

Lors du déroulement de l'IRM, la patiente s'allonge sur le ventre sur une table mobile et place ses seins entre deux bobines. Les ondes électromagnétiques sont projetées au niveau des bobines et forment des images qui sont transmises sur un ordinateur les transformant en clichés nettes.



**Figure 13 – IRM mammaire du sein gauche [I.53]**

Grace à sa forte sensibilité, l'IRM est largement utilisée dans le diagnostic du cancer du sein, mais aussi dans le dépistage des patientes à haut risque. Néanmoins, sa sensibilité élevée fait en sorte qu'elle détecte tout ce qui n'est pas de morphologie normale du sein, y compris les lésions qui ne sont pas cancéreuses. Ainsi, toute anomalie fortement suspecte de malignité, non visualisée par la mammographie et échographie et détectée uniquement par IRM ne traduit pas forcément un cancer et doit faire l'objet d'une confirmation anatomopathologique sur un prélèvement de biopsie.

## **2.3 Examen anatomopathologique**

Afin de confirmer le diagnostic du cancer du sein, il est indispensable d'effectuer une analyse anatomopathologique des prélèvements réalisés au niveau des lésions du sein. Parmi les techniques de prélèvement utilisées, les plus courantes sont la biopsie et la cytoponction.

### **2.3.1 Biopsie [I.54]. [I.55]. [I.56]. [I.57].**

La biopsie mammaire est une technique qui consiste à prélever un fragment du tissu pathologique du sein. Le prélèvement est ensuite analysé au microscope afin de confirmer ou infirmer la présence de cellules cancéreuses.

Toutes les techniques d'imagerie vue précédemment ne sont pas suffisantes pour établir avec certitude le diagnostic d'un cancer du sein. Les radiologues recommandent quasi systématiquement une biopsie mammaire pour être sûr de la nature des lésions.

Le prélèvement biopsique est envoyé au laboratoire d'anatomopathologie. Le pathologiste analyse l'échantillon au microscope, puis rédige un compte rendu mentionnant les résultats.

Lorsque le cancer du sein est confirmé, le compte rendu est transmis au médecin ayant réalisé le prélèvement ou celui ayant prescrit l'examen afin d'annoncer le diagnostic à la patiente .

En fonction de l'aspect des lésions, différents types de biopsie peuvent être utilisés :

- **Biopsie percutanée** : Le prélèvement se fait à l'aide d'une aiguille. Si le diamètre de l'aiguille se situe entre 3 et 5 mm, nous parlons de micro biopsie. Au delà de 5mm, nous parlons de macro biopsie  
La micro biopsie permet de prélever un échantillon de petite taille tel que les nodules tissulaires alors que la macro biopsie permet de prélever un grand nombre de cellules pouvant aller jusqu'à l'extraction complète de la lésion. [I.54]
- **Biopsie écho guidée** : il s'agit d'un prélèvement guidé par une échographie. Ce type de biopsie est souvent réalisé lorsque la lésion est non palpable et de petite taille. L'échographie est réalisée au même moment que la biopsie et permet de suivre avec précision la pénétration de l'aiguille. [I.55]
- **Biopsie stéréotaxique**: il s'agit d'un prélèvement guidé par une mammographie. Ce type de biopsie est également réalisé lorsque la lésion est de petite taille, non palpable et donc non visible à l'échographie. La mammographie permet de détecter avec précision le fragment pathologique à prélever. [I.56]
- **Biopsie chirurgicale** : il s'agit d'un prélèvement réalisé sous intervention chirurgicale. Avant d'effectuer le prélèvement, lorsque l'anomalie n'est pas palpable mais visible sur les examens d'imagerie, le chirurgien utilise la technique de « repérage mammaire » en plaçant un indicateur dans la zone où se trouve l'anomalie. Cette technique permet de repérer précisément l'anomalie avant de l'extraire. [I.57]

### 2.3.2 Cytoponctions [I.58]. [17]

La cytoponction mammaire est une technique qui consiste à prélever des cellules au niveau d'une lésion du sein. Les cellules sont prélevées au niveau de la peau à l'aide d'une seringue et d'une aiguille. Le prélèvement est ensuite analysé au microscope afin de déterminer la nature de la lésion.

La technique de cyto ponction est rapide, peu douloureuse et ne nécessite pas d'anesthésie locale ni d'hospitalisation. Cependant, cette technique n'est pas assez fiable car, contrairement à la biopsie, elle permet de prélever uniquement des cellules et non des tissus et par conséquent, aucune interprétation ne peut être établie quant à la nature histologique du cancer. La cytoponction n'est donc pas suffisante pour confirmer le diagnostic d'un cancer du sein, elle est de moins en moins utilisée au profit des biopsies percutanées.

### 3. Bilan d'extension [I.59]

Environ 5 % des cancers du sein sont métastatiques d'emblée. [I.59]

A l'issue du bilan initial, si les résultats laissent penser que les cellules cancéreuses ont pu migrer vers d'autres sites de l'organisme, un bilan d'extension peut être réalisé afin d'évaluer l'extension régionale de la tumeur.

Lors de ce bilan, plusieurs examens peuvent être effectués. Il peut s'agir d'une radiographie du thorax, d'un scanner thoraco abdominal, d'une scintigraphie osseuse ou encore d'une échographie ovarienne et hépatique.

Nous détaillerons deux techniques qui sont fréquemment réalisées dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer du sein. Il s'agit de la scintigraphie osseuse et le PET-scann.

#### 3.1 Scintigraphie [I.60]

La scintigraphie osseuse est un examen radiologique des os. Dans le cadre du cancer du sein, elle est réalisée en complément du bilan initial afin de rechercher des métastases osseuses.

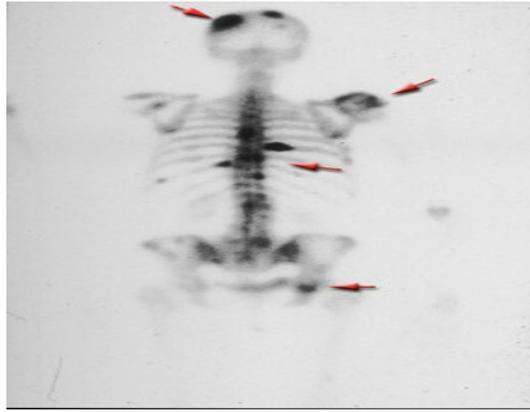
La scintigraphie est souvent prescrite à un stade avancé du cancer du sein, notamment lorsque des douleurs osseuses commencent à se manifester.

Le principe repose sur l'injection d'un traceur radioactif qui va se fixer sur les zones osseuses pathologiques et émettra des radiations qui seront détectées par une camera spéciale (qui identifie des zones d'hyperfixation).

Avant de commencer la scintigraphie, il est préférable de boire environ 2 litres de liquide et uriner autant que nécessaire, ceci permettra d'obtenir des clichés de bonne qualité.

Lors de l'examen, la patiente s'allonge sur une table pendant que la camera parcourt l'ensemble de son corps et prend les clichés d'hyperfixation osseuse.

La scintigraphie osseuse n'est pas un examen très spécifique et peut prêter confusion avec des pathologies autres que le cancer comme par exemple un rhumatisme ou des séquelles de fractures pour lesquelles des zones d'hyperfixation peuvent également être détectées.



**Figure 14- Scintigraphie osseuse [I.61]**

### 3.2 TEP –Scann [18]

Le Tep scann ou tomographie par émission de positrons est l'une des plus récentes techniques d'imagerie. C'est une technique qui consiste à injecter un traceur radioactif ( $^{18}\text{F}$  : «  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose » qui est un sucre marqué au fluor. Ce sucre est utilisé comme carburant essentiel dans des zones où l'activité métabolique est importante, notamment le cerveau et le cœur.

Dans le cadre du cancer du sein, les cellules cancéreuses possèdent une forte activité et ont besoin d'un carburant métabolique pour se multiplier. Ainsi, suite à l'injection du traceur, celui-ci se fixe sur les cellules cancéreuses, ensuite la patiente s'allonge sur une table et entre dans un tube où se trouvent une série de capteurs sensibles aux rayonnements radioactifs du traceur. Les zones marquées par le traceur seront ainsi détectées et transmises sur un ordinateur sous forme de clichés.



**Figure 15- TEP-SCANN [I.62]**

Le TEP scann est généralement bien toléré. Néanmoins, il faut avertir la patiente quant au risque allergique liée au traceur et lui rappeler qu'il est nécessaire d'être à jeun avant la réalisation de l'examen.

#### 4. Annonce du diagnostic [I.63]

Une fois tous les examens réalisés, et que le cancer du sein a été confirmé, l'oncologue reçoit la patiente en consultation pour lui annoncer son cancer.

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, les équipes hospitalières mettent en place un dispositif dans le but d'améliorer les conditions d'annonce du diagnostic. Ce dispositif comporte plusieurs consultations d'annonce et d'accompagnement, en relation étroite avec le médecin traitant. [I.63]

### VI. Pronostic et survie du cancer du sein

#### Pronostic [I.64] [I.65]

Une fois le diagnostic du cancer du sein confirmé, l'oncologue établit un acte de « pronostic » où il évalue la façon dont le cancer va évoluer et la façon dont le malade réagira au traitement.

L'évaluation pronostique est réalisée à partir des données cliniques, anatomopathologiques et biologiques en lien avec la physiologie de la patiente et les caractéristiques de la tumeur.

Ces données servent de facteurs pronostiques que l'oncologue prend en considération pour évaluer l'évolution du cancer, déterminer ses choix thérapeutiques et définir la stratégie de surveillance la mieux adaptée pour une prise en charge optimale.

Parmi ces facteurs pronostiques, l'oncologue prend en compte :

Statut ganglionnaire : c'est le facteur pronostique le plus important. Un cancer du sein qui s'est propagée aux ganglions axillaires engendre un risque de récurrences élevé et un pronostic défavorable par rapport un cancer qui ne s'est pas propagé aux ganglions.

Taille de la tumeur : c'est le deuxième facteur pronostique à prendre en considération. En effet, plus la tumeur est de petite taille (< 1cm), moins le risque de métastases et d'envahissement ganglionnaire est important et meilleur sera le pronostic.

Stade du cancer : c'est le facteur pronostique principal. En effet, un cancer du sein diagnostiqué à un stade avancé est fort probablement métastatique, engendre plus de risque de récurrences, et présente de ce fait un pronostic défavorable.

Grade du cancer : Une tumeur de bas grade se développe lentement et aura un meilleur pronostic qu'une tumeur de haut grade qui se développe rapidement.

Age et statut ménopausique : un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 35 ans présente un risque de récurrences plus élevé et un pronostic moins favorable qu'un cancer diagnostiqué chez une femme plus âgée et ménopausée.

Statut hormonal : les tumeurs exprimant à leur surface des récepteurs aux hormones féminines (estrogènes et progestérone) engendrent habituellement un bon pronostic. Elles sont souvent moins agressives et réagissent bien à l'hormonothérapie.

Statut HER2 : les tumeurs exprimant à leur surface la protéine HER2 ont un mauvais pronostic. Elles sont souvent plus agressives que les tumeurs qui n'expriment pas la protéine HER2. La connaissance du statut HER2 permet d'orienter la stratégie thérapeutique vers une thérapie ciblée spécifiquement contre les récepteurs HER2.

Il existe d'autres facteurs spécifiques qui sont de très mauvais pronostic. Il s'agit notamment de la présence de signes inflammatoires (PEV 2-3), d'adénopathies axillaires fixées (N2), de fixation de la tumeur à la paroi thoracique (T4). Ainsi, tout cancer du sein ayant un ou plusieurs de ces facteurs est fort probablement un cancer métastatique et non opérable d'emblé pour lequel un traitement néo adjuvant systémique par chimiothérapie ou hormonothérapie doit être mis en place.

### **6.1 Survie et risque de récurrences [I.65]**

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic. En général, selon l'étude Eurocare publiée en 2006, la survie à 5 ans varie entre 75 et 85 % et le taux de rémission complète est de 73 %. Les cancers de bon pronostic ont généralement une survie satisfaisante, alors que les cancers de pronostic défavorable ont une très faible survie. [I.66]

En absence de traitement, la survie spontanée est relativement faible.

Dans la pratique quotidienne, le pronostic et la survie du cancer du sein dépendent essentiellement de cinq critères qui sont l'envahissement ganglionnaire, la taille de la tumeur, le stade et le grade du cancer et l'âge de la patiente. Ainsi, plus un cancer du sein est diagnostiqué à un stade avancé, chez une patiente de moins de 35 ans, avec une tumeur agressive de haut grade et des ganglions lymphatiques envahis, plus le pronostic sera défavorable, plus la survie sera faible et plus le risque de récurrences sera important.

Le pronostic et la survie dépendent des caractéristiques du cancer du sein comme nous le remarquons dans le tableau ci dessous :

Caractéristiques du cancer	Pronostic	Survie a 5 ans
- Cancer inflammatoire et cancer avec forte invasion axillaire (> 8N +)	- Très mauvais pronostic	< 30 %
- Majorité des cancers du sein	- Pronostic intermédiaire	Variable en fonction de l'âge de la patiente, taille de la tumeur (T) et du degré d'adénopathie (N).
- Cancer de moins de 1 cm, de grade I et sans adénopathie	- Très bon pronostic	Environ 95 %

**Tableau 5 : Pronostic et survie du cancer du sein [I.65]**

## **PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN**

### **1. Réunion de concertation pluridisciplinaire [I.67] [I.68] [I.69]**

Le cancer n'est pas une pathologie simple à traiter. La mise en place d'une stratégie thérapeutique nécessite l'intervention et la réflexion de plusieurs professionnels de santé dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire que l'on appelle « RCP ».

Selon la HAS, « aux cours de la RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale et la décision prise est tracée puis soumise et expliquée au patient » [I.67]

Cette mesure est une obligation imposée par le premier plan cancer de 2003-2007 puis reprise dans le plan de 2009-2013 ainsi que dans le contrat de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux.

Au moins 2 fois par an, tous les acteurs de la prise en charge se réunissent pour discuter du cas d'un patient afin de définir la stratégie thérapeutique la mieux adaptée. Cette réunion associe plusieurs médecins notamment un chirurgien, un oncologue, un radiothérapeute, un radiologue et un anatomopathologiste. Au moins 3 médecins spécialistes doivent être présents. Une fois le dossier du patient examiné, les médecins établissent des propositions de traitement et discutent des bénéfices et risques attendus pour la patiente afin de sélectionner la stratégie thérapeutique la mieux adaptée. Lors de la même occasion, la patiente peut être invitée à participer à des essais cliniques.

A l'issue de la RCP, l'oncologue reçoit la patiente en consultation pour lui remettre un programme personnalisé de soins (PPS) indiquant les traitements à réaliser et leur ordre et lieu de réalisation. La patiente peut discuter avec son médecin des différentes options thérapeutiques proposées et demander si nécessaire des modifications. Dans tous les cas, aucune démarche de soins ne peut être réalisée sans l'accord de la patiente. [I.69]

Depuis la mise en œuvre de la RCP, la coordination entre les professionnels de santé s'est améliorée et les patientes bénéficient désormais d'un traitement adapté et d'une qualité de vie meilleure. [I.70]

## **2. Traitement du cancer du sein [annexe 8.9.10]**

Nous ne traitons pas tous les cancers du sein selon la même stratégie thérapeutique. Le traitement doit être adapté à l'état général de la patiente mais aussi aux caractéristiques du cancer notamment son stade, la taille et le grade de la tumeur et la présence ou non des métastases. La décision thérapeutique est établie à l'issue de la RCP.

Dans tous les cas, le principal objectif de la prise en charge thérapeutique est de guérir la patiente ou prolonger son espérance de vie.

Généralement, les traitements utilisés dans le cancer du sein sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Actuellement, grâce aux nouveaux progrès thérapeutiques, la thérapie ciblée et l'immunothérapie ont vu le jour dans le traitement du cancer du sein.

Le cancer du sein est considéré comme une pathologie hétérogène, à la fois locale et générale. En conséquence, la prise en charge thérapeutique doit avoir pour objectif le contrôle locorégional de la tumeur et des ganglions envahis grâce à la chirurgie et la radiothérapie et le contrôle général des métastases des cellules cancéreuses grâce à la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

Encore une fois, le schéma thérapeutique sera adapté aux caractéristiques du cancer comme nous le remarquons dans le tableau suivant :

<p><b>Cancer du sein in situ</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement chirurgical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie)</li> <li>• Chirurgie mammaire non conservatrice (mastectomie)</li> </ul>
<p><b>Cancer du sein infiltrant</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement initial : chirurgie conservatrice ou non conservatrice.</li> <li>• Traitement adjuvant éventuel : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans 20 % des cas, la chirurgie peut être précédée par un traitement néo adjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie)</li> </ul>
<p><b>Cancer du sein métastatique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement systémique : chimiothérapie et/ou hormonothérapie (lorsque la tumeur est hormonosensible)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans certaines situations, un traitement loco régional telle une chirurgie et/ou une radiothérapie de la tumeur ou des métastases est associé à un traitement systémique.</li> </ul>

Figure 16 – Principe général du traitement du cancer du sein [I.70]

## 2.1 Traitement loco régional du cancer du sein

Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué assez tôt c'est à dire à un stade peu avancé et dans une forme localisée et non métastatique, un traitement loco régional par intervention chirurgicale et radiothérapie est généralement suffisant.

### 2.1.1 Chirurgie [I.71] [19] [20]

La chirurgie est la technique la plus décisive dans la prise en charge du cancer du sein puisqu'elle permet à la fois de retirer la tumeur et limiter le risque de récurrences.

Selon la taille, la localisation et la nature de la lésion, différentes techniques chirurgicales peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la tumeur tout en garantissant un bon résultat esthétique.

Dans le cas où la tumeur est localisée uniquement au niveau du sein, le chirurgien peut choisir de pratiquer une chirurgie mammaire conservatrice que l'on appelle également « tumorectomie » ou une chirurgie mammaire non conservatrice dite « mastectomie »

Dans le cas où la tumeur s'est propagée dans les ganglions lymphatiques de l'aisselle, le chirurgien envisage une chirurgie ganglionnaire selon la technique du curage axillaire.

De nouvelles techniques de chirurgie plastique par reconstruction mammaire sont mises en œuvre afin de permettre aux femmes de conserver l'aspect esthétique de leur sein.

Dans tous les cas, le choix du type d'intervention dépend essentiellement de la volonté de la patiente et de son état général. La patiente est informée des avantages et des inconvénients de chaque type d'intervention.

Deux types de consultations sont programmés avant l'intervention. En premier temps, le chirurgien reçoit la patiente en consultation pour lui expliquer les objectifs de l'intervention, les techniques à utiliser en lui informant des avantages et inconvénients de chaque technique, et les complications possibles. En second temps, la patiente est reçue en consultation chez l'anesthésiste afin d'adapter l'anesthésie et vérifier si il n'y a pas de contre indications à anesthésier la patiente.

### 2.1.1.1 Chirurgie mammaire

#### 2.1.1.1.1 Chirurgie conservatrice (tumorectomie). [I.72]

Lorsque le cancer du sein est diagnostiqué à un stade peu avancé et non métastatique et que la tumeur est petite taille (environ 2 à 3 cm), le chirurgien peut envisager de réaliser une chirurgie conservatrice qui consiste à retirer la tumeur et une petite quantité du tissu mammaire environnant tout en conservant le reste de la glande mammaire, ce qui permet conserver l'aspect esthétique du sein.

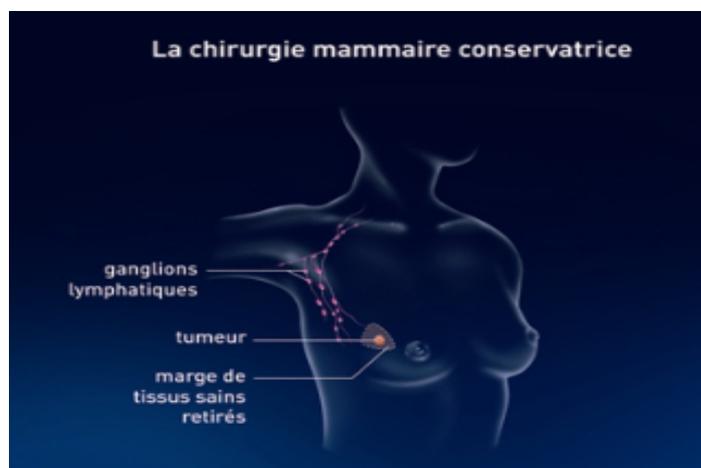


Figure 17- La chirurgie mammaire conservatrice [I.72]

Lorsque la tumeur est volumineuse, l'intervention peut être précédée par un traitement dit « néo adjuvant » à base d'une chimiothérapie ou une hormonothérapie. Le but est de réduire suffisamment la taille de la tumeur avant de réaliser son exérèse chirurgicale.

Il existe différentes techniques de chirurgie mammaire conservatrice. Lorsque La lésion est palpable, le chirurgien réalise une tumorectomie afin de retirer précisément la tumeur.

Lorsque la tumeur est non palpable mais identifiée dans les examens d'imagerie, le chirurgien, réalise une « zonectomie » en retirant toute la zone qui entoure la tumeur. En cas de lésion plus étendue, le chirurgien réalise une « quadrantectomie » en retirant tout un quadrant du sein. Le chirurgien adapte donc la technique à utiliser en fonction de la nature et de l'étendue de la tumeur.

Lorsque la tumeur est non palpable mais visible dans les examens d'imagerie, le radiologue réalise un repérage mammaire en plaçant un repère exactement au niveau de la tumeur. Il s'agit d'un fil métallique dont l'extrémité se situe au contact de la lésion. Ce repère permettra

au chirurgien de retrouver plus facilement la tumeur tout en retirant le moins de tissu sain possible, ce qui permet de conserver au mieux l'aspect esthétique du sein. Le repérage mammaire est généralement réalisé la veille ou juste avant l'intervention chirurgicale.

Le chirurgien réalise son intervention sous anesthésie générale en retirant la tumeur et une partie du tissu sain environnant.

Concernant le tissu mammaire à prélever, le chirurgien doit respecter une marge de sécurité en passant suffisamment à distance de la tumeur (entre 1 et 10 mm). Cette marge est d'autant plus importante que la patiente est jeune et que la tumeur est agressive. Le tissu mammaire prélevé est ensuite envoyé au laboratoire afin d'être examiné par un pathologiste. Si les résultats de l'analyse montrent la présence de lésions, cela signifie qu'il reste encore des cellules cancéreuses dans le sein, le chirurgien est donc amené à réaliser une seconde intervention afin de retirer le plus du tissu sain et éviter une propagation des cellules cancéreuses en dehors du sein. Au contraire, si le tissu sain prélevé ne contient pas de cellules cancéreuses, la marge de sécurité est dite « négative », le chirurgien a réussi son intervention en retirant toute la tumeur et en conservant le plus de tissu sain possible. [19]

La chirurgie conservatrice est toujours accompagnée d'une radiothérapie du sein opéré. De ce fait, à la fin de l'intervention, le chirurgien peut laisser des agrafes métalliques à l'endroit précis où se situait la tumeur afin de retrouver plus facilement la zone à traiter lors de la radiothérapie.

Après l'intervention, le sein prend une forme et une texture légèrement différente, il devient moins volumineux et plus ferme. Ces changements ne sont que transitoires puisque quelques jours après, le sein reprend sa consistance initiale. C'est d'ailleurs l'intérêt de la chirurgie conservatrice.

#### **2.1.1.1.2 Chirurgie non conservatrice (mastectomie) [I.73]**

La chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie est une technique qui consiste à retirer l'intégralité du sein y compris l'aréole et le mamelon. Elle est pratiquée lorsque la tumeur est trop volumineuse pour être retirée en conservant le sein ou lorsqu'il existe plusieurs lésions dans le même sein. C'est une technique invasive puisqu'elle aboutit à une perte du sein qui modifie profondément l'apparence physique et l'estime de soi.

De ce fait, il est nécessaire d'informer la patiente sur les possibilités d'une reconstruction mammaire.

La mastectomie a évolué au fil des années. A l'époque des années 1940, la chirurgie de référence était la mastectomie de « HALSTED » ou mastectomie radicale élargie. Celle-ci consistait à retirer l'intégralité du sein, les muscles pectoraux et le contenu axillaire. [21] En 1948, le chirurgien PATEY a publié une technique de mastectomie dite « radicale modifiée » qui consiste à retirer le sein et les ganglions lymphatiques axillaires tout en conservant les muscles pectoraux, ce qui limite les risques de séquelles. [22]

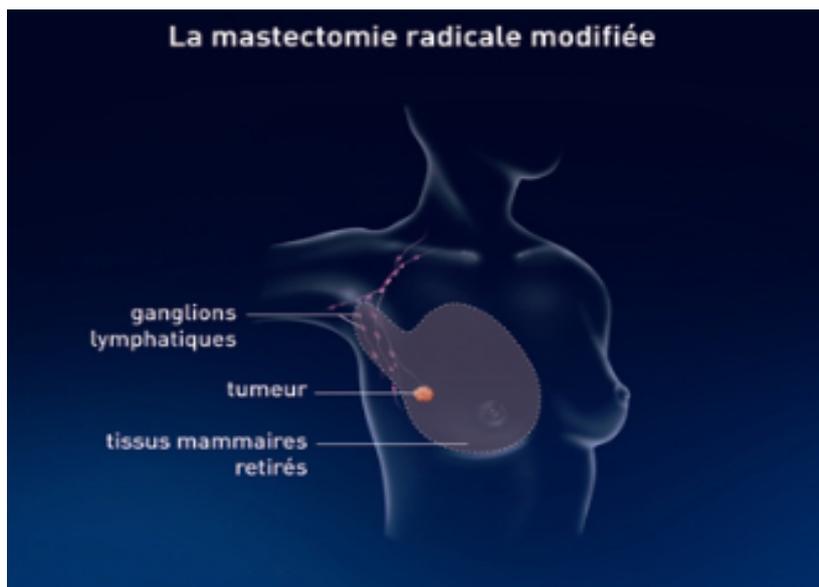


Figure 18 – La mastectomie radicale modifiée. [I.73]

De nos jours, si le cancer du sein est diagnostiqué à un stade peu avancé, localisé et sans envahissement ganglionnaire, le chirurgien peut pratiquer une mastectomie totale qui consiste à retirer le sein, le mamelon et l'aréole sans toucher aux muscles pectoraux.

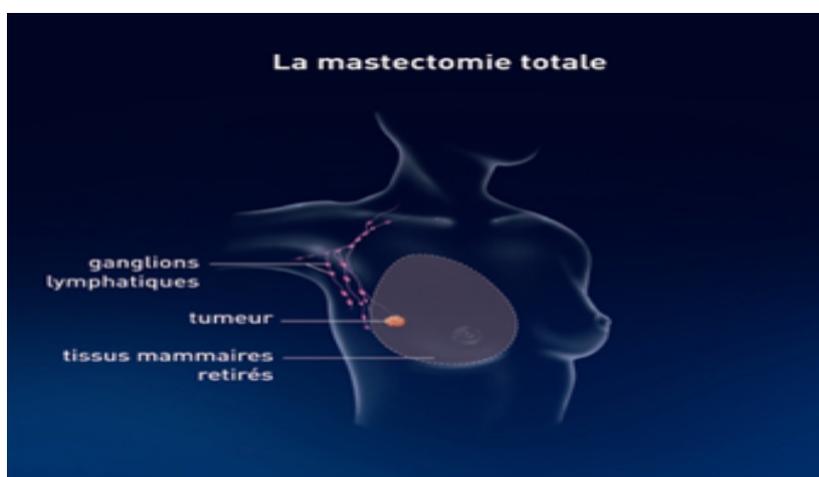


Figure 19 – La mastectomie totale [I.73]

### **2.1.1.2 Chirurgie ganglionnaire [23]**

La chirurgie mammaire peut s'accompagner d'un acte chirurgical ganglionnaire afin de confirmer ou infirmer l'atteinte des ganglions lymphatiques. En effet, l'envahissement ganglionnaire représente le facteur pronostique principal du cancer du sein. Plus la tumeur est volumineuse et plus le nombre de ganglions envahis est important. La chirurgie ganglionnaire consiste à réaliser un prélèvement des ganglions lymphatiques selon deux techniques complémentaires qui sont le curage axillaire et l'exérèse du ganglion sentinelle.

#### **2.1.1.2.1 Curage axillaire [I.74]. [24]**

Il s'agit d'une technique chirurgicale qui consiste à retirer un ensemble des ganglions lymphatiques de l'aisselle (environ 8 à 10 ganglions). Elle présente à la fois un intérêt thérapeutique grâce à l'exérèse des cellules cancéreuses qui auront pu se propager aux ganglions axillaires, mais aussi un intérêt pronostique en raison de sa valeur prédictive concernant le risque de dissémination métastatique.

L'analyse anatomopathologique des ganglions retirés permet de connaître le statut du cancer plus précisément si il s'agit d'un cancer localisé dans les canaux/lobules ou accompagné d'une atteinte ganglionnaire. Les résultats de l'analyse permettent d'adapter les traitements complémentaires à la chirurgie.

Plusieurs complications sont observées suite au curage axillaire. De façon précoce, nous observons essentiellement un lymphocèle. Il s'agit d'un épanchement lymphatique qui s'amende en général dans un délai de 2 à 4 semaines. Plus tardivement, nous pouvons observer des troubles liés à la stase veineuse (lymphœdèmes), des douleurs chroniques et des parasthésies du bras et de l'épaule. [25]

Le curage axillaire est donc une technique chirurgicale invasive qui ne doit pas être effectuée systématiquement., elle n'est réalisée que lorsque l'atteinte ganglionnaire est confirmée par la présence de cellules cancéreuses dans le ganglion le plus proche de la tumeur.

#### **2.1.1.2.2 Exérèse du ganglion sentinelle [I.75]**

Il s'agit d'une technique chirurgicale qui consiste à retirer le ou les ganglions lymphatiques de l'aisselle les plus proches de la tumeur. Nous parlons du « ganglion sentinelle ».

Cette technique n'est réalisable que pour les tumeurs de petites tailles, lorsque l'atteinte ganglionnaire ne peut être confirmée par la palpation ou par l'échographie.

En premier temps, le ganglion sentinelle doit être repéré, soit par l'injection d'un produit radioactif, soit par l'injection d'un colorant (bleu de patente). Le marqueur est absorbé par les vaisseaux lymphatiques puis se fixe sur les ganglions axillaires, ce qui permet au chirurgien de repérer facilement le ganglion marqué le plus proche de la tumeur qui est les ganglion sentinelle. L'injection du produit radioactif doit être réalisée quelques heures avant l'intervention tandis que le colorant peut être injecté quelques minutes avant.

Une fois le ganglion sentinelle repéré, le chirurgien le retire en réalisant une petite incision au niveau du creux axillaire.

Le ganglion sentinelle est ensuite analysé au microscope afin de déterminer si il contient ou non des cellules cancéreuses. Les résultats de l'analyse anatomopathologique permettent d'orienter la décision d'un curage axillaire. En effet, si le ganglion sentinelle ne contient pas des cellules cancéreuses, nous considérons que les autres ganglions de l'aisselle ne sont pas atteints et qu'il n'est donc pas nécessaire de les retirer par un curage axillaire. En revanche, si il s'avère que le ganglion sentinelle contient des cellules cancéreuses, il est fortement probable que les autres ganglions de l'aisselle soient touchés et il est donc nécessaire de réaliser un curage axillaire.

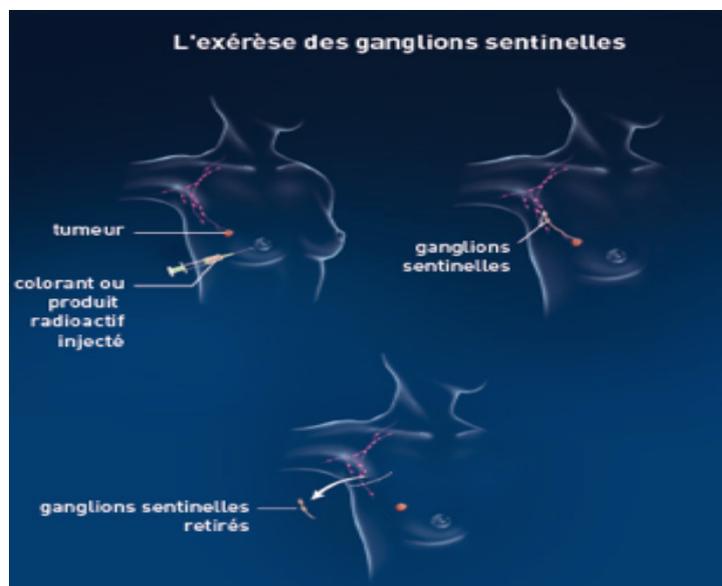


Figure 20 – Exérèse du ganglion sentinelle [I.75]

### 2.1.1.3 Chirurgie plastique reconstructrice [I.76]

La chirurgie plastique fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein. Elle consiste à réaliser une reconstruction esthétique du sein après une chirurgie mammaire dans le but d'améliorer l'intégrité physique de la patiente et sa qualité de vie post opératoire.

La plupart des femmes ayant subi une intervention chirurgicale en particulier non conservatrice (mastectomie) acceptent difficilement de ne plus avoir de sein et ressentent le besoin de se le reconstruire. De plus, les femmes ayant subi une chirurgie conservatrice peuvent également bénéficier d'une reconstruction mammaire dans le cas où elles ne sont pas satisfaites par les résultats esthétiques, en particulier en cas de déformation du sein traité ou de différence de forme ou volume entre les deux seins.

La reconstruction du sein peut être réalisée immédiatement après la chirurgie mammaire. En revanche et en particulier lorsque la tumeur est volumineuse ou lorsqu'une radiothérapie doit être réalisée par la suite, la reconstruction ne se fait pas immédiatement après la chirurgie mais uniquement après la fin du traitement. Cela accorde à la patiente le temps nécessaire pour bien se concentrer sur son traitement, discuter avec son chirurgien sur les techniques possibles de reconstruction puis choisir ou non de se faire reconstruire le sein.

Chaque cancer est particulier et nécessite une reconstruction appropriée. Le chirurgien esthétique adapte la technique à utiliser en prenant en compte le choix de la patiente, les traitements réalisés et la morphologie du sein.

Quelque soit la technique retenue, la reconstruction mammaire nécessite le plus souvent deux à trois interventions. En premier temps, il est indispensable de reconstruire le volume du sein, ensuite il est nécessaire d'harmoniser la forme et la symétrie des deux seins afin d'obtenir des résultats esthétiques satisfaisants. En dernier temps, il faudra reconstruire l'aréole et le mamelon afin de se rapprocher au mieux de l'aspect physiologique du sein.

**Le volume du sein** peut être reconstruit selon deux techniques différentes : soit par la pose d'une prothèse mammaire interne appelée « implant mammaire », soit par le prélèvement d'un tissu provenant d'autre parties du corps, dans ce cas nous parlons d'une reconstruction par lambeau si il s'agit d'un prélèvement d'un tissu musculaire ou d'une reconstruction par lipolifting si il s'agit d'un prélèvement d'un tissu adipeux.

- Reconstruction par **prothèse mammaire interne**. [I.77]

Il s'agit d'une technique de reconstruction simple, fiable et très fréquemment utilisée.

La prothèse interne ou implant mammaire est une structure formée d'un contenu en gel ou en sérum physiologique, entourée d'une enveloppe en silicone. Elle est insérée sous le muscle de la paroi thoracique, à travers la cicatrice de la chirurgie mammaire réalisée auparavant.

Cette technique ne nécessite donc pas d'incision supplémentaire. En revanche, la reconstruction par implant mammaire nécessite une bonne qualité de peau.

Dans certains cas et en particulier lorsque la peau et les tissus de la paroi thoraciques sont tendus et minces, le chirurgien peut choisir de poser provisoirement une prothèse d'expansion afin d'étirer suffisamment la peau et faire de l'espace pour poser l'implant mammaire. Au bout de 3 mois, la prothèse d'expansion est remplacée par une prothèse définitive.

Bien que l'utilisation des prothèses mammaires internes soit une technique de reconstruction simple et rapide, quelques complications tardives peuvent survenir. Il peut s'agir d'une rupture ou d'un déplacement de l'implant ou encore de douleurs ou durcissement important au niveau du sein. [26]. Par ailleurs, cette technique expose à un faible risque de lymphome anaplasique à grande cellules (LAGC) du sein. [27]

Au bout de quelques années, la prothèse mammaire interne peut s'altérer et doit donc être changée. De plus, il n'est pas recommandé d'insérer un implant mammaire chez des patientes qui ont reçu ou recevront une radiothérapie du sein ou du thorax car les rayonnements ionisants peuvent entraîner des changements cutanés.



**Figure 21- Reconstruction par prothèse mammaire interne. [I.78]**

Par ailleurs, la perte ou la déformation du sein peut être comblée par l'usage des prothèses mammaires externes. En effet, certaines femmes décident de porter à l'intérieur de leur soutien gorge une prothèse mammaire externe avant de procéder à la reconstruction chirurgicale. [I.79]. Différents types de prothèses externes peuvent être trouvées chez le prothésiste. Nous distinguons :

- Les prothèses externes transitoires non adhérentes qui doivent être portées juste après la chirurgie mammaire et jusqu'à trois mois après.

- Les prothèses externes en silicone dont le modèle standard peut être porté à partir du 3<sup>ème</sup> mois après la chirurgie mammaire et dont le modèle technique ne peut être porté qu'à partir du 15<sup>ème</sup> mois après être opérée.

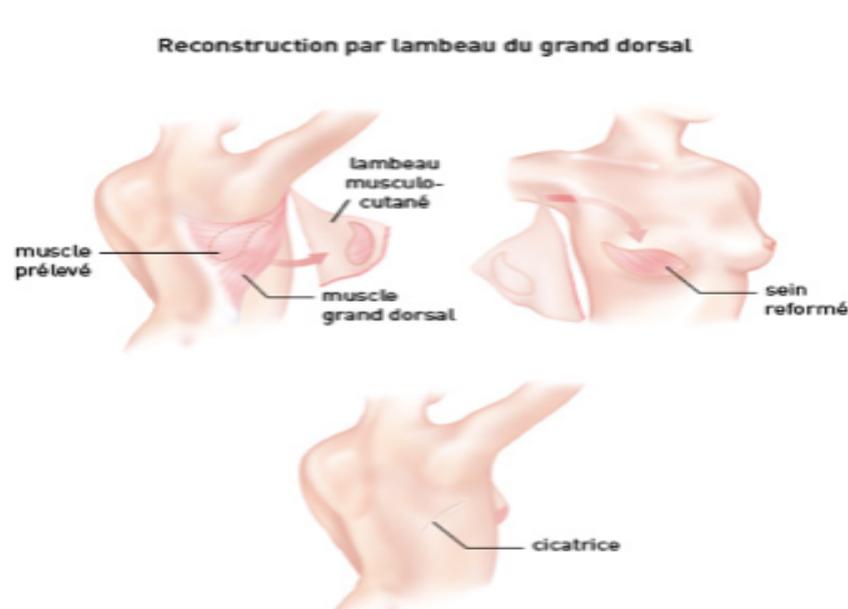
- Reconstruction par **lambeau**

Le volume du sein peut également être reconstruit en utilisant d'autres parties du corps en particulier le dos et l'abdomen. D'un point de vue esthétique, cette technique de reconstruction est plus satisfaisante que la technique de l'implant mammaire. Cependant, l'intervention est plus longue, plus complexe et crée une nouvelle cicatrice à l'endroit où le lambeau a été prélevé. De plus, elle peut entraîner un risque d'infection ou d'un hématome là où le tissu a été prélevé ou remplacé. [I.77]

Différents types de lambeau peuvent être utilisés :

➤ **Lambeau du muscle grand dorsal.** [I.80]

Le chirurgien prélève la totalité du muscle grand dorsal situé au niveau du dos. Il introduit le lambeau à travers l'aisselle et le fait glisser sous la peau du thorax jusqu'au sein à reconstruire. Quand le volume prélevé est insuffisant par rapport au volume de l'autre sein, le chirurgien peut ajouter un implant mammaire afin de compléter la reconstruction. Le prélèvement du muscle grand dorsal assure une reconstruction de bonne qualité. Néanmoins, cette technique peut entraîner des douleurs dorsales et une différence de couleur au niveau du buste et du sein.

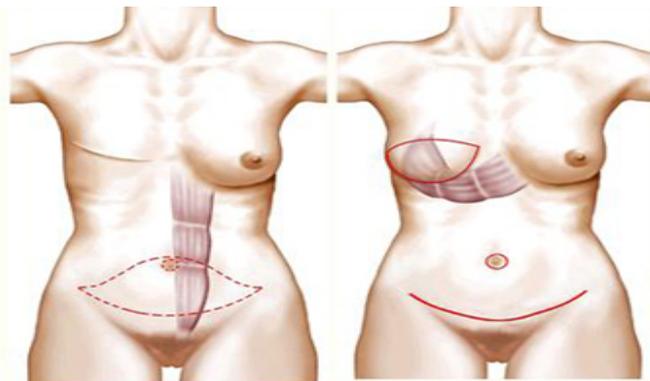


**Figure 22- Reconstruction par lambeau du muscle grand dorsal.** [I.81]

➤ **Lambeau du muscle grand droit de l'abdomen. [I.82]. [I.83]**

Cette technique de reconstruction que nous appelons également « TRAM » est plus difficile à réaliser que la technique du grand dorsal puisque cette fois ci, le chirurgien doit prélever, en plus du muscle grand droit de l'abdomen, la peau allant du nombril au dessus du pubis. Il fait ensuite remonter ce lambeau musculo cutané jusqu'au sein à reconstruire en le faisant glisser sous la peau de l'abdomen. Cette intervention, bien qu'elle soit complexe, permet d'obtenir un sein plus naturel car la quantité prélevée est généralement suffisante pour reconstruire le volume du sein sans avoir besoin de compléter la reconstruction par l'ajout d'un implant mammaire. De plus, cette technique est recommandée chez les femmes en surpoids ayant un excès de graisse au niveau de l'abdomen.

Le reconstruction par lambeau du muscle grand droit de l'abdomen présente beaucoup d'inconvénients. Elle provoque particulièrement une cicatrice supplémentaire au niveau de l'abdomen et une grande fragilité abdominale. Afin de pallier ces effets secondaires, d'autres techniques basées sur le même principe de reconstruction peuvent être appliquées. Il s'agit notamment de la technique appelée « DIEP » (Deep Inferior Epigastric Perforator) qui consiste à prélever une partie de la peau et de la graisse de l'abdomen tout en conservant le muscle grand droit de l'abdomen. En pratique, cette technique constitue une très bonne alternative à la reconstruction par lambeau du grand droit de l'abdomen.



**Figure 23- Reconstruction par lambeau du muscle grand droit [I.78]**

- Reconstruction par **lipolifting [I.84]**

Cette technique est de plus en plus utilisée en chirurgie de reconstruction mammaire.

Sous anesthésie générale, le chirurgien prélève de la graisse provenant de la partie inférieure du corps en particulier les hanches, les cuisses ou la face interne du genou. La graisse prélevée sera ensuite injectée au niveau du sein à reconstruire.

Cette technique de « lipo remodelage » a permis d'améliorer de façon significative la qualité des reconstructions mammaires et a prouvé son efficacité dans la correction des séquelles post-opératoires.

Une fois que le volume du sein a été obtenu, il est nécessaire d'harmoniser la symétrie des deux seins. [I.85]. En effet, dans la majorité des cas, le sein reconstruit et le sein controlatéral ne sont pas symétriquement identiques. Le chirurgien peut être amené à intervenir sur le sein non traité afin d'harmoniser sa forme et son volume par rapport au sein reconstruit.

Afin de retrouver l'intégrité physique du sein reconstruit, le chirurgien peut proposer à la patiente une reconstruction de l'aréole et du mamelon. Cette reconstruction n'est pas obligatoire. Certaines femmes jugent utile cette intervention alors que d'autres se contentent de la simple reconstruction du volume du sein.

L'aréole peut être obtenue par une greffe de peau à partir d'une zone où la couleur se rapproche de celle de l'aréole. En général, le chirurgien prélève la peau de la face interne de la cuisse ou un fragment de l'aréole de l'autre sein.

Le mamelon quant à lui, peut être obtenu par une greffe à partir d'autres parties du corps, en particulier à partir du mamelon de l'autre sein, d'un fragment de l'oreille ou de la peau du sein reconstruit.

Grace à toutes ces techniques de reconstruction mammaire, la chirurgie plastique pratiquée dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein permet de retrouver au mieux l'aspect réel du sein après une chirurgie mammaire conservatrice ou non conservatrice.

Depuis la mise en application du plan cancer de 2014 -2019, les actes de chirurgie mammaire reconstructrice peuvent être pris en charge par l'assurance maladie. [I.76]

La chirurgie de reconstruction mammaire permet d'obtenir un sein qui se rapproche le plus du sein naturel mais qui ne sera jamais physiologiquement identique à un vrai sein.

En effet, le sein reconstruit ne procure pas les mêmes sensations qu'un sein naturel, même si avec le temps, la peau du sein reconstruit retrouve un peu de sensibilité.

C'est donc notamment dans son aspect esthétique et non physiologique que la chirurgie plastique de reconstruction mammaire trouve son intérêt. [I.85]



**Figure 24- Reconstruction mammaire après chirurgie non conservatrice [109]**

### **2.1.2 La radiothérapie [I.86] [I.87]**

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement loco régional du cancer du sein. Selon l'institut national de cancer, la radiothérapie permet de réduire de 60 % le risque de récurrences après une chirurgie conservatrice ou une mastectomie. Son usage varie en fonction du stade du cancer. Que ce soit pour un cancer du sein in situ ou infiltrant, la radiothérapie est utilisée en complément de la chirurgie dans le but de détruire les cellules cancéreuses restantes dans la zone opérée, ce qui réduit considérablement le risque de récurrences post opératoires. Dans le cas d'un cancer du sein métastatique, la radiothérapie peut être envisagée afin de freiner l'évolution de la tumeur et traiter les éventuelles métastases osseuses ou cérébrales.

La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Ces rayonnements entraînent la formation de radicaux libres qui induisent des coupures au niveau de l'ADN et provoquent la mort cellulaire.

Le but de la radiothérapie est d'irradier spécifiquement la zone où la tumeur se trouve tout en préservant les zones saines.

Il existe deux types de radiothérapies :

- La **radiothérapie externe** qui consiste à utiliser une source externe de rayonnements.
- La **curiethérapie** qui consiste à utiliser une source radioactive ( Iridium 192 ) placée à l'intérieur de la tumeur. Cette technique est moins fréquemment utilisée dans le traitement du cancer du sein.

Les zones à traiter varient en fonction du type d'intervention chirurgicale. Par exemple, suite à une chirurgie conservatrice, une irradiation de la glande mammaire et du lit tumoral (la zone opérée où se trouvait la tumeur) est systématiquement réalisée. Suite à une mastectomie d'une tumeur infiltrante, toute la paroi thoracique est généralement irradiée. En cas d'atteinte ganglionnaire, les ganglions lymphatiques sont également irradiés.

Dans le cadre d'un traitement loco régional, la radiothérapie doit être initiée dans les 3 semaines suivant la chirurgie. Dans le cas où une chimiothérapie est indiquée, celle-ci doit être envisagée avant la radiothérapie. Dans ce cas, il est recommandé de commencer la radiothérapie au plus tard 6 mois après la chirurgie et 5 semaines après la chimiothérapie.

La dose moyenne minimale délivrée est de 50 GY fractionnée en 25 séances de 2 Gy du lundi au vendredi soit 5 semaines de traitement. La durée du traitement peut être augmentée d'une à deux semaines selon les caractéristiques de la tumeur.

La radiothérapie peut entraîner des effets secondaires aigus et tardifs. [I.87]. [I.88]

Les effets aigus apparaissent pendant le traitement et persistent jusqu'à 6 semaines après. Ils sont généralement réversibles, prévisibles et se traduisent essentiellement par des rougeurs, des érythèmes, des oedèmes ou encore des douleurs au niveau de la zone irradiée. Nous pouvons également observer une fatigue et une perte d'appétit.

Les effets tardifs sont rares mais irréversibles et plus graves que les effets aigus. Ils peuvent survenir entre 6 mois et 30 ans après la radiothérapie. Il peut s'agir d'une fibrose mammaire, une toxicité cardiaque, une rétraction mammelonnaire ou encore d'un lymphoedème dans le cas d'une irradiation des ganglions lymphatiques.

## 2.2 Traitement systémique

### 2.2.1 La chimiothérapie

- **Principe de la chimiothérapie**

La chimiothérapie est l'une des principales techniques de prise en charge du cancer du sein. Elle consiste à l'administration, le plus souvent par perfusion intraveineuse ou par voie orale, de substances médicamenteuses destinées à détruire les cellules cancéreuses quelque soit leur localisation dans le corps. Les médicaments utilisés agissent principalement sur les mécanismes de prolifération cellulaire soit en inhibant la synthèse de l'ADN soit en induisant des lésions irréversibles au niveau de l'ADN de cellule cancéreuse ou en bloquant la division cellulaire. Ces différentes actions entraînent la mort des cellules cancéreuses et ralentissent par conséquent la progression du cancer.

La chimiothérapie est un traitement systémique qui agit sur l'ensemble du corps en détruisant toutes les cellules à croissance rapide sans différencier les cellules cancéreuses des cellules saines, ce qui provoque de nombreux effets indésirables.

- **Indications de la chimiothérapie [I.89] [I.90]**

La chimiothérapie n'est pas proposée systématiquement à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein. En effet, l'âge de la patiente, son état de santé, ses antécédents familiaux et personnels mais aussi les traitements pris dans le passé sont des éléments à prendre en compte avant de proposer une chimiothérapie.

L'intérêt de la chimiothérapie varie en fonction du stade où le cancer a été diagnostiqué.

Dans le cas d'un cancer du sein découvert à un stade précoce avec une tumeur de petite taille et localisée dans le sein (in situ), un traitement loco régional par chirurgie et radiothérapie est généralement suffisant. Dans le cas d'un cancer du sein infiltrant avec une tumeur de grande taille, une chimiothérapie peut être proposée avant ou après l'intervention chirurgicale.

Lorsqu'elle est proposée avant la chirurgie, nous parlons de chimiothérapie « néo adjuvante » dont le but est de réduire la taille de la tumeur, trop volumineuse pour être opérée d'emblée, ce qui facilite l'acte chirurgical et permet l'accès à une chirurgie conservatrice.

Lorsqu'elle est proposée après l'intervention chirurgicale, nous parlons de chimiothérapie « adjuvante » dont le but est de réduire les risques de rechutes post opératoires et améliorer les chances de guérison. La décision d'instaurer ou non une chimiothérapie dépend

essentiellement des facteurs de risques de récurrences, notamment la taille et le grade de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire, le statut des récepteurs hormonaux et des récepteurs HER2 et le risque métastatique. La chimiothérapie adjuvante est donc proposée essentiellement aux patientes qui risquent de récidiver.

Dans le cas d'un cancer du sein découvert à un stade avancé et métastatique, une chimiothérapie dite « palliative » est proposée dans le but de freiner l'évolution des métastases et prolonger la survie de la patiente.

- **Déroulement de la chimiothérapie [I.89] [I.90]**

La chimiothérapie est soigneusement planifiée par l'équipe médicale en fonction de la situation de la patiente. Les médicaments utilisés, les doses à administrer et les associations d'anti-cancéreux sont choisis avec beaucoup de précaution en fonction de l'état général de la patiente, son âge, ses antécédents, ses traitements et le stade de son cancer.

La durée de la chimiothérapie varie en fonction de l'objectif thérapeutique. En général, le traitement dure 3 à 6 mois et s'organise en 4 à 6 cures espacées d'une période de repos de 21 jours, soit une cure toute les 3 semaines. Avant chaque cure, l'oncologue prescrit un examen sanguin et réalise un examen clinique pour vérifier que l'état général de la patiente permet la poursuite du traitement. En cas d'anomalie découverte à l'issue de ces examens, par exemple une baisse du taux de globules ou en cas où la patiente ressent énormément d'effets secondaires suite à la précédente cure, l'oncologue peut être amené à modifier ou interrompre le traitement. Si les résultats des examens sont corrects, la cure suivante est validée et le service de la pharmacie hospitalière prépare extemporanément la perfusion de chimiothérapie à administrer lors de la prochaine cure.

- **Administration de la chimiothérapie. [I.91] [I.92]**

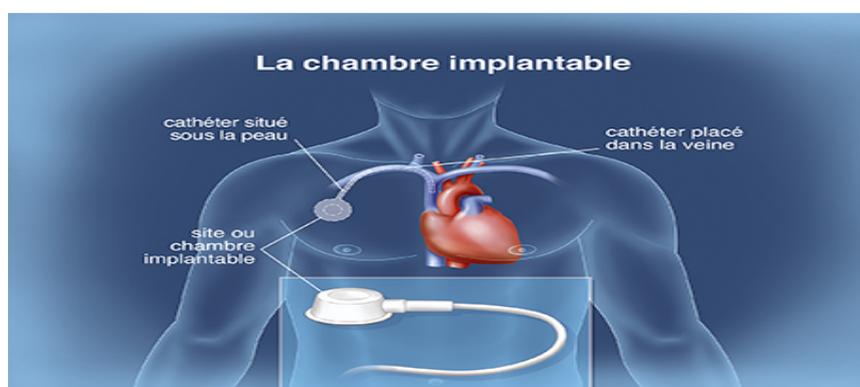
La chimiothérapie peut être administrée par voie orale mais elle est souvent administrée par voie intraveineuse à l'hôpital de jour ou à domicile.

La perfusion intraveineuse peut être parfois douloureuse, les injections répétées dans les petites veines peuvent entraîner un risque infectieux et un risque de propagation du médicament dans les tissus avoisinants. Afin de pallier ces problèmes, un dispositif de « chambre implantable » peut être utilisé pour réaliser la perfusion. Ce dispositif appelé « PAC » est formé d'un petit boîtier (chambre implantable) relié à un cathéter. Il est placé

sous la peau du thorax généralement au niveau de la veine cave supérieure, au cours d'une intervention chirurgicale sous anesthésie locale.

Avant de commencer la chimiothérapie, la patiente réalise une radiographie du thorax pour vérifier que la chambre implantable est correctement placée.

Une fois le dispositif en place, la chimiothérapie peut être lancée. Les infirmières réalisent la perfusion directement au niveau de la chambre au lieu de la faire dans les veines. Ce système de perfusion est quasiment indolore et n'entraîne pas autant de complications que si plusieurs injections sont faites dans les veines. De plus, le dispositif reste en place pendant toute la durée de la chimiothérapie. La patiente peut tout de même avoir des activités et se déplacer librement tout en portant le dispositif.



**Figure 25 – Chambre implantable [I.93]**

Cependant, Ce système de perfusion n'est pas dénué d'inconvénients, puisque parfois, lors de la pose du dispositif, le cathéter risque de s'infecter et le boîtier risque d'être déplacé. Par conséquent, tout signe infectieux tel que des rougeurs, un gonflement ou un hématome au niveau du thorax, doit être signalé à l'équipe soignante.

Une fois la chimiothérapie terminée, la chambre implantable est retirée lors d'une courte intervention chirurgicale sous anesthésie générale.

Actuellement, il existe un autre dispositif de perfusion intraveineuse. Il s'agit du cathéter « PICC line », inséré dans une veine périphérique profonde du bras et rejoignant la veine cave supérieure. [I.93]

- **Molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein [I.94]**

La chimiothérapie utilise plusieurs molécules regroupées sous différentes classes selon leur façon d’agir sur le cycle cellulaire. Nous résumons dans le tableau ci dessous les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer du sein.

<b>Classe thérapeutique d’anticancéreux</b>	<b>Médicaments utilisés</b>
<b>Agents alkylants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamide <b>ENDOXAN®</b></li> <li>• Ifosfamide <b>HALOXAN ®</b></li> <li>• Melphalan <b>ALKERAN ®</b></li> </ul>
<b>Agents intercalants (anthracyclines)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicine <b>ADRIBLASTINE ®</b></li> <li>• Epirubicine <b>FARMORUBICINE ®</b></li> </ul>
<b>Agents anti métabolites</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthotrexate <b>METOJECT ®</b></li> <li>• Fluoro-uracile <b>5 FU ®</b></li> <li>• Capécitabine <b>XELODA ®</b></li> <li>• Gemcitabine <b>GEMZAR ®</b></li> </ul>
<b>Agents anti mitotiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel <b>TAXOL®</b></li> <li>• Docétaxel <b>TAXOTERE ®</b></li> <li>• Vinorelbine <b>NAVELBINE ®</b></li> <li>• Vindésine <b>ELDISINE ®</b></li> <li>• Vincristine <b>ONCOVIN ®</b></li> <li>• Vinblastine <b>VELBE ®</b></li> <li>• Eribuline <b>HALAVEN ®</b></li> </ul>

### 2.2.1.1 Médicaments agissant au niveau de l'ADN

**Agents alkylants** : ces molécules établissent des liaisons covalentes avec l'ADN puis inhibent sa réplication et sa transcription et altèrent sa structure via la production de radicaux libres. Par conséquent, les cellules cancéreuses arrêtent de proliférer, elles n'ont pas le temps de réparer les dommages causés au niveau de l'ADN et finissent par entrer en apoptose (mort cellulaire programmée). [28]. [I.95]

Spécialité	ENDOXAN ®	HALOXAN ®	ALKERAN ®
DCI	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Melphalan
Indications	Traitement du cancer du sein métastatique.	Traitement du cancer du sein métastatique	Traitement du cancer du sein métastatique.
Voie d'administration	Voie intraveineuse.	Voie intraveineuse.	- Voie intraveineuse - Voie orale
Posologie	500 à 4000 mg/m <sup>2</sup> par cure.	1,5 à 4 g/m <sup>2</sup> par cure	- 100 à 200 mg/m <sup>2</sup> par cure par voie intraveineuse. - 6 mg/m <sup>2</sup> pendant 4 à 6 jours par voie orale
Effets indésirables	Nausées, vomissements, neutropénie, anémie, alopecie, cystite hémorragique,	Nausées, vomissements, neutropénie, anémie, toxicité vesicale,	Nausées, vomissement, alopecie, neutropénie, anémie,
Contre indications	Grossesse allaitement.	Grossesse, allaitement.	Grossesse, allaitement.

**Les agents intercalants** : ces molécules s’intercalent entre les brins de l’ADN puis inhibent sa réplication et sa transcription et altèrent sa structure via la production de radicaux libres. Les agents intercalants utilisés dans le traitement du cancer du sein sont la doxorubicine et l’epirubicine, appartenant à la famille des anthracyclines.

Les anthracyclines induisent des coupures définitives au niveau de l’ADN en inhibant spécifiquement la Topo isomérase II, une enzyme qui contrôle l’aspect de l’ADN. Les cellules cancéreuses ne se répliquent plus, n’ont plus le temps de réparer les dommages causés au niveau de l’ADN et finissent par entrer en apoptose.

Spécialité	ADRIBLASTINE ®	FARMORUBICINE ®
DCI	Doxorubicine	Epirubicine
Indications	Traitement du cancer du sein métastatique, en association avec le cyclophosphamide.	Traitement des carcinomes mammaires.
Voie d’administration	Voie intraveineuse	Voie intraveineuse
Posologie	40 à 75 mg/m <sup>2</sup> par cure. Dose maximale : 500mg /m <sup>2</sup> par cure.	40 à 100 mg/m <sup>2</sup> Dose maximale : 900 mg/m <sup>2</sup> par cure.
Effets indésirables	Nausées et vomissements, mucites, coloration rouge des urines, brûlures oculaires, hyperpigmentation cutanée, cardiotoxicité +++.	Nausées et vomissements, mucites, coloration rouge des urines, brûlures oculaires, hyperpigmentation cutanée, cardiotoxicité ++.
Contre indications	Grossesse, allaitement, cardiopathies.	Grossesse, hypersensibilité à l’epirubicine.

Il existe une forme liposomale pegylée de doxorubicine spécialement indiquée chez les femmes atteintes de cancer du sein métastatique et présentant un risque cardiaque élevé. Il s'agit de la spécialité CAELYX® administrée seul en perfusion intraveineuse à une dose de 50 mg/m<sup>2</sup> par cure. Il existe également une autre forme liposomale de doxorubicine utilisée dans le traitement du cancer du sein métastatique. Il s'agit de la spécialité MYOCET® administrée en association au cyclophosphamide en perfusion intraveineuse à une dose comprise entre 60 et 75 mg/m<sup>2</sup> par cure.

D'autres molécules, considérées comme dans analogues des anthracyclines sont également indiqués dans le traitement du cancer du sein. Il s'agit principalement de la **mitoxantrone**, utilisée seul ou en association à d'autres anticancéreux en situation métastatique. Elle est administrée en perfusion intraveineuse à une dose comprise entre 12 et 14 mg/m<sup>2</sup> par cure.

D'autres molécules inhibitrices de la Topo isomérase sont également indiquées dans le traitement du cancer du sein. Il s'agit essentiellement de l'**etoposide** VEPESIDE®, une molécule appartenant à la famille des epidophyllotoxines et utilisée habituellement en association à d'autres anti cancéreux dans le traitement cancer du sein métastatique antérieurement traité. L'etoposide est administrée en perfusion intraveineuse à une dose comprise entre 50 et 150 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 1 à 3 jours. Elle présente de nombreux effets secondaires tel qu'une alopecie, des nausées et vomissements, des mucites et une toxicité hématologique.

**Les agents anti métabolites** : ces molécules présentent une analogie structurale avec les substances endogènes nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. Néanmoins, elles sont suffisamment différentes pour agir comme des faux substrats dans la synthèse de l'ADN. Les cellules cancéreuses ont tendance à utiliser ces faux substrats plutôt que leurs propres substances. Par conséquent, l'ADN n'est plus correctement synthétisé, les cellules cancéreuses sont endommagées et finissent par entrer en apoptose.

Les agents anti métabolites utilisés dans le traitement du cancer du sein sont le méthotrexate, le Fluoro-uracile, la capécitabine et la gemcitabine.

Spécialité	METOJECT ®	5-FU ®	XELODA ®	GEMZAR ®
<b>DCI</b>	Méthotrexate	Fluorouracile	Capécitabine	Gemcitabine
<b>Indications</b>	Traitement adjuvant du cancer du sein.	Traitement adjuvant du cancer du sein	Traitement du cancer du sein métastatique seul ou associé au docétaxel après échec de traitement par anthracyclines	Traitement du cancer du sein métastatique en association au paclitaxel, et chez les patientes en déjà traitées par anthracyclines.
<b>Voie d'administration</b>	Voie intraveineuse	Voie intraveineuse	Voie orale	Voie intraveineuse
<b>Posologie</b>	30 à 50 mg/m <sup>2</sup> par cure.	400 à 600 mg /m <sup>2</sup> par cure	1250 mg/m <sup>2</sup> pendant 14 jours	1250 mg/m <sup>2</sup> au 1 <sup>er</sup> et 8 <sup>ème</sup> jour du cycle.
<b>Effets indésirables</b>	Toxicité digestive, rénale et hépatique, anémie par carence en folates, photosensibilisation	Troubles digestifs, alopecie, cardiotoxicité, photosensibilisation	Fatigue légère, diarrhées, syndrome des mains – pieds.	Fatigue , troubles hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie)
<b>Contre indications</b>	Grossesse, allaitement, atteinte hépatique et rénale	Grossesse. Allaitement. Cardiopathies.	Insuffisance hépatique ou rénale sévère, grossesse et allaitement.	Hypersensibilité, grossesse, allaitement, vaccin anti fièvre jaune.

Le méthotrexate est un agent anti métabolite appartenant à la famille des anti foliques. En effet, l'acide folique est indispensable à la synthèse des bases pyrimidiques et puriques de L'ADN. Il est transformé par une enzyme (la dihydrofolate réductase) en tetrahydrofolate. Ce dernier est un co enzyme nécessaire à la synthèse des nucléotides. Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase et bloque par conséquent la synthèse de l'ADN

Le Fluorouracile est un agent anti métabolite qui bloque la synthèse de l'ADN en agissant comme un antagoniste des bases pyrimidiques (Thymine et Uracile). D'une part, il inhibe la thymidilate synthétase, (enzyme synthétisant la thymidine qui est une structure essentielle dans la synthèse de l'ADN). D'autre part, il est phosphorylé et s'incorpore dans l'ARN à la place de l'Uracile, ce qui induit des erreurs de lecture du code génétique empêchant la synthèse des protéines.

La capecitabine est une pro drogue de Fluorouracile. En effet, au niveau des cellules cancéreuses, elle est transformée par la thymidine phosphorylase en Fluorouracile.

La gemcitabine est un agent anti métabolite de la famille des anti pyrimidiques. Au niveau cellulaire, la gemcitabine est métabolisée en forme di phosphate et tri phosphate. Ces deux métabolites bloquent le cycle cellulaire en phase S et inhibent la synthèse de l'ADN.

#### **2.2.1.2 Médicaments agissant au niveau des microtubules. [28]. [I.95]**

Les microtubules sont des composants cellulaires qui jouent un rôle fondamental dans la séparation des chromosomes lors de la mitose. Ils sont composés de 2 sous unités de tubuline (alpha et beta) qui se polymérisent puis de dépolymérisent de manière réversible.

Ce phénomène d'assemblage-désassemblage des microtubules est nécessaire au bon déroulement de la division cellulaire.

Certains médicaments anti cancéreux agissent d'une manière ou d'une autre sur les microtubules afin de bloquer la division cellulaire et empêcher, dans le cas d'un cancer, la prolifération des cellules cancéreuses. Parmi ces anticancéreux, ceux utilisés dans le traitement du cancer du sein appartiennent à la famille des taxanes, des vinca alcaloïdes et des halicondrines. [28]

**Les taxanes** : ces molécules se fixent sur les microtubules et inhibent leur dépolymérisation, ce qui bloque la division cellulaire en anaphase. On les appelle les « stabilisateurs du fuseau mitotique ». Les taxanes utilisées dans le traitement du cancer du sein sont le paclitaxel et le docétaxel.

Spécialité	TAXOL ®	TAXOTERE ®
DCI	Paclitaxel	Docétaxel
Indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire après traitement initial par cyclophosphamide et anthracyclines.</li> <li>- Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association aux anthracyclines ou au trastuzumab dans le cas d'une tumeur HER2+.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement adjuvant du cancer du sein avec ou sans envahissement ganglionnaire en association au cyclophosphamide et la doxorubicine.</li> <li>- Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique seul après échec de traitement par anthracyclines ou en association à la doxorubicine ou la capecitabine, ou en association au trastuzumab dans le cas d'une tumeur HER2+.</li> </ul>
Voie d'administration	Voie intraveineuse	Voie intraveineuse
Posologie	75 à 220 mg/m <sup>2</sup> par cure	50 à 100 mg/m <sup>2</sup> par cure.
Effets indésirables	Troubles digestifs, neuropathies périphériques, myalgies, arthralgies.	Dyspnée, syndrome Mains-Pieds, oedemes, prise de poids, neuropathies périphériques.
Contre Indications	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, grossesse, allaitement, insuffisance hépatique sévère.	

**Vinca alcaloïdes** : Ces molécules, nommées « alcaloïdes de pervenche » se fixent sur les sous unités de tubuline et inhibent leur polymérisation en microtubules, ce qui bloque la division cellulaire en métaphase. On les appelle également les « poisons du fuseau mitotique ».

Les vinca alcaloïdes utilisés dans le traitement du cancer du sein sont la vinorelbine, la vinblastine, la vindesine et la vincristine.

Spécialité	NAVELBINE ®	VELBE ®	ELDISINE ®	ONCOVIN ®
DCI	Vinorelbine	Vinblastine	Vindesine	Vincristine
Indications	Traitement du cancer du sein métastatique			
Voie d'administration	Voie intraveineuse			
Posologie	25 à 30 mg/ m <sup>2</sup> une fois par semaine.	4 à 18 mg/m <sup>2</sup> une fois par semaine	3 mg /m <sup>2</sup> tous les 7 à 15 jours	1,4 mg/m <sup>2</sup> une fois par semaine
Effets indésirables	Troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation, perte d'appétit), troubles hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie), neuropathies périphériques, alopecie, hypertension artérielle, irritation des parois vasculaires			
Contre indications	Grossesse, allaitement, neutropénie severe (<1500 mm <sup>3</sup> ), insuffisance hépatique sévère, neuropathies, vaccin anti fièvre jaune.			

**Halicondrines** : il s'agit d'une nouvelle famille d'anticancéreux. Les halicondrines sont des produits naturels extraits à partir d'une éponge marine « Halicondria Okadai ». Le chef de file de cette famille est l'eribuline.

- **Eribuline. HALAVEN ® [I.96]**

L'eribuline agit selon un mécanisme similaire à celui des taxanes et des vinca alcaloïdes. Elle inhibent la dynamique des microtubules et bloquent par conséquent la division cellulaire.

L'eribuline est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique après une chimiothérapie adjuvante comportant au moins une anthracycline et une taxane.

Elle est administrée en perfusion intraveineuse à une dose comprise entre 2 et 5 mg/m<sup>2</sup> sur 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours.

Comme la plupart des anticancéreux, l'eribuline peut entraîner une dépression médullaire et des troubles gastro intestinaux. Elle peut également entraîner une alopecie réversible, une fatigue légère, des neuropathies périphériques et des douleurs musculo squelettiques. Par ailleurs, l'eribuline est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et en cas d'allaitement.

### 2.2.1.3 Protocoles utilisés dans le cancer du sein [I.97]

Les patientes traitées par chimiothérapie peuvent recevoir un seul médicament anticancéreux. Cependant, la plupart du temps, l'administration d'une seule molécule n'est pas suffisamment efficace et peut entraîner une résistance précoce au traitement, d'ou le recours à des combinaisons de plusieurs médicaments de chimiothérapie appelées « protocoles ». Plusieurs protocoles sont indiqués dans le traitement du cancer du sein. Nous ne détaillerons que les combinaisons les plus fréquemment utilisées en pratique quotidienne.

La plupart de ces protocoles, que ce soit en chimiothérapie néo adjuvante, adjuvante ou palliative, comportent au moins une anthracycline ou une taxane associée à d'autres classes d'anticancéreux. Dans le cas d'un cancer du sein HER2 positif, une thérapie ciblée par transtuzumab doit être obligatoirement instaurée, seul ou en association à d'autres molécules.

- **Protocole « FEC »**

Le protocole FEC est indiqué dans le traitement du cancer du sein, en situation néo adjuvant, adjuvant ou métastatique. Il est composé de :

- Fluoro-uracile à une dose de 500 mg/m<sup>2</sup>
- Epirubicine à une dose de 100 mg/m<sup>2</sup>
- Cyclophosphamide à une dose de 500 mg/m<sup>2</sup>

Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, le protocole s'administre à J1 en perfusion intraveineuse de 1h30.

- **Protocole « CMF »**

Le protocole CMF est indiqué dans le traitement du cancer du sein en situation adjuvante ou métastatique. Il est souvent utilisé chez les patientes ne supportant pas le protocole FEC. Il constitue de ce fait une bonne alternative à tout protocole contenant une anthracycline qui peut être responsable d'une toxicité cardiaque.

Le protocole CMF est composé de :

- Cyclophosphamide à une dose de 600 mg/m<sup>2</sup>
- Méthotrexate à une dose de 40 mg/m<sup>2</sup>
- Fluoro-uracile à une dose de 600 mg/m<sup>2</sup>

Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, le protocole est administré à J1 en perfusion intraveineuse de 1h30.

D'autres protocoles sont administrés à la fois par voie orale et intraveineuse. Il s'agit du :

- **Protocole « NAVELBINE / XELODA »**

Ce protocole est indiqué uniquement dans le traitement du cancer du sein métastatique. Il est composé de la vinorelbine et la capécitabine.

Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, la vinorelbine est administrée par voie intraveineuse à une dose de 60 à 80 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 et la capécitabine est prise par voie orale à la dose de 1000 mg/ m<sup>2</sup> matin et soir de J2 à J15.

- **Protocole TAXOTERE/ XELODA**

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique. Il est composé du docétaxel et la capécitabine.

Le traitement s'organise en 6 cures espacées de 21 jours. Durant chaque cycle, le docétaxel est administré à J1 par voie intraveineuse, à une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> et la capécitabine est prise par voie orale à la dose de 1250mg/m<sup>2</sup> matin et soir de J1 à J14.

### 2.2.2 Les thérapies ciblées [I.98] [I.99] [29]

Les chimiothérapies s'attaquent aux cellules cancéreuses mais aussi aux cellules saines ayant une forte capacité de prolifération tel que les cellules de la peau, du cuir chevelu ou encore les cellules sanguines, ce qui entraîne de nombreux effets indésirables.

Grace au progrès thérapeutiques, les chercheurs ont découvert une nouvelle thérapie anticancéreuse dite « ciblée » dont les médicaments agissent plus spécifiquement sur les cellules cancéreuses en visant des cibles moléculaires impliquées dans la cancérogenèse. En effet, toute anomalie moléculaire tel qu'une sur expression d'un récepteur ou une sur activité d'une protéine peut déclencher une prolifération cellulaire excessive et non contrôlée. De ce fait, et contrairement à la chimiothérapie, les thérapies ciblées n'agissent que sur les cellules cancéreuses porteuses d'une anomalie moléculaire et offrent par conséquent un traitement ciblé et mieux tolérable.

Les thérapies ciblées indiquées dans le cancer du sein appartiennent à deux classes principales qui sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des protéines kinases :

Classe thérapeutique d'anticancéreux	Médicaments utilisés
Les anticorps monoclonaux	<ul style="list-style-type: none"><li>• Transtuzumab <b>HERCEPTIN</b> ®</li><li>• Transtuzumab emtansine <b>KADCYLA</b>®</li><li>• Bévacizumab <b>AVASTIN</b> ®</li><li>• Pertuzumab <b>PERJETA</b> ®</li></ul>
Les inhibiteurs des protéines kinases	<ul style="list-style-type: none"><li>• Palbociclib <b>IBRANCE</b> ®</li><li>• Lapatinib <b>TYVERB</b> ®</li><li>• Everolimus <b>AFFINITOR</b></li></ul>

### 2.2.2.1 Anticorps monoclonaux [29]

Dans le cadre d'un traitement anti cancéreux, les anticorps monoclonaux sont des protéines du système immunitaire spécialement conçues pour bloquer, selon un mécanisme de reconnaissance immunologique, une cible moléculaire impliquée dans la cancérogenèse.

Parmi ces anticorps monoclonaux, ceux utilisés dans le traitement du cancer du sein sont :

- Le trastuzumab : cet anticorps monoclonal humanisé de type IG1 (immunoglobuline1) est spécialement conçu pour bloquer la protéine HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) impliquée dans la croissance cellulaire et sur exprimée à la surface des cellules cancéreuses. Il n'est efficace que chez les patientes dont l'examen anatomopathologique de la tumeur révèle une surexpression de la protéine HER2 à la surface tumorale
- Le trastuzumab emtansine : cet anticorps monoclonal possède une double action à la fois anti HER2 et cytotoxique. En effet, le trastuzumab est conjugué à un dérivé la maytansine (DM1) qui inhibe l'assemblage des microtubules au sein des tumeurs malignes sur exprimant la protéine HER2, ce qui bloque la division cellulaire et entraîne la mort tumorale.
- Le bévacizumab : cet anticorps monoclonal humanisé de type IG1 (Immunglobuline1) est spécialement conçu pour cibler le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) impliqué dans la croissance des vaisseaux sanguins. En empêchant la liaison du VEGF à ses récepteurs VEGFR1 et 2, le bévacizumab neutralise l'activité biologique du VEGF et bloque ainsi l'angiogenèse tumorale. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent plus développer leur propre réseau vasculaire et ne sont plus alimentées en nutriments et en oxygène, ce qui ralentit leur croissance et les entraîne vers l'apoptose (mort cellulaire programmée). [I.100]
- Le pertuzumab : cet anticorps monoclonal humanisé de type IG1 (immunoglobuline1) est spécialement conçu pour cibler le domaine extracellulaire de la protéine HER2, bloquant ainsi la voie de signalisation impliquée dans la croissance cellulaire.

Spécialité	HERCEPTINE ®	PERJETA ®	KADCYLA ®	AVASTIN ®
DCI	Transtuzumab	Pertuzumab	Transtuzumab emtansine	Bévacizumab
Indications	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 +, en monothérapie après un traitement initial par anthracyclines et taxanes ou par cyclophosphamide.	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 +, en monothérapie ou associé au transtuzumab	Traitement du cancer du sein métastatique HER 2+, en monothérapie après un traitement initial par transtuzumab et une taxane.	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 + en association au paclitaxel ou à la capecitabine
Voie d'administration	Voie intraveineuse			
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une injection par semaine : 4mg/ m2 à J1 puis 2 mg/kg à J8 et J15.</li> <li>- Une injection 21j : 8 mg/ kg</li> </ul>	840 mg/m2 lors de la 1ère cure, puis 420 mg/m2 lors des cures suivantes.	3,6mg/kg toutes les 3 semaines.	10 mg/kg une fois toutes les 2 semaines, puis 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines.
Effets indésirables	Allergie, neutropénie, toxicité cardiaque ++	Allergie, toxicité cardiaque.	Neutropénie, thrombopénie, fièvre, dyspnée.	douleurs abdominales, asthénie, fièvre,
Contre indications	Cardiopathies, neutropénie sévère.	Grossesse, allaitement.	Grossesse, allaitement	Allaitement, hypersensibilité.

#### 2.2.2.2 Inhibiteurs des protéines kinases [29]

Les protéines kinases jouent un rôle fondamental dans la prolifération cellulaire et représentent de ce fait, une des principales cibles moléculaires des traitements anticancéreux. Des thérapies ciblées sont conçues spécialement pour bloquer les voies de signalisation induites par ces protéines kinases, ce qui ralentit dans le cas d'un cancer, la multiplication et la croissance des cellules cancéreuses.

Les principaux inhibiteurs des protéines kinases utilisés dans le traitement du cancer du sein sont Le lapatinib : le palbociclib et l'éverolimus.

- Le lapatinib cible une protéine kinase, plus précisément le domaine intracellulaire de la tyrosine kinase associée aux récepteurs EGFR et HER2, ce qui ralentit la prolifération des cellules cancéreuses sur exprimant ces récepteurs.
- Le palbociclib cible une protéine kinase, plus précisément les kinase 4 et 6 associées au cyclines (CDK : cyclines dépendante des kinases). Ces cyclines sont en aval de multiples voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire. En inhibant les CDK 4 et 6, le Palbociclib bloque toute les voies de signalisation en aval et ralentit par conséquent la croissance des cellules cancéreuses. L'examen de l'activité du palbociclib dans un certain nombre de cancer du sein a révélé une haute activité vis à vis des tumeurs exprimant les récepteurs aux estrogènes (RE).[ I.101]
- L'éverolimus cible une protéine kinase, plus précisément la serine thréonine kinase appelée « mTOR » (Mammalian Target of Rapamycin) et connue pour être dérégulée dans de nombreux cas du cancer. En bloquant l'activité de la protéine mTOR, l'éverolimus réduit la prolifération des cellules cancéreuses, mais aussi la prolifération des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Par ailleurs, l'éverolimus réduit le taux du facteur de croissance vasculaire VEGF ce qui lui confère un effet anti angiogénique. [I.102]

Spécialité	TYVERB ®	IBRANCE ®	AFFINITOR ®
DCI	Lapatinib	Palbociclib	Everolimus
Indications	Traitement du cancer du sein métastatique HER2 + en association à la capecitabine, au trastuzumab ou à un inhibiteur de l'aromatase.	Traitement du cancer du sein métastatique RH + et HER2 -, en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant.	Traitement du cancer du sein métastatique. RH + et HER2 -, en association au l'exemestane chez les femmes ménopausées traitées au préalable par un inhibiteur de l'aromatase.
Voie d'administration	Voie orale		
Posologie	1000 à 1500 mg en une prise par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'un bénéfice clinique.	125 mg une fois par jour pendant 21 jours.	10 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'un bénéfice clinique.
Effets indésirables	Nausées, vomissements, syndrome Mains-Pieds, toxicité cardiaque.	Nausées, vomissements, diarrhées, mucites, alopecie.	Nausées, vomissements, mucites, diarrhée, neutropénie, toux, essoufflement.
Contre indications	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Allaitement.		

### 2.2.3 Hormonothérapie [I.103] [I.104]

Nous avons vu précédemment que la croissance des cellules mammaires est sous la dépendance des hormones féminines qui sont les estrogènes et la progestérone. Ces hormones se lient à leurs récepteurs présents à la surface des cellules mammaires et contribue ainsi au développement physiologique du sein.

Quand un cancer du sein se développe, les cellules mammaires transformées en cellules cancéreuses conservent ses récepteurs hormonaux et continue donc à être stimulées dans leur croissance.

Lorsque l'examen anatomopathologique de la tumeur confirme la présence de ces récepteurs hormonaux à la surface de plus de 10 % des cellules cancéreuses, la tumeur est dite « hormonosensible » et le cancer du sein est alors « hormonodépendant ». D'après des études de l'institut national du cancer, près de 80 % des cancers du sein sont des cancers hormonodépendants. En s'opposant à l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses hormonosensibles, il est possible de freiner l'évolution d'un cancer du sein hormonodépendant. Cette stratégie est appelée « hormonothérapie ». Deux types d'hormonothérapie peuvent être utilisés : l'hormonothérapie systémique et de l'hormonothérapie suppressive.

#### 2.2.3.1 Hormonothérapie systémique

L'hormonothérapie systémique consiste à administrer par voie orale ou injectable des médicaments qui empêchent d'une manière ou d'une autre l'action stimulante des estrogènes sur les cellules cancéreuses hormonosensibles. Les médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant appartiennent à la famille des anti estrogènes, des anti aromatasés et des analogues de LH-RH. D'autres médicaments appartenant à la famille de progestatifs de synthèse peuvent être utilisés en raison de leur effet anti estrogénique.

Le choix de la famille thérapeutique varie selon que la patiente soit ménopausée ou non :

- Chez la femme non ménopausée : les anti estrogènes sont utilisés en 1<sup>er</sup> intention pour une durée de 5 ans, seul ou en association aux analogues de LH-RH.
- Chez la femme ménopausée : les anti aromatasés sont utilisés en 1<sup>er</sup> intention, seul pendant 5 ans , ou seul pendant 2 ans suivi par des anti estrogènes pendant 3 ans.

### 2.2.3.1.1 Les anti estrogènes

Les anti estrogènes inhibent l'activité stimulante des estrogènes en ciblant les récepteurs aux estrogènes présents à la surface des cellules cancéreuses hormonosensibles.

D'après l'institut national de cancer, les anti estrogènes sont classés différemment selon leur façon d'agir sur les récepteurs RE. On distingue les SERM et les SERD

Les SERM « Sélective Estrogène Receptor Modulator » : ces molécules entrent en compétition avec les estrogènes en prenant leur place au niveau des récepteurs RE, les empêchant ainsi d'exercer leur effet stimulant sur les cellules cancéreuses hormonosensibles. Ainsi, Les molécules SERM jouent le rôle d'antagoniste en agissant par inhibition compétitive de la liaison des estrogènes à leurs récepteurs. [I.105]

Par ailleurs, ces molécules possèdent un effet agoniste notamment au niveau des os et du tissu adipeux, ce qui rend leur utilisation intéressante dans la prévention des récives du cancer du sein telles que l'ostéoporose et les dyslipidémies.

Les molécules SERM utilisées dans le traitement du cancer du sein hormono dépendant sont le tamoxifène et le toremifène.

Les SERD (Sélective Estrogène Receptor Dégradation) : comme leur nom l'indique, ces molécules dégradent les récepteurs (RE), ce qui empêche les estrogènes d'exercer leur effet stimulant sur les cellules cancéreuses hormonosensibles.

Contrairement au SERM, les molécules SERD sont des antagonistes pures qui n'ont pas d'effet agoniste sur les récepteurs aux estrogènes.

La principale molécule SERD utilisée dans le traitement du cancer du sein hormodépendant est le fulvestrant.

	SERM		SERD
	NOLVADEX ®	FARESTON ®	FALSODEX ®
<b>DCI</b>	Tamoxifène	Toremifène	Fulvestrant
<b>Indications</b>	Traitement adjuvant du cancer du sein hormono dépendant chez la femme non ménopausée.	Traitement adjuvant du cancer du sein hormono dépendant chez la femme ménopausée.	Traitement adjuvant du cancer du sein hormono dépendant, chez la femme ménopausée, en cas de récurrences après un traitement initial par toremifène.
<b>Voie d'administration</b>	Voie orale	Voie orale	Voie intramusculaire
<b>Posologie</b>	20 à 40 mg par jour pendant 3 ou 5 ans.	60 mg par jour en une seule prise pendant 3 ou 5 ans.	500 mg une fois par mois.
<b>Effets indésirables</b>	Syndrome pseudo ménopausique : bouffées de chaleur, prise de poids, sécheresse vaginale, baisse de libido, baisse de minéralisation osseuse, risque d'ostéoporose.		
<b>Contre indications</b>	Grossesse et allaitement.	Hypersensibilité, insuffisance hépatique, torsades de pointes.	Hypersensibilité, grossesse, allaitement, insuffisance hépatique

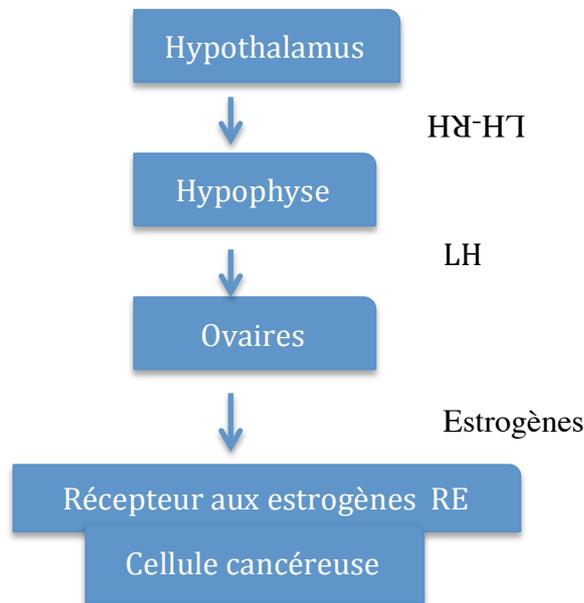
### 2.2.3.1.2 Les anti aromatases [I.106] [107] [30]

Entre la puberté et la ménopause, les estrogènes sont produits en grande partie par les ovaires. Après la ménopause, les ovaires cessent de produire les estrogènes mais l'organisme continue à synthétiser des petites quantités par le biais des androgènes. En effet, les androgènes sont des hormones produites dans les glandes surrénales et transformées en estrogènes par une enzyme appelée « aromatase ». La stratégie des médicaments anti aromatase est d'inhiber l'enzyme aromatase et empêcher par conséquent la transformation des androgènes en estrogènes. Ainsi, les estrogènes ne sont plus synthétisés et ne peuvent plus exercer leur effet stimulant, ce qui ralentit la croissance des cellules cancéreuses hormonosensibles. Les inhibiteurs de l'aromatase utilisés dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant sont le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane.

Spécialité	FEMARA ®	ARIMIDEX ®	AROMASINE ®
DCI	Létrozole	Anastrozole	Exemestane
Indications	Traitement de 1ère intention du cancer du sein hormono dépendant, chez la femme ménopausée à un stade avancé ou en 2ème intention après échec de traitement par anti estrogènes.		
Voie d'administration	Voie orale		
Posologie	2,5 mg une fois par jour pendant 2 ou 5 ans.	1 mg une fois par jour pendant 2 ou 5 ans.	25 mg une fois par jour pendant 2 ou 5 ans.
Effets indésirables	Syndrome pseudo ménopausique : bouffées de chaleur, prise de poids, sècheresse vaginale, baisse de libido, baisse de minéralisation osseuse, risque d'ostéoporose, arthralgies et myalgies.		
Contre indications	Femme pré ménopausée, hypersensibilité, grossesse et allaitement.		

### 2.2.3.1.3 Les analogues de LH-RH [I.103]

Entre la puberté et la ménopause, les estrogènes sont produits par les ovaires sous le contrôle du cerveau et plus précisément de l'axe hypothalamo-hypophysaire.



**Figure 26 – Effets de l'axe hypothalamo-hypophysaire sur la sécrétion ovarienne des estrogènes.**

Les analogues de LH- RH stimulent excessivement l'hypophyse qui au bout d'un moment arrêtera de sécréter l'hormone LH. Ainsi, les ovaires ne sont plus stimulés et ne secrètent plus d'estrogènes, ce qui freine la croissance des cellules cancéreuses hormonosensibles.

Les analogues de LH-RH utilisés dans le traitement du cancer du sein hormodépendant sont la goséréline et la leuproréline.

Spécialité	ZOLADEX ®	ELIGARD ®
DCI	Goséréline	Leuproréline
Indications	Traitement du cancer du sein métastatique et hormono dépendant chez la femme pré ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.	
Voie d'administration	Voie sous cutanée.	Voie intramusculaire Voie sous cutanée.
Posologie	Une injection de 3,6 mg	Une injection de 3,75 mg
Effets indésirables	Syndrome pseudo ménopausique : bouffées de chaleur, prise de poids, sécheresse vaginale, baisse de libido, baisse de minéralisation osseuse, risque d'ostéoporose, arthralgies et myalgies.	
Contre indications	Hypersensibilité au principe actif ou l'un des excipients, grossesse et allaitement.	

#### 2.2.3.1.4 Les progestatifs de synthèse [I.103]

Les progestatifs de synthèse possèdent un effet anti estrogénique et peuvent ainsi être utilisés pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses hormonosensibles. En revanche, ces progestatifs sont rarement utilisés dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant, puisqu'ils ne sont prescrits qu'en deuxième intention en particulier en cas d'intolérance ou d'échec d'un traitement par anti estrogènes ou anti aromatasés. Ils peuvent également être prescrits en cas rechutes ou d'évolution métastatique.

Les principales molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein sont la médroxyprogestérone et le mégéstrol.

Spécialité	DEPO PRODASONE ®	MEGAGE ®
DCI	Medroxyprogesterone	Mégestrol
Indications	Traitement du cancer du sein hormonodépendant chez la femme ménopausée après échec d'un traitement par anti estrogènes ou anti aromatasés.	Traitement palliatif des carcinomes du sein après échec d'un traitement par anti estrogènes ou anti aromatasés.
Voie d'administration	Voie intramusculaire	Voie orale
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doses d'attaque : 500 mg une fois par jour pendant 1 mois</li> <li>- Dose d'entretien : 500 mg deux fois par semaine.</li> </ul>	160 mg une fois par jour pendant une durée minimale de 2 mois.
Effets indésirables	Troubles gastro intestinaux (nausées, vomissements, perte appétit) , troubles gynécologiques ( aménorrhée, tension mammaire, galactorrhée) , affections cutanées ( prurit, acné, éruptions) , prise de poids, hypertension artérielle, accidents thrombo emboliques.	Accidents thrombo emboliques, prise de poids, hyperglycémie, hypertension artérielle.
Contre indications	Antécédents thrombo emboliques, hémorragies génitales, insuffisance hépatique sévère.	Grossesse, hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

### 2.2.3.2 Hormonothérapie suppressive [I.103]

Une autre méthode d'hormonothérapie utilisée chez les femmes non ménopausées, consiste à agir directement au niveau des ovaires afin de supprimer définitivement la production ovarienne des estrogènes, soit en réalisant une castration chirurgicale des ovaires (ovariectomie) » ou en irradiant les ovaires :

**Ovariectomie** : il s'agit d'une intervention chirurgicale qui consiste à retirer les ovaires.

L'ovariectomie était très pratiquée dans le passé. Elle est rarement utilisée de nos jours sauf chez les femmes ayant un risque très élevé de cancer de l'ovaire.

Du fait de la suppression définitive de la sécrétion des estrogènes, les femmes castrées entrent en ménopause pré maturée et irréversible. Les symptômes de la ménopause sont plus intenses que ceux observés avec une ménopause naturelle ou ceux provoqués par les médicaments systémiques d'hormonothérapie.

**Radiothérapie** : il s'agit d'irradier les ovaires par des rayonnements ionisants afin de supprimer définitivement la sécrétion des estrogènes. Contrairement à l'ovariectomie, la suppression des estrogènes n'est pas immédiate et n'est effective qu'à partir du 3<sup>ème</sup> mois après l'irradiation. Les femmes irradiées entrent également en ménopause pré maturée et définitive.

Nous résumons dans le tableau ci dessous les principaux médicaments d'hormonothérapie utilisés dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant :

<b>Classe thérapeutique d'anticancéreux</b>	<b>Médicaments utilisés</b>
Les <b>anti-estrogènes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifène <b>NOLVADEX</b> ®</li> <li>• Toremifène <b>FARESTON</b> ®</li> <li>• Fulvestrant <b>FALSODEX</b> ®</li> </ul>
Les <b>anti aromatases</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Létrozole <b>FEMARA</b> ®</li> <li>• Anastrozole <b>ARIMIDEX</b> ®</li> <li>• Exémestane <b>AROMASINE</b> ®</li> </ul>
Les <b>analogues de LH-RH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goséréline <b>ZOLADEX</b> ®</li> <li>• Leuproréline <b>ELIGARD</b> ®</li> </ul>
Les <b>progestatifs de synthèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medroxyprogestérone <b>DEPO-PRODASONE</b> ®</li> <li>• Mégestrol <b>MEGACE</b> ®</li> </ul>

## **PARTIE III : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein**

### **I. Aspect réglementaire**

#### **1. Loi HPST [I.107]**

Dans le cadre de la loi « HPST » portant réforme de l'hôpital et relative au patient, à la santé et aux territoires, parue au journal officiel le 21 juillet 2009, le pharmacien d'officine est évoqué comme étant un acteur indispensable dans la parcours de soins des patients.

D'après l'article 36 et 38 du titre II de loi HPST intitulé « accès à tous a des soins de qualité » et dans les conditions prévues par le code de la santé publique, les pharmaciens d'officines :

- Contribuent au soins de premiers recours : prévention, dépistage, diagnostic, traitement et accompagnement des patients.
- Dispensent les médicaments et dispositifs médicaux
- Proposent des prestations destinées à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des patients
- Participent à l'éducation thérapeutique des patients

#### **2. Plan cancer**

En France, la lutte contre le cancer s'est structurée dès 2003 autour des plans nationaux visant à mobiliser tous les acteurs de santé publique autour des actions de prévention, de dépistage, de recherche et d'accompagnement des patients atteints de cancer.

Actuellement, le gouvernement a lancé 3 plans cancer dont le but principal est d'améliorer la prise en charge des patients cancéreux.

##### **6.2 Premier plan cancer (2003-2007) [I.108]**

Lancé le 24 mars 2003 par le président de la république Jacques Chirac, le plan cancer 2003-2007 a initié les premières actions de lutte contre le cancer. Il est composé de 70 mesures réparties en 6 chapitres dont les principaux objectifs sont axés sur :

La prévention : Le plan a prévu de lutter contre les facteurs de risques du cancer tel que le tabac et l'alcool. En effet, ce plan a permis de reculer la consommation tabagique grâce a une stratégie qui consiste à augmenter les prix du tabac, à interdire de fumer dans les lieux

publics, à interdire la vente du tabac au moins de 16 ans et à renforcer les actions des associations et des aides à l'arrêt du tabac. Le plan a également mis en œuvre une stratégie de lutte contre la consommation chronique d'alcool.

Le dépistage : le plan vise également à renforcer les actions de dépistage en généralisant notamment en 2004 le programme de dépistage organisé du cancer du sein.

La coordination des actions de lutte contre le cancer : le plan a permis la création de l'institut national de cancer en 2005 qui a doté les actions de lutte contre le cancer d'une institution emblématique destinée à coordonner l'ensemble des acteurs de la cancérologie.

L'amélioration de la qualité de prise en charge du cancer : le plan a défini les critères de qualité qu'un établissement de santé doit remplir pour être autorisé à traiter les patients atteints de cancer.

La mise en œuvre d'une stratégie de soins centrée sur le patient : le plan a permis la mise en place du programme personnalisé de soin (PPS) dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP). Le plan a permis également de définir les actions du programme personnalisé d'après cancer (PPAC) axées essentiellement sur l'écoute des besoins des patients et sur l'accompagnement thérapeutique et le soutien psychologique et social.

La recherche sur le cancer : à travers l'institut national de cancer, le plan vise à développer une politique de recherche orientée vers une meilleure connaissance du cancer et vers la découverte de nouveaux moyens de prise en charge.

Même si ce plan a marqué le début de la lutte contre le cancer, tous les objectifs n'ont pas été forcément atteints, d'où la mise en place d'un deuxième plan cancer en 2009.

### **6.3 Deuxième plan cancer (2009-2013) [I.109]**

En 2009, un deuxième plan cancer a été remis par le professeur Jean Pierre Grunfeld au président de la république Nicolas Sarkozy. Il s'agit d'un plan structuré autour de axes qui sont la recherche, la prévention, le dépistage, les soins et la vie pendant et après le cancer. Le plan a pour objectif d'apporter plus d'amélioration dans le projet de lutte contre le cancer tout en conservant les acquis du plan précédent. Ainsi, en plus des actions de prévention, de dépistage, de soins et de recherche initiées dans le plan de 2003, ce plan vise à :

- Réduire les inégalités d'accès aux soins sur l'ensemble du territoire français.
- Mettre en œuvre une prise en charge personnalisée en prenant en compte les facteurs individuels de chaque patient atteint de cancer.

- Renforcer le rôle du médecin traitant dans la prise en charge des patients.
- Améliorer la qualité de vie des patients pendant et après le cancer.

Le plan a marqué de nouvelles innovations thérapeutiques grâce à la progression de la recherche et des essais cliniques notamment au niveau du génome des cellules cancéreuses. Cependant, ce deuxième plan comporte quelques failles qui doivent être améliorées. En effet, il faudra améliorer la coordination entre les équipes hospitalières et les intervenants de ville afin de garantir un meilleur suivi des patients dès lors sortie de l'hôpital. Il faudra également améliorer l'accompagnement des patients en prenant en compte les retentissements de la maladie et des traitements sur la vie professionnelle et sociale.

Afin de pallier à ces différentes failles, un troisième plan cancer a été lancé en 2014.

### 2.3 Troisième plan cancer 2014-2019 [I.110] [I.111]

Le troisième plan cancer a été élaboré par le professeur Jean Paul Venant (spécialiste en hématologie) puis lancé en 2014 sous la présidence de François Hollande.

Le plan énonce 17 objectifs ayant pour objectif principal de « répondre aux besoins des personnes malades, de leurs proches et l'ensemble des citoyens ». **[annexe 11]**

L'objectif du plan n'est pas seulement de guérir, mais aussi d'accompagner le patient et ses proches pendant et après le cancer.

Le titre de ce troisième plan est intitulé « guérir et prévenir le cancer : donnons les mêmes chances à tous partout en France ». La priorité de ce plan est donc de réduire les inégalités d'accès aux soins mais aussi des inégalités de soins (liée au manque de compétences de certains médecins) afin d'égaliser les chances de survie de tous les patients atteints de cancer. De plus, le plan accorde particulièrement attention aux besoins des enfants et des jeunes adolescents en terme de qualité et sécurité de soins et en terme d'accompagnement pendant et après le cancer.

Le plan 2014-2019 a conservé les mêmes objectifs des plan précédents, notamment en terme de prévention, de dépistage et de soins pendant et après le cancer. Il a permis par ailleurs d'améliorer la recherche thérapeutique notamment dans le domaine des thérapies ciblées.

De plus, c'est l'un des plan cancer qui concerne le plus le pharmacien d'officine car il insiste sur l'implication des tous les professionnels de santé dans la prise en charge des patients cancéreux. En effet, ce plan insiste sur l'importance de la coopération entre les professionnels de santé afin de trouver les moyens pour améliorer la qualité de vie des patients pendant et après le cancer.

## II. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein

Selon les missions définies par loi HPST et d'après les objectifs des plans cancers, le pharmacien d'officine intervient dans le parcours de soins des patients cancéreux.

Dans le cadre du cancer du sein, le rôle du pharmacien d'officine consiste dans :

- la prévention du cancer du sein à travers la lutte contre les facteurs de risques et la sensibilisation au dépistage.
- L'éducation thérapeutique des patientes atteintes du cancer du sein
- L'accompagnement thérapeutique des patientes à travers l'amélioration de l'observance et la prise en charge des effets secondaires des traitements anticancéreux.
- L'écoute et le soutien psychologique des patientes.

### 1. Prévention du cancer du sein

#### 1.1 La lutte contre les facteurs de risques.

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés quant à leur implication dans la survenue d'un cancer du sein. Certains facteurs sont dits « internes » ne sont pas modulables et sont liés à l'âge, à l'hérédité et aux antécédents familiaux et personnels de cancer du sein. D'autres facteurs dits « externes », et liés aux modes de vie et à l'environnement sont modulables et peuvent faire l'objet d'une prévention par le pharmacien d'officine :

##### ➤ **Tabac : [I.112]**

La consommation du tabac est impliquée dans la survenue de plusieurs cancers dont le cancer du sein. Le pharmacien d'officine doit inciter régulièrement les patients fumeurs à arrêter ou à réduire leur consommation tabagique en les encourageant à participer à des séances de sevrage tabagique. Il peut également proposer aux patientes motivées par le sevrage des substituts nicotiques qui les aident à soulager les effets de manque liés à l'arrêt ou à la réduction du tabac. [I.113]. Parmi les substituts nicotiques disponibles en officine, nous retrouvons Nicorette-Skin® sous forme de patch ou encore Nicotinelles® sous forme de

pastilles à sucer ou gommes à mâcher. Ils sont remboursables par l'assurance maladie sous certaines conditions dans le cadre d'un forfait annuel de 150 euros. [I.114]

Le pharmacien d'officine peut orienter les patientes vers une consultation médicale chez un tabacologue afin d'initier le sevrage tabagique et se faire prescrire si nécessaire des substituts nicotiniques. Il accompagne les patientes tout au long du sevrage et leur apporte la motivation et le soutien psychologique nécessaire.

#### ➤ **Alcool [I.112]**

L'alcool est considéré comme l'un des facteurs de risques de survenue d'un cancer du sein. D'après le code de déontologie de la santé publique, le pharmacien d'officine est tenu de lutter contre la toxicomanie. [I.115]. Il doit inciter les patients à avoir une consommation modérée (2 verres par jour) . En cas de difficulté, le pharmacien d'officine peut accompagner les patientes dans une démarche de sevrage alcoolique.

#### ➤ **Alimentation [151] [152]**

Aujourd'hui, nous savons qu'une alimentation déséquilibrée ou une mauvaise alimentation est impliquée dans la survenue de tout type de cancer. Certaines aliments peuvent favoriser la survenue d'un cancer du sein. Il s'agit essentiellement des aliments très salés et très sucrés et des viandes rouges et des charcuteries riches en acides gras saturés. [I.116]. Par ailleurs, les fibres alimentaires ont un rôle bénéfique dans la prévention du cancer du sein. [I.117]. Suivant cette logique, le pharmacien d'officine doit régulièrement inciter ses patientes à consommer des aliments riches en fibres tel que les céréales, les fruits et légumes tout en évitant la consommation des aliments très sucrés ou salés et des viandes rouges et charcuterie riches en Graisses saturés. [I.118].

#### ➤ **Surpoids et obésité [I.119]**

Les mauvaises habitudes alimentaires associées à une faible activité physique peuvent entraîner un surpoids (IMC > 25kg/m<sup>2</sup>) ou une obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). Le surpoids ou l'obésité augmente le risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. [I.119]. Suivant cette logique, le pharmacien d'officine doit inciter les patientes en surpoids ou en obésité à pratiquer une activité physique modérée (30 à 40 minutes de marche 3 à 4 fois par semaine) afin de maintenir un poids normal (18<IMC<25kg/m<sup>2</sup>). Il doit également les inciter à surveiller leur poids en se pesant régulièrement (environ 1 fois /mois).

## **1.2 Sensibilisation au dépistage du cancer du sein [I.120]. [I.121]**

Nous avons vu précédemment que le dépistage précoce permet de découvrir le cancer du sein à un stade peu avancé et permet par conséquent d'augmenter les chances de guérison. Le fait de sensibiliser les femmes au dépistage représente une stratégie efficace dans la prévention du cancer du sein. Le pharmacien d'officine est l'un des professionnels de santé les mieux placés pour jouer ce rôle de prévention. Il doit inciter les patientes à aller consulter sans tarder un gynécologue devant tout symptôme suspect de cancer tel qu'un nodule dans le sein ou l'aisselle ou un écoulement au niveau du mamelon. Le pharmacien d'officine adapte son conseil de prévention en fonction de l'âge de la patiente et de la présence ou non des facteurs de risques. En effet, concernant les jeunes femmes n'ayant pas de facteurs de risques particuliers, le pharmacien d'officine doit les inciter à réaliser tous les 2ans et à partir de 50 ans un examen clinique et une mammographie de dépistage. Par ailleurs, en ce qui concerne les jeunes femmes ayant un ou plusieurs facteurs de risques, le pharmacien d'officine doit les inciter à réaliser tous les ans et à partir de 40 ans une mammographie de dépistage. Les jeunes femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein doivent réaliser leur première mammographie au moins 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer dans la famille. En ce qui concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans asymptomatiques et sans facteurs de risques, le pharmacien d'officine doit les informer du programme de dépistage organisé du cancer du sein qui les invite à réaliser tous les 2 ans un examen clinique et une mammographie de dépistage entièrement pris en charge par l'assurance maladie. [I.121]

## **2. Education thérapeutique du patient [I.122] [I.123] [I.124]**

Selon l'OMS « l'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre la maladie et le traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but d'améliorer leur qualité de vie ».

La loi HPST du 21 juillet 2009 a inscrit l'éducation thérapeutique dans le code de la santé publique. Elle est désormais officiellement inscrite dans le parcours de soins du patient.

D'après l'article 36 de titre II de la loi HPST, le pharmacien d'officine est tenu de participer à l'éducation thérapeutique du patient. Il est donc nécessaire au pharmacien d'officine de se former régulièrement sur les physiopathologies des maladies, sur les traitements disponibles et leurs effets indésirables. L'éducation thérapeutique peut être pratiquée à l'officine dans le cadre d'un entretien basé sur un échange d'information entre le pharmacien et le patient. Dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein, le rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique consiste à :

- Expliquer la physiopathologie du cancer du sein

Il s'agit d'expliquer de manière simple et concrète comment le cancer du sein s'est développé. Le pharmacien d'officine explique à la patiente et/ou son entourage que le cancer s'est développé à partir d'une cellule normale de la glande mammaire qui s'est transformé en cellule cancéreuse et qui s'est multiplié de manière anarchique pour former une masse au niveau du sein. Le pharmacien explique également que ces cellules cancéreuses peuvent migrer vers d'autres tissus ou organes pour former ce qu'on appelle des métastases.

- Expliquer l'intérêt du diagnostic

Il s'agit d'expliquer comment se fait le diagnostic du cancer du sein. Le pharmacien d'officine explique à la patiente et/ou son entourage que le diagnostic commence généralement par un examen clinique lors d'une consultation médicale et qu'ensuite, l'oncologue prescrit des examens complémentaires d'imagerie afin d'identifier les lésions (mammographie, échographie, IRM) et un examen anatomopathologique d'un fragment de tissu prélevé au niveau du sein (biopsie) afin de préciser la nature bénigne ou maligne des lésions et confirmer enfin le diagnostic du cancer du sein.

Le pharmacien d'officine démontre à la patiente et/ou son entourage l'intérêt du diagnostic en expliquant que les examens servent à proposer un traitement adapté aux caractéristiques de la tumeur, notamment son degré d'extension (stade TNM), son degré d'agressivité (Grade SBR) et sa sensibilité à certains traitements anti cancéreux.

- Expliquer le choix des traitements

Il s'agit d'expliquer comment les traitements sont choisis. Le pharmacien d'officine explique à la patiente et/ou son entourage que le traitement a été proposé à l'issue d'une réunion de plusieurs médecins spécialiste (RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire au patient) et

que celui ci figure dans son programme personnalisé de soin (PPS). Il rassure également la patiente et/ou son entourage en les informant que la prise en charge est faite par une équipe multidisciplinaire de professionnels de santé spécialisée dans un établissement disposant d'une autorisation de traiter les patientes atteintes de cancer et que cette équipe rassemble toutes les compétences nécessaires pour une prise en charge optimale.

- Expliquer l'intérêt des traitements

Le pharmacien d'officine informe la patiente et/ou son entourage que le cancer du sein est traité principalement par chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et/ou hormonothérapie et que tous ces traitements peuvent entraîner des effets secondaires. Il informe également la patiente et/ou son entourage que les effets indésirables peuvent être facilement pris en charge parallèlement aux traitements grâce à des soins de support délivrés en hôpital ou en officine. Le pharmacien doit insister sur l'intérêt des traitements. Il explique que la chirurgie permet de retirer la tumeur, que celle ci peut entraîner la perte du sein mais qu'il existe des techniques adaptées de reconstruction mammaire. Il explique que la radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses restantes dans la zone opérée tout en préservant le maximum de tissu sain avoisinant. Le pharmacien d'officine explique également que la chimiothérapie utilise des médicaments anti cancéreux qui agissent sur l'ensemble du corps, que celle ci est généralement mise en place après la chirurgie dans le but d'éviter les récurrences post opératoires (chimiothérapie adjuvante) ou freiner l'évolution des métastases (chimiothérapie palliative), et qu'elle peut en revanche être effectuée avant la chirurgie en cas de tumeur trop volumineuse pour être retirée d'emblée (chimiothérapie néo adjuvante). Le pharmacien explique également que l'hormonothérapie est proposée uniquement si le cancer du sein est hormonodépendant (expression de récepteurs hormonaux à la surface des cellules cancéreuses) et que celle ci utilise des médicaments qui empêchent l'action stimulante des hormones féminines sur la croissance des cellules cancéreuses.

- Expliquer l'intérêt des soins de support

Le pharmacien d'officine explique à la patiente et/ou son entourage que les soins de support désignent l'ensemble des soins qui prennent en charge les conséquences du cancer (douleur, fatigue, besoin de soutien psychologique) et les effets indésirables des traitements. Il explique également que ces soins sont assurés au sein de l'hôpital ou en ville par un ensemble de

professionnels de santé (kinésithérapeute, pharmacien, médecin spécialiste en douleur, diététicien, psychologue et assistante sociale)

- Expliquer l'intérêt du suivi post thérapeutique [Annexe 12]

Le pharmacien d'officine informe la patiente et/ou son entourage sur la nécessité du suivi post thérapeutique en expliquant que celui ci permet détecter et traiter les effets indésirables tardifs des traitements anticancéreux, que le suivi permet de détecter le plutôt possible une éventuelle rechute ou l'apparition d'un cancer dans l'autre sein. Le pharmacien doit insister sur le fait que le suivi doit être régulier et prolongé en encourageant la patiente à consulter régulièrement son médecin traitant et à réaliser annuellement une mammographie et une échographie. Le plus souvent, le suivi post thérapeutique est assuré par le médecin traitant en coordination avec l'équipe hospitalière.

### **3. Accompagnement thérapeutique**

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est une pathologie prise en charge en milieu hospitalier. Certains soins proposés en ambulatoire tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie, permettent aux patientes de ne venir à l'hôpital que périodiquement selon le rythme des traitements, de sorte qu'elles puissent rentrer chez elles après les soins. En revanche, les patientes peuvent être amenées à se rendre en officine soit entre deux séances de traitement ambulatoire si des soins de supports leur ont été prescrits en vue de soulager les effets indésirables, ou pour récupérer leurs médicaments notamment dans le cas d'une chimiothérapie orale ou une hormonothérapie disponible en ville. En dehors de ces visites, les patientes peuvent venir spontanément demander des conseils relatifs aux indésirables et au bon usage des médicaments ou simplement pour parler de leur maladie. Le pharmacien d'officine joue donc un rôle important dans l'accompagnement des patientes atteintes du cancer du sein. Il doit être à l'écoute de ses patientes et doit leur apporter régulièrement le soutien psychologique nécessaire. Il doit également veiller à la bonne observance thérapeutique, et doit délivrer les conseils et les soins de supports nécessaires pour soulager les effets indésirables des traitements anticancéreux.

### **3.1 Observance thérapeutique**

Il est primordial d'être observant afin de garantir un traitement efficace et tolérable.

Selon l'OMS, l'observance thérapeutique désigne « la mesure avec laquelle les comportements d'une personne devant prendre un médicament correspondent aux recommandations convenues par un professionnel de santé. »

Dans le cas d'un traitement administré au cours d'une hospitalisation de jour dans une structure spécialisée, il y a peu de risques que le patient ne soit pas observant. Néanmoins, si le traitement comprend une chimiothérapie orale ou une hormonothérapie dispensée en ville, le problème d'observance se pose d'avantage notamment en ce qui concerne la bonne prise des médicaments.

Le pharmacien d'officine est l'un des professionnels de santé les mieux placés pour favoriser la bonne observance thérapeutique des patientes atteintes du cancer du sein. Il doit réaliser l'acte de dispensation dans sa globalité en délivrant les médicaments et en donnant les conseils relatifs aux modalités de prises, aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses. Il peut également délivrer aux patientes des fiches sur le bon usage des anticancéreux par voie orale. Ces fiches peuvent être consultées sur le site de l'OMEDIT de haute normandie ou sur le réseau de cancérologie de la région d'Auvergne. [I.125].[I.126] Par ailleurs, le pharmacien d'officine peut mettre en place un modèle simplifié expliquant les schémas posologiques et les modalités des prises de chaque médicament. [Annexe 14]

### **3.2 Prise en charge des effets indésirables des traitements anticancéreux [I.127]**

Les patientes traitées pour un cancer du sein se plaignent souvent des effets indésirables rencontrés lors des traitements que ce soit avec la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie. C'est là qu'intervient le pharmacien d'officine et son rôle primordial de conseil et d'accompagnement. Il joue en effet un rôle important dans le suivi des patientes et interviendra pour prévenir, limiter ou traiter les effets indésirables. Le pharmacien d'officine aide la patiente à mieux supporter les traitements, ce qui permet d'améliorer sa qualité de vie.

#### **3.2.1 Effets indésirables de la chirurgie [I.127]**

Les chirurgies mammaires et ganglionnaires peuvent entraîner plusieurs effets indésirables. Certains effets sont précoces alors que d'autres apparaissent tardivement.

La chirurgie mammaire entraîne fréquemment des cicatrices, des hématomes, des douleurs, une raideur de la nuque et une altération de l'image corporelle notamment après une mastectomie.

La chirurgie ganglionnaire et plus particulièrement le curage axillaire entraîne fréquemment un lymphoedème du bras ou de la main. Un peu plus tardivement, le curage axillaire peut entraîner des troubles sensitifs tel que des fourmillements ou une insensibilité au niveau du thorax et du bras.

- Hématomes

Dans le cas où la patiente se présente à l'officine pour se plaindre d'un hématome au niveau de la zone opérée, le pharmacien d'officine doit contacter la structure hospitalière qui l'a pris en charge pour déclarer l'effet indésirable. La prise en charge nécessite le plus souvent une reprise chirurgicale pour la mise en place d'une lame de drainage.

- Douleurs

Des douleurs post-opératoires peuvent survenir quelques jours à quelques semaines après l'intervention chirurgicale. Elles sont généralement réversibles mais peuvent persister si elles ne sont pas prises en charge.

Dans le cas où la patiente se présente à l'officine après avoir été opérée et qu'elle se plaint de douleurs notamment au niveau de la paroi thoracique, le bras ou le creux axillaire, le pharmacien d'officine doit la rassurer et l'orienter vers son médecin traitant afin de recevoir un traitement antalgique adapté à sa douleur. Par ailleurs, afin de soulager provisoirement les douleurs, le pharmacien peut conseiller la prise de paracétamol à raison de 3g par jour en espaçant les prises de 6h. Il peut également proposer à la patiente l'association homéopathique de Rhus Toxicodendron 9CH et Radium Bromatum 15 CH à raison de 5 granules de chaque 3 fois par jour [31]

- Prise en charge des raideurs de l'épaule

Une raideur de l'épaule peut apparaître suite à une chirurgie mammaire ou ganglionnaire. Des exercices de kinésithérapie débutent généralement le lendemain de l'opération afin de récupérer les fonctions de l'épaule. Par ailleurs, le pharmacien d'officine conseillera la patiente d'effectuer des mouvements lents et de faible amplitude tout évitant les efforts extrêmes.

- Cicatrices

Les patientes ayant subi une intervention chirurgicale ont généralement des cicatrices au niveau de la zone opérée. Afin d'atténuer ces cicatrices, et obtenir une meilleur souplesse cutanée, le pharmacien d'officine conseillera la patiente d'appliquer une crème réparatrice (Cicaplast ®, Cicalfat ®, Cicaderma ®) ou de l'huile d'amande douce matin et soir au niveau des cicatrices. En cas de signes infectieux tels qu'un prurit ou des démangeaisons, le pharmacien conseillera la patiente de désinfecter la plaie et de consulter rapidement son médecin traitant pour une prescription éventuelle d'antibiotiques.

- Lymphœdème [I.128] [32]

Le curage axillaire provoque un ralentissement de la circulation lymphatique, ce qui entraîne l'accumulation de la lymphe au niveau des espaces interstitielles et provoque par conséquent un « lymphœdème ». D'après la société française de lymphologie, près de 25 % des patientes traitées par curage axillaire développent un lymphœdème dans les semaines qui suivent l'intervention contre 5 % chez les patientes traitées par la technique du ganglion sentinelle. Les patientes ressentent généralement un gonflement au niveau de l'aisselle et une lourdeur qui part de l'aisselle et peut descendre le long du bras et jusqu'à la main. La complication la plus fréquente du lymphœdème est une infection cutanée de type « érysipèle » caractérisée par une inflammation au niveau du bras qui devient chaud douloureux, rouge et volumineux.

Le lymphœdème est essentiellement pris en charge par un drainage lymphatique et une kinésithérapie. L'objectif est de diminuer le volume du bras et lui faire retrouver sa mobilité. Le drainage peut se faire manuellement par un kinésithérapeute ou par la pose d'un bandage ou un manchon de compression.

Le pharmacien d'officine joue également un rôle dans la prise en charge du lymphœdème puisqu'il peut être amené à délivrer les bandages ou les manchons de compression. Nous citons à titre d'exemple le bandage « Rosidal K ® » ou le manchon « Mobiderm ® ». Le pharmacien doit prendre les mesures nécessaires (tour du bras et de l'avant bras) avant de délivrer le dispositif de compression adapté et rappelle à la patiente quelques mesures de précautions :

- Eviter le port de charges lourdes et les mouvements répétitifs sur une longue durée
- Eviter de porter des vêtements serrés, de bagues ou de bracelets
- Eviter les prises de sang, de tension et les injections au niveau du bras.

- Se désinfecter immédiatement en cas de blessure ou piqure au niveau du bras
- Eviter l'exposition aux sources de chaleur (le soleil, bains chauds)
- Eviter le port de sac à main ou de sac à dos du côté opéré.
- Maintenir une activité physique modérée.

Par ailleurs, le pharmacien d'officine peut orienter la patiente vers l'association AVML « association vivre mieux le lymphœdème » dont le site internet peut être consulté sur [www.avml.fr](http://www.avml.fr). Il s'agit d'une association de patients atteints de lymphœdème qui propose à ses adhérents de l'information, des conseils et des ateliers d'auto soins et d'échanges.

- Altération de l'image corporelle [I.129] [I.130]

La perte ou la déformation du sein suite à une chirurgie mammaire altère souvent l'image corporelle et la perception que la femme a d'elle-même, ce qui impacte fortement sa féminité et sa sexualité. Dans le cas d'une mastectomie, la patiente peut choisir de recréer la forme naturelle de son sein en portant à l'intérieur de son soutien gorge une prothèse mammaire externe. Celle-ci peut être utilisée dès que la plaie est suffisamment cicatrisée et que l'œdème s'est atténué, soit environ 3 mois après l'intervention. Par ailleurs, en attendant la fin de la cicatrisation, il est possible de porter une prothèse transitoire.

Après la phase de cicatrisation, soit environ 2 à 3 mois après l'intervention, la patiente peut choisir de porter soit une prothèse adhésive qui s'accroche directement à la peau, soit une prothèse non adhésive qui doit être glissée sous le soutien gorge.

En France, les prothèses mammaires externes sont fabriquées par les laboratoires AMONEA®, ANITA® et THUASNE®. Elles sont généralement disponibles chez les prothésistes ou en officine. La prothèse mammaire externe est remboursée par l'assurance maladie sur la base de 69,75 euros pour une seule délivrance par an. Elle peut être renouvelée uniquement si la nouvelle prescription mentionne un changement de morphologie (prise ou perte de poids) ou l'apparition d'un lymphœdème nécessitant une nouvelle prothèse. Seule la prothèse adhésive AMONEA CONTACT® bénéficie d'une prise en charge 100 % du tarif LPPR soit 160 euros.

Le pharmacien d'officine peut être amené à délivrer une prothèse mammaire externe à une patiente opérée pour un cancer du sein. Afin de délivrer une prothèse adaptée à la morphologie, le pharmacien doit mesurer la taille du soutien gorge puis se reporter au tableau de mesures pour trouver la prothèse correspondante. La taille du soutien gorge est déterminée en mesurant le tour complet du buste en dessous de la poitrine. La profondeur du bonnet est

déterminée en mesurant le demi tour de la poitrine (du sternum jusqu'au milieu de la colonne vertébrale) qu'on multiplie par 2.

Bonnet	Taille de soutien gorge														
A	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135		
B			80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	
C				80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135
D					80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130
E						80	85	90	95	100	105	110	115	120	125
F							80	85	90	95	100	105	110	115	120
G								80	85	90	95	100	105	110	115

	Taille de prothèse correspondantes														
INT	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
FR	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140

**Figure 27- Choix de la taille d'une prothèse mammaire externe [I.131]**

Le pharmacien d'officine informe la patiente que la prothèse doit être régulièrement lavée à l'eau tiède avec un savon doux puis séchée loin d'une source de chaleur et conservée dans sa boîte d'origine, car la moindre altération peut détériorer définitivement la prothèse.

Le pharmacien peut également proposer des soutiens gorges et des maillots de bains adaptés à la prothèse.

### 3.2.2 Effets indésirables de la radiothérapie [I.132]

La radiothérapie entraîne des effets indésirables à cause des radiations ionisantes qui altèrent les cellules saines situées à proximité de la zone irradiée. Ces effets varient en fonction de l'état général et la sensibilité de la patiente, mais aussi en fonction de la zone irradiée, de la dose délivrée et de la technique utilisée. Certains effets indésirables sont précoces et apparaissent pendant le traitement ou dans les semaines qui suivent puis disparaissent plus tard. D'autres effets apparaissent plusieurs mois après la fin de la radiothérapie et peuvent entraîner des complications irréversibles.

L'effet indésirable précoce le plus fréquemment observé est la toxicité cutanée. Il s'agit le plus souvent d'un érythème cutané qui se manifeste par une rougeur et des brûlures au niveau de la zone irradiée. Il apparaît généralement à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement puis disparaît lentement au bout de quelques semaines. Il peut être associé à un œdème ou une desquamation de la peau au niveau de la zone située en dessous du sein.

Lorsqu'une patiente traitée par radiothérapie se présente à l'officine pour se plaindre d'un érythème cutané au niveau de la zone irradiée, le pharmacien d'officine peut lui conseiller quelques mesures pour limiter l'érythème et prévenir les complications :

- Avoir une hygiène de toilette adaptée : laver la peau avec un savon doux ou un pain dermatologique sans savon puis sécher en tapotant sans frotter. Eviter d'appliquer sur la peau irradiée des produits irritants tel que le parfum, l'alcool ou le déodorant.
- Hydrater la peau en appliquant entre les séances une crème hydratante tel que HYDRANCE ® d'Avène ou TOLERIANE ® de la Roche Posey. Veiller à ne pas appliquer de crème hydratante 4 heures avant la séance de radiothérapie.
- Appliquer une crème apaisante telle que BIAFINE® ou BEPANTHEN 2 à 3 fois par jour dès la 1<sup>er</sup> séance et jusqu'à disparition de l'érythème.
- Eviter l'exposition au soleil pendant la période de radiothérapie

Le pharmacien d'officine peut également proposer à la patiente l'association homéopathique Apis Mellifica 15CH et Belladonna 9CH à raison de 5 granules de chaque à prendre avant et après chaque séance de radiothérapie. [31]

Parmi les complications tardives induites par la radiothérapie, nous retrouvons :

- Une radiodystrophie qui se manifeste par une dépilation, des troubles de pigmentation, des télangiectasies, une atrophie et une sècheresse cutanée.
- Une radiodermite qui se manifeste par une sclérose tissulaire associée parfois à une déformation du sein et des douleurs intenses.
- Une radio nécrose qui se manifeste par des ulcérations profondes et douloureuses.
- Une toxicité cardiaque qui se manifeste par une péricardite chronique, une ischémie coronarienne ou une insuffisance cardiaque.
- Une toxicité pulmonaire qui se manifeste essentiellement par une fibrose pulmonaire.
- Un œdème du membre supérieur

Par ailleurs, les femmes ayant eu un cancer du sein avant 40 ans et ayant déjà été traité par radiothérapie risquent de développer exceptionnellement un second cancer.

Ces complications sont devenues rares depuis l'application des techniques modernes de radiothérapie permettant d'obtenir des résultats satisfaisants. Ces rares complications doivent néanmoins être surveillées de manière prolongée.

### 3.2.3 Effets indésirables de l'hormonothérapie. [I.133]

Les effets indésirables induits par les médicaments d'hormonothérapie sont principalement due à la privation des estrogènes entraînant des symptômes comparables à ceux observés lors de la ménopause. Il s'agit essentiellement de bouffées de chaleur, une prise de poids, une sècheresse vaginale, des troubles de sommeil, une baisse de la minéralisation osseuse, des

arthralgies et des myalgies. Par ailleurs, l'hormonothérapie peut entraîner des troubles thrombo emboliques, des effets oculaires et un risque de cancer de l'endomètre

Le rôle du pharmacien d'officine est de délivrer les conseils nécessaires à la prise en charge des effets indésirables de l'hormonothérapie et orienter la patiente vers une consultation médicale afin de réévaluer la poursuite du traitement. Il doit par ailleurs surveiller les interactions médicamenteuses rencontrées notamment avec l'automédication et la phytothérapie. En effet, certaines plantes telle que le ginseng, le soja ou le millepertuis risquent d'interagir avec le traitement hormonal.

- Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur sont plus fréquemment rencontrées avec les anti estrogènes qu'avec les inhibiteurs de l'aromatase. Le pharmacien d'officine peut conseiller aux patientes de bien s'hydrater avec des boissons fraîches, de porter des vêtements légers et d'éviter les sources de chaleur tel que le soleil ou les bains chauds. Il pourra également proposer la prise du complexe homéopathique ACTHEANE® de chez Boiron à raison de 2 comprimés matin et soir. Par ailleurs, le pharmacien peut conseiller la prise de l'ABUFENE® (beta alanine) 3 fois par jour en cure de 5 à 10 jour.

- Prise de poids

Les patientes traitées par hormonothérapie ont souvent tendance à prendre du poids. Afin de prévenir ou limiter la prise de poids, le pharmacien d'officine peut conseiller aux patientes de pratiquer une activité physique modérée et régulière (30 minutes de marche 3 fois par semaine) et surveiller leur poids en se pesant régulièrement (au moins 1 fois par mois). Il rappellera par ailleurs qu'il est important d'avoir une alimentation saine et riche en fibres en privilégiant les fruits et légumes et en évitant les plats gras et les sucreries.

- Douleurs

L'hormonothérapie peut entraîner des douleurs notamment au niveau des muscles et des articulations des poignets. Les arthralgies sont plus fréquemment rencontrées avec les inhibiteurs de l'aromatase qu'avec les anti estrogènes.

En fonction du degré de douleur ressenti, le pharmacien peut conseiller un antalgique de palier I tel que le paracétamol ou orienter la patiente vers une consultation médicale pour une prescription d'antalgiques de palier II (codéine, tramadol..) voire de palier 3 (dérivés

morphiniques) en cas de douleurs modérées à intenses. Il peut également proposer l'association homéopathique Rhus Toxicodendron 9CH et Radium Bromatum 15 CH à raisons de 5 granules de chaque 3 fois par jour. [31]

- Risque d'ostéoporose

L'hormonothérapie est plus particulièrement les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de LH-RH exposent à un risque d'ostéoporose. La densité osseuse est contrôlée par un examen d'ostéodensitrometrie. Cet examen est réalisé au début du traitement puis à des intervalles réguliers. En cas de perte importante de la minéralisation osseuse révélée à l'ostéodensitrometrie, un traitement par calcium et vitamine D ou par biphosphonates doit être instauré. Par ailleurs, le pharmacien d'officine peut conseiller à la patiente d'avoir une alimentation riche en calcium et vitamine D en privilégiant les produits laitiers et les fromages, et de pratiquer une activité physique modérée afin de limiter la décalcification osseuse.

- Trouble oculaires

L'hormonothérapie peut entraîner des troubles oculaires tels qu'une rétinopathie ou une cataracte. Le pharmacien d'officine rappellera à la patiente la nécessité de réaliser un examen ophtalmologique au moins une fois par an.

- Accidents thrombo emboliques

L'hormonothérapie et notamment les anti estrogènes tel que le tamoxifène peuvent entraîner un accident thrombo embolique et plus particulièrement des phlébites. Le pharmacien d'officine rappellera à la patiente la nécessité de réaliser au moins une fois par an une échographie des membres inférieures. En effet, toute suspicion de thrombose ou de phlébites nécessitera l'arrêt de l'anti estrogène et la prescription d'un traitement anticoagulant.

- Hyperplasie ou cancer de l'endomètre

La prise prolongée du Tamoxifène peut entraîner des métrorragies et une hyperplasie de l'endomètre pouvant évoluer vers un cancer de l'endomètre. Le pharmacien d'officine rappellera aux patientes sous Tamoxifène la nécessité de réaliser un suivi gynécologique et une échographie pelvienne au moins une fois par an pendant toute la durée du traitement.

- Troubles de l'humeur

L'hormonothérapie peut entraîner des troubles de l'humeur tels que des crises d'angoisses, d'anxiété ou de dépression associées à des troubles du sommeil. Le pharmacien d'officine peut conseiller les patientes d'avoir une bonne hygiène de sommeil en ayant de heures réguliers du lever et du coucher et en évitant les siestes prolongées. En cas d'état anxieux ou de troubles mineurs du sommeil, le pharmacien peut proposer quelques remèdes homéopathiques : [31]

- Sédatif PC de chez Boiron® : prendre 2 comprimés 3 fois par jour.
- Passiflora composée : prendre 5 granules 30 minutes avant de se coucher.
- Gelsenium 15CH : prendre 5 granules 3 fois par jour en cas d'anxiété.

Si les symptômes persistent, le pharmacien doit orienter la patiente vers une consultation médicale.

### **3.2.4 Effets indésirables de la chimiothérapie [I.134]**

Les patientes recevant une chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein ressentent généralement plusieurs effets indésirables. Ces effets sont de nature et d'intensité variable en fonction de la molécule utilisée, son dosage, sa durée de prise mais aussi en fonction de l'état général de la personne. Certaines patientes ne ressentiront aucun effet indésirable alors que d'autres ressentiront beaucoup d'effets. Néanmoins, la balance bénéfice risque reste favorable car les effets indésirables de la chimiothérapie sont de moindre gravité par rapport aux dégâts que peut induire un cancer non traité. Certains effets indésirables peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs et des conseils pratiques. Le pharmacien d'officine est l'un des professionnels de santé les mieux placés pour accompagner les patientes traitées par chimiothérapie. Il doit savoir reconnaître les effets indésirables et délivrer le conseil pharmaceutique et les soins de supports nécessaires afin d'aider la patiente à mieux supporter sa chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors d'une chimiothérapie sont des effets d'ordre digestif, cutané, hématologique et cardiaque.[I.135] En général, ce sont essentiellement les effets digestifs et cutanés qui pré occupent le plus les patientes, alors que les effets hématologiques et cardiaques pré occupent plus les médecins.

## Toxicité digestive

La plupart des molécules utilisées en chimiothérapie entraînent des toxicité buccales et digestives qui se manifestent essentiellement par des mucites, des nausées et vomissements, une diarrhée ou une constipation.

- **Mucites [I.136]**

Les muqueuses buccales sont particulièrement sensibles à la chimiothérapie. Les lésions buccales les plus fréquentes sont les mucites. Les mucites sont caractérisées par une inflammation de la muqueuse buccale pouvant entraîner des aphtes, des douleurs, des rougeurs et parfois des difficultés pour s'alimenter. Elles apparaissent généralement en début de traitement et peuvent durer quelques semaines. Selon l'OMS, les mucites peuvent être classées en grade en fonction de leur gravité. [I.137]

- Grade 0 : pas de mucites
- Grade 1 : érythème et douleurs sans prise en charge nécessaire
- Grade 2 : érythème et ulcérations, alimentation solide possible
- Grade 3 : ulcère et hémorragies au contact, alimentation liquide uniquement possible.
- Grade 4 : nécrose et hémorragies spontanées, alimentation per os impossible  
alimentation entérale par sonde ou parentérale obligatoire.

Dans le cadre du cancer du sein, les molécules de chimiothérapie les plus impliquées dans la survenue des mucites sont le fluoro-uracile, la capécitabine, le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'épirubicine.

Le pharmacien d'officine peut délivrer aux patientes traitées par une ou plusieurs de ces molécules quelques conseils pratiques afin de prévenir ou limiter les mucites :

- Avant la chimiothérapie, consulter un dentiste afin d'évaluer l'état bucco dentaire.
- Utiliser une brosse à dent souple.
- Sucrer des glaçons et utiliser un spray buccal tel que Artisial® afin de maintenir la salive et limiter la douleur.
- S'hydrater régulièrement avec de l'eau thermale ou des boissons fraîches.
- Eviter la consommation d'aliments irritants favorisant la survenue des aphtes (plats chaudes, épicés), des aliments acides (jus de citron, orange, raisin), le chocolat, le gruyère et des fruits secs (noix, amandes, pistaches).
- Privilégier les aliments froids et mixés tel que les compotes ou la purée.

- Faire des bains de bouches sans alcool (Paroex ®) 3 fois par jour de préférence après les repas. Eviter Les bains de bouches alcoolisés car il dessèchent la muqueuse buccale et peuvent entrainer des brulures. Les bains de bouches à base de bicarbonate peuvent également être utilisés.

Afin de soulager les mucites, le pharmacien d'officine peut proposer à la patiente l'association homéopathique Mercuris Solublis 7CH et Kalium brichomicum 9CH ou Borax 7CH à raison de 5 granules de chaque 3 fois par jour. [31]

- **Nausées et vomissements**

Les nausées et vomissements chimio induits représentent l'effet indésirable le plus fréquent et le plus redouté par les patientes. Parmi les molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein, celles qui provoquent le plus de nausées et/ou vomissements sont le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'epirubicine. Les nausées et vomissement peuvent être :

- Anticipés : ils apparaissent avant le début du traitement et sont liés généralement à un état de stress ou d'anxiété notamment chez les patientes qui ont en déjà eu lors des cures précédentes. En prévention des ces nausées et vomissements, l'oncologue prescrit en général un traitement anxiolytique avant le début de chaque cure.
- Aigues : ils apparaissent le soir ou le lendemain de la perfusion.
- Retardés : ils apparaissent après les 24 heures suivant la perfusion.

Afin de limiter les nausées et vomissements, un traitement de support à base d'antiemetiques est généralement prescrit en association à la chimiothérapie . Nous distinguons :

- Les setrons : ce sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5ht3 impliqués dans les phénomènes du reflexe émétique. Les molécules les plus utilisées sont l'ondanastéron **ZOPHREN** ® et le granisetron **KYTRIL** ®.
- Les antidopaminergiques : ce sont des antagonistes des récepteurs D2 à la dopamine. Les molécules les plus prescrites sont le metopimazine **VOGALENE** ®, le metocolopramide **PRIMPERAN** ® et la domperidone **MOTILIUM** ®.
- Les corticoïdes : ils diminuent la stimulation du reflexe émétique. Les molécules les plus utilisées sont la dexaméthasone et la methylpredisolone **SOLUMEDROL** ®
- Aprépitant **EMEND** ® : il s'agit d'un antagoniste des récepteurs au neurokinines de type 1. Il représente le traitement anti émétique le plus puissant.

Le choix du traitement anti émétique varie en fonction du pouvoir émétisant des molécules utilisées dans la cure de chimiothérapie :

Chimiothérapie moyennement et fortement émétisante : dans le cadre du cancer du sein, il s'agit principalement du cyclophosphamide à forte dose associé à la doxorubicine ou à l'épirubicine. Avant le début de chaque cure, l'oncologue prescrit un traitement anti émétique de support associant aprepitant + sétron + corticoïde. L'aprepitant est administré à J1 à la dose de 125 mg puis 80 mg à J2 et J3. Le sétron est administré à J1 et peut être poursuivi quelques jours afin d'agir sur les vomissements retardés. Le corticoïde est administré à J1 et peut être poursuivi pendant toute la durée de traitement par aprepitant. Si le traitement anti émétique s'est révélé efficace, il sera renouvelé pour les prochaines cures.

Chimiothérapie faiblement émétisante : dans le cadre du cancer du sein, il s'agit principalement du fluoro uracile, la capecitabine, les taxanes (paclitaxel et docétaxel) et les thérapies ciblées (trastuzumab et lapatinib). Avant le début de chaque cure, l'oncologue prescrit un traitement anti émétique de support associant corticoïde + anti dopaminergique. En cas d'échec lors de la 1ère cure, un traitement à base de sétron sera mis en place pour les prochaines cures. Le pharmacien d'officine peut donner quelques conseils pratiques afin de limiter les nausées et vomissement induits par la chimiothérapie :

- Fractionner les repas, et éviter de manger dans les 2h suivant la cure.
- Préférer les repas légers, et ne pas s'allonger immédiatement après les repas.
- Eviter les repas chauds, gras, épicés.
- Boire régulièrement entre les repas, de préférence en petites gorgées en privilégiant les boissons fraîches (soda, cola dégazéifié).
- Eviter le café, le thé, le tabac et l'alcool
- Pendant la nuit, dormir la tête légèrement surélevée en mettant un coussin sous la tête.

Par ailleurs, le pharmacien d'officine peut proposer à la patiente un remède homéopathique tel que COCCULINE ® de chez Boiron associant *Cocculus* 4CH + *Nux vomica* 4CH + *Tabacum* 4CH à prendre en 2 comprimés avant et après la cure de chimiothérapie.

- **Diarrhées [I.138]**

Les diarrhées se caractérisent par une émission de selles très fréquentes (plus de 3 fois par jour) et très abondantes (plus de 300g/jour). Une diarrhée est généralement bénigne mais peut entraîner des complications graves telles qu'une déshydratation ou une perforation digestive si elle n'est pas rapidement prise en charge. Les molécules de chimiothérapie utilisées dans le

traitement du cancer du sein et pouvant entraîner une diarrhée sont le fluoro-uracile, la capécitabine et le lapatinib.

Selon l’OMS, les diarrhées sont classées en grade en fonction de leur gravité :

- Grade 1 : diarrhée passagère caractérisée par une fréquence de selles < à 4 par jour.
- Grade 2 : diarrhée tolérable, caractérisée par une fréquence de selles > à 4 par jour.
- Grade 3 : diarrhée intolérable, caractérisée par une fréquence de selles > 6 par jour.
- Grade 4 : diarrhée compliquée, caractérisée par une déshydratation et un risque hémorragique qui met en jeu le pronostic vital et nécessite une prise en charge urgente.
- Grade 5 : décès

Il n’existe pas de traitement préventif de la diarrhée mais uniquement un traitement curatif basé sur l’alimentation, l’activité physique et des médicaments anti diarrhées.

Le pharmacien d’officine peut donner quelques conseils hygiéno diététiques à suivre :

- S’hydrater régulièrement en buvant au moins 2L d’eau par jour.
- Eviter les aliments riches en fibres (fruits, légumes, céréales) et privilégier les féculents (riz, pâtes), les bananes et les carottes.
- Eviter les repas gras, la caféine, les boissons glacées, les jus de fruits et les produits laitiers
- Pratiquer une activité physique régulière et modérée, (30 minutes 3 fois par semaine)

Par ailleurs, le pharmacien d’officine peut proposer un traitement anti diarrhéique symptomatique tel que :

- Le loperamide IMODIUM ® : il s’agit d’un anti diarrhéique qui ralentit le transit intestinal. La prise est de 2 gélules d’emblée puis 1 gélule après chaque selle sans dépasser 8 gélules par jour.
  - Le nifuroxazide ERECEFURYL ® : il s’agit d’un anti diarrhéique destinée à traiter les diarrhées d’origine bactérienne. La prise est de 3 gélules par jour.
  - Le diosmectite SMECTA ® : il s’agit d’un topique gastro intestinal qui protège la muqueuse digestive et absorbe les gaz intestinaux. La prise est en générale de 3 sachets par jour à distance des repas et de prise d’autres médicaments.
  - Le lactéol ULTRALEVURE ® : il s’agit d’un probiotique qui restaure l’équilibre de la flore intestinale. La prise est de 2 gélules 2 fois par jour pendant 5 à 10 jours.
- Si la diarrhée persiste au delà de 48h, le pharmacien d’officine doit orienter la patiente vers une consultation médicale pour une prescription de :

- Racécadotril TIORFAN ® : il s'agit d'un anti diarrhéique qui inhibe la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes. La prise est d'une gélule de 100mg d'emblée puis une gélule au début des 3 principaux repas.

Le pharmacien d'officine peut proposer un traitement homéopathique tel que :

- China rubra 9CH : à prendre entre les cures à raison de 5 granules 3 fois par jour.
- Veratrum Album 9CH : en cas de diarrhée abondante accompagné d'une sueur excessive, prendre 5 granules 3 fois par jour.
- Podophyllum 9CH : en cas de diarrhée matinale, prendre 5 granules 3 fois par jour

- **Constipation**

La constipation est caractérisée par une émission de selles moins de 2 fois par semaine. Elle est généralement bénigne mais peut entraîner des complications graves telles que des hémorroïdes ou une occlusion intestinale si elle n'est pas correctement prise en charge. Les molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein et pouvant entraîner une constipation sont essentiellement les alcaloïdes de pervenche (vincristine, vindesine, vinblastine et vinorelbine).

La prise en charge de la constipation est basée sur l'alimentation, l'activité physique et les médicaments laxatifs. Le pharmacien d'officine peut donner quelques conseils hygiéno diététique à fin de prévenir ou limiter la constipation induite par la chimiothérapie :

- S'hydrater régulièrement en buvant de préférence une eau faiblement minéralisée (Hepar ®). Il est conseillé de boire un verre d'eau ou jus de fruit frais le matin à jeun afin de stimuler le transit intestinal.
- Privilégier les aliments riches en fibres (céréales, fruits et légumes) et éviter les repas gras et les aliments favorables à constipation (chocolat, bananes, carotte, riz).
- Pratiquer une activité physique modérée et régulière (30 minutes 3 fois par semaine)

Le pharmacien peut proposer la prise d'un laxatif de préférence osmotique tel que le Macrogol FORLAX ® MOVICOL ®. La prise est de 1 à 2 sachets à dissoudre dans un verre d'eau le matin à jeun. Il peut également proposer plusieurs remèdes homéopathiques tel que :

- Alumina 7CH : en cas de selles volumineuses sanglantes et douloureuses, prendre 3 granules avant les 3 principaux repas.
- Bryonia 5 CH : en cas de selles volumineuses, sèches et dures, prendre 3 granules avant les 3 principaux repas.

- **Dénutrition [I.139]**

Selon l’OMS, La dénutrition se définit par un amaigrissement supérieur à 10 % du poids habituel en 6 mois. Elle se manifeste généralement par une altération de l’état général et par une baisse des défenses immunitaires exposant à un risque d’infections.

Chez les patients atteints d’un cancer, la dénutrition est liée à deux causes principales.

La première cause est liée au cancer lui même car les cellules cancéreuses épuisent les réserves énergétiques de l’organisme, ce qui peut entraîner un amaigrissement. La deuxième cause est liée au traitement du cancer et plus particulièrement à la chimiothérapie dont les effets indésirables digestifs peuvent entraîner une perte d’appétit et donc une baisse des apports alimentaires qui expose à un risque de dénutrition.

Il existe différents moyens pour pallier la dénutrition. Nous distinguons :

- **La nutrition artificielle** : elle est indiquée dans le cas où l’apport des calories par voie orale n’est pas possible ou insuffisant. Elle est mise en place à l’hôpital et peut se poursuivre à domicile. Les nutriments sont administrés soit par voie entérale à travers une sonde dirigée vers le tube digestif, ou par voie parentérale à travers des injections intraveineuses.
- Les compléments nutritifs oraux (**CNO**) : il s’agit de concentrés de protéines et de calories qui permettent de compenser les carences alimentaires. Ils doivent être consommés à distance des repas de préférence à l’état frais, et doivent être conservés après ouverture pour une durée maximale de 24h. Les compléments nutritifs oraux sont disponibles en officine et sont remboursés par l’assurance maladie sur présentation d’une prescription médicale. Nous citons à titre d’exemple **FORTIMEL®**, **RENUTRYL®**, **CLINUTREN®** ou **FRESUBIN®**.

Le pharmacien d’officine intervient dans la prise en charge de la dénutrition en délivrant les conseils hygiéno diététiques nécessaires :

- Avoir une alimentation équilibrée en :
  - Lait et produits laitiers : consommer au moins 2 fois par jour du fromage, du lait ou du yaourt. Les produits laitiers sont riches en vitamines et en minéraux
  - Féculents : consommer à chaque repas des céréales, des pâtes, du riz ou des pommes de terres. Les féculents sont essentiellement riches en fibres.
  - Fruits et légumes : consommer 5 portions par jour. Les fruits et légumes sont riches en fibres et en vitamines.

- Viandes, poissons et œufs : consommer au moins une fois par jour une portion de viande, consommer du poissons au moins une fois par semaine, et consommer 1 à 2 œufs en alternance avec la viande et le poisson.
- Matières grasses : consommer à chaque des repas des huiles de préférence d'origine végétale tel que l'huile d'olive ou de colza. Les huiles végétales sont riches en acides gras instaurés et en vitamines.
- Fractionner les repas en plusieurs prises dans la journée. En effet, la perte d'appétit chez les patientes traitées par chimiothérapie peut entraîner des difficultés à ingérer un repas complet. Le fait de consommer ses plats préférés permet de retrouver l'appétit.
- Pratiquer une activité physique régulière et modérée ( 30 minutes 3 fois par semaine)

### **Toxicité cutanée [I.140] [I.141]**

Les molécules utilisées en chimiothérapie peuvent entraîner des effets indésirables au niveau du cuir chevelu, de la peau et des phanères.

- **Alopécie [I.142]**

L'alopécie est l'un des effets indésirables les plus fréquents et les plus redouté par les patientes car elle peut entraîner des conséquences psychologiques importantes telles qu'une altération de l'image corporelle et l'estime de soi. Les molécules utilisées en chimiothérapie attaquent non seulement les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines à renouvellement rapide tels que les cellules de cuir chevelu. Parmi les molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein, celles qui peuvent entraîner une alopécie sont les anthracyclines, le cyclophosphamide, les taxanes et les alcaloïdes de pervenche.

L'alopécie est souvent temporaire et la plupart du temps réversible. Elle commencent en général 2 à 3 semaines après le début de la chimiothérapie puis les cheveux recommencent à pousser environ 6 semaines après l'arrêt du traitement. Cependant, les cheveux qui repoussent peuvent avoir une couleur ou une texture différente. Les cils et les poils pubiens peuvent également tomber provisoirement.

La chute de cheveux peut être limitée par le port d'un casque réfrigérant. Celui ci est mis en place 15 minutes avant la perfusion sur des cheveux mouillées et doit être gardé au moins 30 minutes après la perfusion. Le casque réfrigérant limite la perte de cheveux car il exerce un effet vasoconstricteur qui empêche l'afflux des cellules cancéreuses au niveau du cuir

chevelu. En revanche, le port du casque réfrigérant est contre indiqué en cas de métastases crâniennes car il diminue l'efficacité de la chimiothérapie. Par ailleurs, le port du casque peut entraîner des maux de têtes et des vertiges notamment si les cheveux sont longs. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'il est recommandé de se couper les cheveux avant le début de la chimiothérapie.

Le pharmacien d'officine peut délivrer aux patientes quelques conseils pratiques afin de limiter ou prévenir l'alopecie :

- Traiter délicatement les cheveux : utiliser un shampoing doux, rincer avec de l'eau tiède, sécher à basse température et utiliser une brosse à cheveux souple. Eviter les colorations permanentes, les brushings et l'utilisation des sèche cheveux.

Le pharmacien d'officine peut également proposer le port d'une perruque. Les perruques sont remboursées par l'assurance maladie à hauteur de 125 euros sur prescription médicale et peuvent être renouvelées tous les 6 mois. Par ailleurs, le pharmacien peut conseiller à la patiente un remède homéopathique efficace tel que Thallium Sulfuricum 9CH à raison de 3 granules /jour à débiter dès que les cheveux commencent à tomber et à poursuivre pendant au moins 2 mois. [31].

Afin de renforcer la repousse des cheveux, le pharmacien d'officine peut proposer aux patientes l'utilisation des shampoings fortifiants riches en vitamines de la gamme Klorane®.

- **Altération des ongles [I.143]**

Parmi les molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein, celles qui abiment le plus les ongles sont les taxanes et particulièrement le docétaxel. En effet, les ongles deviennent cassants, striés, ondulés, pigmentés et finissent parfois par tomber. Afin de renforcer les ongles, le pharmacien d'officine peut conseiller l'application d'un vernis protecteur transparent à base de silicium en 1 à 2 couches par jour durant toute la période de chimiothérapie et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Il peut également conseiller l'application d'un vernis coloré tel que EVONAIL® une fois par jour pendant toute la période de chimiothérapie et jusqu'à 3 mois après l'arrêt des traitement. Les vernis doivent être nettoyés une fois par semaine en utilisant un dissolvant sans acétone et en trempant l'ongle dans de l'eau savonneuse pendant quelques minutes. Afin de protéger les ongles des mains et des pieds, le pharmacien d'officine conseillera le port des gants doubles pour les tâches ménagères ou le jardinage et le port de chaussures larges et confortables. Afin de

limiter le risque d'infections, il est recommandé de faire bains de doigts et de pieds avec de la Bétadine moussante. Par ailleurs, il est conseillé de limer régulièrement les ongles.

- **Syndrome Mains -Pieds [I.144]**

Le syndrome Mains-Pieds est un ensemble d'effets cutanés (rougeurs, douleurs, sècheresse, cloques, crevasses, hyperkératose..) qui se manifeste au niveau de la paume des mains et/ou la plante des pieds. Ces effets apparaissent généralement quelques semaines après le début du traitement. Parmi les molécules utilisées dans la chimiothérapie du cancer du sein, celles qui peuvent entraîner un syndrome Main-pieds sont le docétaxel, le fluoro-uracile, la capécitabine et la doxorubicine. Le pharmacien d'officine peut donner aux patientes traitées par une ou plusieurs de ces molécules quelques conseils pratiques pour prévenir ou limiter la survenue d'un syndrome Main-pieds :

- Avoir une hygiène de toilette adaptée : utiliser un savon doux ou un pain dermatologique sans savon, sécher en tapotant sa frotter puis hydrater la peau avec une crème émolliente aux moins 2 fois /jour (Dexeryl®, Hydrance® Toleriane ®)
- Eviter les sources de chaleur, telles que le soleil et les bains et douches chauds. Appliquer une crème solaire protectrice et rafraichir la peau plusieurs fois par jour en trempant les mains et les pieds dans une eau froide.
- Eviter les activités favorisant les frottements (marche prolongée, jardinage.)
- Porter des vêtements et chaussures amples afin de limiter les frottements.
- Protéger la peau en portant des chaussettes en coton et des chaussures larges et confortables.

### **Toxicité hématologique [I.145]**

Les molécules de chimiothérapie provoquent généralement une toxicité hématologique car elles attaquent non seulement les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines à renouvellement rapide dont les cellules sanguines et notamment les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. La toxicité hématologique se manifeste par une neutropénie, une thrombopénie, une anémie ou une aplasie cellulaire dans le cas où les 3 lignées sanguines sont touchées. Avant le début de chaque cure de chimiothérapie, un bilan sanguin doit être réalisé afin de vérifier les taux des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes.

Si les résultats du bilan montrent une modification des valeurs biologiques, l'oncologue peut prescrire un traitement de support ou interrompre provisoirement la chimiothérapie le temps que les valeurs biologiques reviennent à la normale.

- **Neutropénie**

La neutropénie se définit par une baisse des globules blancs plus précisément des polynucléaires neutrophiles (PNN) impliqués dans les mécanismes de défense de l'organisme. Elle se manifeste par un taux de PNN  $< 2$  G/L et survient généralement entre le 8<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> jour après le début de la cure. Une neutropénie sévère ( $< 500/mm^3$ ) est fréquemment observée avec les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés dans le traitement du cancer du sein tels que le protocole FEC. La baisse des PNN fragilise les mécanismes de défense immunitaires et expose à un risque accru d'infections.

Lorsqu'une patiente sous chimiothérapie se présente à l'officine avec des signes de fièvres (frissons, sueurs, hyperthermie), ou des signes d'infections (toux, gêne respiratoire, état fébrile), le pharmacien d'officine doit penser à une possible neutropénie induite par la chimiothérapie et doit orienter la patiente vers une consultation médicale. Ainsi, le médecin pourra interrompre provisoirement le traitement ou alors prescrire un traitement de support pour lutter contre la neutropénie. Le traitement prescrit est en général des facteurs de croissances hématopoïétiques G-CSF tel que le lenograstime **GRANOCYTE®**, le filgrastime **NEUPOGEN®** ou le pegfilgrastim **NEULASTA®**. Ces facteurs de croissance réduisent la durée de la neutropénie et limitent ainsi le risque infectieux. Ils peuvent entraîner quelques effets indésirables tels que des douleurs osseuses et des réactions au site d'injection. Les facteurs de croissance doivent être conservés au frigo. Il est nécessaire de changer à chaque fois le site d'injection.

Le médecin peut également choisir d'instaurer une antibiothérapie à large spectre associant des céphalosporines 3 G et des aminosides. En cas de neutropénie sévère, les patients deviennent très sensibles aux infections et doivent de ce fait être isolés en chambre stérile. Des examens biologiques seront réalisés afin d'identifier le germe infectieux.

Le rôle du pharmacien d'officine est de délivrer les facteurs de croissance tout en rappelant leurs modalités d'utilisation et de conservation. Il doit par ailleurs informer les patientes qu'il est nécessaire de réaliser un bilan sanguin avant chaque cure, qu'il est nécessaire d'aller consulter en cas de fièvre ou de signe infectieux et qu'il faut éviter le contact avec des personnes atteintes de pathologies infectieuses et cela pendant toute la durée du traitement.

- **Thrombopénie**

La thrombopénie se définit par une baisse des plaquettes à un taux inférieur à 150 G/L. Elle apparaît généralement en 2 à 4 semaines après le début de la chimiothérapie. Les plaquettes sanguines sont impliquées dans les mécanismes de coagulation. Une baisse du taux des plaquettes peut donc entraîner un risque d'hémorragies.

Lorsqu'une patiente sous chimiothérapie se présente à l'officine avec des signes d'hémorragies (hématome, saignements de gencives, épistaxis..) le pharmacien d'officine doit penser à une possible thrombopénie induite par la chimiothérapie et doit orienter la patiente vers une consultation médicale. Le médecin peut décider d'interrompre provisoirement le traitement ou réaliser une transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie sévère (< 20 G/L).

Le rôle du pharmacien d'officine est d'informer la patiente qu'il est nécessaire de réaliser un bilan sanguin avant le début de chaque cure, et qu'il est nécessaire d'aller consulter un médecin en cas de signes hémorragiques.

- **Anémie**

L'anémie se définit par une baisse des globules rouges à un taux inférieur à 110 G/L chez la femme et 120 G/L chez l'homme. Elle apparaît généralement quelques jours après le début de la chimiothérapie. Les globules rouges sont impliqués dans le transport de l'oxygène vers les organes. Une baisse du taux des globules rouges prive les organes de l'oxygène et peut ainsi provoquer des symptômes de fatigue et d'essoufflement.

Devant tout signe clinique d'anémie, le pharmacien d'officine doit orienter la patiente vers une consultation médicale. Ainsi, le médecin décide d'interrompre provisoirement la chimiothérapie ou prescrit un traitement de support pour lutter contre l'anémie. En cas d'anémie sévère (< 90 G/L), une transfusion de culots globulaires s'avère nécessaire. En cas d'anémie modérée (entre 90 et 110 G/L), le traitement de référence est l'érythropoïétine recombinante (EPO) : époétine alpha **EPREX**®, époétine beta **NEOCROMON**®, époétine zêta **RETACRIT**® ou darpoétine alpha **ARANESP**®. Ces facteurs de croissance permettent de corriger l'anémie en stimulant la synthèse des érythrocytes (globules rouges). Ils sont administrés par voie sous cutanée à raison de 1 à 3 injections par semaine. Ils peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une hypertension artérielle et des céphalées.

Le rôle du pharmacien d'officine est d'informer la patiente qu'il est nécessaire de réaliser un bilan sanguin avant le début de chaque cure, et qu'il est nécessaire d'aller consulter un médecin en cas de fatigue importante et d'essoufflement au moindre effort. Par ailleurs, le pharmacien peut donner quelques conseils pratiques pour lutter contre la fatigue :

- Maintenir une activité physique régulière et modérée (30 minutes 3 fois par semaine)
- Avoir une alimentation équilibrée et riche en vitamines et minéraux.
- Se reposer au cours de la journée en faisant des siestes courtes et non prolongées.

Le pharmacien peut également proposer des compléments alimentaires pour booster le corps ou un remède homéopathique tel que Phosphoricum acidum 30 CH. [163]

### **Troubles cardiaques [I.146]**

Parmi les molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein, les plus cardiotoxiques sont les anthracyclines (doxorubicine et epirubicine), le fluoro-uracile, le cyclophosphamide, le paclitaxel et le transtuzumab. Ainsi, il est nécessaire de réaliser un bilan cardiaque avant le début de chaque cure comprenant une ou plusieurs de ces molécules. Le bilan comprend un examen clinique et une évaluation de la fonction cardiaque par une échographie cardiaque et un électrocardiogramme.

Le rôle du pharmacien d'officine est d'informer les patientes traitées par une chimiothérapie cardiotoxique qu'il est nécessaire de réaliser un bilan cardiaque avant chaque cure, et qu'il est nécessaire d'aller consulter un médecin en cas d'essoufflement, de dyspnée ou d'augmentation de la fréquence cardiaque. La toxicité cardiaque peut être potentialisé en cas d'antécédents cardiaques ou d'hypertension artérielle.

Tout protocole de chimiothérapie comprenant une anthracycline doit être associé à un traitement de support à base de dexrazoxane CARDIOXANE®.[I.147]. Il s'agit en effet d'un médicament indiqué dans la prévention des toxicités cardiaques cumulatives aux anthracyclines chez des patientes atteintes de cancer du sein avancé ou métastatique ayant déjà reçu un traitement par anthracyclines. Il est injecté par voie intraveineuse 30 minutes avant l'administration de l'anthracycline.

### **Toxicité neurologique**

Parmi les molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein, celles qui entraînent une toxicité neurologique sont les taxanes et les alcaloïdes de pervenche.

La toxicité neurologique se manifeste notamment par des neuropathies périphériques qui entraînent des sensations d'engourdissements, de fourmillement et de picotements au niveau des mains et des pieds. Le rôle du pharmacien d'officine est d'orienter la patiente vers une consultation médicale en cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces signes cliniques. Par ailleurs, le pharmacien peut proposer quelques remèdes homéopathiques pour lutter contre les signes de neuropathies tel que *Causticum 15 CH* ou *Petroleum 9CH*. [131]

#### **4. Ecoute et soutien psychologique**

Le cancer du sein n'est pas une pathologie facile à aborder. Il ne concerne pas uniquement le patiente mais aussi toute sa famille et ses proches. Il suscite le plus souvent la tristesse, l'angoisse et surtout la peur d'un avenir non assuré. Le cancer du sein est abordé différemment en fonction du vécu, de la tranche d'âge et du caractère de la personne. Pour la patiente malade, il est encore moins évident de parler de son cancer. La patiente passe par différentes étapes depuis l'annonce du diagnostic jusqu'à l'acceptation du cancer. Certaines patientes se sentent déprimées et vaincues et il sera difficile au pharmacien d'officine de discuter avec elles d'autant plus qu'elles éviteront de venir à l'officine chercher leur traitement et préféreront qu'un proche le fasse à leur place. D'autres patientes ressentent le besoin d'être écoutées et soutenues et c'est là qu'intervient le pharmacien d'officine. En effet, le pharmacien doit se rendre à l'écoute de ses patientes, doit les rassurer, les soutenir et les encourager à poursuivre leur traitement malgré les difficultés qu'elles peuvent rencontrer. Il doit tout mettre en œuvre afin d'améliorer la qualité de vie des patientes et les aider à mieux supporter leur traitement. Il peut orienter les patientes, si elles souhaitent, vers des associations qui accompagnent, aident et soutiennent les femmes atteintes de cancer du sein telles que « la ligue contre le cancer », l'association « vivre comme avant », l'association « étincelle » ou encore l'association « Europa donna forum France ». Il convient également de préciser qu'il est déconseillé de chercher des informations sur internet et notamment sur les forums où ce sont la plupart du temps des femmes « désespérées » qui postent leur vécu. Certains sites internet sont fiables et peuvent être consultés tels que le site de l'institut national de cancer, le site Ameli, ou le site de la haute autorité de santé

## 5. Exemple d'accompagnement en officine d'une patiente atteinte de cancer du sein

- Profil physiopathologique

Mme X, âgée de 70 ans, célibataire, diététicienne retraitée et habite à Marseille.

La patiente a toujours été en bonne santé, jusqu'au jour où elle a découvert son cancer du sein. Un entretien avec la patiente m'a permis d'en savoir plus sur son profil physiopathologique et sur l'histoire thérapeutique de son cancer :

<b>Facteurs de risques</b>	
<b>Age</b>	70 ans.
<b>Tabac</b>	Non.
<b>Alcool</b>	Non.
<b>Antécédents familiaux</b>	Oui. sa tante a eu un cancer du sein à l'âge de 42 ans
<b>Antécédents personnels</b>	Non.
<b>Règles précoces &lt; 12 ans</b>	Non.
<b>Ménopause tardive &gt; 55 ans</b>	Non. La patiente a eu sa ménopause à l'âge de 51 ans.
<b>Surpoids/ obésité</b>	Non. La patiente fait régulièrement de la marche
<b>Absence de grossesse</b>	Oui. La patiente n'a jamais eu de grossesse.
<b>Absence d'allaitement</b>	Oui. La patiente n'a jamais allaité.
<b>Traitement hormonal</b>	Non.

- Histoire thérapeutique

Le cancer du sein a été découvert en 2009 à l'âge de 60 ans.

La patiente faisait partie de la tranche d'âge invitée pour le dépistage organisé du cancer du sein (50 à 74 ans). Au moins d'octobre 2009, la patiente a reçu un courrier de l'assurance maladie l'invitant à réaliser un examen clinique et une mammographie de dépistage. Elle est donc partie consulter son médecin traitant. Lors de la consultation, le médecin a interrogé la patiente sur ses symptômes. La patiente a signalé des douleurs au niveau du thorax qui ont incité le médecin à prescrire une échographie des poumons. Le médecin a découvert à la palpation une masse sous cutanée au niveau du sein droit. La mammographie réalisée dans le cadre du dépistage organisé a permis de détecter des microcalcifications au niveau du sein droit. L'échographie des poumons a révélé un nodule au niveau du poumon droit. La patiente a ensuite réalisé des biopsies à partir du sein droit et des poumons. L'analyse anatomopathologique des biopsies a permis de confirmer le diagnostic : il s'agissait d'un cancer du sein métastatique de stade IV avec atteinte pulmonaire. La stratégie thérapeutique a été mise en place lors la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et la patiente a ensuite reçu son programme personnalisé de soin. En janvier 2010, la patiente a subi une mastectomie du sein droit. Un mois plus tard, elle a commencé une radiothérapie organisée en 5 séances par semaine pendant 5 semaines. En mars 2010, la patiente a commencé une chimiothérapie organisée en 6 cures espacées de 21 jours et cela jusqu'en août 2010. Entre temps, une échographie pulmonaire effectuée en juin 2010 a permis de constater que le nodule était toujours présent malgré la réalisation de 3 cures de chimiothérapie. Une intervention chirurgicale était donc nécessaire afin de retirer le nodule. Une chirurgie du lobe supérieur du poumon droit a été ensuite réalisée. Quelques jours plus tard, la patiente a repris les 3 cures restantes de la chimiothérapie. En septembre 2010, une hormonothérapie a été programmée. La patiente été traitée par ARIMIDEX ® pendant 2 ans suivi par Fareston pendant 3 ans. Elle a fini son traitement en septembre 2015.

Lors du suivi post thérapeutique et afin de prévenir le risque de récives, la patiente rendait visite à l'oncologue tous les 6 mois. Elle réalisait chaque année une mammographie.

Depuis 2016, les examens de suivi n'ont révélé aucune anomalie. La patiente est désormais en réémission complète.

## 1. Accompagnement de la patiente

Le rôle du pharmacien d'officine est d'accompagner la patiente dans son parcours de soins. IL doit veiller à la bonne observance thérapeutique et doit délivrer le conseil pharmaceutique et les soins de support nécessaires à la prise en charge des effets indésirables des traitements anticancéreux.

### ➤ **Accompagner la chirurgie**

<b>Effets indésirables rencontrés</b>	<b>Conseil du pharmacien d'officine</b>
<b>Douleurs</b> (au niveau du thorax)	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Rassurer la patiente</li><li>➤ Conseiller des antalgiques (paracétamol) en cas de faibles douleurs.</li><li>➤ Orienter vers un médecin en cas de douleurs modérées à intenses.</li></ul>
<b>Cicatrices</b> (au niveau de la zone opérée)	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Appliquer une crème réparatrice (Cicoplast®...) ou de l'huile cicatrisante (huile amande douce) matin et soir sur les cicatrices.</li><li>➤ En cas de signes d'infections (prurit, démangeaisons..), désinfecter la plaie et consulter un médecin pour une prescription d'antibiotiques.</li></ul>
<b>Perte du sein droit</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Proposer une prothèse mammaire externe (remboursée sur la base de 69,75 euros pour une seule délivrance par an) Amonea® Anita®, Thuasne®</li><li>• Délivrer une prothèse adaptée à la taille de soutien gorge</li><li>• Entretien : lavage à l'eau tiède et sèche</li><li>• Conservation : dans la boîte d'origine</li><li>➤ Informer sur les techniques de reconstruction mammaires (chirurgie oncoplastique).</li></ul>

➤ **Accompagner la radiothérapie**

Effets indésirables rencontrés	Conseil du pharmacien d'officine
<p><b>Erythème cutané : rougeurs, irritations et brûlures</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Avoir une hygiène de toilette adaptée :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• utiliser un savon doux, éviter les produits irritants (parfum, déodorant, alcool)</li> <li>• Se sécher la peau en tapotant sans frotter</li> <li>• Hydrater la peau : appliquer une crème hydratante (Hydrance, Dexeryl) entre les séances de radiothérapie. Ne pas appliquer de crème dans les 4h qui précèdent la séance.</li> </ul> </li> <li>➤ Appliquer une crème apaisante (Biafine®, Bepanthen®) matin et soir des la 1ère séance)</li> <li>➤ Eviter le soleil, les bains ou les douches chauds.</li> <li>➤ Préférer les vêtements en coton, plutôt que les matières synthétiques irritantes pour la peau</li> <li>➤ Homéopathie : Apis Mellifica 15 CH : 5 granules avant et après chaque séance de radiothérapie.</li> </ul>

➤ **Accompagner la chimiothérapie**

La chimiothérapie été organisée selon le protocole **FEC** (Fluoro-uracile, Epirubicine) : Elle s'est déroulée en 6 cures espacées de 21 jours. Lors de chaque cure, la patiente reçoit :

- Fluoro-uracile à une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 30 minutes
- Epirubicine à une dose 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 15 minutes.
- Cyclophosphamide à une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 30 minutes

Le protocole FEC peut entraîner des nausées et vomissements, d'où l'administration d'un traitement de support anti émétique parallèlement au traitement anticancéreux :

- Aprépitant (J1, J2, J3) + Setron (ZOPHREN® J1) + Corticoïde (SOLUPRED® à J1)
- Le protocole comprend une anthracycline (Epirubicine), ce qui peut être à l'origine d'une toxicité cardiaque. Un traitement de support cardio protecteur (Cardioxane®) a donc été administré avant le début de chaque cure.

Effets indésirables	Conseil du pharmacien d'officine
<p><b>Ulcérations buccales : mucites</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Faire des bains de bouches sans alcool (Paroex ®), ou à base de bicarbonate de sodium. Utiliser une brosse à dent souple.</li> <li>➤ Sucrer des glaçons et utiliser un spray buccal (Artisial ®) afin de maintenir la salive et limiter la douleur.</li> <li>➤ S'hydrater avec de l'eau thermale, boissons fraîches.</li> <li>➤ Eviter les aliments irritants et acides (jus de citron, orange,) les fruits secs (noix, amandes), le chocolat, alcool, tabac</li> <li>➤ Privilégier les aliments froids, mixés (compotes, purée)</li> <li>➤ Si les symptômes persistent, orienter vers un médecin pour une prescription d'antifongiques (fluconazole ®).</li> <li>➤ Homéopathie : mercuris solublis 7CH, borax 7CH, kalium brichomicum 9CH : 5 granules 3 fois par jour.</li> </ul>
<p><b>Alopécie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ En prévention, traiter délicatement les cheveux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser un shampoing doux, rincer avec de l'eau tiède, sécher à basse température et utiliser une brosse souple. Eviter l'utilisation des sèche cheveux, les colorations permanentes et les brushings. Ne pas se brosser les cheveux le jour de la cure.</li> </ul> </li> <li>➤ Pour la chute de cheveux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Port d'une prothèse capillaire (perruque) : forfait de 125 euros/an.</li> <li>• Utiliser un shampoing fortifiant (Klorane®), Nutricap ®</li> <li>• Homéopathie : Thallium sulfuricum 9CH : 5 granules 3 fois/jour.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Fragilisation des ongles</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Renforcer les ongles <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vernis transparent à base de silicium.</li> <li>• Vernis colorée (Evonail de la Roche Posey ®)</li> </ul> </li> <li>➤ Protéger les ongles <ul style="list-style-type: none"> <li>• Port de gants pour les taches ménagères, jardinage.</li> <li>• Port de chaussures larges et confortables.</li> <li>• Bains d'ongles avec de la Bétadine moussante.</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Toxicité cutanée :</b> <b>rash, irritations,</b> <b>syndrome main-</b> <b>pieds.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Recommandations générales :</li> <li>• Hygiène de toilette adaptée : utiliser un savon doux ou un pain dermatologique sans savon, sécher en tapotant sa frotter puis hydrater la peau avec une crème émolliente aux moins 2 fois /jour (Dexeryl®, Hydrance® Toleriane ®)</li> <li>• Eviter les sources de chaleur, tel que les bains et douches chauds et le soleil. Appliquer une crème solaire protectrice et rafraichir la peau plusieurs fois par jour en trempant les mains et les pieds dans une eau froide.</li> <li>• Eviter sources de frottements : la marche prolongée, jardinage, vêtements serrées, bandages, chaussettes en matière synthétique.</li> </ul>
<p><b>Nausées</b> <b>Vomissements</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Conseils hygiéno diététiques</li> <li>• Fractionner les repas, et éviter de manger dans les 2h suivant la cure.</li> <li>• Ne pas s'allonger immédiatement apres les repas</li> <li>• Préférer les repas légers, Eviter les repas chauds, gras, épicés.</li> <li>• Boire régulièrement entre les repas, de préférence en petites gorgées en privilégiant les boissons fraîches (soda, cola degazéfié).</li> <li>• Eviter le café, le thé, le tabac et l'alcool</li> <li>• Pendant la nuit, dormir la tête légèrement surélevée.</li> <li>➤ traitement symptomatique :</li> <li>• Homéopathie : COCCULINE ® (Cocculus 4CH + Nux vomica 4CH + Tabacum 4CH) : 2 comprimés avant et après la cure.</li> </ul>
<p><b>Neutropénie</b> <b>(Infections)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Reconnaître les signes d'infections (fièvre, frissons, sueurs, toux).</li> <li>➤ Orienter vers une consultation médicale :</li> <li>• Antibiotiques : céphalosporines 3G et aminosides.</li> <li>• Facteurs de croissances hématopoiétiques : (Neulasta ®...)</li> <li>➤ Bilan sanguin (NFS) avant le début de chaque cure</li> <li>➤ Eviter le contact avec des malades durant le traitement.</li> </ul>

<p><b>Anémie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Reconnaître les signes d'anémie (essoufflement, fatigue)</li> <li>➤ Orienter vers une consultation médicale :</li> <li>• Facteurs de croissance hémotopœtiques : érythropoïétine (EPREX®.)</li> <li>• Transfusion sanguine.</li> <li>➤ Conseils pratiques pour lutter contre l'asthénie :</li> <li>• Activité physique régulière et modère (30 minutes 3 fois par semaine)</li> <li>• Alimentation équilibrée et riche en vitamines et minéraux.</li> <li>• Repos : siestes courtes et non prolongées</li> <li>• Homéopathie : phosphoricum acidum : 2 granules 3 fois/jour</li> <li>➤ Bilan sanguin (NFS) avant le début de chaque cure</li> </ul>
<p><b>Toxicité cardiaque</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bilan cardiaque (examen clinique ECG, échographie du cœur) avant le début de chaque cure</li> <li>➤ Signaler tout symptôme cardiaque à votre médecin/pharmacien : augmentation de la fréquence cardiaque, essoufflement, dyspnée.</li> </ul>

➤ **Accompagner l'hormonothérapie**

Entre 2010 et 2015, la patiente été traitée par :

- Un anti aromatase ( anastrozole **ARIMIDEX®** mg) 1 fois par jour pendant 2 ans
- Un anti-estrogènes (toremifène **FARESTON®** 60 mg) 1 fois par jour pendant 3 ans.

L'Arimidex® et le Fareston ® sont dispensés en officine de ville. Le pharmacien d'officine doit réaliser l'acte de dispensation dans sa globalité en délivrant les médicaments et en donnant les conseils relatifs au modalités de prises, aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses. Il peut également délivrer aux patientes des fiches sur le bon usage des anticancéreux par voie orale. Ces fiches peuvent être consultées sur le site de l'OMEDIT de haute normandie.[ I.148] [I.149]

• ARIMIDEX® Anastrozole [19]

Fiche ARIMIDEX® Patients

version de janvier 2016

### CONSEILS AUX PATIENTS

---



L'ARIMIDEX® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Il se prend à n'importe quel moment de la journée avec un grand verre d'eau.



En cas de nutrition par sonde ou pour les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés d'ARIMIDEX® peuvent être broyés.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



Ne pas laisser à portée des enfants.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Si vous avez oublié de prendre vos comprimés d'Arimidex®, ne prenez pas la dose oubliée et ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- prise de poids rapide et inattendue,
- saignement vaginal important.

Figure 28- Conseil de bon usage de l'ARIMIDEX® [I.148]

- FARESTON® Toremifène

fiche FARESTON® patients

version de janvier 2016

### CONSEILS AUX PATIENTS

---



Le FARESTON® est administré par voie orale, en une seule prise. La prise peut se faire au cours ou en dehors des repas. Utilisez un grand verre d'eau pour avaler un comprimé.



Ne pas prendre de FARESTON® en cas de grossesse ou d'allaitement. FARESTON® est réservé à la femme ménopausée.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



Ne pas laisser à portée des enfants.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rapportez les à votre pharmacien.



Signalez à votre médecin, tout antécédent de trouble du rythme cardiaque, et/ou de maladie thromboembolique.



Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de Fareston®, ne prenez pas la dose oubliée et ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Figure 29 : Conseil de bon usage du FARESTON®. [I.149]

Le pharmacien d'officine doit délivrer le conseil pharmaceutique et les soins de supports nécessaires à la prise en charge des effets indésirables de l'Arimidex ® et du Fareston ® :

<b>Effets indésirables</b>	<b>Conseil du pharmacien d'officine</b>
<b>Bouffes de chaleur, sueurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ recommandations générales</li> <li>• S'hydrater suffisamment (2L d'eau /jour)</li> <li>• Eviter les sources de chaleur (soleil, bains chauds)</li> <li>• Porter des vêtements légers</li> <li>➤ Traitement symptomatique</li> <li>• Homéopathie : ACTHEANE ® : 2 fois /jour</li> <li>• ABUFENE ® : beta alanine : cure de 10 jours.</li> </ul>
<b>Ostéoporose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéodensitmetrie régulière</li> <li>• Alimentation riche en calcium et en vitamine D</li> <li>• Activité physique régulière et modérée (marche)</li> </ul>
<b>Douleurs musculaires, articulaires (poignet)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Traitement symptomatique</li> <li>• Antalgiques pallier I : paracétamol, AINS</li> <li>• Homéopathie : Rhus Toxicodendron, Radium bromatum : 5 granules de chaque 3 fois /jour.</li> <li>➤ Orienter vers une consultation médicale :</li> <li>• Antalgiques de pallier II, III (tramadol, codéine, morphine) en fonction de l'intensité de la douleur.</li> </ul>
<b>Prise de poids</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Conseils hygiéno diététiques</li> <li>• Pratiquer une activité physique modérée et régulière (30 minutes de marche 3 fois par semaine)</li> <li>• Surveiller le poids en se pesant régulièrement (au moins 1 fois par mois).</li> <li>• Alimentation saine et riche en fibres en privilégiant les fruits et légumes et en évitant les plats gras et les sucreries.</li> </ul>

### III. Enquête de terrain sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein

- **Objectif :**

- Comprendre la manière dont les pharmaciens d'officine définissent leur rôle dans la prise en charge du cancer du sein.
- Identifier les difficultés qui impactent le suivi des patients cancéreux en officine.
- Proposer des solutions pour améliorer la prise en charge en officine des patientes atteintes d'un cancer du sein.

- **Méthodes**

- Visites des officines et entretien avec les pharmaciens (titulaires et assistants)
- Echantillon : 19 officines
- Lieu : région des Bouches du Rhône (Marseille) et des Alpes maritimes (Nice).
- Période : Décembre 2018-Janvier 2019
- Durée de l'entretien : 10-15 minutes

<b>Variable</b>	<b>Catégorie (n = 18)</b>	<b>Nombre (%)</b>
<b>Genre</b>	- Homme	8 (45)
	- Femme	10 (55)
<b>Zone d'implantation de l'officine</b>	- Officine de quartier	9 (50)
	- Officine de centre ville	9 (50)
<b>Statut</b>	- Pharmaciens titulaires	12 (67)
	- Pharmaciens assistants	6 (33)

**Tableau 1- Caractéristiques des participants**

- Résultats

Questions	Réponses	% des pharmaciens
<b>Principales demandes en officine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables des traitements</li> </ul>	95 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explications sur les traitements</li> </ul>	62 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médecine complémentaire (nutrition, phytothérapie, aromathérapie, homéopathie)</li> </ul>	43 %
<b>Rôle du pharmacien dans la prise en charge du cancer du sein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention (dépistage, facteurs de risques)</li> </ul>	44 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Education thérapeutique (physiopathologie, diagnostic, traitements, effets indésirables)</li> </ul>	16 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Accompagnement thérapeutique (observance, conseils, prise en charge des effets secondaires)</li> </ul>	98 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecoute, soutien psychologique et social</li> </ul>	95 %
<b>Difficultés</b> impactant le suivi des patientes en officine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manque de formation (cancer, traitements)</li> </ul>	53 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manque de coordination avec l'hôpital</li> </ul>	98 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manque de temps</li> </ul>	80 %
<b>Pistes d'actions</b> pour améliorer la prise en charge des patientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Développement professionnel continu</li> </ul>	65 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossier médical partagé</li> </ul>	45 %
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entretiens pharmaceutiques</li> </ul>	35 %

- **Discussion et conclusion**

Les pharmaciens d'officines interrogés ne s'impliquent pas de la même manière dans la prise en charge du cancer du sein. Ils estiment avoir un rôle plutôt dans l'accompagnement l'écoute et le soutien psychologique des patientes que dans l'éducation thérapeutique et la prévention du cancer du sein qu'ils considèrent être parmi les rôles du médecin et non du pharmacien.

Tous les pharmaciens d'officine interrogés éprouvent des difficultés dans le suivi des patients atteints de cancer.

La majorité des pharmaciens reconnaît un manque de connaissances sur le cancer du sein et les traitements anticancéreux. Cela ne met pas en cause l'enseignement suivi à la faculté de pharmacie mais plutôt un manque de pratique et de mise en application des connaissances acquises. En effet, la plupart des anti-cancéreux est disponibles à l'hôpital mis à part certaines chimiothérapies et hormonothérapies dispensées en ville. De ce fait, les pharmaciens ne sont pas très fréquemment confrontés à la dispensation d'anticancéreux en officine, ce qui rend leur mission d'accompagnement des patientes peu pratiquée notamment en ce qui concerne les conseils d'observance et de gestion des effets secondaires des traitements anticancéreux.

La plupart des pharmaciens d'officine estime un manque de coopération avec les professionnels de santé de l'hôpital. Ils éprouvent des difficultés à contacter le prescripteur en cas d'erreur de prescription et n'ont souvent pas accès à toutes les informations relatives au profil et aux traitements des patientes. Ces informations sont généralement retrouvées dans le dossier médical de la patiente. Par exemple, les protocoles de chimiothérapie sont uniquement disponibles à l'hôpital et les pharmaciens ne peuvent pas les consulter directement en officine.

D'autres pharmaciens considèrent qu'ils n'ont pas le temps pour suivre intégralement les patients atteints de cancer. En effet, les pharmaciens devraient consacrer un temps suffisant pour bien expliquer les traitements, délivrer les conseils relatifs aux effets secondaires et aux modalités de prise, et cela ne peut pas être pratiqué directement au comptoir. La plupart des pharmaciens se limitent à la dispensation des médicaments et ne vont pas plus loin dans le suivi des patientes car ils estiment que cela fait partie des missions du médecin et non du pharmacien.

Afin d'améliorer la prise en charge du cancer du sein en officine, les pharmaciens proposent de :

- Renforcer la relation ville hôpital en améliorant le partage d'informations et la collaboration entre les pharmaciens d'officine et les professionnels de santé hospitaliers. Ceci est désormais possible depuis la création du dossier médical partagé en 2015 [I.150]. Il s'agit d'un carnet de santé numérique qui conserve et sécurise les informations de santé des patients : historique de soins des 24 derniers mois, résultats d'examens biologiques et radiologiques, antécédents médicaux et comptes rendus d'hospitalisation. Ces informations sont accessibles en ligne et peuvent être consultées à tout moment avec l'accord du patient par tout professionnel de santé qui est amené à le prendre en charge. En simplifiant la transmission d'informations entre les professionnels de santé, le dossier médical partagé permet une meilleure prise en charge des patients. Dans le cadre de la prise en charge en officine d'une patiente atteinte d'un cancer du sein, le pharmacien peut consulter directement le dossier médical partagé afin d'accéder par exemple aux protocoles de chimiothérapie instaurés à l'hôpital ou encore aux antécédents médicaux de la patiente sans avoir recours à contacter la structure hospitalière.  
En plus d'exploiter le dossier médical partagé, les pharmaciens d'officine proposent également l'envoi numérisé des ordonnances dispensables en officine avant le retour de la patiente à son domicile. Ceci laissera le temps aux pharmaciens d'officine de bien analyser les prescriptions, consulter le dossier médical partagé et adapter, en fonction des informations dont ils disposent, le conseil pharmaceutique nécessaire. Dès la sortie de la patiente de l'hôpital, le pharmacien d'officine aura déjà pris connaissance de son état de santé et de ses traitements et sera donc prêt à accompagner efficacement la patiente.
- Enrichir la formation dans le thème du cancer du sein et des traitements anticancéreux afin d'être en mesure de prendre en charge efficacement les patientes notamment dans la gestion des effets secondaires des anticancéreux. Les pharmaciens peuvent désormais actualiser les connaissances acquises à la faculté en participant au développement professionnel continu (DPC). Il s'agit d'un dispositif de formation initié par la loi HPST en 2009 et effectif à partir de janvier 2013. Il permet aux professionnels de santé d'évaluer et améliorer leurs connaissances et leurs compétences

dans la prise en charge des pathologies . Les pharmaciens d'officine ont l'obligation réglementaire d'effectuer tout les 3 ans le développement professionnel continu et celui ci peut se faire directement en ligne. [I.151]. Dans le cadre d'un DPC mené sur le cancer du sein , les pharmaciens d'officine ont l'occasion d'actualiser leurs connaissances concernant la physiopathologie du cancer, les facteurs de risques , les moyens de diagnostic, le dépistage et les différents traitements disponibles avec leur mécanismes d'action et leur éventuels effets indésirables.

- Mettre en place des entretiens pharmaceutiques en oncologie : la plupart des pharmaciens affirment qu'il n'ont pas le temps nécessaire pour remplir au comptoir leur mission d'accompagnement et d'éducation thérapeutique. Ces missions peuvent néanmoins être pratiquées dans le cadre d'un entretien pharmaceutique. Il s'agit d'un entretien proposé par le pharmacien au patient sous forme d'un rendez vous confidentiel dans un espace dédié en officine dont le principal objectif est d'accompagner le patient dans son traitement.[I.152]. Lors d'un entretien pharmaceutique établi chez une patiente atteinte d'un cancer du sein, le pharmacien doit avant tout écouter la patiente, la soutenir et l'encourager. Il l'accompagne ensuite dans son parcours de soins, favorise son observance thérapeutique, lui explique l'intérêt des traitements et l'importance du suivi post thérapeutique et lui délivre les conseils nécessaires pour soulager les effets secondaires de la radiothérapie, la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie. Les entretiens pharmaceutiques sont rémunérés sur la base de 40 euros par an et par patient pour un premier entretien puis 30 euros pour les prochains entretiens.

## CONCLUSION

Cette thèse a pour objectif d'apporter au pharmacien d'officine les connaissances nécessaires pour assurer une prise en charge optimale du cancer du sein. Malgré le fait que le cancer du sein soit une pathologie essentiellement traitée en milieu hospitalier, le pharmacien d'officine joue un rôle fondamental dans sa prise en charge. En effet, il joue un rôle de prévention en sensibilisant les femmes au dépistage et en les aidant à lutter contre les facteurs de risques. Il joue également un rôle dans l'éducation thérapeutique des patientes. Au delà de la dispensation des médicaments, le pharmacien d'officine doit être à l'écoute des patientes, doit les soutenir et les accompagner dans leur traitement en délivrant les conseils relatifs aux modalités de prise des chimiothérapie et/ou hormonothérapie par voie orale, et en les aidant à gérer et soulager les effets indésirables des traitements.

Afin de garantir une prise en charge optimale, il est indispensable de renforcer la relation ville hôpital à travers une meilleure exploitation du dossier médical partagé et une meilleure communication entre les pharmaciens d'officines et les professionnels de santé hospitaliers. Afin de conserver sa place essentielle dans la prise en charge du cancer du sein, le pharmacien d'officine doit actualiser régulièrement ses connaissances. En effet, connaître la physiopathologie du cancer, ses moyens de diagnostic et de traitement permet au pharmacien d'officine de remplir pleinement son rôle auprès des patients.

Dans l'avenir, nous espérons voir des pharmaciens d'officine de plus en plus investis dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Classification histologique des tumeurs malignes du sein (OMS)

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

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

## Annexe 2 : Classification en grade SBR des tumeurs malignes

### Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3 ou 4 ou 5
Grade II	6 ou 7
Grade III	8 ou 9

## Annexe 3 : Stadification du cancer du sein

### Stadification des cancers du sein

Stade	Descriptif
0	Carcinomes du sein <i>in situ</i> (N0M0) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• cancer canalaire <i>in situ</i> (CCIS) ;</li> <li>• cancer lobulaire <i>in situ</i> (CLIS).</li> </ul>
	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
I	Carcinome infiltrant dont le diamètre est ≤ 2 cm (T1, N0, M0)
II	Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est > 2 cm, sans envahissement ganglionnaire (T2 ou T3, N0, M0)
	Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm avec 1 à 3 ganglions envahis (T0 à T2, pN1, M0)
IIIA	Cancer du sein infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm (T0, T1, T2) avec soit : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 à 9 ganglions envahis ou avec présence de métastases de la chaîne ganglionnaire mammaire interne apparente (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2a) ;</li> <li>• sans ganglion axillaire envahi, mais avec présence de métastases dans la chaîne ganglionnaire mammaire interne (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2b).</li> </ul>
	Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis ± ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne
Stade IIIB	Cancer du sein infiltrant quelle que soit sa taille (T4) avec envahissement de la paroi thoracique, ou de la peau, ou des deux
	Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis ± ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne
Stade IIIC	Cancer du sein infiltrant, quelle que soit sa taille (T1, T2, T3, ou T4), avec atteinte ganglionnaire (N3) définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• plus de 10 ganglions axillaires envahis et atteinte des ganglions sous-claviculaires et/ou sus-claviculaires ;</li> <li>• atteinte conjointe des ganglions axillaires et mammaires internes.</li> </ul>
Stade IV	Cancer du sein métastatique, quelle que soit sa taille (T) et l'atteinte ganglionnaire (N), avec métastases à distance (os, poumons, ganglions lymphatiques éloignés du sein)

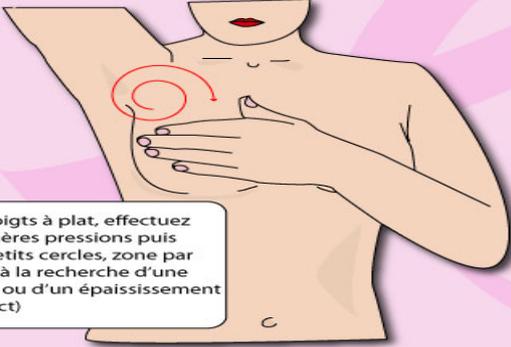
## Annexe 4 : Autopalpation des seins

### L'autopalpation en pratique



**1ère étape: devant le miroir**  
Les bras levés, à la recherche d'une modification de la forme des seins, de renflements, de rétractions de la peau ou d'altérations du mamelon.

**2nde étape**



Les doigts à plat, effectuez de légères pressions puis des petits cercles, zone par zone (à la recherche d'une boule ou d'un épaissement suspect)

**N'oubliez pas**



Portez une attention particulière sur la zone située entre le sein et l'aisselle (zone 3)  
+ assurez-vous de l'absence d'écoulement au niveau du mamelon

**BONNE IDÉE**



**Sous la douche.** L'eau savonneuse facilite l'examen du sein, les mains glissant plus facilement sur la peau.

**BON À SAVOIR**



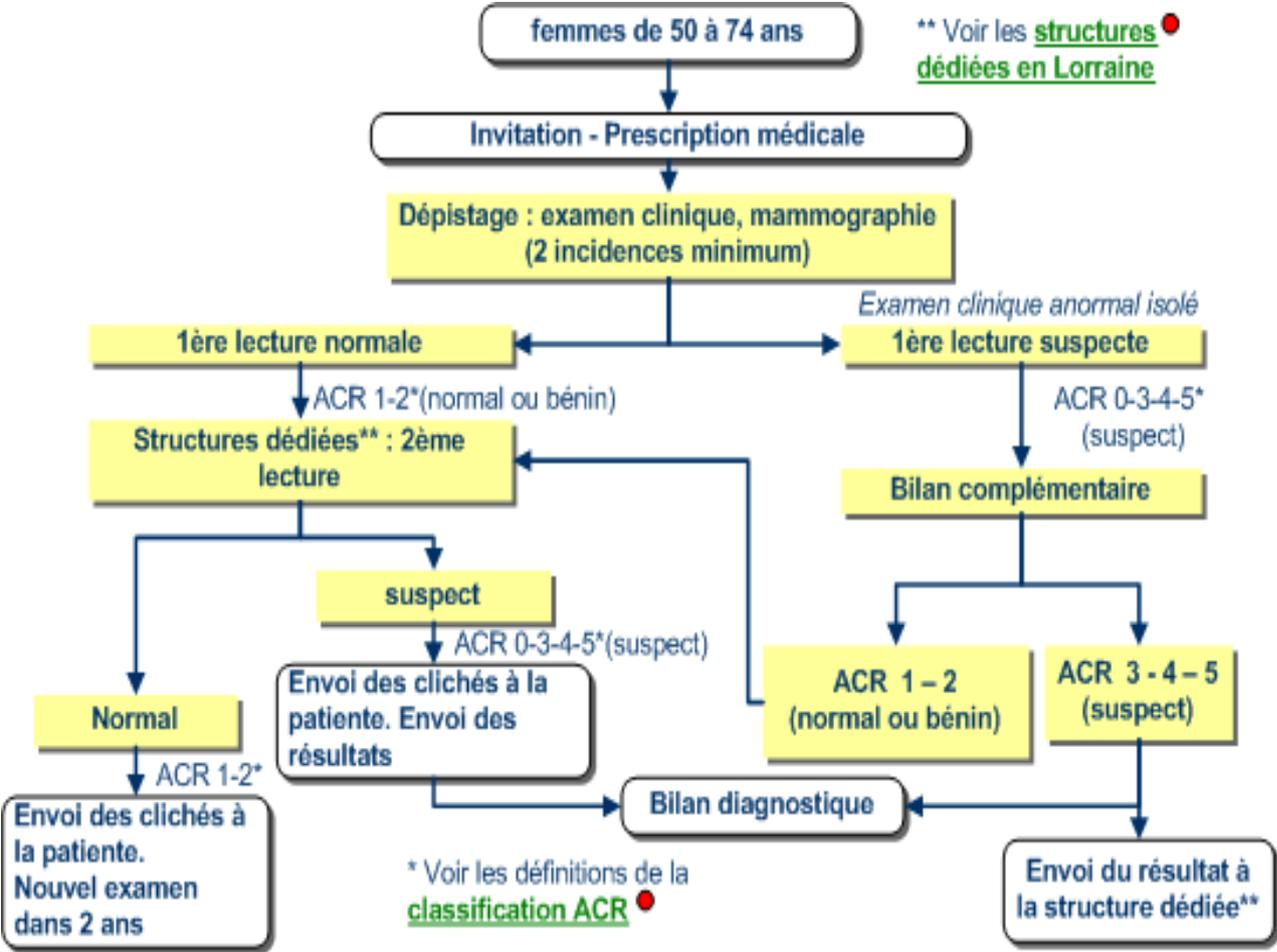
La position allongée permet une meilleure répartition du tissu mammaire.

©Destinationsante.com

Annexe 5 : Classification Bi Rads de l'ACR ( American collège of Radiology)

Classification Bi-Rads	
<b>ACR 0</b>	Investigations complémentaires nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc...
<b>ACR 1</b>	Mammographie normale
<b>ACR 2</b>	Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire
<b>ACR 3</b>	Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée . VPP de cancer (<5%)
<b>ACR 4</b>	Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique . VPP de cancer (5-50 %)
<b>ACR 5</b>	Anomalie évocatrice de cancer. VPP de cancer (>95%)
<b>ACR 6</b>	Cancer prouvé par biopsie
	<i>source : classification Bi-Rads de l'American College of Radiology, adaptée par l'ANAES (2002)</i>

**Annexe 6 : dépistage organisé du cancer du sein (référentiel Oncolor)**



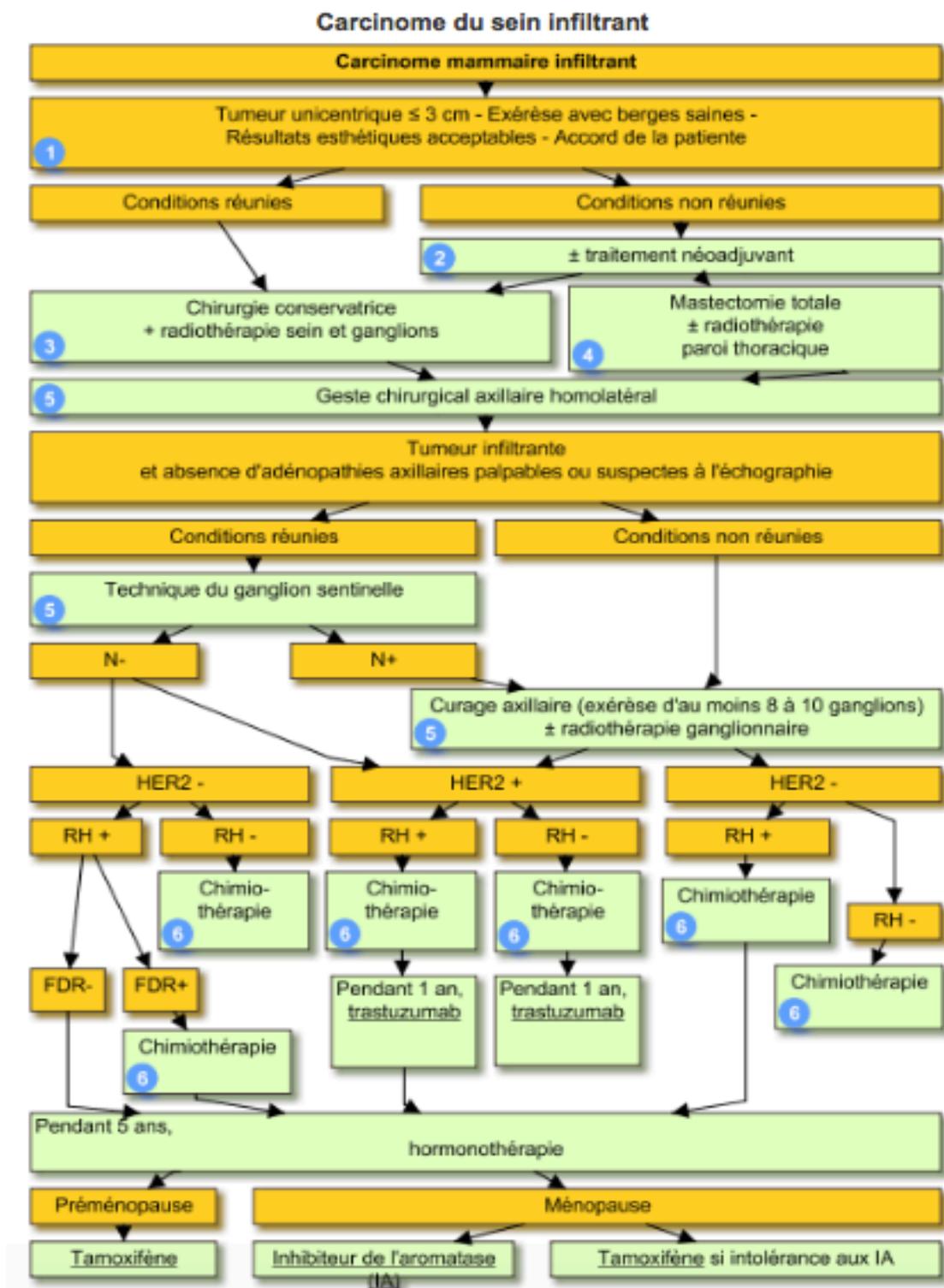
## Annexe 7 : diagnostic du cancer du sein (Haute autorité de santé)

<b>CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DU CANCER DU SEIN</b>	
Dépistage d'un cancer asymptomatique (90 % des cas)	
Éléments cliniques évocateurs (10 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tumeur mammaire</li> <li>■ Peau : rétraction ou inflammation</li> <li>■ Mamelon : écoulement spontané, maladie de Paget</li> <li>■ Adénopathie axillaire</li> </ul>
Métastases	■ Osseuses, hépatiques, pulmonaires, cérébrales...
<b>INTERROGATOIRE DEVANT UNE SUSPICION DE CANCER DU SEIN</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Appréciation du potentiel évolutif de la tumeur (évolution rapide, signes inflammatoires locaux)</li> <li>■ Prise de traitement hormonal (y compris stérilet hormonal)</li> <li>■ Statut ménopausique</li> <li>■ Antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier sein et ovaire)</li> </ul>	
<b>EXAMEN CLINIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE CANCER DU SEIN</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Caractéristiques de la tumeur : palpable ou non, topographie, taille par rapport au volume du sein (qualifié en 80B par exemple.)</li> <li>■ Mobilité et examen du revêtement cutané, de l'aréole et du mamelon</li> <li>■ Aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires</li> <li>■ Recherche de signes d'appel de localisation métastatique</li> </ul>	
<b>BILAN INITIAL DEVANT UNE SUSPICION DE CANCER DU SEIN</b>	
Mammographie bilatérale (CR en classification BI-RADS de l'ACR)	■ Systématique
Échographie mammaire bilatérale	■ En cas de mammographie non informative ou d'image douteuse ou de seins denses
Biopsie percutanée mammaire (microbiopsie pour des masses ou opacités suspectes, macrobiopsie pour des foyers de microcalcifications)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Systématique en cas d'images ACR 4 ou ACR 5 pour confirmer le diagnostic et préciser notamment le statut des récepteurs hormonaux (oestrogènes, progestérone) et le statut HER2</li> <li>■ Discuté en cas d'images ACR 3</li> </ul>
Exploration échographique axillaire	■ Réalisée lors de l'échographie mammaire ou lors de la biopsie mammaire

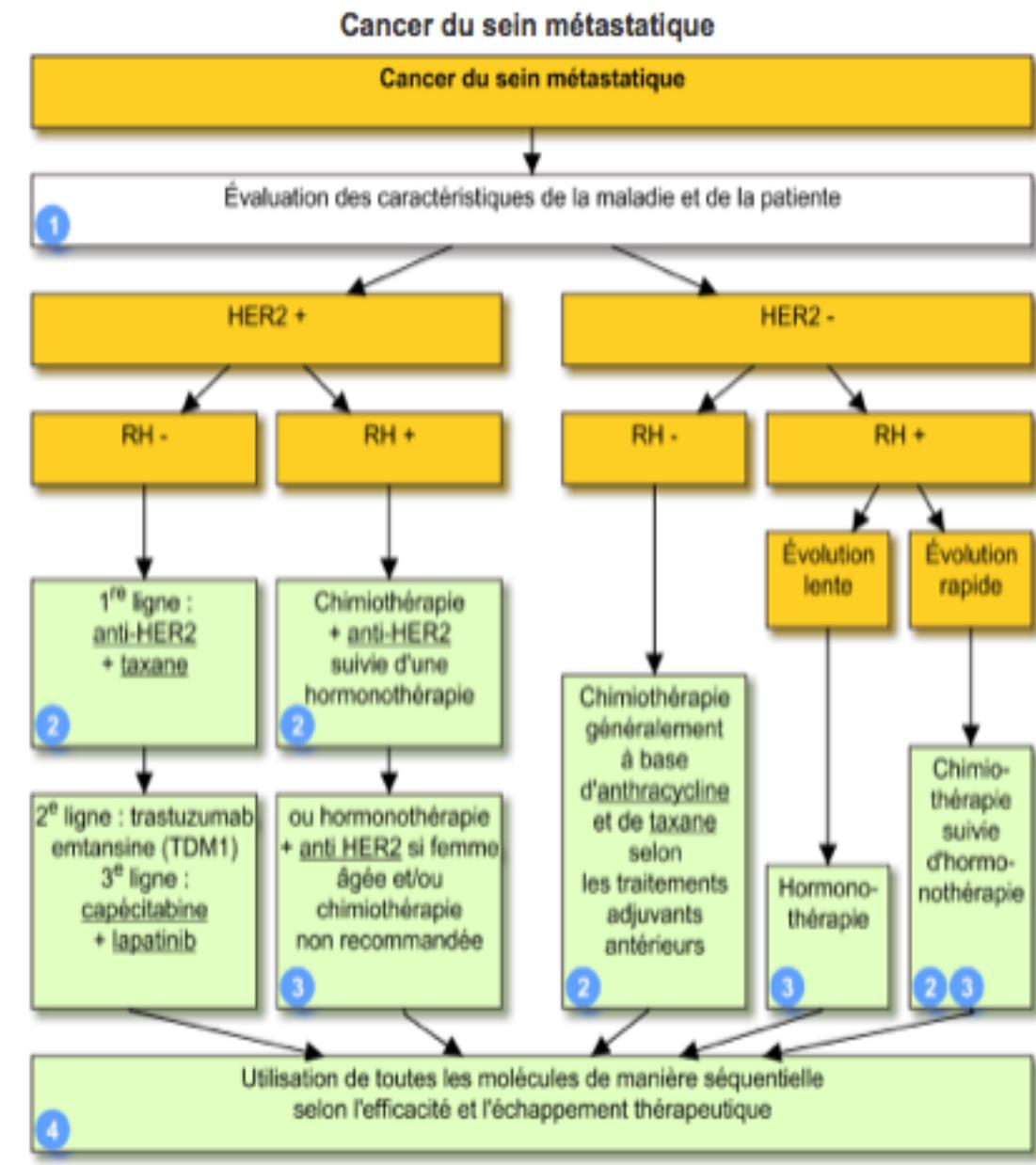
**Annexe 8 : Stratégie thérapeutique du cancer du sein in situ (Vidal Reco.2016)**



**Annexe 9 : Stratégie thérapeutique du cancer du sein infiltrant (Vidal Reco.2016)**



**Annexe 10 : Stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique (Vidal Reco.2016)**



Annexe 11 : Plan cancer 2014-2019 ( Institut national de cancer)

	<b>AXE 1 : GUERIR LE PLUS DE PERSONNES MALADES</b>
<b>Objectif 1</b>	Favoriser des diagnostics plus précoces du cancer et dépistage
<b>Objectif 2</b>	Améliorer la qualité des soins en insistant sur la sécurité des patients : réduire les délais d'attente pour avoir accès à un médecin
<b>Objectif 3</b>	Suivre les évolutions thérapeutiques mais aussi technologiques.
<b>Objectif 4</b>	Améliorer les formations en cancérologie et créer de nouvelles en lien avec les besoins des patients cancéreux.
<b>Objectif 5</b>	Faire avancer et propager la recherche en cancérologie.
<b>Objectif 6</b>	Renforcer l'avancée de la France dans la prise en charge personnalisée des patients en mettant en place des nouvelles méthodes d'analyse des cancers.
	<b>AXE 2 : PRESERVER LA CONTINUITÉ ET LA QUALITÉ DE VIE</b>
<b>Objectif 7</b>	Mettre en place des prises en charges globales et personnalisées en améliorant l'accès aux soins de support, en adaptant chaque parcours de soins à un patient, en améliorant la vie au retour au domicile.
<b>Objectif 8</b>	Promouvoir le dépistage et prendre en charge les séquelles.
<b>Objectif 9</b>	Aider à la poursuite des études, au maintien ou au retour dans l'emploi.
	<b>AXE 3 : INVESTIR DANS LA PRÉVENTION ET LA RECHERCHE</b>
<b>Objectif 10</b>	Lutte contre le tabagisme : aide pour le sevrage tabagique, augmentation du prix du tabac, lutter contre le tabac chez les jeunes.
<b>Objectif 11</b>	Réduire les facteurs de risque du cancer : réduire la consommation d'alcool pour réduire les cancers induit par celui-ci, conseils sur une alimentation saine et les bénéfices d'une activité physique régulière.
<b>Objectif 12</b>	Prévention des cancers professionnels ou induit par les agents polluants que l'on retrouve dans l'environnement : protection de l'exposition
<b>Objectif 13</b>	Recherche innovante
	<b>AXE 4 : OPTIMISER LE PILOTAGE ET LES ORGANISATIONS</b>
<b>Objectif 14</b>	Importance du rôle des associations pour faire vivre la démocratie sanitaire.
<b>Objectif 15</b>	Observation des cancers et réduction des inégalités.
<b>Objectif 16</b>	Augmenter l'efficacité du plan de lutte contre le cancer.
<b>Objectif 17</b>	Adapter des modes de financements en fonction des ambitions du plan : recherche, innovation...

**Annexe 12 : Suivi post thérapeutique du cancer du sein (Haute autorité de santé)**

RYTHME DES EXAMENS DE SUIVI DU CANCER DU SEIN		
Suivi	Examens	Rythme
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Interrogatoire</li> <li>■ Examen clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans</li> <li>■ puis tous les ans, à vie</li> </ul>
Radiologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mammographie</li> <li>■ +/- échographie (bilatérales ou controlatérales)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1 an après la mammographie initiale et au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie</li> <li>■ puis tous les ans tant que la patiente peut être traitée si une lésion est mise en évidence</li> </ul>
Biologique	Pas d'indication	

**Annexe 13 : modèle pour favoriser l'observance thérapeutique**

Médicament	Nom commercial		DCI
Posologie	Nombre de comprimés/prise		Nombre de prises /jour
Durée du traitement			
Moments de prise	Pendant les repas <input type="checkbox"/>		A distance des repas <input type="checkbox"/>
Comment prendre le traitement ?	Avec quels aliments ?	Avec quelles boissons ?	
Peut on écraser dissoudre ou couper les comprimés ?			
Que faire en cas d'oubli ?			
Que faire en cas d'apparition d'effets indésirables	Effet indésirable		Conduite à tenir

## Annexe 14 : Protocole FEC de la patiente X

**PRESCRIPTION DE CHIMIOTHERAPIE**

Nom : [REDACTED] Né(e) le : [REDACTED] Dossier n° : **40 799** Sexe  M  F Poids : **50,0** Cure n° : **6** S (m2) : **1,47** Stade **IV**

Localisation **Sein**

Prescrit le 20/08/07  
 Confirmé le 21/08/07  
 Imprimé le 21/08/07

Hospitalisation  
 Hôpital de jour  
 Radiothérapie Groupe 1  
**FEC100 CARDIOXANE HPB**

**CHIMIOTHERAPIE**

Date	J	T0 +	PRODUITS	Dose du protocole	Dose en mg prescrite	Etat	Voie durée	Diluant
mardi 21 août 2007	1		CARDIOXANE	1000 mg/m2	1470	Validée pharmacien	PERF 00:30	RINGER LACTATE AGUETTANT 91858
mardi 21 août 2007	1	00:45	FARMORUBICINE	100 mg/m2	150	Validée pharmacien	PERF 00:15	CHLORURE SODIUM 0,9% 100ML
mardi 21 août 2007	1	01:00	ENDOXAN	500 mg/m2	740	Validée pharmacien	PERF 00:30	NACL 0,9% 250ML
mardi 21 août 2007	1	01:30	FLUOROURACILE	500 mg/m2	740	Validée pharmacien	PERF 00:30	SOD FRESENIUS CHLOR 0,9% IV Poch suremb/100ml

**Nom et Signature du Médecin** [REDACTED]

**Recommandations d'administration et traitements associés**

15 mn avant : MAC - FEC CARDIOXANE :  
 CHLORURE SODIUM 0,9% 50ML : 1 injection à J1 : Pour administrer les médicaments associés  
 METHYL PREDNISOLONE 40MG IV : 2 flacon à J1 : Soit 80mg  
 ZOPHREN 8MG/4ML : 1 ampoule à J1 :  
 APREPITANT : 105 mg à J1, 80mg à J2, J3  
 CHLORURE SODIUM 0,9% 100ML : 1 injection à J1 : Pour de rinçage  
 CHLORURE SODIUM 0,9% 50ML : 1 injection à J1 : Pour de rinçage  
 CHLORURE SODIUM 0,9% 50ML : 1 injection à J1 : Pour de rinçage

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Franck.H Netter.F. Atlas d'anatomie humaine.4eme Edition. Issy les Moulineaux: Masson, 2007, 27 :110-119.
- [2] GliGorov.J, Saglier.J, Cancer du sein, nouveau traitements, nouveaux médicaments. marqueurs tumoraux. Edition 2014. 117-118.
- [3] Campone.M Classe.JM., Cancer du sein. Dépistage et prise en charge . Intérêt des marqueurs tumoraux .Elsevier Masson.2016. 108-109.
- [4] André F, Khalil A, Sliman K. Mitotic index and benefic of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early Breast cancer. J.Oncol 2005;1;23(13):2996-3000.
- [5] De la lande.B. Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein. Avril 2004.110-111.
- [6] Saglier.J , Gligorov.J Cancers du sein, nouveaux traitements, nouveaux médicaments .Classification du cancer du sein. Juin 2014. 104-105.
- [7] Beuzeboc.P, , Pommeyrol.A, Saglier.J, Toledano.A Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien .Carcinome canalaire. Aspect histologique. Elsevier Masson.2016 .120-122.
- [8] Vidal Recos .Classification TNM du cancer du sein . Recommandations en pratique. Edition 2016. 515-516.
- [9] Beuzeboc.P, Pommeyrol.A, Saglier.J ,Toledano.A. Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien . Classifications PEV. Elsevier Masson.2016. 136-137.
- [10] Campone.M, Classe.JM., Lefebvre.C. Cancer du sein. Dépistage et prise en charge . Classifications moléculaire du cancer du sein selon Goldhirsch. ( Saint galle 2011) .Elsevier Masson.2016. 125-126.
- [11] Easton DF Ford D, , Stratton M. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998 ; 62 : 676-89.
- [12] Banks E Key TJ, Verkasalo PK., Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001 ; 2 : 133-40.
- [13] Institut national de cancer. PNNS nutrition. Edition 2009. 5-46 .
- [14] Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation , de l'environnement et du travail . Nutrition et cancer. Rapport d'Expertise collective. Edition scientifique. 2011.ANSES.

- [15] Campone.M, Lebevre.C, Classe.JM. « *chapitre : le dépistage* » dans « *Cancer du sein, dépistage et prise en charge* », collection Elsevier Masson. 118-119 .
- [16] Campone.M, Classe.JM., Lefebvre.C . Cancer du sein, dépistage et prise en charge .. Imagerie. Elsevier Masson 2016 , 63-64.
- [17] Gligorov.J, Saglier.J. Nouveaux médicaments , nouveau traitements. Cytoponctions. Elsevier Masson.2014.102-103.
- [18] Gligorov.J, Saglier.J., Nouveau médicaments, nouveau traitements. TEP Scann. Elsevier Masson 2014. 98-99.
- [19] Haute autorité de santé. Principe général de la chirurgie tumorale. Actualisation du référentiel des pratiques de l'Examen périodique de santé. Dépistage et prévention du cancer du sein . Février 2015 . 22-23.
- [20] Gligorov.J Saglier.J , Cancer du sein . Nouveau médicaments. Nouveau traitements .La chirurgie. Chapitre 4 :.112-116 .
- [21] Halsted WS. the results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast, 1907. 46: 1-10.
- [22] Dyson WH, Patey DH.,., The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed, Br J Cancer, 1948, 48 : 27-13.
- [23] Beuzeboc.P Saglier.J, . Questions et réponses au quotidien. Edition mars 2009. Traitement ..Elsevier Masson 2009. 88-93.
- [24] JM.Classe. Cancer du sein Dépistage et prise ne charge. Elsevier Masson 2016. Chirurgie axillaire. 125-127.
- [25] Haute autorité de santé . Actualisation du référentiel des pratiques de l'examen périodique de santé. dépistage et prévention du cancer du sein . Février 2011. 23-24
- [26] Haute autorité de santé .Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé .Dépistage et prévention du cancer du sein. Février 2015 .24-25
- [27] Institut national de cancer .Avis d'expert sur les lymphomes anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire . Mars 2015.
- [28] Vidal. Recommandations en pratique .Cancer du sein .Les antinéoplasiques cytotoxiques . Issy les Moulineaux Edition 2016 . 521-527.
- [29] Vidal. Recommandations en pratique .Cancer du sein :Thérapies biologiques ciblées .Issy les Moulineaux .Edition 2016. 532-535 .
- [30] Vidal . Recommandations en pratique . Cancer du sein . Hormonothérapie .Issy les Moulineaux. Edition 2016 . 529-531.

- [31] Danielle Roux, Albert Quemoun. Phytothérapie et homéopathie, conseil et association possibles. Oncologie d'accompagnement. Le moniteur des pharmacies. Mars 2016. 175-180.
- [32] Vidal Recos. Recommandations en pratique. Issy les Moulineaux. Edition 2016. Cancer du sein : Conseil au patient. 520-521.
- [I.32] Calle.EE, Hamajima.N, Heath CW, Hirose.K, Ronan.T, Tajima.K. « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 Women with breast cancer and 131,348 Women without breast cancer ». In : British journal of cancer. 2002. 87, 1234-1245.
- [I.35] Jean yves.N... les acides gras Trans augmentent le risque du cancer du sein. Revue médicale suisse. 2008. (4), 1066.1067.
- [I.36] Bodmer.A, Castiglione-Gertsch.M, Pralong.F, Zamann.K, Cancer du sein et obésité , une liaison dangereuse. Revue médicale suisse. 2012.(8), 1101-1104
- [I.38] Marant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. Bull Epidémiol Hebd. 2018;(21):432-42.
- [I.39] Peter.D, Leslie.L, Susan.A.Radiation Dose and Breast Cancer Risk in the Childhood Cancer Survivor Study. Journal clinique d'oncologie. 2009. 20; 27(24): 3901–3907.
- [I.40] Guénel P, Villeneuve S .Cancer du sein, professions et expositions professionnelles aux solvants organiques. Résultats de deux études épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme et chez la femme.2013. 55-56.
- [I.80] Bruant-Rodier.C, Bodin.F Baratte.A Chiriac.S, Dissaux.C. Reconstruction mammaire par lambeau musculocutané de grand dorsal avec prothèse : la technique du soutien-gorge dorsal . Annales de chirurgie plastique esthétique. 2016, (61), 3 : 212-216
- [I.83] Binder.Jp. May.P. Masson,J. Revol.M. Reconstruction mammaire par lambeau Libre DIEP à propos de 30 cas. Annales de chirurgie plastique esthétique. 2008. (53), 4 : 318 :324.
- [I.84] Delay.E, Savu.T, Atanasiu.M. Lipomodelage en reconstruction mammaire. Annales de chirurgie plastique esthétique. 2008, (53), 5 :6, 505-515.
- [I.87] Cutuli.B, Kirova.Y. Radiothérapie du cancer du sein chez la femme âgée. La lettre du sénologue. 2010 : 49. 77-78.

- [I.105] Boulle.N, Maudelonde.T, Rey. JM, Solassol.J. SERM et câblage thérapeutique. L'exemple du sein. Médecine thérapeutique/médecine de la reproduction, 2005. (7), 2 :109-117.
- [I.117] Dong.Y,Wang.P. Dietary fiber intake and risk of breast cancer : méta-analysis of prospective cohort studies. American journal clinic of nutrition, 2011, 94 :900-905
- [I.119] Bodmer.A, Castiglione-Gertsch.M Zaman.K, Pralong.F. Cancer du sein et obésité , une liaison dangereuse. Revue médicale suisse, 2012 (8), 1101-1104.
- [I.137] Kempf.E, Krakowski.I Scotté.F. Mucites et candidoses oropharyngées La lettre du cancérologue. 2011 (20), 8. 124-126.
- [I.140] Nauffret.N. Complications cutanées des chimiothérapies. La lettre du cancérologue, 2007 (21), 9 : 126-128.
- [I.146] Bernard Carcone, Dionyssid Pongas .Toxicité cardiovasculaire des agents anticancéreux. Sang thrombose vaisseaux, 2014 (26) 4 : 188-196

## Sites internet consultés

[I.1] Institut national de cancer. Cancer du sein. Anatomie du sein. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> . Consulté le 20.09.18.

[I.2] Université médicale virtuelle francophone. Anatomie de la glande mammaire . Mars 2011. [en ligne]. Site disponible sur <http://campus.cerimes.fr/maeutique/UE-obstetrique/glandemammaire/site/html/cours.pdf>. Consulté le 20.09.18.

[I.3] Cours intensif de Cancérologie Digestive.« *Mécanismes de la cancérogénèse* ». Alger 2009. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.sahgeed.com/upload/files/1CICD2009/2-Oukal.pdf> . Consulté le 20.09.18.

[I.4] F. Bazan .Cancérogenèse et notion d'épidémiologie. In : Institut national et fédératif du cancer. 2014. [en ligne]. Site disponible sur [www.oncolie.fr](http://www.oncolie.fr). Consulté le 20.09.18

[I.5] Institut national de cancer. Cancer du sein. Récepteurs hormonaux.[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Examen-anatomopathologique#toc-les-r-cepteurs-hormonaux>. Consulté le 22.09.18.

[I.6] Douglass.C, Tormey.MD, PhD. Clinical corrélation between CEA and breast cancer. Cancer :42 :1507-1511, 1978.

[I.7] koehl.C, Mathelin.C, Rio.C . Marqueurs protéiques circulants et cancer du sein. Gynécologie obstétrique 2006 : (34) 638-646

[I.8] Institut national de cancer. Les maladies du sein.[en ligne]. Site disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>. Consulté 23.09.

[I.9] Ben Bachouche.W, Khomsi.F. Carcinome médullaire typique du sein :: A rétrospective study about 33 cases typical medullary carcinoma of the breast. Gynécologie obstétrique et fertilité .2007 : (35) 117-1122.

[I.10] Benider.A, Bouchbika.Z, Benchakroune.N, Naqos.N , Naim.A, Jouhadi.H, Taleb.A, Tawfiq.N, Sahraoui.S. Carcinome mucineux du sein : profil clinique, biologique et évolutif. Cancer et radiothérapie .20 (2016) 801-804.

[I.11] Institut national de cancer . Les formes rares du carcinomes. [En ligne] . Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein> . Consulté le 24.09.18.

[I.12 ] Driss.M, Hamza.R, Mrad.K, Mnif.M, Salem.A. Carcinome papillaire mammaire intrakystique. Journal de radiologie .2009. (90) : 4. 515-518.

- [I.13] Society canadienne du cancer. Grade de la tumeur . [En ligne]. Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/grading/?region=qc>. Consulté le 25.09.18.
- [I.14] Institut de veille sanitaire .Epidémiologie du cancer du sein. Disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>. 2017. Consulté le 27.09.18
- [I.15] International agency of Research on cancer. [en ligne]. Site disponible sur <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars> .Consulté le 27.09.18.
- [I.16] Institut national de cancer. Les cancers en France. Epidémiologie du cancer du sein. Edition 2016. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>. Consulté le 27.09.18.
- [I.17] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire.2013. 122-124
- [I.18] Registre des cancers FRANCIM. Cancer du sein. Mortalité en fonctions de l'âge. In : Inserm.[en ligne]. Site disponible sur <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/c27-1.jpg> Consulté le 29.09.18.
- [I.19] Ghadirian.P, Nkondjock.A. Facteurs de risque du cancer du sein. Médecine/sciences, 2005,21 :175-180.
- [I.20] Institut national du cancer. Cancer du sein. Facteurs de risques. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>. Consulté le 30.09.18
- [I.21] Amsalhem.P, Etessami.R, Morère.J. Epidémiologie, facteurs de risque, dépistage du cancer du sein, 2007, (34). 21-22.
- [I.22] Institut national de cancer .Oncogénétique et plateforme de génétique moléculaire. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire> Consulté le 01.10.18.
- [I.23] Institut national de cancer. Antécédents personnels .[ en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-personnels> . Consulté le 01.10.18
- [I.24] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prévention of cancer : a global perspective. 1997. [en ligne ] . Site disponible sur <https://www.wcrf.org/sites/default/files/english.pdf> . Consulté le 05.10.18

[I.25] Baughman.AL , Layde PM, Webster LA., The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. J Clin Epidemiologie 1989 ; 42 : 963-73.

[I.26] Coordination française pour l'allaitement maternel. Allaitement et cancer du sein. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.coordination.allaitement.org> . Consulté le 05.10.18.

[I.27]..Anonyme. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 Women with breast cancer and 108,411 Women without breast cancer. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.1997 (350) : 9084, 1047-1059.

[I.28] Douglas.M, Francesmary.MD , kahlenborn.C, Walter.B. L'utilisation de contraceptifs oraux en tant que facteur de risque de cancer du sein chez la femme pré ménopausée : méta-analyse. Mayo Clinic Proceedings , 2006, (81) :10, 1290-1302.

[I.29] New England journal of médecine. Contraception hormonale contemporaine et risque du cancer du sein . [en ligne]. Site disponible sur <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2017-12-10/contraception-hormonale-cancer-du-sein> . Consulté le 09.10.18.

[I.30] P. Lopez. Que penser des résultats de la *Women Health Initiative* (WHI) et de la *Million Women Study* (MWS) qui remettent en question l'intérêt du traitement hormonal de la ménopause ? . Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2003, (32) : 6, 500-502.

[I.31] Anonyme. Traitement hormonal substitutif et cancer du sein .[en ligne]. Site disponible sur <http://www.gemvi.org/congres-session-7.php>. Consulté le 10.10.18.

[I.32] Calle.EE, Hamajima.N, Heath CW, Hirose.K, Ronan.T, Tajima.K. « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 Women with breast cancer and 131,348 Women without breast cancer ». In : British journal of cancer. 2002. 87, 1234-1245.

[I.33] Institut national de cancer. Cancer du sein. Facteurs de risques. alcool. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids> .Consulté le 10.10.18.

[I.34] Institut national de cancer. Cancer du sein . Facteurs de risques. Tabac. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids> . Consulté le 10.10.18

[I.35] Jean yves.N... les acides gras Trans augmentent le risque du cancer du sein. Revue médicale suisse. 2008. (4), 1066.1067.

- [I.36] Bodmer.A, Castiglione-Gertsch.M, Pralong.F, Zamann.K, Cancer du sein et obésité , une liaison dangereuse. Revue médicale suisse. 2012.(8), 1101-1104
- [I.37] Anonyme. Cancer et environnement. Activité physique et cancer. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.cancer-environnement.fr/178-Activite-physique-et-cancer.ce.aspx>.
- [I.38] Marant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. Bull Epidemiol Hebd. 2018;(21):432-42.
- [I.39] . Peter.D, Leslie.L, Susan.A.Radiation Dose and Breast Cancer Risk in the Childhood Cancer Survivor Study. Journal clinique d'oncologie. 2009. 20; 27(24): 3901–3907.
- [I.40] Guénel P, Villeneuve S .Cancer du sein, professions et expositions professionnelles aux solvants organiques. Résultats de deux études épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme et chez la femme.2013. 55-56.
- [I.41] Institut national de cancer . Dépistage du cancer du sein . [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein> Consulté le 15.10.18
- [I.42] Institut national de cancer. Cancer du sein. Programme de dépistage organisé. [en ligne].Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise#toc-les-modalit-s-du-d-pistage> Consulté le 15.10.18
- [I.43] Anonyme. Dépistage gratuit du cancer du sein pour les femmes entre 50 et 74 ans. In : Améli. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans> Consulté le 15.10.18.
- [I.44] Santé publique France. Evolution des taux de participation aux actions de dépistage organisé du cancer du sein. par âge -période 2005 a 2016. publiée en 2013. [en ligne] Site disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Donnees-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2015-2016> Consulté le 15.10.18
- [I.45] Institut national de cancer. Cancer du sein. Symptômes. [en ligne] Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Symptomes> Consulté le 15.10.18.
- [I.46] Auto examen des seins .[ En ligne]. Site disponible sur <http://www.cancerdusein.org/le-depistage/lauto-examen-des-seins> Consulté le 16.10.18
- [I.47] Société canadienne de cancer. Mammographie. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/mammography/?region=b> Consulté le 17.10.18.

- [I.48] Imagerie médicale du sud. Imagerie du sein. Mammographie.[en ligne]. Site disponible sur <https://ims-77.fr/index.php/imagerie-du-sein/16-imagerie-du-sein/71-mammographie-plein-champ> Consulté le 17.10.18.
- [I.49] Institut national de cancer. Cancer du sein. Echographie. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire> consulté le 17.10.18.
- [I.50] Imagerie médicale du sud. Imagerie du sein. Echographie. [en ligne] site disponible sur <https://ims-77.fr/index.php/imagerie-du-sein/16-imagerie-du-sein/73-echographie-mammaire>.
- [I.51] Programme québécois de dépistage du cancer du sein . Echographie . Disponible sur <http://www.depistagesein.ca/echographie/> Consulté le 17.10.18
- [I.52] Institut national de cancer. IRM.[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM> . Consulté le 18.10.18 .
- [I.53] Bryselbout.M, Marpeau.O. Place de l'IRM dans le diagnostic du cancer du sein. [en ligne]. Site disponible sur [http://cancers-gynecologiques.com/files/3/Byselbout\\_Marpeau.pdf](http://cancers-gynecologiques.com/files/3/Byselbout_Marpeau.pdf) Consulté le 19.10.18.
- [I.54] Institut national de cancer .Cancer du sein. Biopsie percutanée .[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-percutanee> Consulté le 20.10.18
- [I.55] Institut national de cancer. Cancer du sein. Biopsie Echo guidée. [en ligne] Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-echoguidee> Consulté le 20.10.18
- [I.56] Institut national de cancer . Cancer du sein. Biopsie stéréotaxique . [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-stereotaxique>. Consulté le 20.10.18
- [I.57] Institut national de cancer. Cancer du sein. Biopsie chirurgicale. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-chirurgicale> Consulté le 20.10.18
- [I.58] Institut national de cancer. Cancer du sein. Cytoponctions. [En ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Ponction-cytologique> Consulté le 20.10.18
- [I.59] Haute autorité de santé. Guide affection longue durée. : Cancer du sein . janvier 2010 . Bilan d'extension.[en ligne]. Site disponible sur [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_ksein\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf) Consulté le 22.10.18.

- [I.60] Société canadienne du cancer . Informations sur le cancer .Scintigraphie osseuse [en ligne ] Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bone-scan/?region=qc> Consulté le 22.10.18
- [I.61] Clinique pasteur .Service de médecine nucellaire. Scintigraphie osseuse. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.clinique-pasteur.com/prise-en-charge-medicale/specialites/medecine-nucleaire/scintigraphie-osseuse> Consulté le 22.10.18
- [I.62] Clinique Pasteur. Service de médecine nucléaire. TEP Scann .[en ligne]. Site disponible sur <https://www.clinique-pasteur.com/prise-en-charge-medicale/specialites/medecine-nucleaire/Tep-Scan>. Consulté le 23.10.18.
- [I.63] Institut national de cancer. Dispositif d’annonce. [ en ligne]. Site disponible sur [https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/dispositif-annonce-2009-10\\_0.pdf](https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/dispositif-annonce-2009-10_0.pdf) consulté 24.10.18.
- [I.64] Institut national de cancer. Cancer du sein et risques de récidi ves.[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque-de-recidive> Consulté le 24.10.18.
- [I.65] Société canadienne du cancer : Pronostic et survie pour le cancer du sein . [en ligne]. Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/prognosis-and-survival/?region=qc> Consulté le 24.10.18.
- [I.66] Jean François Moraire. Cancer : inégalités et nouveau progrès en Europe. In :Edimark. décembre 2015. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/23666.pdf> Consulté le 26.10.18.
- [I.67] Haute autorité de santé « Réunion de concertation pluridisciplinaire », novembre 2017. [en ligne]. Site disponible sur [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf) Consulté le 04.11.18.
- [I.68] Institut du sein . Principe du RCP.[en ligne]. Site disponible sur <http://www.institutdusein-parispeupliers.fr/traitements/la-reunion-de-concertation-pluridisciplinaire> Consulté le 04.11.
- [I.69] Institut national de cancer. RCP. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/RCP> Consulté le 04.11.18.
- [I.70] Haute autorité de santé . Dépistage et prévention du cancer du sein Edition 2015 . [en ligne]. Site disponible sur [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces\\_k\\_du\\_sein\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf) Consulté le 06.11.18
- [I.71] Institut national de cancer. Cancer du sein. Chirurgie. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie> Consulté le 10.11.18.

[I.72] Institut national du cancer. Chirurgie conservatrice. [En ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie> Consulté le 10.11.18

[I.73] Institut national du cancer . Mastectomie. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie> Consulté le 10.11.18.

[I.74] Institut national du cancer . Cancer du sein. Curage axillaire. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Curage-axillaire> Consulté le 10.11.18.

[I.75] Institut national du cancer. Exérèse du ganglion sentinelle. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle> Consulté le 14.11.18.

[I.76] Institut national du cancer. Reconstruction mammaire. [ en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire> Consulté le 14.11.18.

[I.77] Institut national du cancer . Prothèses mammaires internes.[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Protheses-mammaires-internes> Consulté le 14.11.18

[I.78] Anonyme. Les nouvelles techniques de reconstruction mammaires . In : Oncovia. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.oncovia.com/blog/les-nouvelles-techniques-de-reconstruction-mammaire> . Consulté le 16.11.18.

[I.79] Institut national du cancer. Prothèses mammaires externes. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Protheses-mammaires-externes> . Consulté le 16.11.18

[I.80] C. Bruant-Rodier, S. Chiriac, A. Baratte, C. Dissaux, F. Bodin · Reconstruction mammaire par lambeau musculocutané de grand dorsal avec prothèse : la technique du soutien-gorge dorsal . Annales de chirurgie plastique esthétique. 2016, (61), 3 : 212-216.

[I.81] Institut national du cancer .Reconstruction par lambeau du muscle grand dorsal .[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Reconstruction-par-lambeau> Consulté le 16.11.18.

[I.82] Institut national de cancer .Reconstruction par lambeau du muscle grand droit de l'abdomen. [en ligne ]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Reconstruction-par-lambeau> Consulte le 16.11.18.

[I.83] Binder.Jp. May.P. Masson,J. Revol.M. Reconstruction mammaire par lambeau Libre DIEP à propos de 30 cas. Annales de chirurgie plastique esthétique. 2008. (53), 4 : 318 :324.

[I.84] Atanasiu.M, Delay.E, Savu.T, . Lipomodelage en reconstruction mammaire. Annales de chirurgie plastique esthétique. 2008, (53), 5 :6, 505-515.

[I.85] Institut national du cancer. Reconstruction de l'aréole et du mamelon. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Harmonisation-des-seins> Consulté le 18.11.18

[I.86] Institut national du cancer. Radiothérapie. [en ligne]. Site disponible sur ; <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie> Consulté 12.11.18.

[I.87] Cutuli.B, Kirova.Y. Radiothérapie du cancer du sein chez la femme âgée. La lettre du sénologue. 2010 : 49. 77-78.

[I.88] Haute autorité de santé . Actualisation du référentiel de pratique de l'examen périodique de santé. dépistage et prévention du cancer du sein . février 2015 . 23.24 . [en ligne]. Site disponible sur [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces\\_k\\_du\\_sein\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf) Consulté le 18.11.18.

[I.89] Institut national du cancer. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie> Consulté le 20.11.18.

[I.90] Société canadienne du cancer . Informations sur le cancer. Chimiothérapie. Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/chemotherapy/?region=qc> Consulté le 20.11.18.

[I.91] Institut national du cancer .« Chambre implantable ». [en ligne] Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Chambre-implantable> Consulté le 20.11.18.

[I.92] Institut régional fédératif du cancer . Chambre implantable. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.irfc.fr/cip-chambre-impantable> Consulté le 20.11.18

[I.93] Assistance publique des hôpitaux de paris . Service d'oncologie médicale et thérapie cellulaire. Chambre implantable .[en ligne]. Site disponible sur <https://somht.com/traitementplusdetail.html> Consulté le 20.11.18.

[I.94] Info Cancer .Chimiothérapie du cancer du sein. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments.html> Consulté le 20.11.18.

[I.95] Base de données publique des médicaments .[en ligne]. Site disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> Consulté le 24.11.18

[I.96] Base des données publiques de médicaments . Eribuline. Résumé caractéristique de produit . [en ligne ]. Site disponible sur [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180928142513/anx\\_142513\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180928142513/anx_142513_fr.pdf) . Consulté le 24.11.18.

[I.97] Bastit.L, Cheru. B, Veyret C. Thesaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie – Localisation : sein. In : OMEDIT. [en ligne]. Site disponible sur [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/sein\\_version\\_finale\\_du\\_7\\_mars\\_2013\\_\\_1\\_.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/sein_version_finale_du_7_mars_2013__1_.pdf) Consulté le 24.11.18.

[I.98] Institut national du cancer. Thérapies ciblées . Les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein .Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees> Consulté le 25.11.18.

[I.99] Société canadienne du cancer. Informations sur le cancer . Traitement ciblée. Consulté : 25.11.18. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/targeted-therapy/?region=qcl>.

[I.100] Base de données publiques de médicaments . AVASTIN . Résumé des caractéristiques du produit . [en ligne]. Site disponible sur [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180316140436/anx\\_140436\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180316140436/anx_140436_fr.pdf) Consulté le 25.11.18

[I.101] Base de données publique de médicaments .Palbociclib .Résumé des caractéristiques du produit . [en ligne]. Site disponible sur [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730142026/anx\\_142026\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730142026/anx_142026_fr.pdf) Consulté le 25.11.18

[I.102] Haute autorité de santé . Synthèse d’avis de la commission de transparence. AFFINITOR . Avril 2015 . [en ligne]. Site disponible sur [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/afinitor\\_sapub\\_ct13838.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/afinitor_sapub_ct13838.pdf) Consulte le 25.11.18.

[I.103] Institut national du cancer . différents types d’ Hormonothérapie .[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie> Consultée le 25-11-2018.

[I.104] Info cancer .Cancer du sein .Hormonothérapie.[en ligne]. Site disponible sur <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/lhormonotherapie.htm> Consulté le 25-11-2018.

[I.105] Thierry Maudelonde , Jérôme Solassol, Nathalie Boule, Jean-Marc Rey. SERM et câblage thérapeutique. L’exemple du sein. Médecine thérapeutique/médecine de la reproduction, 2005. (7), 2 :109-117.

[I.106] Base de données publique de médicaments . [en ligne] Site disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> Consulté le 25-26-27-29-30 .11 .18 .

[I.107] Anonyme . LOI HPST. 21 juillet 2009 .Article 36 et 38 du titre II « accès de tous a des soins de qualité ». In : code de la santé publique. [en ligne]. Site disponible sur [https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article\\_38](https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article_38) Consulté le 05.12.18

[I.108] Institut national du cancer. Plan cancer 2003-2007. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007> Consulté le 05.12.18.

[I.109] Institut national de cancer. Plan cancer 2009-2013. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013> Consulté le 05.12.18.

[I.110] Institut national de cancer . Plan cancer 2014-2019. Priorités et objectifs. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-iLL> Consulté le 05.12.18

[I.111] Institut national de cancer . Plan cancer 2014-2019 à télécharger. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019> Consulté le 05.12.18.

[I.112] Institut national de cancer. Tabac, alcool et surpoids. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids> Consulté le 07.12.18.

[I.113] Anonyme. Stop-tabac.ch. Médicaments pour arrêter de fumer. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.stop-tabac.ch/fr/les-substituts-de-nicotine/patch> Consulté le 07.12.18.

[I. 114] Anonyme. Arrêt du tabac: quelle prise en charge pour les substituts nicotiques. In : Ameli. 29 aout 2018. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/prise-charge-substituts-nicotiques> Consulté le 07.12.18.

[I.115] Code de déontologie. Article R-4235-2 . In :CSP .[en ligne]. Site disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/3723/44024/version/6/file/Code-de-deontologie.pdf> Consulté le 07.12.18 .

[I.116] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prévention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington DC, 2007. 517-520. Disponible sur [www.rapportalimentationcancer.fr](http://www.rapportalimentationcancer.fr) Consulté le 08.12.18

[I.117] Dong. Y,Wang.P Dietary fiber intake and risk of breast cancer : méta-analysis of prospective cohort studies. American journal clinic of nutrition, 2011, 94 :900-905

[I.118] Institut national du cancer .Nutrition et prévention des cancers. 24 juillet 2009. [en ligne]. Site disponible sur <https://www6.inra.fr/nacre/content/download/3457/36653/file/Fiche-repere-nutrition-preve152> Consulté le 09.12.18.

[I.119] Bodmer.A, Castiglione-Gertsch.M Zaman.K, Pralong.F. Cancer du sein et obésité , une liaison dangereuse. Revue médicale suisse, 2012 (8), 1101-1104.

[I.120] Institut national du cancer .Dépistage du cancer du sein . [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein> Consulté le 10.12.18.

[I.121] Anonyme. Dépistage gratuit du cancer du sein pour les femmes entre 50 et 74 ans. In : Ameli. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans> Consulté le 10.12.18.

[I.122] Code de la santé publique. article Art. L. 1161-1 à L. 1161-6). [en ligne]. Site disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000020892069> Consulté le 12.12.18.

[I.123] Cespharm. Education thérapeutique du patient.[en ligne]. Site disponible sur <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Quels-concepts> Consulté le 12.12.18

[I.124] Haute autorise de santé. Document ALD n 30 : guide patient : la prise en charge du cancer du sein. [en ligne]. Site disponible sur [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein) Consulté le 12.12.18

[I.125] Omedit. Haute normandie. Bon usage des chimiothérapies orales.[en ligne]. Site disponible sur [http://www.omedithautenormandie.fr/fiches\\_de\\_bon\\_usage\\_chimiotherapies\\_orales412.html](http://www.omedithautenormandie.fr/fiches_de_bon_usage_chimiotherapies_orales412.html) Consulté le 12.12.18.

[I.126] OncoAuvergne. Réseau de cancérologie de la région d’Auvergne. Fiches conseil des thérapies orales pour les patients.[en ligne]. Site disponible sur [http://www.oncauvergne.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=124&Itemid=182](http://www.oncauvergne.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=124&Itemid=182) Consulté le 12.12.18 .

[I.127] Institut national de cancer. Chirurgie. Cancer du sein. Effets secondaires. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Effets-secondaires> Consulté le 15.12.18.

[I.128] AFSOS « association francophone des soins ontologiques de support ». Prise en charge du lymphœdème secondaire du membre supérieur après un cancer du sein. Lymphologie. Mars 2014. [en ligne ]. Site disponible sur <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-lymphoedeme-secondaire-membre-superieur-apres-cancer-sein> Consultée le 16.12.18.

[I.129] Anonyme .Prothèses mammaires externes. In : Ameli. [en ligne]. Site disponible sur [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/CPAM71\\_EnDirect\\_Pharmaciens\\_7516.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CPAM71_EnDirect_Pharmaciens_7516.pdf) Consulté le 16.12.18.

[I.130] ONCOVIA « BE YOU.BE BEAUTIFUL « Choisir sa prothèse mammaire externe », [en ligne]. Site disponible sur <https://www.oncovia.com/blog/expert/choisir-sa-prothese-mammaire-externe> Consulte le 17.12.18.

- [I.131] Monrovia. Choisir sa prothèse mammaire externe. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.oncovia.com/blog/expert/choisir-sa-prothese-mammaire-externe> Consulté le 17.12.18.
- [I.132] Institut national de cancer. Radiothérapie. Effets secondaires. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Effets-secondaires> Consulté le 18.12.18.
- [I.133] Société canadienne de cancer. Effets Secondaires de l'hormonothérapie. [en ligne ]. Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/side-effects-of-hormonal-therapy/?region=qc> Consulté le 18.12.18.
- [I.134] Institut national de cancer. Chimiothérapie, effets secondaires.[en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires> . Consulté le 20.12.18.
- [I.135] Société canadienne de cancer. Traiter les symptômes et les effets secondaires. [en ligne]. Site disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/?region=bc> Consulté le 20.12.18.
- [I.136] V. Westeel, M. Doudeau.Prise en charge de la toxicité digestive. In : CHU Besançon. [en ligne]. Site disponible sur [https://www.chu-besancon.fr/3c/pneumo\\_fev07.pdf](https://www.chu-besancon.fr/3c/pneumo_fev07.pdf) Consulté le 20.12.18.
- [I.137] Kempf.E, Krakowski.I Scotté.F. Mucites et candidoses oropharyngées La lettre du cancérologue. 2011 (20), 8. 124-126.
- [I.138] OMEDIT. Fiche d'aide à la prise en charge des diarrhées. Mars 2018. [ en ligne]. Site disponible sur <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/42/00024204-274c63987999dfb6c697a675ae152f48/diarrhees-20180320.pdf> Consulté le 24.12.18.
- [I.139] La ligue contre le cancer. Alimentation et cancer. Comment s'alimenter pendant les traitements. Edition 2017.[en ligne]. Site disponible sur [https://www.liguecancer.net/sites/default/files/brochures/alimentation-cancer\\_2017-11-.pdf](https://www.liguecancer.net/sites/default/files/brochures/alimentation-cancer_2017-11-.pdf) Consulté 25.12.18
- [I.140] Nauffret.N. Complications cutanées des chimiothérapies. La lettre du cancérologue, 2007 (21), 9 : 126-128.
- [I.141] Oncolie. Rôle éducatif: le effets secondaires de la chimiothérapie. [en ligne] Site disponible sur <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2012/02/C.-BALANCHE.pdf> Consulte le 28.12.
- [I.142] Institut national du cancer. La perte de cheveux et cancer. [en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Chute-des-cheveux> Consulté le 28.12.18.
- [I.143] Institut national de cancer. Cancer du sein et qualité de vie, [ en ligne]. Site disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Proteger-les-ongles-les-cils-et-les-sourcils> Consulté le 28.12.18

[I.144] A.Taugourdeau. Prise en charge podologique du syndrome main pieds.[en ligne]. Site disponible sur <https://www.onco28.org/images/le-site/pdf/soiree.reseau.2014/DiaporamaPEC.SMP.pdf> Consulté le 29.12.18.

[I.145] Réseau espace sante cancer. Toxicité hématologiques liée à la chimiothérapie . Janvier 2015. [ en ligne]. Site disponible sur <https://ressources-ra.fr/wp-content/uploads/2018/11/BPA-FPI1501HEMATO.pdf> Consulté le 29.12.18.

[I.146] Bernard Carcone, Dionyssid Pongas .Toxicité cardiovasculaire des agents anticancéreux. Sang thrombose vaisseaux, 2014 (26) 4 : 188-196

[I.147] Base de données publiques de médicaments. Cardioxane. Résumé des caractéristiques du produits. [ en ligne]. Site disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67199506&typedoc=R> . Consulté le 30.12.18.

[I.148] OMEDIT. Haute normandie. Arimidex. Fiche patient. [en ligne] Site disponible sur [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/arimidex\\_fiche\\_patients\\_janv2016.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/arimidex_fiche_patients_janv2016.pdf)

[I.149] OMEDIT. Haute normandie. Fareston. Fiche patient. [ en ligne]. Site disponible sur [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/fareston\\_fiche\\_patients\\_janv2016.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/fareston_fiche_patients_janv2016.pdf)

[I.150] Ameli. Dossier médical partagé. [ en ligne]. Site disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/dossier-medical-partage/dmp-tout-ce-que-professionnels-de-sante-doivent-savoir>. Consulté le 24.02.19.

[I.151] Agence nationale du DPC. Le DPC en pratique. [en ligne]. Site Disponible sur [https://www.mondpc.fr/mondpc/le\\_dpc\\_en\\_pratique](https://www.mondpc.fr/mondpc/le_dpc_en_pratique) . Consulté le 25.02.19

[I.152] Pharmagest. Qu'est ce qu'un entretien pharmaceutique.[en ligne]. Site disponible sur <https://pharmagest.com/entretien-pharmaceutique/>. Consulté le 26.02.19

## ABREVIATIONS

- **ACR** : American Collège of Radiology
- **ANSES** : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- **AVML** : Association Vivre Mieux le Lymphoedème.
- **DFG-18** : Fluoro Désoxy Glucose 18.
- **DIEP** : Deep Inferior Epigastric Perforator.
- **EGF** : Epidermal Growth Factor.
- **EPO** : Erythropoïétine.
- **FGF** : Fibroblast Growth Factor.
- **HER2** : Human Epidermal Growth Receptor 2.
- **IGF** : Insuline Growth Factor.
- **IG1** : Immunoglobuline 1.
- **INVS** : Institut National de Veille Sanitaire.
- **PEV** : Poussées Evolutives.
- **PDGF** : Plateter Derived Growth Factor.
- **PPAC** : Programme Personnalisé d'après Cancer.
- **PPS** : Plan Personnalisé de Soins.
- **PNN** : Polynucléaires Neutrophiles
- **PNNS** : Plan national de nutrition Santé.
- **RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
- **RE** : Récepteurs aux Estrogènes.
- **RH** : Récepteurs Hormonaux.
- **RP** : Récepteurs a la Progestérone.
- **SBR** : Score de Bloom et Richardson.
- **TEP- Scann** : Tomographie par Emission de Positrons.
- **VEGF** : Vascular Epidermal Growth Factor.

## **Serment De Galien**

---

**Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :**

**- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;**

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

**- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**

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

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

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

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et le plus mortel avec plus de 54 ans nouveaux cas par an et environ 11,000 décès par an. Il représente de ce fait un problème de santé publique dont la prise en charge nécessite des stratégies adaptées de prévention, de diagnostic et de traitement. La prévention du cancer du sein se base essentiellement sur le dépistage précoce et la lutte contre les facteurs de risque. La prise en charge thérapeutique se fait selon 4 grands axes : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie. Néanmoins, grâce aux nouveaux progrès thérapeutiques, des traitements par thérapies ciblées et immunothérapie ont vu le jour. Malgré le fait que le cancer du sein soit une pathologie essentiellement traitée en milieu hospitalier, le pharmacien d'officine joue un rôle fondamental dans sa prise en charge. Il joue un rôle de prévention en sensibilisant les patientes au dépistage et les aidant à lutter contre les facteurs de risques. Il joue également un rôle dans l'éducation thérapeutique des patientes. Au delà de la dispensation des médicaments, le pharmacien d'officine doit être à l'écoute des patientes, doit les soutenir, les conseiller et les accompagner notamment dans la gestion des effets indésirables des traitements anticancéreux. Le pharmacien d'officine intervient donc tout au long de la prise en charge du cancer du sein depuis le diagnostic jusqu'à la réémission.













