



HAL
open science

Cancer du sein féminin et prise en charge à l'officine

Gersende Guyot d'Asnières de Salins

► **To cite this version:**

Gersende Guyot d'Asnières de Salins. Cancer du sein féminin et prise en charge à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02446051

HAL Id: dumas-02446051

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02446051v1>

Submitted on 20 Jan 2020

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 14 Novembre 2019
par
Gersende GUYOT D'ASNIÈRES DE SALINS

CANCER DU SEIN FÉMININ ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

Directeur de thèse : **Mr Philip Chennell**

Jury

Président : **Mme Catherine Coudert**

Docteur en Pharmacie,
Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mr Philip Chennell**

Docteur en Pharmacie,
Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr Pascal Colombier

Docteur en Pharmacie,
Pharmacie Demonnet- Colombier, Vichy

Mme Elise Goiffon

Docteur en Pharmacie,
Praticien spécialiste
Centre Jean Perrin, Clermont- Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Novembre 2019

par

Gersende GUYOT D'ASNIÈRES DE SALINS

CANCER DU SEIN FÉMININ ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

Directeur de thèse : **Mr Philip Chennell**

Jury

Président : **Mme Catherine Coudert**

Docteur en Pharmacie,
Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mr Philip Chennell**

Docteur en Pharmacie,
Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr Pascal Colombier

Docteur en Pharmacie,
Pharmacie Demonnet- Colombier, Vichy

Mme Elise Goiffon

Docteur en Pharmacie,
Praticien spécialiste
Centre Jean Perrin, Clermont- Ferrand

Remerciements

A Mr Philip Chennell, qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour votre investissement dans mon travail, votre disponibilité, votre soutien, vos conseils avisés.

A Mme Catherine Coudert, qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse,
Pour votre implication en tant que professeur durant toutes mes études.

A Mme Elise Goiffon, qui m'a fait l'honneur de siéger dans mon jury.

A Mr Pascal Colombier, qui m'a fait l'honneur de siéger dans mon jury,
Pour m'avoir permis de tant apprendre au sein de son officine, pour son professionnalisme, sa passion et son implication qui me donnent envie de toujours faire mieux dans ma profession.

A Kathleen,
Pour ses précieux conseils et son amitié pendant toutes ces années.

A toute l'équipe de la pharmacie Demonnet- Colombier,
Pour leur gentillesse et pour ces années d'apprentissage au sein de leur officine.

A Tristan,
Pour son amour et son soutien dans les bons et les mauvais moments pendant toutes mes études et dans chaque instant de ma vie.

A mes parents et mes sœurs,
Pour avoir toujours cru en moi, pour votre amour et votre soutien inconditionnel.

A Cécile, Claire, et tous mes amis,
Pour avoir été là à chaque instant et m'avoir toujours soutenue et encouragée durant toutes mes études.

Table des matières

Remerciements	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des abréviations	10
Préambule	13
I- Physiopathologie du cancer du sein	14
1- Anatomie du sein et de la glande mammaire	14
1.1- Anatomie générale	14
1.2- Vascularisation et système lymphatique	16
1.3- Innervation.....	17
2- Développement des glandes mammaires et rôle des hormones	17
3- Le cancer	20
3.1- Données épidémiologiques relatives au cancer du sein	20
3.2- Processus de cancérogenèse : de la cellule saine à la tumeur métastasée.....	22
3.1.1- La phase d’initiation.....	23
3.1.2- La phase de promotion	23
3.1.3- La phase de progression.....	24
3.3- Sémiologie du cancer du sein.....	26
3.3.1- Modification de la forme et de l’aspect du sein	26
3.3.2- Masse au niveau axillaire	26
3.3.3- Autres signes	27
3.4- Diagnostic du cancer du sein.....	27
3.5- Classification des types de cancer du sein et pronostic.....	30
4- Facteurs de risque	38
4.1- Facteurs de risque non modifiables.....	38
4.1.1- Age	38
4.1.2- Risque familial et génétique	38
4.1.3- Grossesse et allaitement.....	39
4.1.4- État hormonal.....	40
4.1.5- Seins denses	40
4.1.6- Pathologies bénignes	40
4.2- Facteurs de risque modifiables	41
4.2.1- Tabac.....	41
4.2.2- Alcool	41
4.2.3- Traitements hormonaux.....	41
4.2.3.1- Traitements hormonaux substitutifs.....	41
4.2.3.2- Contraception hormonale	42
4.2.4- Radiations ionisantes	42
4.2.5- Alimentation et surpoids.....	42
II- Prise en charge thérapeutique du cancer du sein	43
1- Prise en charge non médicamenteuse	45
1.1- Chirurgie	45
1.1.1- Chirurgie diagnostique	46
1.1.1.1- Exérèse des ganglions sentinelles.....	46
1.1.1.2- Curage ganglionnaire axillaire	47

1.1.2-	Chirurgie mammaire conservative.....	48
1.1.3-	Chirurgie mammaire non conservative ou mastectomie	49
1.1.3.1-	Mastectomie totale ou simple.....	49
1.1.3.2-	Mastectomie radicale modifiée.....	50
1.1.4-	Reconstruction mammaire et prothèses mammaires externes	51
1.1.5-	Effets secondaires post- chirurgicaux.....	52
1.2-	Radiothérapie.....	54
1.2.1-	La radiothérapie externe	54
1.2.2-	La curiethérapie	55
1.2.3-	Déroulement d'une radiothérapie	55
1.2.4-	Effets secondaires post- radiothérapie	56
2-	Prise en charge médicamenteuse	57
2.1-	Chimiothérapie.....	57
2.1.1-	Déroulement d'une chimiothérapie.....	58
2.1.2-	Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés	60
2.1.3-	Principales molécules rencontrées	64
2.1.4-	Chimiothérapies orales	68
2.2-	Hormonothérapie.....	71
2.2.1-	Les anti- estrogènes	72
2.2.2-	Les inhibiteurs de l'aromatase.....	75
2.2.3-	Les agonistes de la LH-RH.....	77
2.2.4-	Les progestatifs anticancéreux	78
2.3-	Immunothérapie et thérapies ciblées.....	78
2.3.1-	Les anticorps monoclonaux	79
2.3.2-	Inhibiteurs de protéines kinase	83
3-	Les soins de support.....	85
4-	Quel avenir pour la prise en charge du cancer du sein ?	86
III-	Prise en charge à l'officine du cancer du sein.....	89
1-	Accompagnement et suivi du patient dans la maladie.....	91
1-1-	Le pharmacien, intermédiaire privilégié entre le médecin et le patient.....	91
1-2-	Le pharmacien, intermédiaire entre la ville et l'hôpital.....	91
1-3-	Développement de l'hospitalisation à domicile et rôle du pharmacien	92
1-4-	Contrôle et optimisation de l'observance des chimiothérapies orales.....	92
2-	Outils d'accompagnement pour le pharmacien et le patient à l'officine.....	94
2-1-	Le Carnet de suivi	95
2-2-	Réseaux de cancérologie.....	96
2-3-	Fiches d'informations sur les médicaments.....	97
2-4-	Rôle du pharmacien dans le dépistage du cancer du sein	98
3-	Prévention et gestion des effets indésirables et interactions médicamenteuses ou non- médicamenteuses à l'officine.....	99
3-1-	Prévention et gestion des effets indésirables	99
3-1-1-	Effets indésirables rencontrés lors des traitements par chimiothérapie.....	100
3.1.1.1-	Toxicité hématologique.....	100
	• Neutropénie et leucopénie.....	100
	• Thrombopénie.....	101
	• Anémie.....	102
3.1.1.2-	Toxicité digestive	103
	• Dénutrition.....	103
	• Nausées et vomissements	103
	• Diarrhées	107
	• Constipation.....	109
3.1.1.3-	Toxicité cuténo- muqueuse	110

• Mucites bucco- pharyngées	110
• Syndrome mains- pieds	112
• Alopecie	113
• Onychodystrophie	115
• Autres symptomes.....	116
3.1.1.4- Toxicité cardiaque.....	117
3-1-2- Effets indésirables principaux rencontrés lors des traitements par radiothérapie	118
3-1-3- Effets indésirables principaux rencontrés lors des traitements par hormonothérapie.....	120
3.1.3.1- Tamoxifène et anti- estrogènes.....	121
3.1.3.2- Inhibiteurs de l'aromatase	121
3-1-4- Effets indésirables de la chirurgie mammaire.....	122
3.1.4.1- Prise en charge du lymphœdème	122
3.1.4.2- Effets secondaires post- chirurgicaux et cicatrisation	125
3-2- Prise en charge de la douleur	126
3-3- Prise en charge de la fatigue	130
3-4- Cancer du sein et féminité : la cosmétique à l'officine	131
3-5- Prévention et gestion des interactions médicamenteuses`	132
3-6- Bon usage de la phytothérapie et interactions avec les anti- cancéreux.....	134
Conclusions.....	137
Références bibliographiques	138
Serment de Galien	155

Liste des tableaux

Tableau 1: Le développement mammaire selon la classification de Tanner, reproduit de (8)	18
Tableau 2: Classification TNM clinique du cancer du sein, 8ème édition 2017, reproduit de (37)	32
Tableau 3: Classification par stade UICC, adapté de (37)	33
Tableau 4: Classification histologique des tumeurs malignes mammaires infiltrantes selon l'OMS (2012), adapté de (46)	36
Tableau 5: Principes généraux de prise en charge des cancers du sein	45
Tableau 6: Comparaison des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein en situation adjuvante et néo- adjuvante entre l'institut Gustave Roussy et le réseau ONCO AURA, adapté de (46) et (96)	61
Tableau 7: Protocoles antiémétiques standards dans la prise en charge des NVIC, reproduit de (157)	106
Tableau 8: Résumé des effets indésirables rencontrés dans l'hormonothérapie du cancer du sein, reproduit de (182)	120
Tableau 9: Classification des médicaments antalgiques selon l'OMS, reproduit de (192)	128
Tableau 10: Recommandations et interdictions vaccinales pendant la chimiothérapie, reproduit de (197)	133

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie structurale de la glande mammaire, reproduit de (4)	15
Figure 2: Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein, reproduit de (6).....	16
Figure 3: Situation anatomique des ganglions lymphatiques axillaires du sein, reproduit de (7)	17
Figure 4: Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France entre 1975 et 2015, reproduit de (18)	21
Figure 5: Étapes de la cancérogenèse, reproduit de (20).....	22
Figure 6: Exérèse des ganglions sentinelles, reproduit de (74)	47
Figure 7: Illustration de la chirurgie mammaire conservatrice, reproduit de (77)	48
Figure 8: Illustration d'une chirurgie mammaire non conservatrice, reproduit de (79).....	50
Figure 9: Illustration d'une mastectomie radicale modifiée, reproduit de (79).....	50
Figure 10: Illustration d'une chambre à cathéter implantée en sous- cutanée, reproduit de (94)	59
Figure 11: Illustration du PICC Line, reproduit de (95).....	60
Figure 12: Exemple de fiche conseil pour les professionnels de santé, reproduit de (144)	97
Figure 13: Exemple de fiche conseil pour le patient, reproduit de (145)	98
Figure 14: Affiche de sensibilisation au dépistage du cancer du sein, reproduit de (146)	99
Figure 15: Présentation d'une partie de la gamme MÊME COSMETICS, reproduit de (197).	132

Liste des abréviations

ACR: American College of Radiology
ADN: Acide Désoxyribonucléique
ALD: Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN: Acide Ribonucléique
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AVC: Accident Vasculaire Cérébral
AVK: Antivitaminiques K
BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA (gène): Breast Cancer
CCIS : Carcinome Canalaire in- Situ
CLIS : Carcinome Lobulaire in- Situ
CNO: Complément Nutritionnel Oral
DCC: Dossier Communicant en Cancérologie
DIEP: Deep Inferior Epigastric Perforator
DLM: Drainage lymphatique manuel
DPD: Dihydropyrimidine Déshydrogénase
ECG: Electrocardiogramme
EGF: Epidermal Growth Factor
EN : Échelle numérique
EVA : Échelle visuelle analogique
EVS: Échelle verbale simple
FGF: Fibroblast Growth Factor
FSH: Hormone Folliculo- Stimulante
FU: Fluoro- Uracile
GB: Globules Blancs
GR: Globules Rouges
GLOBOCAN: Global Cancer Observatory
Gy (unité) : Gray
HAD: Hospitalisation à Domicile

HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor
HPST (loi) : Hôpital, Patients, Santé et Territoires
Ig : Immunoglobuline
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCa : Institut National du Cancer
INR: International Normalized Ratio
INVS: Institut National de Veille Sanitaire
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IV (voie) : Intraveineuse
LH: Hormone Lutéinisante
LH-RH : Hormone de Libération de la Lutéinostimuline
NFS: Numération Formule Sanguine
NOS: Not Otherwise Specified
NST: No Special Type
NVIC : Nausées et Vomissements Induits par la Chimiothérapie
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAC: Port à Cath®
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PPS: Programme Personnalisé de Soins
Pq : Plaquettes
QSDA : Questionnaire Douleur Saint- Antoine
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE: Récepteurs aux Estrogènes
RH : Récepteurs Hormonaux
RP: Récepteurs à la Progestérone
SERD: Selective Estrogen Receptor Downregulators
SERM: Selective Estrogen Receptor Modulators
SMR: Service Médical Rendu
THS: Traitement Hormonal Substitutif
TNM (classification): Taille/Nodule/Métastases

m-TOR: Mechanistic Target of Rapamycin

UICC: Union for International Cancer Control's

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WHO: World Health Organisation

Préambule

Avec plus de 58000 nouveaux cas et plus de 12000 décès en 2018 en France, le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes ; avec un taux de mortalité standardisé de 14,00 pour 100000, il s'agit également du premier cancer en terme de mortalité chez la femme.

Malgré ces chiffres préoccupants, les progrès de la prise en charge de ces vingt dernières années ont permis une baisse de la mortalité malgré une incidence en constante augmentation (1).

L'évolution des pratiques de dépistage, proposé en France à toutes les femmes de 50 à 74 ans depuis 2004 a eu un impact certain sur l'incidence de la maladie ; l'évolution du regard vis-à-vis du cancer notamment grâce aux campagnes de sensibilisation comme Octobre rose ont également permis une prise en charge plus précoce de la maladie.

Les politiques de santé vont vers un renforcement du lien entre la ville et l'hôpital afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer. Cette mutualisation des compétences implique également le pharmacien d'officine et il paraît évident que celui-ci sera de plus en plus sollicité dans le parcours de soins des patients et plus particulièrement des patientes atteintes de cancer du sein. En effet, il reste le professionnel de santé le plus accessible au quotidien, un maillon essentiel et disponible du début à la fin de la prise en charge de la maladie. De la prévention face aux facteurs de risque aux conseils associés à un traitement par chimiothérapie, le pharmacien d'officine a toute sa place dans la politique actuelle de santé publique.

Il est essentiel de poser les bases physiopathologiques de la maladie avant de nous tourner vers les dernières recommandations en termes de prise en charge et de stratégies thérapeutiques. Enfin, nous pourrions analyser la place du pharmacien d'officine dans la pathologie que ce soit pour l'accompagnement, le suivi ou les conseils associés ainsi que les outils permettant un renforcement du lien ville-hôpital à travers la prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein à l'officine.

I- Physiopathologie du cancer du sein

Avant d'aborder la prise en charge générale du cancer du sein, il est nécessaire de préciser que notre travail se concentrera sur le cancer du sein féminin ; en effet, le cancer du sein chez l'homme représente seulement 1% des cas répertoriés chaque année (2).

1- Anatomie du sein et de la glande mammaire

1.1- Anatomie générale

Situés sur la partie antéro-supérieure du thorax et reposant sur le muscle grand pectoral, les seins ont pour fonction biologique la production, le stockage et l'excrétion de lait. La figure 1 présente une vue en coupe transversale de l'organe permettant de mieux appréhender leur anatomie en lien avec ces fonctions.

Les ligaments de Cooper assurent leur maintien au niveau de la poitrine en traversant le sein jusqu'au grand pectoral où ils se fixent au thorax. Le tissu adipeux est très présent et comporte deux parties distinctes :

- Le pannicule postérieur qui sépare la glande mammaire des muscles pectoraux
- Le pannicule antérieur à l'avant de la glande s'arrêtant au niveau de l'aréole.

Le sein est enveloppé par une fine capsule de tissu fibreux et contient un tissu conjonctif riche en adipocytes et en fibres élastiques et conjonctives, permettant le maintien des structures fonctionnelles. Les canaux galactophores et les lobules sont responsables du processus de lactation.

L'aréole est la partie plus foncée, rose à brunâtre, qui entoure le mamelon. D'aspect grumeleux, elle contient les glandes de Morgani qui s'hypertrophient pendant la grossesse pour devenir le tubercule de Montgomery. Ces glandes produisent le fluide lipoïde, substance huileuse protégeant les mamelons des infections, crevasses et dessèchements. L'aréole contient des fibres musculaires lisses circulaires qui vont contrôler l'excrétion pendant la lactation. Ces fibres composent le muscle aréolaire qui permet également l'érection du mamelon lorsqu'il est stimulé par le froid, les stimulations sexuelles ou les suctions. Celui-ci constitue la partie centrale de l'aréole et permet l'évacuation du lait par des pores sur lesquels débouchent les canaux lactifères (3).

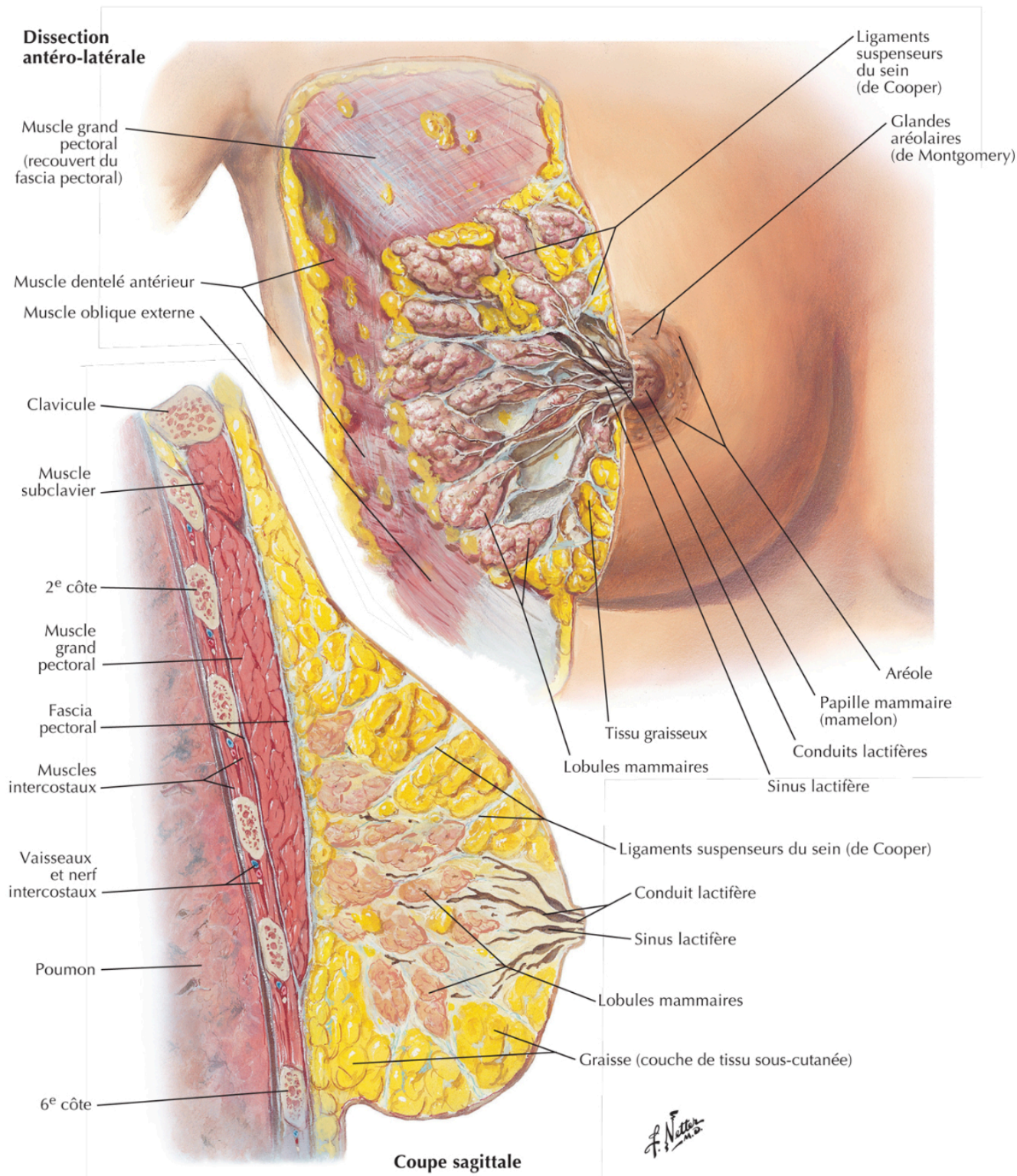


Figure 1 : Anatomie structurale de la glande mammaire, reproduit de (4)

1.2- Vascularisation et système lymphatique

L'artère principale du sein est l'artère mammaire interne, branche de l'artère sous-claviaire qui donne les branches perforantes de la partie médiale. Il contient également les branches de l'artère axillaire : mammaire externe, scapulaire inférieure, acromio- thoracique et thoracique supérieure ; celles- ci sont destinées aux parties latérales et inférieures du sein.

Concernant le système veineux, le réseau profond se draine vers les veines mammaires externes à l'extérieur et vers la veine mammaire interne à l'intérieur ; il contient également les veines intercostales.

Le réseau veineux superficiel est visible pendant la grossesse et forme le cercle veineux de Haller.

Le sein est également parcouru par de nombreux vaisseaux lymphatiques ; ces vaisseaux lymphatiques permettent le transport de la lymphe jusqu'aux ganglions lymphatiques, impliqués dans le système immunitaire, par la lutte contre les infections.

Il existe différents types de ganglions que l'on peut visualiser sur la figure 2, présents autour des deux seins :

- Les ganglions axillaires au niveau de l'aisselle. On compte 30 à 50 ganglions par aisselle, répartis en trois niveaux selon leur proximité avec le muscle grand pectoral.
- Les ganglions sus- claviculaires, au- dessus de la clavicule.
- Les ganglions sous-claviculaires, en dessous de la clavicule.
- Les ganglions mammaires internes autour du sternum (5).

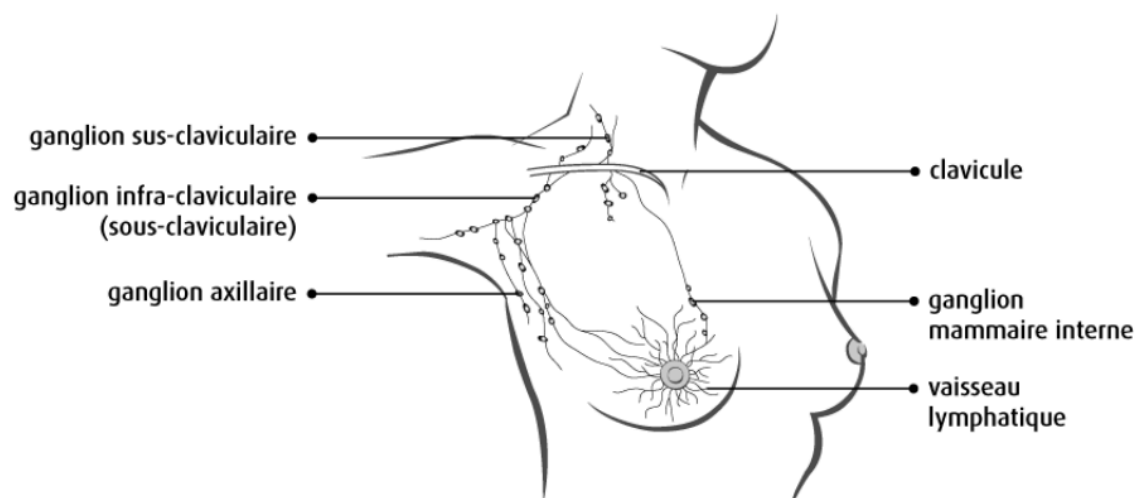


Figure 2 : Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein, reproduit de (6)

Les ganglions axillaires de niveau I longent le bord du muscle petit pectoral (région axillaire inférieure), les ganglions de niveau II se trouvent sous le muscle petit pectoral (région axillaire centrale) et les ganglions de niveau III se situent sur le bord interne du muscle petit pectoral (région axillaire supérieure) ; on retrouve sur la figure 3 la situation anatomique de ces différents types de ganglions lymphatiques axillaires.

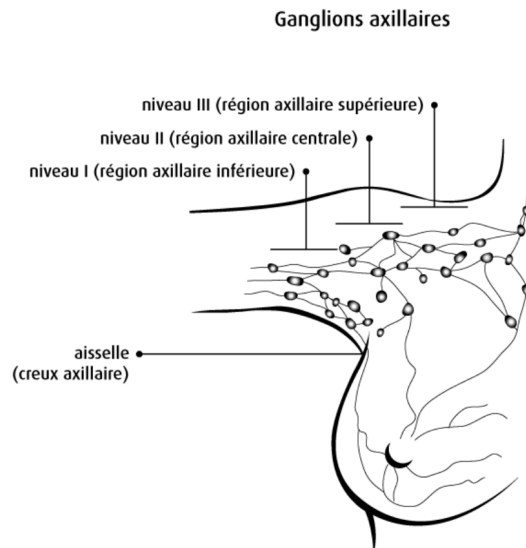


Figure 3 : Situation anatomique des ganglions lymphatiques axillaires du sein, reproduit de (7)

1.3- Innervation

Le sein est innervé par les rameaux cutanés antérieurs et latéraux des deuxième et sixième nerfs intercostaux.

L'activité sécrétoire des glandes mammaires est sous le contrôle de l'innervation sympathique en plus du contrôle hormonal.

2- Développement des glandes mammaires et rôle des hormones

Durant l'enfance, la glande mammaire reste quiescente. La croissance du tissu mammaire débute entre huit ans et demi et treize ans et nécessite, comme pour les autres caractères sexuels, une maturation de l'axe hypothalamo- hypophysaire. Cette maturation a pour but

d'assurer la production des hormones sexuelles, permettant ainsi l'acquisition des fonctions de reproduction et la différenciation sexuelle.

La croissance du tissu mammaire tout au long de l'adolescence et des autres organes sexuels est ainsi répertoriée très précisément par la classification de Tanner, présentée dans le tableau 1 et comportant plusieurs stades.

Tableau 1 : Le développement mammaire selon la classification de Tanner, reproduit de (8)

S1	Pré -pubertaire	saillie simple du mamelon
S2	9 – 10 ans	- apparition du bourgeon mammaire - modification de l'aréole
S3	11–12 ans	- Croissance du mamelon - Apparition des tubercules de Montgomery
S4	13 ans	- sein piriforme avec saillie de l'aréole - Croissance mammaire
S5	14-15 ans	- Sein adulte hémisphérique avec aréole et sein dans un même plan , seul le mamelon est en avant

La synthèse ovarienne qui permet la production des hormones sexuelles féminines que sont les estrogènes et la progestérone est l'aboutissement d'un enchainement : l'hypothalamus sécrète une hormone, la LH-RH qui va agir sur l'hypophyse (glande située sur la partie inférieure de l'encéphale) ; l'hypophyse va alors sécréter la FSH et la LH qui vont agir au niveau ovarien et produire les hormones sexuelles féminines que sont les estrogènes (estradiol, estrone, estriol) et la progestérone à partir de la croissance folliculaire mensuelle (9).

Les estrogènes vont permettre la croissance du sein, le développement des canaux lactifères à travers le tissu adipeux. Ces canaux permettront le transport du lait des lobules jusqu'au mamelon. En plus de ces effets, les estrogènes vont permettre le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires :

- L'augmentation du volume de l'utérus, du vagin, des organes génitaux externes.
- La pilosité axillaire et pubienne.
- Le tissu adipeux sous- cutané au niveau des hanches et des seins.
- L'élargissement du bassin et les menstruations.

Les estrogènes vont également permettre le maintien de la solidité du squelette pendant la vie reproductive de la femme.

Ils sont produits pendant toute la vie de la femme principalement par les ovaires, de la puberté à la ménopause ; une plus petite partie est également produite par les glandes surrénales durant toute la vie de la femme. Certaines transformations au sein du tissu adipeux permettent la transformation d'hormones en estrogènes et pendant la grossesse, le placenta assure aussi la sécrétion d'estrogènes.

La progestérone, synthétisée à partir du cholestérol à partir de la première ovulation, va assurer la formation du tissu glandulaire et des lobules de la glande mammaire (de 15 à 25 par sein) pendant l'adolescence, et dont le rôle est la production de lait lors de l'allaitement. Elle va également, en lien avec les estrogènes, permettre le bon déroulement du cycle menstruel. Cette hormone est également responsable des changements au sein de la muqueuse utérine tout au long du cycle menstruel : en deuxième partie du cycle, on observe une chute de concentration de progestérone provoquant la formation du corps jaune et induisant les règles en fin de cycle.

Ces hormones sexuelles vont avoir une influence sur la glande mammaire tout au long du cycle menstruel :

- En première partie de cycle, les estrogènes vont induire une augmentation de la taille, de la vascularisation et du volume des canaux lactifères de la glande mammaire.
- En seconde partie de cycle, les estrogènes diminuent et la progestérone augmente, provoquant un état œdémateux des seins, un rétrécissement des canaux lactifères et une diminution de la vascularisation.

Lors de la grossesse, la progestérone permet d'assurer celle-ci jusqu'à son terme et de préparer les seins à la lactation. La glande mammaire va se développer, les canaux s'allongent et les lobules se multiplient. Sous l'influence de la prolactine au troisième trimestre, le colostrum apparaît. Les estrogènes bloquent la montée de lait, mais leur chute à l'accouchement va provoquer celle-ci sous l'influence de la prolactine (10). Après l'allaitement, les lobules vont s'atrophier et se fibroser.

A la ménopause, la diminution du taux d'hormones provoque une atrophie des seins, remplaçant la glande mammaire par du tissu adipeux et comblant les canaux lactifères et les vaisseaux par du tissu fibreux.

3- Le cancer

3.1- Données épidémiologiques relatives au cancer du sein

Le cancer du sein est le plus couramment diagnostiqué chez les femmes au niveau mondial, représentant 24,2% des cas de cancers féminins soit un cas de cancer sur quatre. Le cancer du sein est le plus fréquent en terme de prévalence dans 154 des 185 pays couverts par le GLOBOCAN 2018 (*Global Cancer Observatory*) mais est encore trop souvent considéré comme une maladie atteignant les pays développés (11). Le taux d'incidence est très variable en fonction des régions du monde ; on observe une incidence de 46,3 pour 100 000 habitantes au niveau mondial (12) et 99,4 pour 100 000 habitantes en Amérique du Nord ; elle est plus modérée en Europe, en Asie occidentale, en Amérique du Sud et en Afrique du Sud et l'incidence la plus faible concerne la majeure partie de l'Afrique. Pourtant quels que soient les pays et leur taux d'incidence, on remarque une tendance à la hausse depuis plusieurs années selon la WHO (*World Health Organization*) (13).

15% des décès par cancer chez les femmes sont à imputer au cancer du sein et 69% de l'ensemble des décès dus au cancer du sein surviennent dans les pays en voie de développement. En effet, le diagnostic est souvent effectué à des stades avancés de la maladie en l'absence d'infrastructures et de programmes de dépistages qualitatifs. Comme la plupart des cancers, le taux de survie est fortement corrélé à la qualité de la prise en charge ; par exemple, le taux de survie à 5 ans atteint plus de 80% en Amérique du Nord et en Europe du Nord et descend à 40% dans les pays les plus pauvres (14).

En France, le cancer du sein est le plus fréquent et le premier en terme d'incidence et de mortalité chez la femme (15), et est au 2^{ème} rang des cancers en terme de cas incidents hommes et femmes confondus et le 3^{ème} en terme de mortalité selon l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire). Plus de 50000 nouveaux cas sont découverts chaque année et 12000 décès sont constatés chaque année. La figure 4 montre que comme dans le reste de l'Europe, l'incidence a augmenté depuis plusieurs décennies, mais on observe une décélération de cette tendance depuis 15 ans (+ 1,1% par an entre 1990 et 2018), ce qui coïncide avec la généralisation du dépistage par mammographie organisé pour les femmes de 50 à 74 ans en 2004.

Le taux de survie s'améliore constamment depuis deux décennies pour atteindre 87% de survie à 5 ans entre 2005 et 2010 selon Unicancer et un recul de la mortalité de 1,3% par an entre 1990 et 2018.

Par rapport à ses voisins européens, la France se situe au 8^{ème} rang des pays européens en termes d'incidence et 10^{ème} rang en terme de mortalité. En effet, malgré la généralisation du dépistage organisé, seulement 49,9% des femmes françaises concernées ont effectué le dépistage entre 2016 et 2017 avec de fortes disparités régionales (16).

Il est important en tant que professionnel de santé de promouvoir le dépistage organisé, afin d'améliorer la prise en charge précoce des patientes et d'assurer une diminution notable de la mortalité (17).

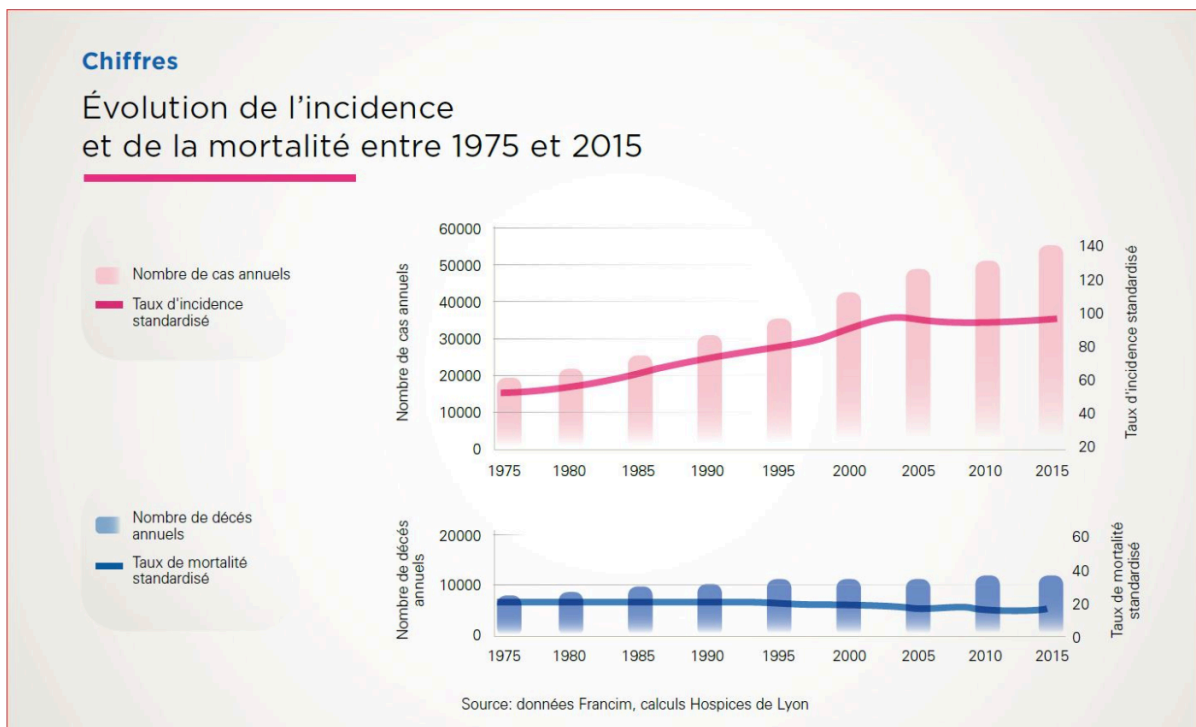


Figure 4: Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France entre 1975 et 2015, reproduit de (18)

3.2- Processus de cancérogenèse : de la cellule saine à la tumeur métastasée

La cancérogenèse correspond à l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse et comprend trois grandes étapes : l'initiation, la promotion et la progression. Ces cellules cancéreuses possèdent des caractéristiques propres qui permettent de les différencier des cellules normales (19):

- L'immortalité : elles peuvent se diviser de manière indéfinie et sont résistantes aux mécanismes d'apoptose.
- L'indépendance : elles ne sont pas sensibles au phénomène d'homéostasie cellulaire et se développent de manière anarchique conduisant parfois à des zones de nécrose faute d'approvisionnement en nutriments et en oxygène (phénomène d'hypoxie cellulaire).
- Un pouvoir de prolifération élevé : les nombreux récepteurs présents sur leur membrane les rendent sensibles à de nombreux facteurs de croissance cellulaire.
- La mobilité : les cellules ont la capacité de se détacher de la membrane basale et d'émettre des pseudopodes lui permettant de se déplacer.
- L'effraction des tissus : elle peut s'introduire dans la lumière des capillaires sanguins et se laisser emporter par le courant, première étape du processus métastatique.

Les cancers solides comme ceux affectant le sein, et contrairement à ceux qui atteignent le système sanguin et lymphatique, suivent des étapes de développement similaires, illustrées dans la figure 5 et décrites dans les parties suivantes.

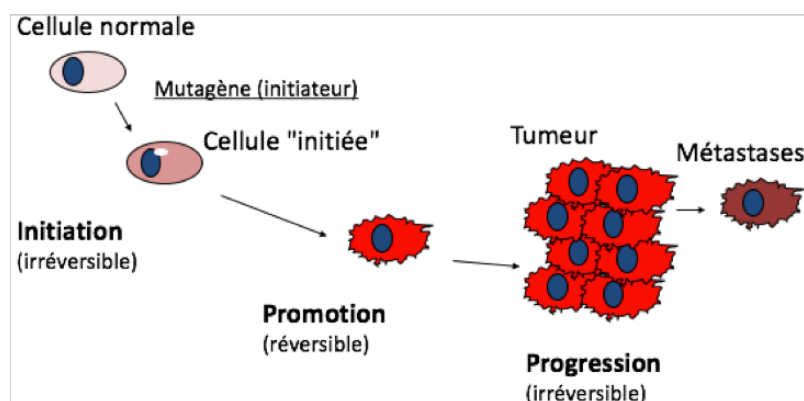


Figure 5: Étapes de la cancérogenèse, reproduit de (20)

3.1.1- La phase d'initiation

Première étape de la cancérogenèse, il s'agit d'un processus à la fois irréversible et rapide.

Une cellule subit des lésions de son ADN et les transmet à ses cellules- filles ; il s'agit d'un phénomène de mutation génétique.

Il ne faut cependant pas confondre cellule initiée et cellule tumorale ; la cellule initiée n'a aucune capacité ni autonomie en terme de croissance cellulaire et elle reste morphologiquement identique aux cellules non initiées. On peut également parler de lésion pré- tumorale, qui ne se développera pas forcément en cancer.

Différents types de mutations peuvent être observées, qui vont impacter différemment les cellules ; la liste ci- après est non exhaustive et présente seulement les mutations les plus courantes (21):

- Les gènes impliqués dans le système de réparation de l'ADN peuvent être atteints, rendant celui-ci altéré voire inefficace.
- Une mutation du gène RAS peut induire un dérèglement positif de l'activité des oncogènes : alors qu'ils permettent normalement une activation contrôlée de la multiplication cellulaire, leur mutation provoque une multiplication anormalement élevée des cellules par activation permanente du gène.
- Des mutations impactant le gène p53 peuvent entraîner un dérèglement négatif de celui-ci. En temps normal, son rôle est le contrôle du cycle cellulaire, il régule la multiplication cellulaire par le contrôle de l'apoptose cellulaire. S'il est muté, les cellules deviennent résistantes au phénomène d'apoptose.

3.1.2- La phase de promotion

Contrairement à la phase d'initiation tumorale, la promotion est un phénomène réversible et long dépendant de nombreux facteurs (hormonaux, immunitaires, nutritionnels...) qui consiste en la multiplication clonale des cellules déjà initiées.

Dans le cas du cancer du sein, il est démontré que les estrogènes via leurs récepteurs sont des agents promoteurs en raison de leur effet mitogène et que l'inhibition de leur action et de leur production a un impact positif dans le traitement du cancer. Les progestatifs utilisés par exemple dans les traitements substitutifs de la ménopause ne stimulent pas directement la

prolifération des cellules mammaires cancéreuses mais en fonction de leur structure, ils peuvent interagir non seulement avec les récepteurs de la progestérone mais aussi avec les récepteurs des glucocorticoïdes et des androgènes (22).

De nombreux autres facteurs peuvent influencer la phase de promotion cancéreuse, que nous détaillerons dans la partie Facteurs de risque, page 38.

3.1.3- La phase de progression

Une tumeur humaine est monoclonale ; en effet, toutes ses cellules ont pour ancêtre la même cellule initiée. Mais pendant la croissance tumorale, des mutations apparaissent et des sous-clones vont alors proliférer. Ces cellules mutées ont des propriétés de multiplication non contrôlée, d'indépendance, de perte de différenciation et d'invasion locale et métastatique. Ces caractéristiques conduisent à la formation d'une tumeur dite maligne (23).

L'acquisition de nodules hyperplasiques est non réversible. C'est dans cette phase que les cellules acquièrent leur phénotype malin par la capacité à l'envahissement des tissus et de métastase. La capacité pro- angiogène des cellules tumorales, en lien avec l'hypoxie se développant au centre de la tumeur, va provoquer la formation de vaisseaux sanguins permettant l'irrigation et l'alimentation de la tumeur et ainsi assurer son développement. En effet, sans néovascularisation, la tumeur ne dépassera pas 1 à 2 mm³. L'intervention de facteurs angiogéniques sécrétés par les cellules tumorales permet de déséquilibrer la balance avec les facteurs anti- angiogéniques qui sont eux, peu présents au niveau des cellules tumorales ; les principaux facteurs rencontrés sont :

- Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).
- Le facteur de croissance des fibroblastes (FGF).
- Le facteur de croissance plaquette- dérivé (PDGF).
- Le facteur de croissance épidermique (EGF).

Ce phénomène d'angiogenèse tumorale permet alors aux cellules cancéreuses de s'échapper plus facilement dans les tissus à proximité, notamment les ganglions lymphatiques, puis de développer des tumeurs secondaires autrement appelées métastases, touchant alors d'autres organes à distance de la tumeur d'origine (24).

La cellule tumorale peut envahir les tissus avoisinants mais peut également proliférer dans des sites bien plus éloignés ; c'est le processus métastatique qui suit trois grandes étapes :

- Le détachement et l'invasion lymphatique.
- Le passage dans la circulation sanguine.
- L'extravasation et la dormance des cellules tumorales.

La cellule tumorale va d'abord se détacher de la tumeur primitive par un processus dit de délamination avant d'entrer dans la circulation lymphatique par intravasation de la paroi des vaisseaux lymphatiques. Le système de drainage lymphatique va emporter les cellules tumorales vers le premier relais ganglionnaire via les sinus corticaux. Un état réactionnel appelé lymphadénite chronique non spécifique peut avoir lieu lors de l'arrivée au ganglion. Cette réaction lymphoïde immunologique de défense va alors provoquer la destruction des cellules cancéreuses ; mais parfois cette réaction ne va pas avoir lieu et les cellules vont rester présentes dans le ganglion ou parfois, elles traversent le ganglion satellite sans entraîner aucune réaction.

Les cellules cancéreuses peuvent alors se multiplier au niveau du ganglion lui donnant un aspect néoplasique dur et indolore. Les cellules vont ensuite migrer vers le ganglion sus-jacent sous forme de lymphangite carcinomateuse. Le niveau d'atteinte ganglionnaire va déterminer le taux de passage dans le système lymphatique. L'invasion des ganglions lymphatiques aboutit au déversement des cellules tumorales dans la circulation générale avant d'aboutir à des métastases variées.

Les cellules cancéreuses peuvent aussi se répandre par extension directe ou invasion, se répandant dans les structures et tissus avoisinants de la tumeur primitive. Il est également possible que ces cellules se détachent de la tumeur primitive et disséminent par la circulation sanguine vers un emplacement différent de la tumeur primitive, on parle alors de dissémination hématogène.

Les localisations métastatiques préférentielles suite à une tumeur mammaire primitive sont hépatiques, pulmonaires et osseuses, et peuvent aussi toucher la plèvre et le péritoine.

La structure histologique des métastases peut être variable par rapport à la tumeur d'origine :

- Elle peut être semblable permettant une reconnaissance facile de la tumeur primitive.
- Elle peut être moins différenciée permettant seulement une orientation générale du type tumoral
- Elle peut être plus différenciée ou parfois complètement différente notamment dans les tumeurs embryonnaires.

3.3- Sémiologie du cancer du sein

Des signes plus ou moins symptomatiques parfois visibles dès les premiers stades de développement du cancer du sein permettent d'aider à classer la maladie et son stade d'avancement et ainsi d'orienter et d'optimiser la prise en charge de la patiente. Qu'ils touchent directement la glande mammaire ou non, aucun de ces signes ne doit être négligé afin d'établir un diagnostic précis et d'optimiser les chances de guérison de la patiente.

3.3.1- Modification de la forme et de l'aspect du sein

Le plus souvent, lors d'une auto- palpation, la femme va découvrir une masse dans un de ses seins. Une mammographie de dépistage peut également permettre la mise en évidence avant que la patiente ne s'en soit rendue compte. Cette masse dure est fixe, comme attachée à la paroi thoracique et aucun changement n'est à noter en fonction du cycle menstruel. Sa forme est généralement irrégulière. Elle n'est la plupart du temps pas douloureuse, mais on peut noter une sensibilité au toucher (25).

Divers changements peuvent également s'opérer au niveau du sein : inversion ou rétraction du mamelon, voussure (bombement du sein), rétraction cutanée, rougeurs, gonflements, sensation prurigineuse ou de chaleur, peau d'orange, ulcération du mamelon, apparition de nouvelles veines dilatées sont autant de signes qui doivent alerter la patiente ; même s'il ne s'agit pas forcément des symptômes d'un cancer, il faut rester vigilant et consulter pour écarter les risques de tumeur (26).

Parfois des écoulements du mamelon peuvent avoir lieu : c'est un des signes courants de cancer du sein, surtout si les écoulements ne semblent pas normaux (sanguinolents ou verdâtres).

3.3.2- Masse au niveau axillaire

Une masse indolore dans le creux axillaire au niveau des aisselles peut être découverte à la palpation, ou plusieurs petites masses, signe d'une propagation aux ganglions lymphatiques.

3.3.3- Autres signes

Lorsque le cancer s'étend vers d'autres organes, il y a une apparition de symptômes non spécifiques à un stade plus tardif de la maladie. On peut noter une altération de l'état général, des douleurs au niveau osseux, une perte de poids allant de pair avec une perte d'appétit, des nausées et vomissements, un ictère (signe d'une atteinte hépatique), des maux de têtes, des myalgies ou des faiblesses musculaires, des essoufflements et une toux persistante (pouvant être les signes d'un épanchement pleural) .

3.4- Diagnostic du cancer du sein

Une anomalie de la glande mammaire peut être détectée de différentes manières : soit lors d'une autopalpation de la patiente, soit lors d'un contrôle de routine chez le gynécologue, ou lors du dépistage organisé tous les deux ans. Les étapes qui suivent pour établir le diagnostic peuvent sembler longues et nombreuses pour la patiente, mais elles sont nécessaires afin d'établir un diagnostic le plus précis possible et de proposer une prise en charge parfaitement adaptée.

En premier lieu, l'examen clinique est nécessaire afin d'évaluer la taille, la consistance, la mobilité de l'anomalie ; le médecin évalue également les possibles changements de texture ou d'aspect de la peau et du mamelon. D'autres examens sont ensuite nécessaires pour établir un diagnostic différentiel et ainsi évaluer la nature exacte de l'anomalie car une grosseur peut aussi être le signe d'une pathologie moins grave comme un kyste ou une mastose.

La mammographie (radiographie à rayon X) est le premier examen prescrit à la patiente si une anomalie est détectée par palpation ; elle est systématique pour les femmes éligibles au dépistage organisé (27).

L'examen s'organise de la façon suivante : la patiente est debout et torse nu dans une cabine de radiologie ; le sein est alors comprimé entre deux plaques, opération désagréable mais non douloureuse. Deux clichés sont pris pour chaque sein, un de face et un de profil. La durée totale de l'examen est de 5 à 10 minutes.

Les clichés sont ensuite examinés par le radiologue qui déterminera si des examens complémentaires doivent être menés ou non. La présence de tumeurs se traduit par des micro- calcifications apparaissant sous la forme de petits points blancs à la radiographie. En

effet, lors du développement et de la division cellulaire, les cellules augmentent leur production calcique. Un développement cellulaire anarchique peut donc conduire au développement de micro- calcifications ; néanmoins, la présence de ces micro- calcifications ne veut pas nécessairement dire que la patiente est atteinte d'un cancer du sein, et il faut conduire d'autres examens afin de préciser le diagnostic (28).

La classification BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) est une classification internationale mise en place par l'ACR (*American College of Radiology*). Elle permet de classer les images mammographiques en six catégories en fonction du degré de suspicion du caractère pathologique et donc de décider de l'attitude à adopter en fonction de l'anomalie détectée.

Ces six stades sont classés de ACR 0 à ACR 6 (ou Birads 0 à Birads 6) (29):

- ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires, l'examen est incomplet ou n'a pas abouti.
- ACR 1 : mammographie normale.
- ACR 2 : anomalies bénignes ne nécessitant pas de surveillance particulière ou d'examen complémentaire comme des macrocalcifications, des ganglions intramammaires, des kystes ou des lipomes.
- ACR 3 : anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée (microcalcifications, adénofibrome...).
- ACR 4 : anomalie indéterminée ou suspecte qui demande un examen histologique complémentaire (microcalcifications, asymétries...).
- ACR 5 : anomalie évocatrice d'un cancer.
- ACR 6 : mammographie présentant un cancer prouvé.

Cette classification tient toujours compte du contexte clinique, des facteurs de risque et des documents et investigations plus anciennes qui permettent de modifier la classification d'une image.

En cas de suspicion de tumeur à la mammographie, si la patiente a des seins trop denses pour permettre la lecture de la radiographie ou si la lecture semble trop complexe (ACR 0), une échographie est réalisée, utilisant la technique des ultrasons. L'examen est totalement indolore et dure une trentaine de minutes. Un gel est appliqué sur le sein de la patiente allongée. La sonde est ensuite appliquée fermement sur le sein et orientée dans toutes les

directions. Les différences de contraste entre l'anomalie et le reste du sein permettent un diagnostic plus précis du type de grosseur : kyste, liquide bénin ou tumeur solide maligne (30). Plus rarement, une imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être demandée en cas d'échec des autres techniques, pour différencier une anomalie bénigne d'une maligne, en cas de suspicion de propagation ou de récurrence, ou pour des personnes ayant déjà été traitées pour un cancer du sein (31).

Après avoir utilisé les techniques d'imagerie, le diagnostic est confirmé par l'examen anatomo- pathologique d'un échantillon du tissu mammaire (32).

Différentes techniques peuvent être utilisées (33) :

- La cytoponction ou aspiration cytologique : sous contrôle échographique, une aiguille fine est introduite dans la grosseur et des cellules ou du liquide sont aspirés, permettant une analyse cellulaire de la lésion pour déterminer le type de cellule (kyste ou tumeur).
- La microbiopsie : c'est le seul examen permettant la confirmation d'un diagnostic de cancer. Elle s'effectue sous anesthésie locale ; le médecin introduit une aiguille au niveau de la grosseur et un échantillon est prélevé pour être envoyé en laboratoire afin de réaliser une analyse tissulaire de la grosseur par microscopie. Cet examen permet de confirmer ou non la nature cancéreuse de la lésion et d'évaluer son degré de développement (in- situ ou infiltrant) (34).
- La macrobiopsie par stéréotaxie : la patiente est allongée sur le ventre, le sein pendant par un orifice sur la table. La technique est la même que pour la microbiopsie avec une aiguille plus large qui reste plusieurs minutes en place afin d'effectuer de 6 à 12 prélèvements. Cette biopsie est guidée par une technique de radiologie en trois dimensions nommée stéréotaxie.
- La biopsie échoguidée suit le même principe que les autres biopsies mais le guidage est réalisé par échographie ; on utilise cette technique en cas de lésions de très petite taille ou lorsqu'elles sont non palpables.
- La biopsie chirurgicale est réalisée sous anesthésie générale par un chirurgien ; rarement utilisée, elle consiste à enlever par chirurgie une partie ou la totalité de la grosseur préalablement identifiée. Elle est réalisée uniquement si la microbiopsie a échoué ou si l'image et la biopsie ne concordent pas.

L'examen anatomo- pathologique est ensuite réalisé par le pathologiste sur les échantillons prélevés afin de rechercher des marqueurs spécifiques des cellules cancéreuses ; il enverra le compte-rendu au médecin prescripteur de l'examen ou à celui qui a réalisé le prélèvement.

Cet examen permet de classifier les cellules tumorales en fonction de leurs caractéristiques cellulaires mais aussi en fonction des biomarqueurs présents en surface des cellules que nous détaillerons dans la partie Classification des types de cancer du sein et pronostic, page 30. En effet, les cellules tumorales présentent des marqueurs biologiques qui confèrent aux cellules des caractéristiques propres qui conditionneront la prise en charge de la maladie.

Si une biopsie chirurgicale ou une chirurgie mammaire conservatrice sont décidées et en cas de tumeur non palpable mise en évidence par examen radiologique, la patiente se verra poser un repérage mammaire sous anesthésie locale. Il permet au chirurgien de mieux repérer l'anomalie et d'abimer le moins possible le tissu mammaire. Grâce à une aiguille et à un guidage informatique, le radiologue va introduire un fil métallique très fin et recourbé jusqu'à l'anomalie puis retirer l'aiguille. Le fil métallique sort ainsi par la peau et est fixé à celle-ci par un pansement. Des clichés mammographiques de face et de profil sont ensuite réalisés afin de contrôler le bon positionnement du repère. Le repérage s'effectue en une trentaine de minutes (35).

3.5- Classification des types de cancer du sein et pronostic

L'examen anatomopathologique permet d'évaluer le type exact de tumeur et son grade. Trois paramètres morphologiques cellulaires sont retenus pour déterminer le niveau d'agressivité tumorale (36):

- Le degré de différenciation architecturale.
- L'importance du pléiomorphisme cellulaire (taille et la forme des noyaux cellulaires).
- L'activité mitotique qui détermine la vitesse de développement des cellules cancéreuses.

Ces trois critères sont ensuite évalués de 1 à 3 et la note globale déterminera le grade histopronostique d'Elston- Ellis, avec un score compris entre I et III.

Le grade I (score de 3 à 5) correspond aux tumeurs les moins agressives, le grade II (score de 6 à 7) correspond aux tumeurs moyennement agressives et le grade III (score de 8 à 9) correspond aux tumeurs les plus agressives.

Les tumeurs mammaires suivent également une classification TNM internationale développée dans le tableau 2, qui permet de classer et différencier les stades et formes de cancer du sein ; différents critères sont pris en compte à savoir la taille de la tumeur, sa localisation ainsi qu'une possible extension (37).

Les trois lettres symbolisent :

- La propagation cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), classée de T0 à T4.
- L'envahissement des ganglions lymphatiques proches (N) classé de N0 à N3.
- La présence d'éventuelles métastases (M) classée de M0 à M1.

Des préfixes sont ajoutés en fonction du stade de découverte de la tumeur :

- Le stade cTNM est déterminé par l'examen clinique.
- Le stade pTNM est déterminé par l'examen anatomo- pathologique.
- Le stade uTNM est déterminé après écho- endoscopie.

Le stade yTNM est réévalué après un traitement néo- adjuvant par chimiothérapie ou radiothérapie.

Tableau 2: Classification TNM clinique du cancer du sein, 8ème édition 2017, reproduit de

(38)

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mi : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

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

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

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

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

Ganglions lymphatiques régionaux N

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

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2 de Berg

N2 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N2a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixé(s)

N2b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) mammaire(s) interne(s) détectée(s) cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N3 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne

- N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)
- N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

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

Lorsque les trois paramètres T, N, et M ont été établis, on peut alors en déduire le grade d'évolution du cancer, grâce à la classification UICC (*Union for International Cancer Control's*), développée ci-après dans le tableau 3.

On retrouve quatre stades :

- Le stade 1 correspond à une tumeur unique et de petite taille.
- Le stade 2 correspond à une tumeur localisée de taille plus importante.
- Le stade 3 correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques et/ ou des tissus et organes voisins de la tumeur.
- Le stade 4 correspond à une forme métastasée de cancer.

Tableau 3: Classification par stade UICC, adapté de (38)

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II A	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
II B	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
III A	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
III B	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
III C	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

En plus de la classification en fonction de l'avancement et de la situation de la maladie, une classification histologique mise en place par l'OMS (mise à jour en 2012) permet de différencier les types histologiques de tumeurs malignes ; en effet, il existe différentes situations anatomo- pathologiques qui permettent de classer les différents types de cancer du sein (39).

Tout d'abord, lorsque les cellules cancéreuses se développent uniquement à l'intérieur des canaux galactophores ou des lobules de la glande mammaire sans franchir la membrane basale qui les entoure, on va parler de carcinome in- situ dont on peut distinguer deux types :

- les carcinomes canaux in- situ (CCIS) sont les plus fréquents et concerne 85% à 90% des cancers in- situ et 20% des cancers du sein (40). Il peut conduire à un cancer infiltrant. La maladie de Paget est un adéno- carcinome rare du sein touchant le mamelon, un cancer canalaire in- situ de haut grade dont le traitement standard est la chirurgie (41). Il ne faut pas la confondre avec la maladie osseuse de Paget, caractérisée par un remodelage chronique touchant un ou plusieurs os de manière anarchique et excessive.
- les carcinomes lobulaires in- situ (CLIS) sont plus rares et représentent 10 à 15% des cancers du sein in- situ. Sa prise en charge est différente des autres cancers car il s'agit d'une zone de croissance anormale des cellules épithéliales d'un lobule mammaire. Il peut soit se résorber ou rester stable, soit évoluer en cancer de type canalaire ou lobulaire mais il n'est pas considéré comme un cancer ou un état pré- cancéreux (42).

Lorsque les cellules cancéreuses traversent la membrane basale et infiltrent les tissus conjonctifs de soutien entourant les canaux et lobules, on va parler de cancer infiltrant ; il s'agit le plus souvent de cancer canalaire infiltrant, le cancer lobulaire est plus rare (5 à 10% des cancers infiltrants) (43). Ces cancers peuvent se propager vers les ganglions (le plus souvent au niveau axillaire) ou se disséminer vers d'autres parties du corps par la voie veineuse, rendant le risque de développer des métastases beaucoup plus important.

Le tableau 4 présente les différentes formes que peut prendre un cancer du sein infiltrant ; certaines formes sont beaucoup plus rares (44) :

- le carcinome médullaire représente moins de 1% des cancers du sein infiltrants et est plus courant chez les femmes jeunes (moins de 50 ans). Ressemblant parfois à un adénofibrome, ses bords sont réguliers et bien définis (45) ; son pronostic est plus favorable que le carcinome canalaire infiltrant ; lorsqu'une femme jeune est atteinte de cette forme de cancer, on suspecte une forme génétique.
- Le carcinome mucineux représente 2% des cancers infiltrants et se développe surtout chez les femmes de 60 à 70 ans ; les cellules cancéreuses vont produire du mucus. Son pronostic est le meilleur de tous les carcinomes infiltrants (46).

- Le carcinome tubuleux représente 1 à 2% des cancers infiltrants et se développe surtout chez les femmes de plus de 55 ans. Ses cellules d'aspect tubuleux forment une tumeur qui reste de petite taille et se propage rarement aux ganglions axillaires ; son pronostic est meilleur que les carcinomes infiltrants plus classiques.
- Le carcinome papillaire représente 1 à 2% des cancers infiltrants (mais peut être non infiltrant) et se manifeste surtout chez les femmes âgées. Son pronostic est plus favorable que les formes classiques (en dehors de la forme micropapillaire).

Tableau 4: Classification histologique des tumeurs malignes mammaires infiltrantes selon l'OMS (2012), adapté de (47)

Carcinome infiltrant de type non spécifique (NST : <i>No special type/ NOS : Not otherwise specified</i>)
Carcinome lobulaire infiltrant : <ul style="list-style-type: none"> - Classique - Pléomorphe
Carcinome tubuleux
Carcinome cribiforme
Carcinome mucineux ou colloïde
Carcinome avec « aspects médullaires » : <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome médullaire - Carcinome infiltrant nst « avec aspect médullaire »
Carcinome micropapillaire infiltrant
Carcinome apocrine
Carcinome métaplasique de type non spécifique (NST) : <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome adéno- squameux de bas grade - Carcinome métaplasique pseudo- fibromatosique - Carcinome épidermoïde - Carcinome à cellules fusiformes - Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse - Carcinome myoépithélial - Carcinome métaplasique mixte
Carcinome papillaire infiltrant
Carcinome à différenciation neuro- endocrine <ul style="list-style-type: none"> - Tumeur neuroendocrine bien différenciée - Tumeur neuroendocrine peu différenciée - Carcinome à différenciation neuroendocrine
Carcinome sécrétant
Carcinome muco- épidermoïde
Carcinome oncocytaire
Carcinome adénoïde kystique
Carcinome à cellules claires riches en glycogène
Carcinome de type glande salivaire/ glande annexielle cutanée

Pour compléter l'anatomopathologie, la biologie moléculaire et ses progrès constants ont permis la distinction de différents types de tumeurs et d'évaluer leur réponse par rapport aux traitements.

L'identification de certains récepteurs est primordiale dans l'identification d'un type de cancer; en effet, le développement des cellules cancéreuses est influencé par des hormones et autres substances et la présence des récepteurs correspondants permet d'orienter le traitement en fonction du mode de prolifération des cellules.

On va trouver des tumeurs exprimant ou non des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone (RH+/RH-) et surexprimant ou non le récepteur HER2 (ou *Human Epidermal Growth Factor*), qui est un récepteur de croissance épidermique (HER2+/HER2-) (48).

Il existe ainsi un certain nombre de combinaisons caractérisant les réponses hormonales des cellules cancéreuses qu'il est possible de classer grâce à une analyse immuno-histo-chimique (49):

- RH+/HER2+
- RH+/HER2-
- RH-/HER2+
- RH-/HER2-

Le cancer luminal de type A ou B est de loin le plus fréquent (70 à 80% de l'ensemble des carcinomes mammaires) ; il se développe à partir des cellules épithéliales des canaux et des lobules. Le type A possède plus de récepteurs ostrogéniques et progestatifs que le type B et a un pronostic beaucoup plus favorable que ce dernier. On parle de cancer hormono-sensible. Ce sont des tumeurs dites RE+ (récepteurs estrogéniques) et/ ou RP+ (récepteurs progestatifs), et il s'agit principalement de carcinomes canaux infiltrants de grade I ou II de bon pronostic (50).

Le cancer de type HER2+ est caractérisé par un nombre important de récepteurs HER2+ en surface des cellules, dont la surexpression ou l'amplification induit une forte prolifération cellulaire quand il est activé. Il représente 15% des cancers du sein et son pronostic est défavorable. Il s'agit essentiellement de carcinomes canaux infiltrants de grade II et III (51).

Le cancer de type triple négatif correspond à des cellules cancéreuses qui n'expriment ni le récepteur HER2+ ni de récepteurs aux estrogènes ni de récepteurs à la progestérone. Ce sont principalement des carcinomes canaux infiltrants de grade III et des carcinomes avec une mutation du gène BRCA1. Le pronostic est souvent défavorable pour la survie globale (52).

Le cancer type basal-like est en opposition au cancer luminal ; en effet, ses cellules sont similaires aux cellules basales des canaux galactifères et non aux cellules épithéliales (53).

4- Facteurs de risque

Un facteur de risque est « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme » (Organisation Mondiale de la Santé, 2013) (54). Le cancer du sein est une maladie multifactorielle ; de nombreux facteurs de risque sont désormais connus et avérés même s'il existe encore certains doutes sur le poids et l'impact de certains. Certains facteurs de risque sont non modifiables comme l'âge, l'hérédité ou certaines pathologies ; d'autres peuvent être améliorés en modifiant les habitudes de vie, on parle alors de facteurs de risque modifiables, comme le tabagisme, l'alcoolisme, le surpoids ou le recours à certains traitements.

4.1- Facteurs de risque non modifiables

4.1.1- Age

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge même s'il existe toujours des exceptions. 10% des cas de cancers du sein se manifestent chez des femmes de moins de 35 ans, 20% avant 50 ans mais plus de la moitié se développent entre 50 et 69 ans (55).

Cette influence de l'âge a conduit l'Assurance Maladie à prendre en charge à 100% les mammographies dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein pour les femmes de 50 à 74 ans.

4.1.2- Risque familial et génétique

Entre 20 et 30% des cancers du sein se manifestent chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Les études démontrent que si une parente au premier degré (mère, sœur ou fille) a développé un cancer du sein surtout à un âge jeune (moins de 50 ans), le risque d'en développer un est deux fois plus élevé. Ce risque augmente légèrement si une

parente au second degré est atteinte d'un cancer du sein. De plus, certains facteurs familiaux peuvent aussi augmenter ce risque (56):

- Si une parente au premier degré a eu un cancer du sein bilatéral avant la ménopause.
- Si deux membres de la famille ou plus ont développé un cancer du côlon ou de l'ovaire.
- Si une parente a développé un cancer du sein et de l'ovaire ou plusieurs cancers différents.
- Si un parent masculin a développé un cancer du sein.

Certains facteurs peuvent aussi conduire à un risque accru de développement du cancer du sein ; on va notamment trouver les risques d'obésité, des seins plus fibreux que la normale, les ménopauses tardives ou une faible fécondité. Ces facteurs ne sont pas systématiques mais sont parfois liés à des prédispositions familiales.

En revanche certaines prédispositions génétiques peuvent très fortement augmenter la probabilité de développer un cancer. On retrouve notamment la mutation génétique BRCA1/BRCA2 (*BReast Cancer 1/2*) qui est la plus connue: ces deux gènes sont impliqués dans le processus de réparations des lésions que l'ADN subit régulièrement ; des mutations au niveau de ces gènes impliquent forcément un risque accru de développement de tumeurs et peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein jeune, un cancer du sein bilatéral ou un cancer de l'ovaire à partir de 40 ans. Alors que dans la population générale le risque de développer un cancer du sein avant 70 ans est de 10%, une femme atteinte de cette mutation élève ce pourcentage entre 40 et 85% (57).

D'autres mutations plus rares peuvent aussi augmenter le risque de cancer du sein, concernant des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ou l'arrêt de la multiplication des cellules lésées au niveau de l'ADN ; on trouve notamment les gènes PALB2, RAD51, TP53, CDH1, PTEN, STK11, ATM, CHEK2 (58).

4.1.3- Grossesse et allaitement

Plus une femme aura de grossesses plus elle sera protégée du risque de cancer du sein ; en effet pendant les grossesses, le taux d'estrogènes en circulation dans le sang est plus faible, donc les cellules sont moins exposées. Cela permet également de réduire le nombre de cycles menstruels. On considère que les grossesses avant trente ans réduisent le risque de cancer du sein de 25% par rapport aux femmes nullipares. Une première grossesse après trente ans

exposera la femme à un risque plus élevé que pendant sa vingtaine. De plus, la nulliparité accroît le risque de cancer du sein (59).

Les femmes ayant menées sept à huit grossesses à terme ont un risque réduit de 30% de développer un cancer du sein par rapport à des femmes ayant eu cinq grossesses (55).

4.1.4- État hormonal

Les cellules du sein qui deviennent cancéreuses conservent leurs récepteurs aux estrogènes et à la progestérone ce qui va stimuler leur croissance et influencer le développement tumoral. C'est pourquoi plus une femme est exposée à l'imprégnation hormonale, plus elle a de risques de développer un cancer du sein.

Ainsi, la survenue des premières règles avant 12 ans ou une ménopause tardive après 55 ans exposent la femme à un risque plus élevé de cancer. Au contraire une ménopause précoce aura un effet protecteur (55).

4.1.5- Seins denses

Une plus grande proportion de tissus conjonctif et glandulaire que de tissu graisseux expose la femme à un risque accru de cancer du sein ; cette proportion peut multiplier le risque par 4 ou 6 si le sein est dense à 75% (60). Le diagnostic est plus complexe sur des seins denses car la mammographie apparaît blanche (les tissus denses apparaissent blancs, comme les micro-calcifications caractéristiques des tumeurs, ce qui peut les masquer) (61).

4.1.6- Pathologies bénignes

Les pathologies simples de la glande mammaire peuvent par la suite se transformer en cancer mais le type de lésions va déterminer le risque qu'elle a de se développer en tumeur (62).

Il existe trois types de mastopathies bénignes :

- Les lésions non prolifératives qui n'ont pas d'influence sur le risque de cancer.
- Les lésions prolifératives sans atypie qui doublent le risque.
- Les lésions hyperplasiques avec atypie (infiltration de cellules atypiques dans le tissu mammaire) qui quadruplent le risque.

Néanmoins, un suivi régulier ainsi qu'une éventuelle chirurgie suffisent à éviter le développement de cancer.

4.2- Facteurs de risque modifiables

4.2.1- Tabac

Des études récentes menées sur plus de 113000 femmes ont permis de déterminer une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes fumeuses. Bien que modeste, cette augmentation est bien réelle, plus particulièrement chez les femmes ayant commencé à fumer à l'adolescence, avant 17 ans. Les femmes fumeuses ayant un risque génétique sont d'autant plus à risque de développer la maladie (63).

Si les grossesses sont des facteurs protecteurs contre le cancer du sein, des études de cohorte menées sur plus de 300000 norvégiennes ont permis de mettre en évidence une augmentation du risque de cancer du sein si le tabagisme a commencé avant la première grossesse (64).

4.2.2- Alcool

Des études ont permis de montrer que la consommation de plus de trois verres d'alcool par jour augmentait le risque de cancer du sein de 40 à 50% et que 5% des cancers du sein étaient imputables à l'alcool en Europe du Nord (65). Consommer plus d'un verre d'alcool par jour suffit d'ailleurs à augmenter modérément le risque de cancer du sein de 7,1% (66).

L'influence de l'alcool sur les estrogènes ainsi que les dommages cellulaires et la fuite d'électrolytes et de sels minéraux liée à sa consommation conduisent à des dommages qui favorisent le développement tumoral.

4.2.3- Traitements hormonaux

4.2.3.1- Traitements hormonaux substitutifs

Les traitements hormonaux substitutifs (THS) qui permettent de pallier les effets indésirables dus à la diminution des hormones ovariennes lors de la ménopause ont une influence sur le

risque de développer un cancer du sein (68). Les femmes qui suivent ce type de traitement ont un risque accru de développer un cancer du sein, en particulier si ce traitement est combiné (THS combiné, avec un estrogène et un progestatif). Le suivi de ce traitement augmente le risque de cancer de moitié pour les THS et de 30% pour les THS combinées (69). Néanmoins on note une diminution du risque dès l'arrêt du traitement hormonal.

4.2.3.2- Contraception hormonale

La prise d'un contraceptif estro- progestatif augmente légèrement le risque de cancer du sein notamment chez les femmes ayant pris une contraception orale moins de cinq ans après leurs premières règles. Ainsi, le risque est d'autant plus important que l'âge de la première utilisation est précoce : pour une première utilisation avant vingt ans le risque relatif de cancer du sein est de 1,59 contre 1,24 pour l'ensemble des femmes (70).

4.2.4- Radiations ionisantes

Une radiothérapie dans la région thoracique, du cou ou des aisselles augmente le risque d'avoir un cancer du sein. Ce risque est augmenté si la radiothérapie a eu lieu pendant la puberté ou chez les femmes de moins de 40 ans. Une exposition estimée à 1 Gy expose la patiente à un risque de cancer du sein multiplié par trois (71). A titre de comparaison, les mammographies n'exposent qu'à de très faibles doses de radiations (4,7 mGy pour un examen complet des deux seins) , et les bienfaits qui peuvent en découler surpassent complètement les possibles risques liés à l'exposition.

4.2.5- Alimentation et surpoids

Chez les femmes post- ménopausées, un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 31 les exposent à un risque de cancer du sein accru de 50% par rapport à des femmes avec un IMC normal. En effet l'excès de tissus adipeux augmente le taux d'estrogène circulant car la ménopause induit une production faible d'estrogènes de la part du tissu graisseux.

Au contraire, l'activité physique régulière a un impact bénéfique et diminue le risque de cancer du sein jusqu'à 35% notamment chez les femmes post- ménopausées (à raison de 30 à 60 minutes 4 fois par semaine) (71).

II- Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

La prise en charge du cancer du sein est multifactorielle. Elle est définie en fonction des avis rendus par les différents professionnels de santé impliqués en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) et le bilan sera alors envoyé au médecin traitant.

Différents objectifs sont à atteindre qui sont définis en fonction de chaque patiente et de chaque type de cancer :

- S'assurer que le traitement est adapté au type de cancer et à son stade.
- Diminuer le risque de complications et de conséquences ou séquelles pour la patiente.
- Rechercher des soins de support adaptés à la patiente pour favoriser sa qualité de vie.
- Proposer des soutiens médicaux et psychologiques à la patiente et aux personnes de son entourage.
- S'assurer que la patiente et ses proches sont correctement suivis afin d'améliorer l'acquisition des compétences nécessaires à la bonne observance du traitement.

De nombreuses méthodes complémentaires sont nécessaires afin d'assurer la guérison de la patiente ou de limiter la prolifération tumorale : la chirurgie et la radiothérapie sont des techniques nécessaires au niveau loco- régional qui permettent l'éradication de la tumeur et des éventuels ganglions proches envahis, mais il est nécessaire de suivre des traitements à visée générale comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou les thérapies ciblées afin d'éliminer totalement les métastases installées et les micro- métastases.

Devant la quantité et la complexité des traitements disponibles, il est nécessaire de concerter les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la patiente au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant des professionnels de santé de tous les horizons : oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, biologistes, infirmiers, pharmaciens, psychologues...

Chaque cancer du sein est différent et nécessite une prise en charge particulière afin de maximiser les chances de guérison de la patiente ; différents facteurs sont ainsi pris en compte :

- La situation de la tumeur.
- Foyer unifocal ou multifocal.
- Type histologique des cellules tumorales.
- Stade tumoral (degré d'extension).
- Grade tumoral (niveau d'agressivité).
- Tumeur hormonosensible ou non.
- Type HER2+ ou non.

Des facteurs propres à la patiente sont également pris en compte : son âge, s'il s'agit d'une femme ménopausée ou non, les antécédents personnels, familiaux, chirurgicaux, l'état de santé, les contre- indications avec certains traitements, l'avis personnel de la patiente.

Le traitement est toujours choisi en accord avec la patiente lors d'une consultation d'annonce et un programme personnalisé de soin (PPS) lui est remis avec les directives concernant son traitement. Il est aussi possible de proposer à la patiente de participer à un essai clinique.

Le protocole de prise en charge varie en fonction du type de cancer du sein comme le montre le tableau 5.

Tableau 5: Principes généraux de prise en charge des cancers du sein

	Chirurgie / Radiothérapie	Chimiothérapie/ Hormonothérapie
Carcinome du sein in- situ	Carcinome canalaire : chirurgie mammaire conservatrice + radiothérapie ou chirurgie mammaire non conservatrice	
	Carcinome lobulaire : surveillance + biopsie	
Cancer du sein infiltrant non métastatique	80% des cas : Chirurgie mammaire conservatrice ou non + radiothérapie si nécessaire + Traitement adjuvant éventuel	
	20% des cas : Chirurgie + Traitement néo- adjuvant (chimiothérapie ou hormonothérapie)	
Cancer du sein métastatique	Dans certaines situations, traitement loco- régional : chirurgie et/ ou radiothérapie de la tumeur	Traitement systémique (chimiothérapie, éventuellement thérapie ciblée et/ ou hormonothérapie si tumeur hormonosensible)

1- Prise en charge non médicamenteuse

1.1- Chirurgie

L'intervention chirurgicale permet l'exérèse de la tumeur. Il s'agit parfois du seul traitement utilisé dans le cadre d'une tumeur mais elle peut aussi être associée à d'autres types de traitements adjuvants ou néo- adjuvants: chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie. Des traitements dits néo- adjuvants permettent de faciliter l'intervention chirurgicale en diminuant la taille de la tumeur.

Avant l'intervention, deux consultations sont prévues :

- La première avec le chirurgien vise à expliquer le principe opératoire et l'objectif à atteindre, ainsi que les possibles complications et les suites de l'opération. Il est également précisé à la patiente qu'un échantillon tumoral peut être analysé pour évaluer l'efficacité des traitements ou conservé à des fins d'études dans une « tumorothèque ».

- La seconde consultation a lieu avec l'anesthésiste et permet d'évaluer les risques de l'anesthésie générale qui peuvent être liés à la prise de certains médicaments ou pathologies (risques respiratoires, problèmes cardiaques, troubles de la coagulation, allergies, consommation d'alcool ou de tabac...). Il est également précisé à la patiente quels traitements doivent être arrêtés en vue de l'opération.

Pendant ces deux consultations, la patiente est libre de poser toutes les questions qui peuvent l'interroger.

1.1.1- Chirurgie diagnostique

La chirurgie conservatrice est le plus souvent associée à une chirurgie touchant les ganglions axillaires. L'enlèvement systématique d'un ou deux ganglions axillaires autrement appelé exérèse des ganglions sentinelles servira pour l'examen anatomo- pathologique complémentaire. Le curage axillaire qui consiste à retirer un ensemble de ganglions lymphatiques est réservé aux tumeurs qui le nécessitent en cas d'envahissement ganglionnaire.

1.1.1.1- Exérèse des ganglions sentinelles

En l'absence d'adénopathie maligne et en cas de tumeur infiltrante de petite taille et en cas de suspicion de micro- invasion, cette opération est nécessaire, détaillée dans la figure 6 (72). Deux méthodes peuvent être utilisées, souvent conjointement (73):

- La méthode isotopique consiste à injecter un traceur radioactif inoffensif (Technétium 99m) quelques heures avant l'intervention qui va se fixer sur le ou les ganglions sentinelles. La substance radioactive sera repérée par scintigraphie au bloc opératoire grâce à une sonde de détection radioactive (74).
- La méthode colorimétrique consiste à injecter un colorant quelques minutes avant l'opération, qui va aller se fixer sur les ganglions sentinelles, les colorant ainsi en bleu.

Ces deux produits sont injectés à proximité de la tumeur et vont passer dans la circulation lymphatique jusqu'aux ganglions lymphatiques. Le chirurgien recherche alors le ganglion teinté en bleu et/ou émettant un rayonnement radioactif inoffensif. Le chirurgien va alors

retirer le ou les ganglions par une petite incision au-dessus d'eux avant de les envoyer au laboratoire pour un examen anatomo- pathologique.

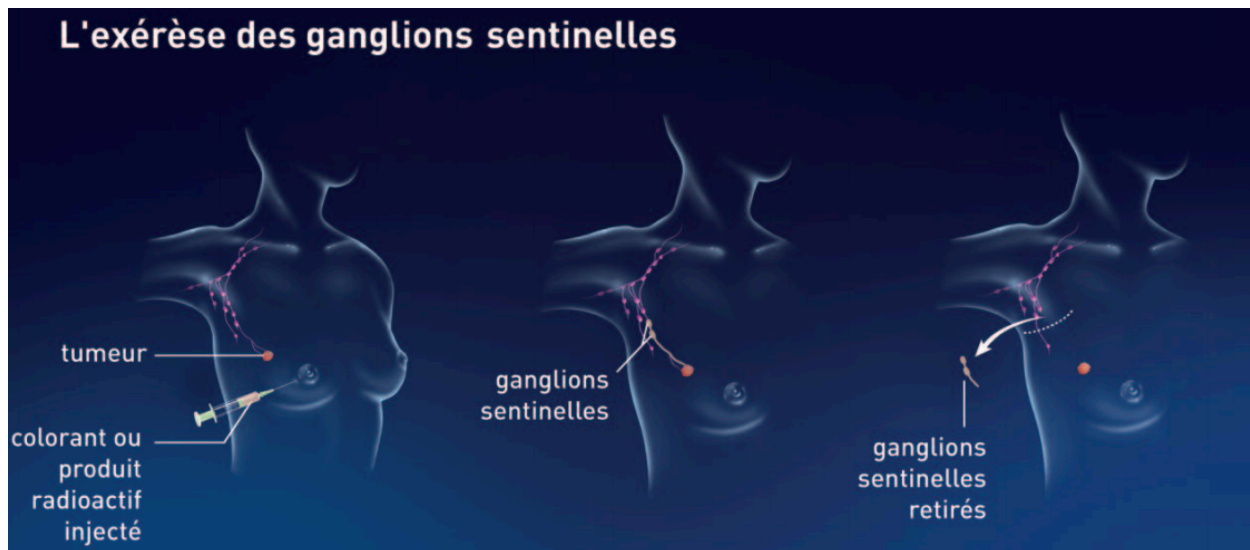


Figure 6: Exérèse des ganglions sentinelles, reproduit de (75)

Il est possible de réaliser un examen extemporané en quelques minutes qui permet alors en cas de résultat positif de réaliser un curage axillaire alors que la patiente est toujours sous anesthésie générale. Dans le cas où l'examen a lieu après l'intervention, et en cas de ganglion positif, il est nécessaire de programmer une seconde intervention chirurgicale pour réaliser le curage axillaire.

1.1.1.2- Curage ganglionnaire axillaire

Afin de limiter le risque de récurrence de la maladie, il est parfois nécessaire de retirer un ensemble de ganglions lymphatiques axillaires ; en cas de tumeur infiltrante et si l'analyse anatomo- pathologique a révélé un ganglion positif ou lorsque l'exérèse est impossible, il est nécessaire de réaliser ce curage axillaire (76).

Sous anesthésie générale et le plus souvent pendant l'opération du sein, 8 à 10 ganglions sont retirés pour être envoyés à l'examen anatomo- pathologique.

Il n'est pas nécessaire de retirer la totalité des ganglions axillaires car cela n'améliore pas la survie et peut au contraire provoquer des douleurs importantes et parfois des lymphœdèmes.

1.1.2- Chirurgie mammaire conservatrice

La chirurgie mammaire conservatrice ou tumorectomie consiste à pratiquer une exérèse de la tumeur et des tissus qui l'entourent comme le montre la figure 7 afin de conserver la plus grande partie du sein. C'est la chirurgie qui est la plus souvent pratiquée (52700 hospitalisations en 2015 pour mastectomie partielle dont 30,4% en ambulatoire) (77) et elle est toujours complétée d'une radiothérapie.

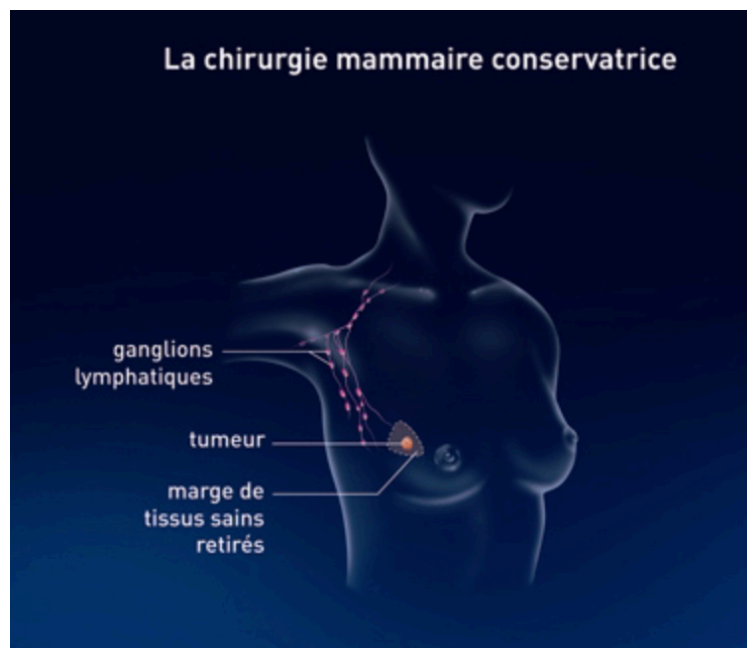


Figure 7: Illustration de la chirurgie mammaire conservatrice, reproduit de (78)

Elle ne peut être réalisée que lorsque le volume de la tumeur est suffisamment petit par rapport à la taille du sein pour permettre d'enlever une bande de tissus sains suffisamment large autour de la tumeur. Lorsque la tumeur est trop grosse pour ce type de chirurgie, on effectue une chimiothérapie néo- adjuvante qui permet la réduction de la taille de la tumeur et donc la réalisation d'une chirurgie conservatrice.

Avant la chirurgie, il est possible de poser un repérage mammaire lorsque la grosseur n'est pas palpable pour que le chirurgien la retrouve plus facilement (35).

Lors de l'opération, la tumeur est retirée avec une « marge de sécurité » qui correspond à une bande de tissus sains autour de la tumeur. L'aréole et le mamelon sont généralement laissés en place sauf si la tumeur les touche directement. L'exérèse d'un ou deux ganglions sentinelles au cours de l'intervention permet après analyse de savoir si le cancer s'est étendu au-delà de

la glande mammaire. L'exérèse de tous les ganglions axillaires ou curage axillaire peut avoir lieu pendant cette intervention grâce à une seconde incision.

Des clips radio- opaques peuvent être laissés par le chirurgien à l'endroit précis où se situait la tumeur pour retrouver plus facilement le lieu à traiter lors de la radiothérapie qui suit.

1.1.3- Chirurgie mammaire non conservatrice ou mastectomie

La mastectomie consiste à enlever la totalité du sein contenant la tumeur (aréole et mamelon compris) comme le montre la figure 6. La mastectomie est pratiquée dans des cas précis (la chirurgie conservatrice reste la chirurgie préférentielle) :

- Lorsque la tumeur est trop volumineuse et qu'une chimiothérapie néoadjuvante est impossible.
- Lorsque la forme de la tumeur ne permet pas une chirurgie conservatrice (forme du sein altéré, ou très peu de tissu mammaire restant).
- Lorsqu'il y a présence de plusieurs tumeurs.

L'impact psychologique d'une chirurgie non conservatrice est très fort, et peut profondément changer le regard de la patiente sur son corps et altérer sa confiance en elle. Il est donc primordial d'aborder le sujet de la reconstruction mammaire et les possibilités qui s'offrent à la patiente avant d'effectuer cette chirurgie.

1.1.3.1- Mastectomie totale ou simple

Lors d'une mastectomie simple, le sein est retiré ainsi que le mamelon et le fascia pectoral comme indiqué sur la figure 8. Réalisée à un stade très précoce de la maladie, les nerfs, muscles thoraciques et ganglions lymphatiques sont laissés en place (79).

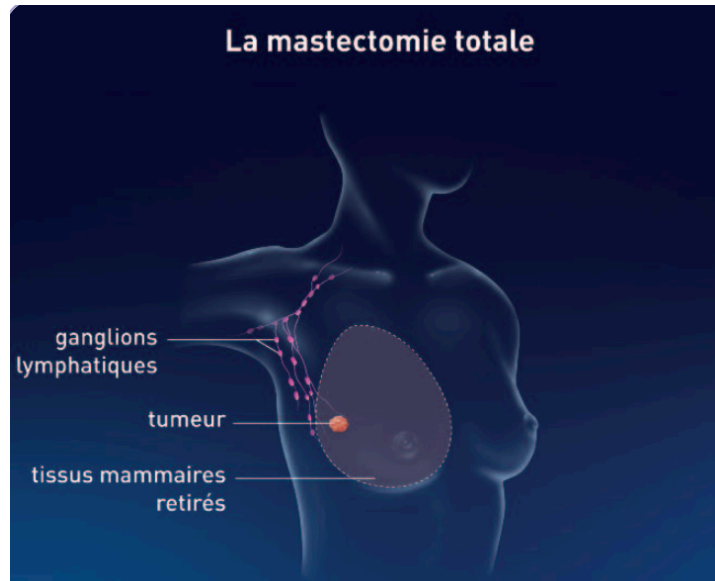


Figure 8: Illustration d'une chirurgie mammaire non conservatrice, reproduit de (80)

1.1.3.2- Mastectomie radicale modifiée

Lors d'une mastectomie radicale modifiée, le sein, le mamelon et le fascia pectoral sont retirés et certains ganglions lymphatiques sont retirés afin d'être analysés comme indiqué sur la figure 9. Les muscles thoraciques ainsi que les nerfs ne sont pas touchés. Les ganglions lymphatiques retirés sont ensuite analysés afin de déterminer le degré d'expansion du cancer et les traitements qui suivront l'opération (79).

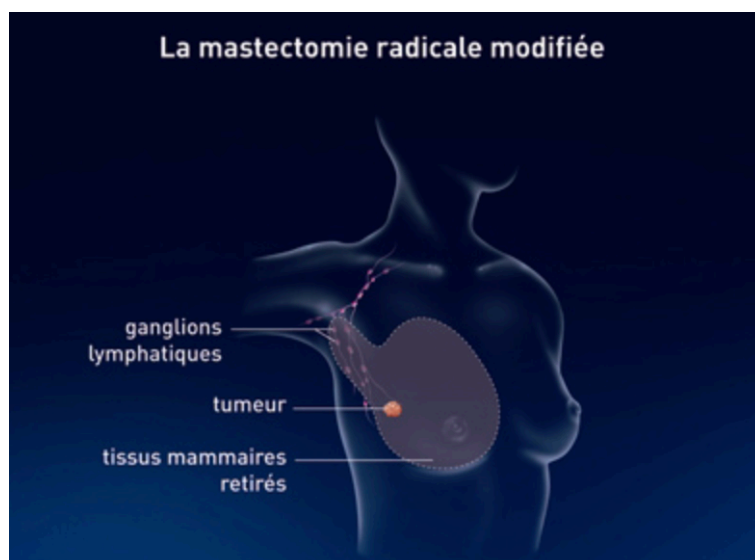


Figure 9: Illustration d'une mastectomie radicale modifiée, reproduit de (80)

1.1.4- Reconstruction mammaire et prothèses mammaires externes

Les mastectomies sont souvent vécues comme un évènement particulièrement bouleversant dans la vie d'une femme qui perd un organe visible, symbole de sa féminité. Des prothèses mammaires externes peuvent être posées dans le bonnet du soutien-gorge en attendant une intervention chirurgicale de reconstruction. Cette chirurgie, peut être pratiquée en même temps que la mastectomie, on parle alors de « reconstruction immédiate » qui est moins traumatisante pour la patiente qui ne « perd » pas son sein, ou peut être effectuée entre 6 et 12 mois après la fin des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie...).

Le choix de la reconstruction est très personnel et certaines femmes ne souhaitent pas recourir à des chirurgies reconstructrices ou à des prothèses mammaires internes.

Deux ou trois interventions sont nécessaires à un intervalle de 3 à 6 mois pour assurer la reconstruction du sein : la première va permettre la reconstruction générale de la poitrine et la seconde va améliorer le côté esthétique (harmonisation des seins...). La troisième intervention permet la reconstruction de l'aréole et du mamelon et peut être groupée avec la seconde intervention (81).

Différentes interventions sont possibles :

- La reconstruction par prothèse interne : l'implant mammaire en silicone, rempli de gel de silicone ou de sérum physiologique est introduit par la cicatrice de la mastectomie et placé sous le muscle de la paroi thoracique (82). Elle ne crée pas de cicatrice supplémentaire et reste simple avec une durée d'hospitalisation courte. Le résultat est souvent figé et une chirurgie du second sein est parfois nécessaire pour équilibrer l'aspect de la poitrine. Après quelques années, il est nécessaire de remplacer la prothèse.
- La reconstruction du sein par lambeau ou reconstruction autologue a pour but de recréer les volumes de la poitrine à partir de tissus de la patiente qui sont déplacés vers le sein (peau, graisse et muscles du dos ou du ventre). Une cicatrice supplémentaire est nécessaire à l'endroit de prélèvement du lambeau. Le résultat esthétique est souvent réussi et le résultat est plus naturel qu'avec la pose d'un implant mammaire ; le résultat définitif apparaît dans les douze à dix-huit mois suivant l'intervention.

Différents types de lambeaux peuvent être utilisés (83) :

- Un lambeau du muscle grand dorsal.
- Un lambeau du muscle grand droit de l'abdomen.
- Un lambeau de peau et de graisse prélevé au niveau de l'abdomen (DIEP ou Deep Inferior Epigastric Perforator).

La reconstruction mammaire est prise en charge à 100% dans le cadre de l'ALD par l'Assurance Maladie. Certains établissements peuvent parfois pratiquer des dépassements d'honoraire. Les prothèses mammaires externes sont également remboursées à 100% par l'Assurance Maladie, qu'elles soient textiles (25 euros), standards (180 euros) ou techniques (240 euros), à raison d'une tous les 18 mois, sauf pour le premier renouvellement qui peut intervenir au bout de 12 mois. Certaines mutuelles peuvent prendre en charge le complément et parfois même le soutien-gorge adapté au port de prothèses externes.

1.1.5- Effets secondaires post- chirurgicaux

Suite aux différents types de chirurgie, il est possible que la patiente ressente différents effets secondaires qui vont se manifester de quelques heures à quelques semaines après l'intervention. Ces effets sont à surveiller mais restent généralement temporaires (84) :

- Ressentir une douleur est classique comme après toute intervention chirurgicale et peut se présenter sous la forme d'un inconfort ou d'une sensibilité qui peut descendre du lieu d'incision jusqu'à la partie interne du bras ; ces douleurs prennent fin 2 à 3 mois après l'intervention.
- Une fatigue après l'opération est classique mais ne doit pas être sous-estimée.
- Un œdème est possible au niveau du sein, de l'épaule, du thorax et du bras ; cet œdème se résorbe généralement en quelques jours.
- Une accumulation de lymphes est possible au niveau axillaire pouvant provoquer un lymphœdème ; parfois une rupture de certains canaux lymphatiques a lieu, provoquant une lymphorrhée.
- Un hématome ou des signes inflammatoires peuvent survenir, disparaissant à l'aide de simples soins locaux.

- Une raideur, une faiblesse du bras, une mobilité réduite du côté opéré peuvent rapidement être endigués par une rééducation précoce.
- Des troubles de la sensibilité dus à la section du nerf perforant au niveau de la face interne du bras lors de l'opération disparaissent en 6 mois à un an.
- Une sensation de déséquilibre.
- Un changement de l'image corporelle et des troubles de l'estime de soi.
- Une réaction allergique au colorant.
- Une nécrose de la peau dans de rares cas.

Plus tardivement, des effets secondaires peuvent également survenir :

- Une cicatrice d'aspect rougeâtre.
- Un lymphœdème du membre supérieur qui donne un aspect de « gros bras ».
- Des séquelles fonctionnelles : douleurs, raideurs, faiblesse musculaire, inflammations...
- Une infection à cause d'une baisse de l'immunité due au retrait des ganglions lymphatiques.
- Des troubles psychologiques dus au changement d'aspect de la poitrine, parfois une sensation de « sein fantôme » après une mastectomie.

Concernant la pose d'une prothèse mammaire interne, il peut arriver certaines complications (85) :

- Une réaction fibreuse autour de la prothèse rendant le sein dur et douloureux.
- Un suintement de la prothèse et sa rupture.
- Un déplacement de la prothèse.

Ces risques nécessitent un suivi régulier de la patiente.

L'opération de reconstruction du sein par lambeau peut également conduire à certaines complications (86) :

- Une inflammation voire une infection
- Un hématome
- Une lymphorrhée au niveau du lieu de prélèvement du lambeau
- La nécrose du lambeau dont le risque est accru en cas de surcharge pondérale ou de tabagisme.

- Un risque d'éventration suite à la reconstruction par le lambeau de grand droit de l'abdomen.

Nous détaillerons dans la partie Effets indésirables de la chirurgie mammaire, page 122, les conseils qui peuvent être associés à la prise en charge de ces effets indésirables par le pharmacien d'officine.

1.2- Radiothérapie

Suite à une mastectomie ou une chirurgie conservatrice du sein, il a été prouvé que la radiothérapie avait un rôle important dans l'élimination de la maladie résiduelle, réduisant ainsi le risque de récurrence locorégionale de 60% (87).

Il s'agit d'un traitement loco- régional qui atteint uniquement les cellules cancéreuses de la zone à traiter.

Il est possible d'effectuer une radiothérapie néo- adjuvante c'est-à-dire avant la chirurgie, en association ou non avec des traitements par hormonothérapie ou chimiothérapie ; elle est le plus souvent réalisée lorsque la taille de la tumeur est trop importante pour effectuer une chirurgie mammaire afin de réduire la taille de la tumeur.

Le plus souvent, elle est réalisée après la chirurgie, on parle alors de radiothérapie adjuvante qui permet de détruire les cellules cancéreuses restantes et/ou de diminuer le risque de récurrences ultérieures.

Il existe deux techniques dans le traitement du cancer du sein détaillées ci- après.

1.2.1- La radiothérapie externe

Elle utilise des rayons ionisants ou photons X de haute énergie produits par un accélérateur linéaire générateur de rayons qui détruisent et empêchent la multiplication des cellules tumorales. L'énergie dégagée (exprimée en Gray, Gy qui correspond pour 1 Gy à une énergie de 1 joule absorbée dans une masse de 1 kg) est adaptée en fonction du type de tissu traversé et de tumeur à traiter. Cette ionisation va provoquer la formation de radicaux libres instables par un transfert d'énergie qui va provoquer des lésions de l'ADN et donc une mort cellulaire. La radiothérapie ne fonctionnant que sur des cellules en division et les cellules tumorales

possédant une faculté de division rapide, les tissus cancéreux sont donc particulièrement sensibles aux rayonnements ionisants (88).

1.2.2- La curiethérapie

Elle est peu fréquemment utilisée dans le traitement du cancer du sein. Elle utilise des sources radioactives naturelles ou artificielles qui sont placées dans les tissus ou au contact des zones à traiter (Iridium 192) ; elle permet de traiter des tumeurs accessibles et de petit volume (pas plus de 4 à 5 cm de diamètre) (89).

1.2.3- Déroulement d'une radiothérapie

Lorsque la radiothérapie est complémentaire de la chirurgie conservatrice, le traitement dure 5 semaines, à raison d'une séance par jour réparties sur 5 jours de la semaine (généralement pas le week-end) ; la dose délivrée est généralement de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy (90).

Il arrive qu'un schéma hypofractionné soit décidé, c'est-à-dire sur seulement 3 semaines. Parfois, une dose supplémentaire de 16 Gy est délivrée au niveau du lit tumoral pendant 1 à 2 semaines ; on appelle ce complément la surimpression, qui est parfois délivrée par curiethérapie. Le plus souvent les séances de radiothérapie sont effectuées en ambulatoire et ne durent pas plus de 15 minutes.

La délivrance de ces doses de radiations n'est pas anodine et nécessite une coordination et une collaboration entre plusieurs professions (oncologue, médecin nucléaire, manipulateurs...) ce qui explique pourquoi il y a toujours un temps d'attente entre la prise de décision de traitement par radiothérapie et la première séance de rayons.

En effet, il est important de repérer la zone à traiter et les organes à protéger (ici, le cœur et les poumons) par un scanner en trois dimensions. Pendant le repérage, la position prise par la patiente doit être soigneusement reproduite à chaque séance de rayonnement, et des contentions adaptées à la morphologie de la patiente permettent de conserver cette position (matelas, coques...) ; des repères sont faits grâce à un marquage sur la peau.

La dosimétrie est la seconde étape qui va déterminer par informatique la répartition des rayons, leur dimension et leur orientation sur la zone à traiter ; cette étape (qui ne nécessite

pas la présence de la patiente) permet de concentrer les radiations sur la zone la plus précise possible et d'épargner les tissus sains avoisinants.

Quatre zones du corps sont traitées dans le cadre d'un cancer du sein :

- La glande mammaire après une chirurgie conservatrice.
- Le lit tumoral (après chirurgie conservatrice).
- La paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice), uniquement indiquée s'il s'agit d'un cancer infiltrant avec des facteurs de risque de récurrence.
- Les ganglions de la chaîne mammaire interne et sus-claviculaires (quel que soit le type de chirurgie).

1.2.4- Effets secondaires post- radiothérapie

Différents effets indésirables peuvent survenir suite aux séances de radiothérapie (91).

Les effets indésirables immédiats sont le plus souvent temporaires :

- Un érythème cutané est la réaction la plus fréquente et survient généralement à partir de la troisième semaine de traitement.
- Une gêne à la déglutition lorsque les ganglions sus-claviculaires ont été touchés.
- Une fatigue liée au stress.
- Un œdème du sein.

Plus tardivement, certains effets indésirables peuvent survenir quelques semaines voire quelques mois après la fin du traitement, pouvant parfois persister sous forme de séquelles :

- Une douleur ressentie au niveau du sein.
- Un lymphœdème du bras.
- Un changement de taille, de forme ou de texture du sein.
- Des troubles pulmonaires arrivent parfois : toux sèche persistante, fièvre, essoufflement, douleurs thoraciques.
- Des troubles cardiaques lorsque la dose reçue par le cœur est supérieure au seuil nécessaire en cas de radiothérapie du sein gauche (92).
- Des raideurs.
- Un risque exceptionnel de cancer induit par la radiothérapie surtout chez les femmes déjà traitées pour un cancer avant 40 ans.

Nous détaillerons dans la partie Effets indésirables principaux rencontrés lors des traitements par radiothérapie, page 118, les conseils que peut apporter le pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces effets secondaires.

2- Prise en charge médicamenteuse

2.1- Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement systémique du cancer qui a pour but la destruction des cellules cancéreuses ; elle est particulièrement importante dans le cancer du sein qui est très sensible à ce type de traitement. L'administration se fait historiquement principalement par voie intraveineuse mais l'avènement des chimiothérapies par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés permet à la patiente une amélioration de son confort par la possibilité d'avoir accès à son traitement dans sa pharmacie habituelle.

Ces traitements touchent toutes les cellules capables de division, qu'elles soient tumorales ou non, ce qui explique pourquoi ils présentent de nombreuses toxicités. Ils vont exercer leur action en inhibant la synthèse de l'ADN, provoquant des lésions irréversibles conduisant à la mort cellulaire.

Des principes théoriques élaborés en 1979 par JH. Goldie et AJ. Coldman (93) ont permis d'établir de solides bases pour élaborer des protocoles de chimiothérapie efficaces :

- La création de lésions sur plusieurs cibles cellulaires simultanées est primordiale et nécessite d'associer des molécules aux mécanismes d'action variés, diminuant ainsi les phénomènes de résistance cellulaire.
- L'utilisation de médicaments aux mécanismes de résistance cellulaire qui doivent être non croisés.
- L'association de molécules ayant un profil de toxicité varié permet d'éviter au maximum l'apparition d'effets secondaires potentiellement graves.

Le fonctionnement de ce type de traitement est établi sous forme de cures successives. La pause inter-cure permet ainsi une meilleure maîtrise de la toxicité des médicaments antinéoplasiques.

Néanmoins, la chimiothérapie malgré ses qualités rencontre des obstacles, notamment concernant la vascularisation de la tumeur ; en effet, la vascularisation au centre de la tumeur

est peu développée, rendant les cellules presque quiescentes à ce niveau, et donc beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie. Le principal inconvénient des traitements par chimiothérapie reste la cytotoxicité des molécules pouvant conduire à une baisse de l'adhésion des patients à leur traitement.

2.1.1- Déroulement d'une chimiothérapie

De nombreux facteurs doivent être pris en compte avant de débiter une cure de chimiothérapie : le type de cancer, la réponse tumorale, l'âge de la patiente, les pathologies et traitements associés, la balance entre bénéfique et risque .

Il existe plusieurs types de chimiothérapie :

- La chimiothérapie néo- adjuvante est effectuée avant la chirurgie, notamment dans le cadre de tumeurs volumineuses (supérieures à 1 cm de diamètre) ou infiltrantes, permettant ainsi de diminuer le volume tumoral et ainsi de faciliter la chirurgie mammaire ; ce choix permet souvent d'éviter à la patiente une mastectomie qui peut être parfois traumatisante. Elle est également indiquée pour les patientes jeunes (moins de 35 ans au moment du diagnostic), en cas d'atteinte ganglionnaire, d'absence de récepteurs hormonaux ou de surexpression des récepteurs HER2, ou encore en cas de grade histologique élevé.
- La chimiothérapie adjuvante est effectuée après la chirurgie et / ou la radiothérapie, permettant ainsi d'éviter un risque de rechute potentiellement lié à la présence de cellules tumorales restantes ; elle est presque toujours prescrite chez les femmes de moins de 50 ans ou les femmes plus âgées non ménopausées.

La coordination entre professionnels de santé est primordiale dans la mise en place d'un protocole de chimiothérapie ; les dates des cures ainsi que le détail des protocoles et médicaments utilisées sont remis à la patiente avant le début du traitement. Le début de la cure doit être précédé d'un rendez- vous avec l'oncologue afin d'évaluer l'état général de la patiente (fatigue, palpation des seins, tension artérielle...) et de réaliser un hémogramme (leucocytes, plaquettes, hémoglobine...), un bilan biochimique et d'éventuels bilans biologiques (cardiaque, hépatique, rénal...) qui permettront au médecin de valider ou non le début de la cure, en modifiant parfois la posologie. Les chimiothérapies sont alors préparées de manière extemporanées à la pharmacie hospitalière.

En fonction des molécules utilisées, la forme galénique du traitement peut varier ; la plupart du temps, la chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse. Pour les chimiothérapies disponibles par voie orale, la prise s'effectue sous forme de comprimés ou de gélules.

Lors des cures de chimiothérapie par voie intraveineuse, l'hospitalisation se fait généralement en ambulatoire dans la journée mais il arrive parfois que l'administration se fasse au domicile du patient. L'administration des cures de chimiothérapie en ambulatoire se fait généralement à l'aide d'un perfuseur simple par gravité auquel est relié la poche de chimiothérapie.

Les ponctions veineuses répétées et la toxicité des médicaments injectés pouvant provoquer des infections ou des inconforts sur le lieu d'injection, il est le plus souvent décidé de réaliser l'administration au niveau d'une chambre implantable (aussi appelée port-à-cath ou PAC).

Quelques jours avant le début du traitement, la chambre implantable est posée sous anesthésie locale ou générale par le chirurgien au niveau de la veine sus-clavière ou de la veine jugulaire ; puis une radiographie thoracique permet de vérifier son positionnement.

Beaucoup moins contraignant que des injections répétées, ce système permet de conserver une activité physique normale. Les effets indésirables possibles de ce système sont des thromboses sur le site d'injection, les infections ou les risques de retournement de la chambre (94).

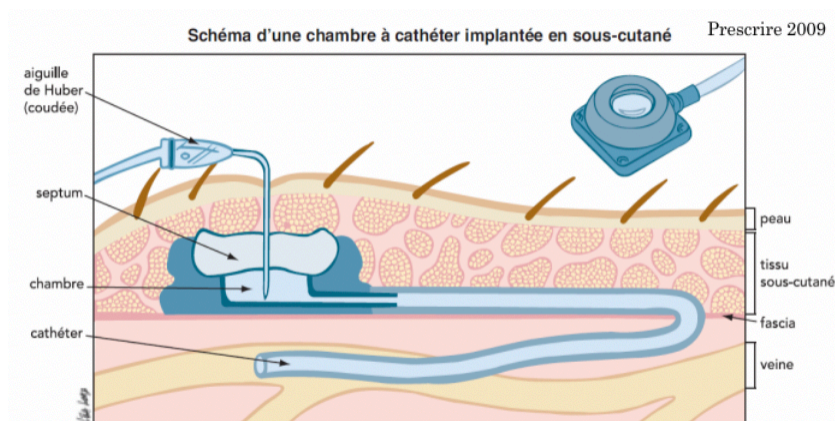


Figure 10: Illustration d'une chambre à cathéter implantée en sous- cutanée, reproduit de (95)

Un autre système, le PICC- line, permet également l'administration des médicaments. Il s'agit d'un cathéter veineux central inséré par voie périphérique dans une veine profonde du bras (veines brachiales, basilique ou céphalique) dont l'extrémité est positionnée au niveau de la veine cave supérieure (94).

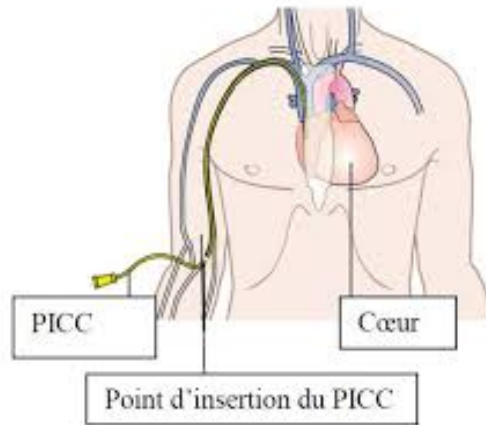


Figure 11: Illustration du PICC Line, reproduit de (96)

2.1.2- Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés

Il existe de très nombreux protocoles de chimiothérapie de cancer du sein ; si on observe des protocoles souvent similaires, il est intéressant de constater que chaque établissement de soins apporte des nuances et des adaptations à ces protocoles.

C'est pourquoi nous avons jugé intéressant de comparer ces protocoles dans le tableau 6 en utilisant ceux de l'institut Gustave Roussy, premier centre de soins du cancer en Europe avec ceux mis en place par le réseau ONCO AURA (Réseau Régional de Cancérologie Auvergne-Rhône- Alpes).

Tableau 6: Comparaison des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein en situation adjuvante et néo- adjuvante entre l'institut Gustave Roussy et le réseau ONCO AURA, adapté de (47) et (97)

	Protocoles Gustave Roussy	Protocoles ONCO AURA
Chimiothérapie adjuvante HER2 -	<p>3-4 (F)EC* 100 suivis de 3-4 Docétaxel100 (5FU optionnel)</p> <p>4AC ou 3-4 (F)EC100 + 12 Paclitaxel hebdomadaire sans pause</p> <p>4 Docétaxel-Cyclophosphamide (femmes âgées, maladie limitée N-)</p> <p>Options :</p> <p>AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Docétaxel (Schéma CITRON +++ ou SIM- Giacchetti et al, BJC 2014)</p> <p>FEC100 x 6 (CI aux taxanes)</p> <p>6 Docétaxel- Cyclophosphamide si CI aux anthracyclines ou déjà traitées par anthracyclines</p>	<p>Si microenvahissement ganglionnaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 TAC - 3FEC100 puis 3 Docetaxel - 4 TC (Docétaxel- Cyclophosphamide) <p>Si macrométastases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 TAC - 3 FEC100 puis 3 Docetaxel - 4AC puis 12 Paclitaxel hebdomadaire - 4 AC puis 4 docétaxel - 4TC (Docétaxel- Cyclophosphamide)
Chimiothérapie adjuvante HER2 +	<p>3-4 (F)EC100 suivis de 3-4 Docétaxel, Trastuzumab à partir du Docétaxel pour 1 an</p> <p>AC-TH : 4 AC/(F)EC100 suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Paclitaxel pour 1 an</p> <p>4-6 Taxotere- Cyclophosphamide + Trastuzumab (Ref Jones 2013)- Trastuzumab pour 1 an au total</p> <p>Options :</p> <p>TCH : Taxotere Carboplatine x 6, Trastuzumab dès la première cure</p> <p>Schéma Tolaney : Paclitaxel hebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an, réserve à des cancers du seins T1N-</p> <p>Passer à Trastuzumab en SC en option après la phase de chimiothérapie pour l'entretien.</p>	<p>3 FEC100 puis 3 Trastuzumab- Docétaxel puis Trastuzumab seul pour 1 an</p> <p>4 AC puis 12 Trastuzumab- Paclitaxel hebdomadaire puis Trastuzumab seul pour 1 an</p> <p>4 AC puis 4 Trastuzumab- Docétaxel puis Trastuzumab seul pour 1 an</p> <p>A discuter : 6 TCH (Docétaxel- Carboplatine- Trastuzumab)</p> <p>4 TC + Trastuzumab puis Trastuzumab seul pour 1 an (pas d'AMM en association avec TC en adjuvant)</p> <p>Si tumeurs N0 :</p> <p>12 Trastuzumab- Paclitaxel hebdomadaire puis Trastuzumab seul pour 1 an</p>

<p>Chimiothérapie néo- adjuvante HER 2-</p>	<p>3-4 (F)EC 100 suivis de 3-4 Docétaxel 100</p> <p>4AC ou 3-4 (F)EC100 + 12 Paclitaxel hebdomadaire sans pause</p> <p>Options :</p> <p>AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire ou 4 Docetaxel</p> <p>6 Docetaxel- Cyclophosphamide si CI aux anthracyclines</p>	<p>4 AC puis 4 Docetaxel</p> <p>6 TAC</p> <p>3 FEC 100 puis 3 Docetaxel</p>
<p>Chimiothérapie néo- adjuvante HER2 +</p>	<p>3-4 (F)EC100 suivis de 3-4 Docétaxel, Trastuzumab à partir du Docétaxel pour 1 an</p> <p>AC-TH : 4 AC/(F)EC100 suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Paclitaxel pour 1 an</p> <p>Pertuzumab à discuter pour les stades III. Schéma séquentiel (pas de remboursement au 20/11/2016)</p> <p>Options :</p> <p>6 Docétaxel Cyclophosphamide + Trastuzumab (en cas d'exposition antérieure aux anthracyclines)- Trastuzumab pour 1 an au total</p>	<p>4 AC puis 4 Trastuzumab- Docétaxel</p> <p>3 FEC100 puis 3 Trastuzumab- Docétaxel</p> <p>6 TCH (Docétaxel- Carboplatine- Trastuzumab) si CI aux anthracyclines</p> <p>Options :</p> <p>6 Trastuzumab- Docétaxel si CI aux anthracyclines</p>

Les protocoles de chimiothérapie seront donc différents si le cancer est HER2 positif ou HER2 négatif en fonction de la quantité de protéines HER2 présentes en surface.

La chimiothérapie adjuvante administrée à l'issue de la chirurgie permet de réduire significativement le risque de rechutes (5% pour les femmes de moins de 50 ans et 20% pour les femmes de plus de 50 ans) et de décès (27% à 10 ans pour les femmes de moins de 50 ans et 11% à 10 ans pour les femmes de plus de 50 ans) (98).

La chimiothérapie néo- adjuvante administrée avant la chirurgie est choisie dans 10% des cas, chez les femmes qui souhaitent une chirurgie conservatrice du sein et dont la tumeur mesure entre 2 et 5 cm. Dans 15 à 50% des cas, la tumeur est répondante à ce type de chimiothérapie et permet ainsi la réduction de sa taille, facilitant ainsi la tumorectomie (99).

Concernant la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante HER2+ différents protocoles peuvent être mis en place suivi d'un traitement par immunothérapie à base de trastuzumab qui est un anticorps monoclonal recombinant spécifique des récepteurs HER2/neu; les cancers

du sein HER2- ne comportent pas de traitement par trastuzumab, les cellules cancéreuses ne possédant pas de protéines HER2 à leur surface.

Les protocoles sont très variés et de nombreuses options et variations sont possibles en fonction de la réponse de la patiente au traitement, des effets indésirables développés, de l'âge de la patiente ou des contre- indications de certaines molécules. Néanmoins on retrouve des protocoles plus courants, que ce soit dans les protocoles de Gustave Roussy ou ceux du réseau ONCO AURA :

- FEC : association de cyclophosphamide, épirubicine et 5 fluoro- uracile ; parfois le protocole EC sans 5 fluoro- uracile le remplace. L'appellation FEC100 correspond à un dosage de 100 mg/m² d'épirubicine qui peut être diminué à 50 ou 75 mg/m² ; on parle alors de protocoles FEC 50 ou FEC75. Le risque d'extravasation de l'épirubicine demande une surveillance continue par le personnel soignant lors de l'administration afin de limiter le risque de nécrose sévère. La dose est administrée en IV lente.
- AC : association de doxorubicine administrée puis de cyclophosphamide.
- AC-TH : association du protocole AC et (F)EC100 suivi du traitement par paclitaxel.
- TC : association de paclitaxel et de cyclophosphamide.
- TAC : association de paclitaxel ou docetaxel, suivi de doxorubicine et cyclophosphamide.
- Protocole associant docetaxel et cyclophosphamide.
- (TCH : association de docétaxel et carboplatine).

L'administration des chimiothérapies est réalisée en cycles ou cures qui sont suivies d'une période de repos thérapeutique permettant aux cellules saines de récupérer.

Selon les différents schémas thérapeutiques utilisés, un traitement est généralement composé de 4 à 6 cures qui sont réparties sur 3 semaines, et la durée totale de chimiothérapie est de 3 à 6 mois.

En fonction de la réponse de la patiente aux protocoles de chimiothérapie, le traitement sera poursuivi ou adapté, on parle alors de chimiothérapie de première, seconde ou troisième ligne :

- Une chimiothérapie de première ligne est administrée chez les malades n'ayant jamais suivies de chimiothérapie ; ces traitements ont une efficacité prouvée sur la survie des patients et la progression de la maladie.

- Une chimiothérapie de deuxième ligne est administrée lorsque la première ligne n'a pas donné de résultats satisfaisants ou lors des récurrences de cancer.
- Une chimiothérapie de troisième ligne (dite également de rattrapage ou de sauvetage) est administrée lorsque la deuxième ligne n'a pas donné de résultats satisfaisants ou en cas de rechute de cancer.

Les autres lignes de chimiothérapie qui concernent de nouvelles molécules sont proposées à la patiente après échec des autres lignes de chimiothérapie ou lorsque pour des raisons de toxicité il est impossible de lui administrer.

S'il est intéressant de comparer les différents protocoles de chimiothérapie, il est nécessaire de comprendre pourquoi ces molécules sont utilisées et leur rôle, ainsi que les effets indésirables qui leur sont propres.

2.1.3- Principales molécules rencontrées

Cette partie ne prendra en compte que les molécules actuellement couramment utilisées dans les protocoles de chimiothérapie du cancer du sein (100). Les médicaments de thérapies ciblées seront abordés plus spécifiquement dans la partie Immunothérapie et thérapies ciblées, page 78.

- Cyclophosphamide- Endoxan®

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine de la famille des moutardes azotées utilisé dans le traitement de nombreuses tumeurs solides. Il s'agit d'une pro- drogue, c'est-à-dire qu'il va agir après transformation par l'organisme. C'est la moutarde phosphoramidate qui va provoquer la cytotoxicité de la molécule, induisant des pontages bi- fonctionnels de l'ADN.

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, de l'ovaire, du testicule, des bronches, de la vessie, des sarcomes, des lymphomes, myélomes, certaines leucémies, et dans le traitement immunodépresseur de certaines maladies auto- immunes graves (101).

Par voie orale, la posologie est de 300 à 800 mg/m²/jour en cycles de 1 à 5 jours tous les 21 à 28 jours. Le traitement est disponible en ville sous forme de boîtes de 50 comprimés dosés à 50mg.

Ses principaux effets indésirables sont hématologiques (leucopénie, thrombopénie), allergiques (réactions cutanées principalement), digestifs (nausées, vomissements), cutanés (alopécie, hyperpigmentation, desquamation palmo- plantaire), rénaux (cystite hémorragique, rétention hydrique le plus souvent 5 à 20 jours après le début du traitement pour une durée de 10 à 12 jours), cardiaques (troubles du rythme, insuffisance cardiaque congestive), gonadiques (aménorrhée pendant un an).

Devant ce risque conséquent d'effets indésirables, il est nécessaire de prendre des précautions avant et pendant la mise en place du traitement avec des bilans hématologiques réguliers, une hydratation par voie orale ou parentérale, le recours à un traitement anti-coagulant en cas de risque thrombotique avec un contrôle régulier de l'INR et le recours au Mesna® en cas de cystite hémorragique (agent cytoprotecteur préventif du risque de toxicité urinaire).

Cette molécule est contre- indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, d'hypersensibilité à la molécule, d'insuffisance médullaire sévère, de porphyrie hépatique, d'infection urinaire aiguë ou de risque de cystite hémorragique, de cystites hémorragiques préexistantes, chez les femmes non ménopausées sans contraception, et en cas de grossesse et d'allaitement.

- Doxorubicine- Adryamycine® et Epirubicine- Farmorubicine®

Ces deux molécules font partie de la famille des anthracyclines. Il s'agit d'agents provoquant des coupures de l'ADN en s'intercalant entre deux paires de bases et stabilisant les complexes clivables entre ADN et topoisomérase II. La doxorubicine provoque la formation de radicaux libres.

Ils sont indiqués dans le traitement du cancer du sein, de l'ovaire, des sarcomes osseux et des parties molles, des cancers du poumon, des leucémies, des cancers de la vessie et de l'estomac (102) (103).

L'administration est réalisée par perfusion intraveineuse lente pour éviter les risques de nécrose.

La posologie usuelle moyenne de la doxorubicine est de 40 à 75 mg/m² et entre 40 et 100 mg/m² pour l'épirubicine.

La formation de radicaux libres par les anthracyclines est la cause d'une toxicité aiguë qui survient dans les 48h suivant l'injection et est indépendante de la dose administrée. Elle se

manifeste principalement au niveau cardiaque par des troubles du rythme cardiaque (tachycardie, extrasystoles, bloc auriculo-ventriculaire...), des troubles de l'électrocardiogramme sans forcément de retentissement clinique et plus rarement des formes graves de myocardo-péricardite. Les anthracyclines provoquent également une toxicité chronique qui apparaît quelques jours à plus de huit mois après la dernière injection et qui est cette fois corrélée à la dose injectée.

D'autres effets indésirables sont possibles au niveau hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie), local (veinite, risque de thrombose, phlébite), digestif (nausées, vomissements, mucites, hémorragies digestives), cutané (alopécie).

Il est nécessaire de réaliser un bilan cardiaque (ECG, doppler, échographie) avant la mise en place du traitement et d'assurer une surveillance tout au long du traitement ; un bilan hématologique et hépatique est nécessaire avant et pendant le traitement. Le risque thrombotique nécessite souvent le recours à des anticoagulants et un contrôle régulier de l'INR.

L'usage des anthracyclines est contre-indiqué en cas de grossesse, d'allaitement, de pathologie rénale, d'insuffisance cardiaque et de troubles rythmiques.

- 5-fluorouracile (5-FU)

Le 5-fluorouracile est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques qui va être métabolisé en 5-dUMP qui va bloquer la synthèse de l'ADN, en 5-FUTP et 5-FdUTP qui vont s'incorporer directement dans l'ADN ou l'ARN nucléaire.

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein après traitement locorégional ou rechute, des cancers du seins digestifs et colo-rectaux, des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et des adénocarcinomes ovariens (104).

La posologie usuelle est de 400 à 600 mg/m² en voie intraveineuse.

Les principaux effets indésirables sont des troubles hématologiques, des troubles digestifs, (nausées, vomissements, diarrhées, stomatites) et cutanés (alopécie, hyperpigmentation, photosensibilisation, desquamation palmo-plantaire), oculaires (conjonctivites, hypersécrétion lacrymale).

Depuis Avril 2019, il est nécessaire de conduire un test de toxicité chez les personnes amenées à suivre ce traitement car 1505 personnes ont été victimes d'effets indésirables graves et 133

personnes sont décédées entre 2005 et 2015, à cause d'un déficit rare en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase), une enzyme du foie permettant la dégradation du 5-FU. Ce déficit est présent chez 0,1 à 0,5% de la population caucasienne. Le test effectué par une prise de sang permet la mesure du taux d'uracile chez le patient (105).

Un bilan hématologique avant et pendant le traitement est nécessaire, tout comme une surveillance cardiaque régulière, et un recours aux anticoagulants peut être nécessaire en cas de risque thrombotique.

L'usage de cette molécule est contre- indiqué en cas de grossesse et d'allaitement.

- Paclitaxel- Taxol® et Docétaxel- Taxotere®

Ces deux molécules sont des taxanes, dérivés hémi-synthétiques de l'if ; ils se lient à la tubuline, favorisant la polymérisation en microtubules. En se liant à celle-ci, ils stabilisent les microtubules et inhibent leur capacité de dépolymérisation, conduisant à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire ; ils sont actifs en phase S du cycle cellulaire. Ils peuvent induire la différenciation cellulaire ainsi que la fragmentation de l'ADN suggérant une implication du mécanisme d'apoptose dans l'action de la molécule.

Le paclitaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein, du cancer de l'ovaire, du cancer bronchique à petites cellules avancé ; le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein et du cancer bronchiques non à petites cellules avancé (104).

Le paclitaxel est administré par perfusion par voie IV à la dose de 175 mg/m² pour une durée de 3 à 24h. Le docétaxel est administré par voie IV stricte en perfusion d'une heure toutes les 3 semaines ; en monothérapie il est utilisé à la dose de 100 mg/m² et 75 mg/m² en association.

Les principaux effets indésirables des taxanes sont des troubles hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie), des hypersensibilités (prurit, rash, flush, réactions cutanées, hypotension), des troubles digestifs (nausées, vomissements, mucites, diarrhées), des myalgies, une alopecie, une asthénie. Le docétaxel peut aussi provoquer des dyspnées, un syndrome main-pied, des troubles de la rétention hydrique alors que le paclitaxel aura une influence au niveau hépatique (augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine).

Une surveillance hebdomadaire de la NFS est nécessaire devant le risque de troubles hématologiques conséquent, ainsi qu'une surveillance hépatique pour le docétaxel. Une

prémédication à base de corticoïdes et d'antihistaminiques est indispensable avant les cures. Le risque d'œdème du docétaxel rend l'utilisation d'un diurétique souvent nécessaire et l'utilisation d'un traitement anti-coagulant avec une surveillance régulière de l'INR est fréquent lors de l'utilisation de taxanes afin de limiter le risque thrombotique.

Les taxanes sont contre-indiquées en cas de grossesse, d'allaitement et d'insuffisance hépatique sévère pour le docétaxel.

2.1.4- Chimiothérapies orales

L'évolution de la prise en charge du cancer du sein et son glissement vers la médecine de ville a permis l'essor des chimiothérapies administrées par voie orale. Leur délivrance nécessite une prescription hospitalière réservée aux oncologues et aux hématologues.

Leur usage et leur manipulation n'est pas anodine et nous la développerons dans la partie Contrôle et optimisation de l'observance des chimiothérapies orales, page 92 .

- Capécitabine- Xeloda®

La capécitabine est une prodrogue du 5-fluorouracile, la fluoropyrimidine, active par voie orale. Elle est métabolisée au niveau hépatique en 5'-DFUR, puis au niveau des tissus tumoraux en 5-FU.

Cette molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, en monothérapie ou en association avec le docétaxel, après l'échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines, mais aussi dans le traitement du cancer colorectal métastatique, dans le cancer du côlon de stade III et dans les cancers gastriques avancés (107).

La posologie usuelle est de 1250 mg/m² deux fois par jour, à la fin des repas, pendant 14 jours tous les 21 jours (cycle de 3 semaines). Si la molécule est associée au docétaxel, la posologie est diminuée à 1000 mg/m². Disponible en ville, la capécitabine est disponible en boîte de 60 comprimés dosé à 150 mg ou de 120 comprimés dosé à 500 mg.

Les principaux effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont surtout des syndromes mains-pieds (53% des cas), des diarrhées (48% des cas), des nausées (38% des cas), des stomatites (24% des cas), des vomissements (23% des cas), une fatigue, des douleurs abdominales, une anorexie, des dermatites, des ballonnements, une hyperbilirubinémie.

Avant le traitement, la recherche d'un déficit en DPD est nécessaire car il expose le patient à des risques de toxicité sévère, et une surveillance hématologique, hépatique et rénale est à réaliser avant et après chaque cycle de chimiothérapie.

Cette molécule est contre- indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, de grossesse, d'allaitement, d'insuffisance hépatique sévère, de troubles hématologiques (leucopénie, neutropénie, thrombopénie sévère), de déficit en DPD et d'insuffisance rénale sévère.

- Vinorelbine- Navelbine®

La vinorelbine est un poison du fuseau de la famille des alcaloïdes de la pervenche (vinca- alcaloïde) qui va se fixer sur la tubuline et bloquer les cellules en métaphase.

Cette molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique, du cancer bronchique non à petites cellules et du lymphome hodgkinien ou non hodgkinien en rechute (108).

La posologie usuelle par voie orale est de 60 à 80 mg/m²/semaine en monothérapie. Disponible en ville, elle existe sous forme de capsules molles dosées à 20 ou 30mg et doit être conservée à une température entre 2 et 8°C.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont une toxicité hématologique (granulopénie dose- dépendante, anémie modérée), une toxicité neurologique dans 11 à 14% des cas (abolition des réflexes ostéo-tendineux, paresthésies, parésie intestinale, algies de la mâchoire, fatigue des membres), une alopecie, des nausées (46 à 83% des cas), des vomissements, des diarrhées ou constipation, des rashes cutanés.

Une surveillance de l'hémogramme est nécessaire avant et après chaque administration, tout comme une surveillance clinique stricte.

Cette molécule est contre- indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère, de grossesse et d'allaitement.

- Melphalan- Alkeran®

Il s'agit d'un agent bifonctionnel de la famille des moutardes à l'azote, d'utilisation assez restreinte dû à son potentiel leucémogène.

Par voie orale, il est indiqué en cas de carcinome du sein à des stades avancés, de myélome multiple chez le sujet âgé ou en rechute, et d'adénocarcinome ovarien à des stades avancés (109).

La posologie usuelle par voie orale dans le cas du cancer du sein est de 0,15 mg/kg/jour ou 6 mg/m²/jour en cure de 4 à 6 jours toutes les 6 semaines, à prendre 15 à 30 minutes avant le repas. La molécule est disponible en ville en boîtes de 50 comprimés dosés à 2 mg et doit être conservée à une température entre 2 et 8°C.

Les principaux effets indésirables sont une toxicité hématologique importante (dose dépendante, cumulative et retardée avec un nadir à J14-J21 et une réversibilité à J28-J42), une alopecie, des nausées et vomissements, plus rarement des diarrhées, des stomatites et une aménorrhée.

Une surveillance hématologique avant chaque cure est nécessaire et le traitement doit être arrêté en cas de leucopénie < 2000/mm³ ou de thrombopénie < 150000/mm³.

Cette molécule est contre- indiquée en cas de grossesse et d'allaitement.

- Etoposide- Celltop®

Il s'agit d'un dérivé de la podophyllotoxine qui agit par inhibition de la topoisomérase II.

Il est indiqué en cas de cancer du sein mais aussi de cancers bronchiques à petites cellules ou non à petites cellules, de tumeurs germinales testiculaires, de neuroblastomes, de lymphomes malins hodgkiniens ou non hodgkiniens et de leucémies aigües (110).

La posologie usuelle par voie orale est de 100 à 300 mg/m²/ jours pendant 1 à 3 jours. La molécule est disponible en ville en boîtes de 40 capsules dosées à 25 mg ou de 20 capsules dosées à 50 mg.

Les principaux effets indésirables sont une toxicité hématologique non cumulative et dose-dépendante (granulopénie, thrombopénie), une alopecie, des nausées et vomissements (10 à 30% des cas), des réactions anaphylactiques, des neuropathies, et une carcinogénicité (risque accru de leucémies myéloïdes aigües secondaires).

Avant et après le traitement, une surveillance cardiaque, hépatique, rénale et sanguine sont nécessaires.

Cette molécule est contre- indiquée en cas de grossesse et d'allaitement.

D'autres molécules que les chimiothérapies orales sont également disponibles en ville par voie orale comme la capécitabine (Xeloda®) décrite dans la partie Principales molécules rencontrées , page 64. On retrouve également les traitements par hormonothérapie ainsi que les thérapies ciblées que nous détaillerons plus spécifiquement dans les parties Hormonothérapie, page 71 et Immunothérapie et thérapies ciblées, page 78.

2.2- Hormonothérapie

Entre 70 et 75% des cancers du sein sont dits hormonodépendants (111) ; les traitements par hormonothérapie ont donc une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du cancer du sein. La sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est due à la présence de récepteurs d'estradiol (RE) et de progestérone (RP) en surface des cellules tumorales qui vont permettre de déclencher la croissance tumorale lorsqu'il existe une liaison entre hormone et récepteur tumoral. Il est nécessaire qu'au moins un des deux récepteurs soit présent pour définir l'hormonosensibilité d'une tumeur. L'hormonothérapie cherche à priver les cellules tumorales d'œstrogènes pour supprimer leur action stimulante sur ces cellules.

Différents protocoles existent, en fonction de l'âge de la patiente et du type de cancer du sein. L'hormonothérapie est proposée lorsque le taux de récepteurs est suffisant, signifiant que la tumeur est sensible aux estrogènes. Elle va agir soit :

- En privant en estrogènes les cellules tumorales par suppression ovarienne chez le femme jeune ou par les inhibiteurs de l'aromatase chez la femme ménopausée
- En bloquant les récepteurs RE impliqués grâce aux anti- estrogènes.

Une hormonothérapie peut être proposée en cas de cancer infiltrant localisé ou non-métastatique, en complément de la chirurgie ; il s'agit d'une hormonothérapie adjuvante généralement prescrite pour une durée de 5 ans, permettant la diminution du risque de récurrence, de métastase à distance et d'atteinte de l'autre sein.

Parfois, l'hormonothérapie est prescrite avant la chirurgie, dans le cas des tumeurs de grande taille empêchant l'opération, des chirurgies conservatrices ou des cancers inflammatoires ; on parle d'hormonothérapie néo- adjuvante.

En cas de cancer métastatique, l'objectif principale de l'hormonothérapie est de limiter le développement du cancer et de stabiliser l'évolution de la maladie.

Il existe trois types principaux de médicaments au mécanisme d'action différent détaillés dans les parties suivantes.

2.2.1- Les anti- estrogènes

Ils vont empêcher la fixation des estrogènes par inhibition compétitive, en prenant leur place au niveau des récepteurs tumoraux ou en les détruisant ; l'effet de stimulation est ainsi bloqué. On distingue deux types d'anti- estrogènes :

- Les SERM vont prendre la place des estrogènes au niveau des récepteurs tumoraux ; les deux molécules utilisées sont le tamoxifène et le torémifène sous forme de comprimés.
- Les SERD vont induire une « *down- regulation* » ou régulation négative des récepteurs hormonaux ce qui va empêcher les estrogènes de se fixer à leur niveau. La molécule utilisée est le fulvestrant (Faslodex®) sous forme d'injection intra- musculaire.

- Tamoxifène- Nolvadex®

Chef de file des anti- estrogènes, il va bloquer l'action stimulante de l'estradiol par un effet antagoniste au niveau tumoral (phénomène d'inhibition compétitive) ; paradoxalement, il va avoir une action agoniste stimulante au niveau endométrial (augmentation du risque de cancer de l'utérus) et osseux (diminution des risques d'ostéoporose liés à la ménopause).

Il est utilisé dans le traitement des tumeurs possédant des récepteurs RE ou RP mais aussi dans le cadre d'hormonothérapie adjuvante ou dans les formes métastatiques de cancer du sein (112).

La posologie usuelle du tamoxifène est de 20 à 40 mg par jour répartis en une ou deux prises. Chez la femme jeune, il est le plus souvent proposé comme premier traitement pour une

durée de 5 ans ; chez la femme ménopausée, la durée de prescription est généralement de 5 ans également ou de 2 à 3 ans suivi d'un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de 5 ans de traitement.

Le tamoxifène diminue les risques de récurrence de 18% à un an, 25% à deux ans et 42% à cinq ans (113). L'effet est particulièrement significatif sur une durée de traitement de 5 ans mais au-delà, le bénéfice quant à la survie n'augmente plus ; il n'est donc pas nécessaire de continuer le traitement au-delà de 5 ans. De plus, son action stimulante augmente le risque de cancer de l'endomètre.

Les effets indésirables principaux de ce traitement sont des bouffées de chaleur dans 40% des cas, des démangeaisons génitales, un dérèglement du cycle menstruel chez la femme non-ménopausée, des kystes ovariens sans gravité, un développement anormal de l'endomètre et de pathologies liées (polypes...) nécessitant une surveillance par échographie pelvienne annuelle, des accidents thromboemboliques (diminution de l'activité de l'anti-thrombine 3 provoquant embolies, phlébites...), des troubles de la vision, des nausées et vomissements, une prise de poids, de rares complications oculaires (cataracte...), hépatiques (hépatites...).

Le risque d'interactions médicamenteuses est important avec le tamoxifène, notamment avec le bupropion, la quinidine ou la terbinafine qui induisent une diminution de son efficacité. La prise d'anti-coagulants oraux et plus particulièrement d'AVK peut augmenter le risque hémorragique, il faut donc éventuellement diminuer sa posologie. La duloxétine, la fluoxétine, la paroxétine qui sont des inhibiteurs du CYP2D6 sont aussi contre-indiqués car ils vont inhiber l'enzyme responsable de la formation du métabolite actif du tamoxifène.

Les grossesses sont donc contre-indiquées durant le traitement, à cause des risques de toxicité fœtale ; il est important de préciser à la patiente que malgré les perturbations liées à son cycle durant le traitement, une grossesse est possible, il est donc primordial de prendre un contraceptif en parallèle au traitement chez les femmes non ménopausées. L'allaitement est également contre-indiqué pendant le traitement.

- Torémifène- Fareston®

Comme le tamoxifène, il s'agit d'un anti-estrogène qui agit par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs.

Il est utilisé dans le traitement de première intention du cancer métastatique hormonosensible de la femme ménopausée (114).

La posologie recommandée est d'un comprimé par jour par voie orale dosé à 60mg.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont les nausées et vomissements, les bouffées de chaleur, des oedèmes périphériques, des étourdissements, fatigue et vertiges, parfois des troubles thrombo- emboliques, des leucorrhées et saignements vaginaux. Il faut veiller à surveiller la calcémie en cas de métastases osseuses.

Le risque d'interactions médicamenteuses concerne les diurétiques thiazidiques qui peuvent augmenter la calcémie (hydrochlorothiazide), les anticoagulants de type warfarine augmentant le risque hémorragique et les inducteurs et inhibiteurs de CYP3A4 comme le kétoconazole ou l'érythromycine .

Les inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital, la phénytoïne ou la carbamazépine peuvent accélérer le métabolisme du torémifène pouvant conduire à une augmentation des doses quotidiennes nécessaires.

Les médicaments pouvant augmenter l'intervalle QT (anti-arythmiques de classe Ia et III, neuroleptiques, certains antimicrobiens, certains anti-histaminiques) sont également contre-indiqués avec la prise de torémifène.

- Fulvestrant- Faslodex®

Il s'agit d'un antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes avec une affinité comparable à l'estradiol qui va diminuer l'expression des récepteurs aux estrogènes.

Il est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée avec des récepteurs RE positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène (115).

Il peut être associé au palbociclib dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur HER2 ou chez les femmes ayant déjà été traitées par hormonothérapie.

En période pré ou péri-ménopausique le traitement associé au palbociclib est associé à un agoniste de la LH-RH.

La posologie recommandée est de 500 mg une fois par mois via une injection intra-musculaire lente dans le muscle intra- fessier à réitérer deux semaines après la première dose.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont les bouffées de chaleur, les troubles thrombo- emboliques, les nausées et vomissements, les infections du tractus urinaire, les éruptions cutanées, l'augmentation des transaminases et de la bilirubine, la baisse des plaquettes.

Ce médicament est contre-indiqué lors de la grossesse et de l'allaitement mais est de toute manière seulement utilisé chez les femmes ménopausées. Le mode d'administration par voie intra-musculaire doit être pris en compte si la patiente a des antécédents de troubles de la coagulation et une baisse des plaquettes sanguines.

2.2.2- Les inhibiteurs de l'aromatase

Ils sont utilisés chez les femmes ménopausées, le plus souvent comme premier traitement sur une durée de 5 ans ou pendant 2 ans avant d'enchaîner un traitement par tamoxifène pour un total de 5 ans d'hormonothérapie (116).

Il existe trois molécules actuellement utilisées détaillées ci- après.

- Létrozole- Femara®

Il s'agit d'un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase qui bloque la conversion des androgènes en estrogènes en se liant au complexe hème du complexe aromatase de manière compétitive. Il est indiqué en première intention du traitement du cancer du sein hormonodépendant avancé chez la femme ménopausée, en prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée après un premier traitement par tamoxifène de 5 ans ou lors d'une rechute chez une femme ménopausée ayant déjà suivi un traitement par anti-estrogènes (117).

La posologie usuelle est de 1 comprimé par jour dosé à 2,5 mg à prendre indifféremment au cours de la journée pendant ou en dehors des repas.

Les effets indésirables dus à ce traitement sont principalement dus à la chute d'estrogènes : perte de cheveux, bouffées de chaleur, digestion difficile, éruptions cutanées, troubles thrombo-emboliques, céphalées, nausées et vomissements.

L'utilisation de médicaments contenant des estrogènes, phyto-estrogènes ou du tamoxifène sont contre- indiqués avec la prise de létrozole, car ils peuvent diminuer les effets du traitement.

Comme pour les autres traitements, ce médicament est contre- indiqué chez les femmes enceintes, allaitantes mais aussi en pré- ménopause.

- Anastrozole- Arimidex®

Il s'agit d'un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il est indiqué dans les cancers du sein de stade avancé ou invasifs chez la femmes ménopausée, mais aussi dans les cancers du sein de stade précoce ayant déjà été traités par tamoxifène pendant 2 ou 3 ans (118)

La posologie est de un comprimé de 1 mg en une prise quotidienne à prendre indifféremment pendant ou en dehors des repas sur une durée de 5 ans. Cette dose quotidienne permet de diminuer de 80% la dose d'estrogènes produites.

Les effets indésirables les plus couramment rencontrés sont des bouffées de chaleur, des troubles digestifs, des nausées et vomissements, des oedèmes, des risques d'ostéoporose, de l'hypercholestérolémie et des douleurs (119).

Les contres- indications principales à ce traitement sont les médicaments contenant des estrogènes qui pourraient annuler les effets de l'anastrozole, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'intolérance au lactose ou de syndrome de malabsorption (les comprimés contenant du lactose). Le traitement n'est pas possible chez les femmes enceintes ou allaitantes, ou chez les femmes en pré-ménopause.

- Exemestane- Aromasine®

Il s'agit d'un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase de 3^{ème} génération ; analogue structurel de l'androstènedione se fixant de manière irréversible et sélective au site actif de l'aromatase, il va complètement bloquer son activité diminuant ainsi le taux d'estrogènes circulants sans altérer la production surrénalienne d'aldostérone et de corticostéroïdes.

Il est utilisé chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé après échec du traitement par anti-estrogènes ; il sert également de traitement adjuvant lors

des cancers du sein invasif précoces exprimant des RE, et chez des femmes ayant déjà eu 2 à 3 ans de traitement par du tamoxifène (115).

La posologie quotidienne est d'un comprimé par jour dosé à 25 mg à prendre au moment des repas.

Les principaux effets indésirables les plus couramment rencontrés sont des bouffées de chaleur, des œdèmes, des arthralgies et myalgies, céphalées, troubles digestifs, risque d'ostéoporose et déminéralisation, des nausées et vomissements.

Les contre- indications principales sont la prise d'autres traitements contenant des estrogènes, les intolérances au fructose et au glucose (le comprimé contenant du saccharose), et les médicaments inducteurs du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (phénobarbital, carbamazépine). La grossesse et l'allaitement sont contre- indiqués avec ce traitement.

2.2.3- Les agonistes de la LH-RH

Ces traitements sont envisageables au cas par cas chez les femmes non ménopausées pour une durée estimée à 5 ans par les experts St Gallen (120).

La LH-RH est une hormone produite par l'hypothalamus qui va stimuler l'hypophyse afin de permettre la production de LH, hormone stimulante ovarienne permettant la sécrétion d'estrogènes. L'administration d'analogues de la LH-RH va donc permettre l'hyperstimulation de l'hypophyse qui va cesser, par un phénomène de rétrocontrôle négatif, de produire des estrogènes. Ce traitement simule en fait le principe d'une ménopause, d'où les effets indésirables qui peuvent en découler que nous verrons dans la partie dédiée aux effets indésirables de l'hormonothérapie. L'arrêt de production des estrogènes n'est cependant pas définitif et les ovaires reprendront leur fonctionnement à l'arrêt du traitement. Ce traitement est souvent institué chez les femmes jeunes pour lesquelles un traitement hormonal est conseillé (121).

On retrouve deux molécules dans cette famille, la gosérelène (Zoladex®) disponible sous forme d'implant et la leucopréline (Enantone®) disponible sous forme injectable sous-cutanée.

2.2.4- Les progestatifs anticancéreux

On retrouve plus particulièrement le Mégestrol (Megace®) qui est un progestatif de synthèse dérivé de la 17- hydroxyprogestérone freinant la prolifération des cancers génitaux hormono-dépendants du sein et de l'endomètre, par un effet anti- estrogénique.

Il est indiqué dans les cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée, dans les cancers de l'endomètre à des stades avancés mais aussi dans le traitement de l'endométriose (122).

La posologie usuelle est de 160 mg/ jour en 1 prise. La molécule est disponible en ville sous forme de boîtes de 30 comprimés dosés à 160 mg.

Les principaux effets indésirables sont une hypertension modérée, des manifestations thrombo- emboliques, des troubles digestifs, une insuffisance surrénalienne, un hypercorticisme, du diabète, une prise de poids, une séborrhée, des modifications de la libido, de l'acné et autres signes cliniques associés à la progestérone.

Ce médicament est à utiliser avec prudence en cas d'antécédents de troubles cardiovasculaires (AVC, infarctus myocardique), de diabète et doit être arrêté en cas de troubles oculaires, de céphalées importantes et d'accidents thrombo- emboliques.

La molécule est contre- indiquée en cas d'hémorragies génitales, de grossesse, d'allaitement, de manifestations thrombo- emboliques, d'hypertension sévère non contrôlée, d'altération de la fonction hépatique.

Le pharmacien peut apporter des conseils dans la prise en charge des effets secondaires dus aux traitements par hormonothérapie que nous détaillerons dans la partie Effets indésirables principaux rencontrés lors des traitements par hormonothérapie, page 120.

2.3- Immunothérapie et thérapies ciblées

Les thérapies ou chimiothérapies ciblées permettent de s'attaquer à une particularité de la cellule cancéreuse et de bloquer la cible permettant la prolifération cellulaire. Ainsi, contrairement aux chimiothérapies qui s'attaquent également aux cellules saines, l'action des thérapies ciblées est basée uniquement sur le profil moléculaire tumoral, limitant ainsi considérablement le risque d'effets indésirables ; une même thérapie ciblée peut donc agir

sur des cancers d'emplacements différents mais qui possèdent ce même profil. Ces chimiothérapies ciblées changent l'approche des traitements contre le cancer en privilégiant une cible moléculaire plutôt qu'un organe. Une même thérapie ciblée peut donc être utilisée pour différents types de cancers tant que la cible moléculaire est similaire.

Dans le cas du cancer du sein, le principal effet des thérapies ciblées est le blocage du récepteur HER2/neu en surface des cellules tumorales; ils sont généralement prescrits à l'issue d'une chirurgie pour limiter les risques de récurrence. Cette thérapie est particulièrement intéressante car 15 à 20% des cancers du sein sont positifs au récepteur HER2.

Il est nécessaire de conduire une analyse anatomopathologique et un test compagnon des cellules pour déterminer si les cellules sont HER2 positives.

D'autres thérapies anti-angiogéniques vont cibler l'approvisionnement des cellules tumorales en oxygène et nutriments et toucher les vaisseaux les irriguant. Elles sont utilisées en association avec les chimiothérapies classiques.

2.3.1- Les anticorps monoclonaux

- Trastuzumab- Herceptin®

Chef de file de ce type de thérapies ciblées, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant des IgG1 qui va spécifiquement bloquer la partie extracellulaire du récepteur HER2 en surface des cellules cancéreuses, responsable de la croissance tumorale.

Le trastuzumab est utilisé dans plusieurs indications :

- Le cancer du sein précoce HER2+
 - Après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie
 - Après une chimiothérapie adjuvante avec doxorubicine et cyclophosphamide ou en association avec le paclitaxel et le docétaxel
 - En association avec une chimiothérapie adjuvante docétaxel / carboplatine
 - En association avec une chimiothérapie néoadjuvante suivi d'un traitement adjuvant seul dans les cancers localement avancés et/ ou inflammatoires ou les tumeurs de plus de 2 cm de diamètre.

- Le cancer du sein métastatique HER2+
 - En monothérapie pour des patientes ayant suivies deux protocoles de chimiothérapie incluant une anthracycline et un taxane et en cas d'échec d'un traitement par hormonothérapie
 - En association avec le paclitaxel et le docetaxel chez les patientes non pré-traitées par chimiothérapie
 - En association avec un inhibiteur de l'aromatase avec des RH+ qui n'ont pas déjà été traitées par trastuzumab (123).

L'utilisation du trastuzumab en traitement adjuvant d'une chimiothérapie a montré un bénéfice en terme de survie. Le trastuzumab seul diminue le risque de récurrence de cancer du sein de moitié.

L'administration du traitement est réalisée selon différents schémas thérapeutiques par voie intraveineuse. Il est réalisé sur une durée de 90 minutes suivie d'une surveillance de 6h pour la première injection puis en perfusion de 30 minutes suivie d'une surveillance de 2h chaque semaine ou pendant 3 semaines. Le traitement est établi sur une durée de 1 an sauf en cas de rechute.

Pour un schéma thérapeutique hebdomadaire, la première cure sera dosée à 4mg/kg à J1 et 2 mg/kg à J8 et J15 puis lors de cures suivantes, la première dose sera de 2 mg/kg à J1, J8 et J15.

Pour un schéma thérapeutique de 21 jours, la première cure sera dosée à 8 mg/kg puis à 4 mg/kg pour chaque injection à J21.

La surveillance de la patiente est nécessaire après les injections car des réactions de type hypersensibilité allergique peuvent survenir dans les heures suivant l'administration du traitement dans 10% des cas : hypotension, fièvre et dyspnée qui régressent naturellement. Le traitement est alors arrêté puis repris lentement à l'arrêt des symptômes.

Le principal effet indésirable rapporté est une toxicité cardiaque le plus souvent réversible qui nécessite des bilans réguliers et une surveillance tous les 3 mois puis tous les ans pendant les 5 ans du traitement. Le risque de toxicité cardiaque étant important avec les anthracyclines en chimiothérapie classique, les deux ne doivent pas être associés.

Le Trastuzumab emtansine (Kadcyla®) ou T-DM1 est un anticorps drogue conjugué associant une molécule de trastuzumab à un dérivé de la maytensine qui est un agent cytotoxique. En se fixant sur le récepteur HER-2, le complexe est internalisé dans la cellule puis l'agent cytotoxique est libéré dans le cytoplasme ciblant ainsi uniquement les cellules tumorales HER2+ ; cette association présente une activité très importante notamment dans les formes résistantes, mais permet également une très bonne tolérance du traitement.

- Pertuzumab- Perjeta®

Il s'agit d'un anticorps ciblant le deuxième sous domaine de HER2 ; il agit sur un épitope différent du trastuzumab en empêchant la dimérisation des récepteurs HER2 et HER3. Il est produit par culture de cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) par les techniques d'ADN recombinant. Il permet l'inhibition de deux voies de signalisation intracellulaires par deux vies d'activation, la voie MAP et la voie PI3K qui aboutit à un arrêt de la prolifération cellulaire et une apoptose des cellules tumorales.

Il est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastaté ou localement avancé en association avec le trastuzumab et le docétaxel s'il n'y a pas eu précédemment de thérapie anti-HER2. Il est également utilisé en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie dans le traitement néo-adjuvant des cancers du sein HER2+ localement avancé, inflammatoires ou à risque élevé de récurrence (124).

La dose initiale recommandée est de 840 mg en perfusion intraveineuse d'une heure suivie tous les 21 jours d'une dose de 420 mg injectée en 30 à 60 minutes.

En cas d'administration avec le trastuzumab, la dose de charge initiale de celui-ci est de 8 mg/kg en intraveineuse suivie tous les 21 jours de d'une dose d'entretien de 6mg/kg. Les deux molécules peuvent être administrées dans n'importe quel ordre.

En cas d'administration avec le docétaxel, la dose initiale de celui-ci est de 75 mg/m² administrée tous les 21 jours puis augmentée à 100 mg/m² les cycles suivants ; le docétaxel doit être administré après le pertuzumab et le trastuzumab.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont des douleurs au niveau des extrémités ou du dos, une toux persistante, des troubles digestifs et cardiaques, des céphalées, une alopecie, et des atteintes sanguines (neutropénie, leucopénie...).

Les principales contre-indications au traitement sont une hypersensibilité à la substance active ou aux cellules de hamster chinois, la grossesse et l'allaitement.

- Bevacizumab- Avastin®

Chef de file des anti-angiogéniques, il va agir sur le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ; c'est la seule molécule à avoir une AMM dans le cancer du sein. Cependant, le service médical rendu (SMR) ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par cette molécule reste faible par rapport à d'autres molécules actuellement utilisées.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG1 qui va se lier au VEGF, responsable de l'angiogenèse et de la vascularisation des cellules tumorales. L'inhibition de ce facteur provoque une régression des vaisseaux sanguins irriguant les cellules tumorales et inhibant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, provoquant ainsi un arrêt de la croissance tumorale par privation d'oxygènes et de nutriments.

Il est indiqué en traitement de première ligne chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel (125).

La posologie recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel administrées en une fois tous les 14 jours (seul ou associé au paclitaxel/ docetaxel à une dose de 80 à 90 mg/m²/semaine à J1 et J8) ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administrés en une fois tous les 21 jours (seul ou associé au paclitaxel/ docetaxel dosé à 175 mg/m²/ semaine à J1 et J8 ou à la capécitabine dosée à 1250 mg/m² deux fois par jour de J1 à J14). L'administration de ce traitement est réalisée par perfusion intraveineuse.

La première cure dure 1h30, puis la deuxième ne dure plus qu'une heure et les suivantes 30 minutes.

Le bevacizumab expose les patients à un risque accru d'hémorragies, et d'autres effets indésirables potentiellement graves mais qui restent rares : perforations intestinales, accidents thromboemboliques artérielles. Plus couramment, il a été rapporté dans 40% des cas des risques d'hypertension artérielle, des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées...), une protéinurie, des troubles cicatriciels qui imposent que le début du traitement soit réalisé au moins un mois après une chirurgie.

2.3.2- Inhibiteurs de protéines kinase

- Lapatinib- Tyverb®

Il s'agit d'un inhibiteur des récepteurs des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR et HER2. Il permet ainsi de limiter la division et le développement des cellules tumorales.

Le lapatinib est indiqué dans le traitement du cancer du sein de stade avancé ou métastatique avec surexpression de HER2 en association avec la capécitabine ou un inhibiteur de l'aromatase. Il peut également être utilisé en association avec le trastuzumab pour les cancers du seins métastatiques avec des RH- en progression après un traitement antérieur par trastuzumab ou chimiothérapie (104).

L'administration du traitement est réalisée en association avec la capécitabine sur un schéma thérapeutique de 21 jours : le lapatinib est d'abord administré par voie orale de J1 à J21 à raison de 1250 mg/j puis la capécitabine est administrée à la dose de 1000 mg/m² deux fois par jour de J1 à J14.

Cette molécule est disponible en officine. Il faut veiller à la prendre à distance des repas (1h avant ou 1h après) toujours au même horaire.

Les effets indésirables rapportés chez 1 patiente sur 10 sont des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, perte d'appétit) ainsi que des atteintes au niveau cutanée (rashes, syndrome main- pied, dermatites, acné).

- Palbociclib- Ibrance®

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif et réversible des kinase 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK 4 et 6) qui sont en aval des multiples voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire et dont l'inhibition va réduire la prolifération en bloquant la progression des cellules en phase G1 et S du cycle cellulaire.

Cette molécule est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant chez les femmes déjà traitées par hormonothérapie. En pré/ péri- ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH (126).

La posologie usuelle est de 125 mg une fois par jour pendant 21 jours suivi de 7 jours de repos. La molécule est disponible en ville sous la forme de boîtes de 21 gélules dosées à 75 mg, 100 mg ou 175 mg.

Les effets indésirables les plus fréquents (plus de 10% des cas) sont des neutropénies (80% des cas), des anémies, thrombopénies, asthénies, rashes cutanés, alopecie partielle, nausées, diarrhées, stomatites et anorexie.

Une surveillance accrue est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et d'infection devant le risque immuno- suppresseur.

Le palbociclib est contre- indiqué en cas de grossesse, d'allaitement, d'insuffisance hépatique sévère et si la personne a moins de 17 ans.

- Abémaciclib- Verzenios®

L'abémaciclib est un inhibiteur puissant et sélectif des kinases cyclines dépendantes 4 et 6 (CDK 4 et 6) et plus particulièrement envers le complexe cycline D1/ CDK4. La molécule va bloquer le cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire entraînant l'arrêt de la croissance tumorale.

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2 négatif en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention ou chez les femmes déjà traitées par hormonothérapie. En pré/ péri- ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH (127).

La posologie usuelle est de 150 mg deux fois par jour et la molécule est disponible en ville sous la forme de boîtes de 56 comprimés dosés à 50mg et de boîtes de 14 et 56 comprimés pour les dosages de 100 et 150 mg.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les neutropénies, les risques d'infection, les diarrhées, la fatigue, des nausées et vomissements, des risques d'anémie et de baisse d'appétit.

Une surveillance accrue des signes d'infection est nécessaire pendant le traitement.

La molécule est contre indiquée en cas de grossesse, d'allaitement et d'hypersensibilité à la substance active.

- Everolimus- Afinitor®

Il s'agit d'un agent néoplasique inhibiteur de la protéine kinase et immunosuppresseur sélectif qui va inhiber l'activité de mTOR, une sérine- thréonine kinase qui est très souvent dérégulée lors des cancers. L'inhibition de cette protéine va provoquer l'arrêt du cycle cellulaire et diminuer les taux de croissance de l'endothélium vasculaire inhibant ainsi le phénomène d'angiogenèse tumorale. L'évérolimus agit également sur la croissance des cellules endothéliales, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses et active la glycolyse des cellules tumorales.

L'évérolimus a obtenu l'AMM dans le cancer du sein pour les cancers de stade avancé avec RH+, HER2 /neu -, en association avec l'exemestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale, en cas de récurrence ou de progression tumorale précédemment traitées par un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase (128).

L'association évérolimus et exemestane a démontré un avantage majeur dans l'amélioration clinique de la prise en charge de ce type de cancer ; il s'agit d'un traitement de ligne supplémentaire avant de passer à une chimiothérapie cytotoxique.

Les contre indications principales concernent des risques d'hypersensibilité au principe actif. Les effets secondaires principaux sont des risques d'infections bactériennes et fongiques, des troubles sanguins et lymphatiques (leucopénies, anémies...), des hypercholestérolémies, des risques d'hypertension, de pneumonies, des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales...), des troubles cutanés (acné), des infections urinaires et des risques d'œdème.

3- Les soins de support

Ils correspondent à l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie, en association avec les autres traitements anti- cancéreux mis en place (129).

Ils prennent en compte les besoins physiques et psychologiques des malades et de leur entourage depuis le diagnostic jusqu'à l'après- cancer, avec la prise en charge des séquelles de la maladie.

Ces soins ne sont pas complémentaires, ils font partie intégrante de l'offre de prise en charge globale du patient ; une prise en charge pluridisciplinaire est ainsi organisée autour du patient et de ses proches (130).

Les soins de support passent par :

- L'information du patient sur sa pathologie et son traitement.
- La prise en charge et le traitement de la douleur.
- La prise en charge de la fatigue, qu'elle soit physique ou psychologique.
- La prise en charge des effets indésirables des traitements.
- L'aide à la reprise d'une activité physique adaptée.
- Le soutien psychologique à tous les stades de la maladie, pour le patient comme pour les proches.
- L'aide à l'amélioration de l'image de soi, grâce à des professionnels formés à ce genre d'accompagnement.
- Le suivi social pour les patients dans le besoin.
- La prise en charge des problèmes hygiéno- diététiques.
- Les soins palliatifs.

Des compétences très variées sont requises afin d'optimiser le soutien du patient: on retrouve ainsi différents interlocuteurs comme le médecin traitant qui coordonne les différents acteurs, des assistantes sociales, des diététiciens, des médecins spécialistes de la douleur, des kinésithérapeutes, des psychologues, des socio- esthéticiennes... Ces professionnels interviennent sur le lieu de soin, en libéral ou dans des structures de soins dédiées.

4- Quel avenir pour la prise en charge du cancer du sein ?

Le traitement du cancer du sein est en constante évolution ; de nouvelles molécules apparaissent et de nouvelles méthodes de prise en charge font leur apparition toujours dans le but d'optimiser le traitement et la survie des patientes.

Une étude UNICANCER « Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? » (131) réalisée au sein des Centres de lutte contre le cancer, de structures de soins françaises (CHU, cliniques privées) et à l'étranger (hôpitaux spécialisés en oncologie au Royaume- Uni, aux États- Unis et aux Pays- Bas) a permis, grâce à l'intervention de 40 experts (oncologues, pharmaciens, radiologues,

médecins...) de dégager six axes principaux qui vont structurer l'avenir de la cancérologie notamment du sein :

- Le développement de la chirurgie ambulatoire.

Déjà bien développée pour le cancer du sein, elle l'est moins dans les autres pathologies cancéreuses (17% des patientes opérées en 2012 en France pour un cancer du sein l'ont été en chirurgie ambulatoire contre 12% pour les patients atteints d'autres cancers) (131). Cette modalité de chirurgie permet à la patiente de sortir le jour même de son admission dans la structure de soins. En dehors des gains en termes d'efficacité et de réduction des coûts pour les établissements de santé, c'est le taux de satisfaction élevé et la baisse du stress des patients, de leur entourage et des professionnels de santé (supérieur à 90%) qui rend le développement de la chirurgie ambulatoire nécessaire (133). D'ici 2020, 50% des chirurgies du cancer du sein devraient avoir lieu en chirurgie ambulatoire, ce qui implique de doubler le nombre de séjours en ambulatoire.

- La réduction du nombre de séances de radiothérapie par l'utilisation de techniques plus performantes.

La tendance est à la désescalade thérapeutique dans le traitement des cancers et au développement de nouvelles techniques. La radiothérapie hypofractionnée consiste à augmenter la dose délivrée à chaque séance afin de diminuer le nombre de séances. En revanche, la complexification de ces techniques et des équipements imposera des séances plus longues aux patients. L'hypothèse retenue concernerait 45% des traitements par radiothérapie du cancer du sein avec un passage de 30 à 20 séances en moyenne.

De nouvelles techniques comme la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI), la synchronisation respiratoire ou la stéréotaxie vont également se développer.

- Le développement des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et des thérapies orales.

D'ici à 2025, la proportion de chimiothérapies par voie intraveineuse dans le cas du cancer du sein devrait diminuer de 25% et le taux de chimiothérapie par voie orale devrait passer de 25 à 50% (134). Ces évolutions impliqueront des adaptations des établissements de santé qui devront valoriser les consultations médicales et pharmaceutiques, augmenter le nombre de

médecins oncologues et développer les partenariats avec les structures de ville (pharmaciens, médecins traitants, infirmiers...).

- La caractérisation des tumeurs pour mieux les traiter.

Du diagnostic au suivi des tumeurs métastatiques, la biologie moléculaire est amenée à considérablement se développer. Le dépistage par cette technique devrait aussi se systématiser pour les populations à risque de certains cancers. Les traitements proposés seront ainsi plus adaptés au profil génétique des cellules cancéreuses.

Cette évolution nécessiterait la mise en place de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) moléculaires et la création de nouveaux postes de biopathologistes et d'oncogénéticiens.

- Le développement de la radiologie interventionnelle thérapeutique.

Afin de proposer une prise en charge toujours plus efficace et moins agressive aux patients, la radiologie interventionnelle permet à un médecin radiologue, sous le contrôle d'une technique d'imagerie (échographie, scanner...), d'accéder à la tumeur par les voies naturelles, le réseau vasculaire ou à travers un organe (sans que cela comporte de risques). Grâce à une précision extrême, le médecin pourra alors détruire les cellules tumorales par conduction électrique (radiofréquence), par le froid (cryoablation) ou la chaleur (thermoablation) (135).

- L'intégration des soins de support pendant tout le parcours de soins.

D'ici 2025, les soins de support, qui permettent d'apporter au patient une prise en charge complète grâce à l'intervention de nombreux professionnels (médecins, psychologues, diététiciens, kinésithérapeutes, psychologues, socio-esthéticiens...) sont amenés à considérablement se développer ; il est cependant nécessaire que les financements suivent ces projets et se pérennisent dans le temps.

En dehors de ces axes principaux, il est évident que d'ici 2025, le milieu médical devra s'adapter à une société hyperconnectée.

Les nouvelles technologies vont s'intégrer au sein des établissements de santé, permettant une meilleure analyse des données, une automatisation des outils de gestion, une prise en charge et un suivi optimisé des patients grâce à la téléconsultation notamment.

L'utilisation d'applications pour smartphones permettra au patient de noter et rapporter à l'équipe soignante ses symptômes, ses effets secondaires en temps réel, rendant l'adaptation posologique et le suivi plus facile.

L'accès à une information toujours plus facile mais pas toujours fiable rend le patient beaucoup plus impliqué et actif dans le suivi de sa maladie, il est donc nécessaire que les professionnels de santé et notamment le pharmacien soit capable de répondre à ses exigences pour mieux le conseiller et l'informer.

III- Prise en charge à l'officine du cancer du sein

La prise en charge du cancer du sein fait partie d'une prise en charge globale tel que définie dans les différents Plans Cancer successivement mis en place. Ils ont ainsi permis d'améliorer la prise en charge générale des patients de tout point de vue :

- Le Plan Cancer 2003-2007 avait pour objectif l'amélioration de la qualité de soins, de la prise en charge globale, de la coordination, de l'équité face à la maladie. L'optimisation de l'organisation de soins pour les patients passait également par une meilleure formation, la responsabilisation et une meilleure reconnaissance des professionnels de santé, une meilleure organisation territoriale et l'adaptation des établissements de santé à leurs missions. La création de l'Institut National du Cancer (INCa) a ainsi permis d'atteindre les objectifs définis en diminuant la mortalité et en améliorant la qualité de vie des patients (136).
- Le Plan Cancer 2009-2013 avait pour objectif de diminuer les inégalités de traitement, de personnaliser la prise en charge grâce à l'élaboration d'un plan thérapeutique et la remise du Programme Personnalisé des Soins (PPS) et de renforcer le rôle du médecin traitant (127).
- Le plan cancer 2014-2019, dans la continuité des deux précédents plans, a pour principal objectif la lutte contre les inégalités face au cancer. Quatre principaux axes se dégagent de ce plan (133) :
 - Guérir plus de personnes malades grâce à des diagnostics plus précoces, en garantissant la qualité et la sécurité de la prise en charge à tous les niveaux ; accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques, faire évoluer les

formations et les métiers de la cancérologie, tout en mettant l'accent sur l'innovation et en développant une médecine personnalisée.

- Préserver la continuité et la qualité de vie des patients en assurant des prises en charges globales et personnalisées, en réduisant le risque de séquelles et de récurrences et en diminuant l'impact du cancer sur la vie personnelle.
- Investir dans la prévention et la recherche grâce au programme national de réduction du tabagisme, en donnant à chacun les moyens de réduire les risques de cancer (informations sur les facteurs de risque et éducation à la santé), en prévenant les cancers liés au travail et à l'environnement et se donnant les moyens d'une recherche innovante et compétitive.
- Optimiser le pilotage et les organisations de lutte contre le cancer en impliquant les usagers et les patients dans la politique de lutte contre le cancer, adapter les organisations régionales et territoriales pour une plus grande efficacité et adapter les modes et moyens de financement aux défis de la cancérologie.

Le dernier Plan Cancer mis en place ouvre la voie à un recours plus systématique aux compétences du pharmacien qui est l'expert clinique de proximité ; il connaît son patient, son dossier, ses antécédents, son environnement et son milieu de vie. Son rôle au sein du lien ville-hôpital-ville est central. Il peut rapporter à l'équipe hospitalière les difficultés du patient et expliquer à celui-ci comment appréhender au mieux son traitement et sa maladie. Face à leur pharmacien, les patients attendent non seulement une expertise clinique mais également un soutien psychologique et une écoute active (137). Le développement permanent des chimiothérapies orales et de l'hormonothérapie à l'officine oblige le pharmacien à une mise à jour très régulière de ses connaissances afin de répondre au mieux aux possibles questionnements des patients. Ainsi, le pharmacien n'est plus impliqué seulement au niveau de la délivrance, ses missions évoluent constamment faisant de lui un acteur de santé publique central par ses actions de prévention auprès du patient mais également de conseiller notamment concernant les modalités de prise ou les effets indésirables. Face à des patients parfois démunis, il peut aussi les orienter vers des structures adaptées à la prise en charge du cancer du sein ou des programmes plus personnalisés. Le pharmacien d'officine a maintenant un rôle primordial dans le maintien d'une bonne observance et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients grâce aux nombreux moyens mis à sa disposition.

1- Accompagnement et suivi du patient dans la maladie

1-1- Le pharmacien, intermédiaire privilégié entre le médecin et le patient

Il n'est pas toujours facile pour le patient traité pour un cancer d'aborder les sujets qui le questionnent avec le corps médical. De même pour l'entourage et la famille, il est souvent difficile de se confier et de poser des questions dans un contexte médical qui semble parfois nébuleux. C'est là que le pharmacien d'officine peut avoir un rôle prépondérant car il s'agit du premier intermédiaire entre le patient et le médecin. Souvent, le pharmacien est le premier recours lorsqu'un patient s'interroge sur un symptôme ou un traitement.

Le cancer est un sujet extrêmement délicat à aborder pour le patient et ses proches et les réactions face à la maladie sont propres à chacun : peur, résignation, colère, dépression, fatalisme, ignorance... Chacun est différent, et le simple rôle d'écoute est parfois d'une grande aide face à des personnes bouleversées psychologiquement (138).

Souvent, les personnes auront plus de facilité à se confier au pharmacien car le médecin ou l'oncologue peuvent impressionner ou sembler peu disponibles et le patient n'arrive pas à s'exprimer. Au comptoir, il est plus facile de se confier et il arrive que certaines informations capitales soient données permettant au pharmacien d'informer le patient et le médecin pour améliorer la prise en charge: des effets indésirables gênants ou inattendus, des signes de surdosage ou de possibles interactions médicamenteuses, un comportement inadéquat en sont des exemples.

1-2- Le pharmacien, intermédiaire entre la ville et l'hôpital

Le pharmacien a un rôle prépondérant amené à se développer avec l'essor de l'hospitalisation à domicile et des chimiothérapies par voie orale notamment en terme de coordination entre les professionnels de santé hospitalier et de ville.

Pour assurer une prise en charge globale de qualité du patient, la communication entre l'hôpital et l'officine doit être précise et doit permettre au pharmacien d'accéder aux informations requises pour que le patient est accès à son traitement dans les bonnes conditions de prise en charge. Ainsi, le pharmacien d'officine est responsable de l'ordonnance de sortie et de la prise en charge du patient lors de sa délivrance : il doit reformuler, expliquer

le traitement choisi, mais aussi anticiper les possibles questions du patient sur le médicament ou les possibles effets indésirables associés.

Le pharmacien a tout intérêt à voir se développer ces nouvelles compétences car c'est un enrichissement qui lui permet de prendre toute sa place dans le système de soins permettant l'interface entre la ville et l'hôpital, différenciant ainsi les activités de l'officine, valorisant les compétences de chaque membre de l'équipe, renforçant son rôle de proximité par son côté accessible (écoute et soutien actif), surtout dans le cadre du cancer du sein, où l'observance et l'adhérence au traitement restent faibles : 31 à 73% des patientes ont totalement arrêté leur traitement au bout de 5 ans (139).

1-3- Développement de l'hospitalisation à domicile et rôle du pharmacien

Le développement de l'hospitalisation à domicile ou HAD est une réelle demande des patients et de leur entourage ; elle a pour objectif d'assurer une prise en charge hospitalière en termes de qualité et de continuité des soins et de sécurité en gardant le patient à son domicile pendant une période limitée, permettant ainsi d'assurer des soins normalement réservés à l'hôpital car complexes et techniques.

La continuité des soins est assurée par une équipe pluri-disciplinaire dont le pharmacien doit faire partie intégrante (mais souvent oublié) car il assure les missions obligatoires d'une pharmacie à usage intérieur, l'approvisionnement, le contrôle, la gestion et le stockage, la dispensation de médicaments et de dispositifs médicaux (140).

1-4- Contrôle et optimisation de l'observance des chimiothérapies orales

Le terme « chimiothérapie orale » rassemblera dans cette partie les chimiothérapies classiques cytotoxiques, les médicaments d'hormonothérapie ainsi que les thérapies ciblées administrées par voie orale.

L'efficacité des traitements anti-cancéreux dépend en grande partie de la compliance du patient surtout concernant les chimiothérapies par voie orale. En effet, ces traitements sont de plus en plus disponibles en ville et le patient est donc de plus en plus responsabilisé par rapport à la prise des traitements contrairement à des traitements nécessitant une hospitalisation de jour impliquant des traitements par perfusion ou un suivi biologique

particulier. Les problèmes d'observance et d'administration ne se posent donc pas à l'hôpital et les équipes médicales sont présentes pour réagir en cas de problème (141).

Le rôle du pharmacien est primordial pour expliquer les modalités de prise et les posologies de ces nouveaux traitements.

Le risque par rapport aux traitements par voie intraveineuse est la banalisation du traitement et la sous-estimation des risques toxiques ; en effet, les chimiothérapies par voie orale sont souvent perçues comme moins toxiques que les chimiothérapies par voie intraveineuse, et donc banalisées. L'apparition d'effets indésirables parfois graves peut conduire à une mauvaise observance ou à un arrêt du traitement.

L'observance est d'ailleurs primordiale mais pas forcément évidente devant des protocoles parfois complexes ; par exemple, pour la capécitabine, l'administration en deux prises doit être séparée de douze heures, pendant quatorze jours, suivi d'un arrêt de traitement de sept jours puis d'une reprise du cycle. La reprise du cycle à J22 correspond en fait au J1. Le patient doit donc avoir un bon niveau de compréhension et d'éducation, être volontaire et parfaitement informé pour suivre ce genre de traitement.

Concernant les modalités de prise du traitement par chimiothérapie orale, le pharmacien doit conseiller au patient de (142):

- Prendre le médicament aux mêmes heures tous les jours pour ne pas l'oublier.
- En cas d'oubli de prise il doit continuer à suivre normalement le traitement et ne pas doubler la dose suivante (si le patient possède un carnet de suivi, il doit noter l'oubli de prise dans celui-ci).
- Prévenir le médecin en cas de dose doublée pour compenser un oubli.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

Certaines règles de manipulation doivent également être respectées (142):

- Avaler les médicaments tels quels avec un verre d'eau sans les sucer, les mâcher ou les croquer.
- Ne pas couper, écraser les comprimés, ne pas ouvrir les gélules, ne pas ouvrir ou écraser les capsules.
- Mettre les médicaments hors de portée des enfants.

- Manipuler de préférence le médicament avec des gants et dans le cas contraire se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation.
- En cas de contact avec la peau laver abondamment à l'eau et au savon.
- En cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau propre pendant au minimum quinze minutes.
- Utiliser des protections adaptées comme des gants car le passage transcutané est le principal moyen de contamination.
- Attention au nettoyage des surfaces souillées et à la manipulation des surfaces à risque comme les poignées de porte ou les vêtements souillés.
- Beaucoup de molécules sont reprotoxiques, tératogènes et cancérigènes, il faut donc veiller à éloigner les femmes enceintes, allaitantes et les enfants de ce type de contamination, les risques d'exposition étant exacerbés.
- En cas de contamination des vêtements, des draps (vomissements, souillures...), les laver immédiatement et séparément du reste du linge en machine à température élevée (60 à 90°C).

Il est également important de préciser au patient les conditions de conservation des chimiothérapies par voie orale ; certaines doivent être conservées à température ambiante, d'autres doivent être conservées au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

La gestion des déchets fait partie intégrante du processus de soins. Il est primordial de rappeler au patient de rapporter ses médicaments non utilisés à la pharmacie et de ne pas les jeter dans les poubelles ménagères dans un souci de santé publique et d'écologie.

2- Outils d'accompagnement pour le pharmacien et le patient à l'officine

Dans le cadre de la loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) de 2009 (143), l'article 38 donne une nouvelle dimension au rôle du pharmacien d'officine (144):

« Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

1° Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;

2° Participent à la coopération entre professionnels de santé ;

3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;

4° Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;

5° Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;

6° Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;

7° Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;

8° Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'application des 7° et 8°. »

En quelques années, il est devenu un acteur de premier plan dans la coordination des soins, notamment en ce qui concerne la prise en charge du cancer, notamment du sein. Différents outils sont mis à la disposition des professionnels de santé dont le pharmacien fait partie ainsi que des patients, toujours dans le but d'optimiser et de faciliter la prise en charge de la maladie.

2-1- Le Carnet de suivi

La mise en place d'un carnet de suivi permet de faciliter le lien entre le patient et les différents acteurs de santé qu'il sera amené à rencontrer en ville et à l'hôpital (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmière libérale, oncologue, psychologue...) durant toute la durée de son traitement. Ce carnet a toute son utilité afin d'évaluer l'adhérence du patient à son traitement et de détecter les problèmes rencontrés.

On retrouve différents éléments dans ce carnet rassemblant les informations capitales pour le patient sur une durée de 3 mois :

- Les contacts des professionnels de santé impliqués et ceux à contacter en cas d'urgence

- Les informations administratives (documents à apporter en consultations, rappel des dates de consultation...)
- Les modalités de prise et de conservation du traitement
- Les effets indésirables principalement rencontrés
- Les interactions médicamenteuses et alimentaires
- Un tableau de suivi hebdomadaire et des espaces de commentaires

2-2- Réseaux de cancérologie

La coordination et l'harmonisation des pratiques professionnelles était une des missions du Plan Cancer 2003- 2007 qui a vu émerger des réseaux régionaux de cancérologie dans chaque région de France. Ces différents réseaux ont différentes missions :

- Promouvoir et améliorer la qualité en cancérologie.
- Coordonner et homogénéiser les activités de cancérologie des différents établissements de santé.
- Promouvoir des outils de communication communs au sein des régions.
- Assure la formation continue des professionnels de santé.
- Recueillir et analyser au niveau régional des données d'activité de soins et évaluer les pratiques en cancérologie.
- Informer le public et les professionnels sur les offres de soin régionales.
- Mettre en œuvre le dossier communicant en cancérologie (DCC) ; il permet aux professionnels de santé d'échanger des données médicales (fiches de RCP, comptes rendus opératoires, anatomopathologiques...) et de gérer les outils et services nécessaire en cancérologie (annuaires des RCP, gestion informatisée des RCP, élaboration du PPS...) (145).

Au niveau régional, c'est le réseau ONCO AURA (Réseau Régional de Cancérologie Auvergne-Rhône-Alpes) qui remplace les réseaux Oncuvergne (Auvergne) et Réseau Espace Santé Cancer (Rhônes- Alpes) depuis Juin 2018, suite à la réforme territoriale. Il rassemble 97 membres : 83 établissements et structures pratiquant l'oncologie et 13 établissements et structures associés. Des membres de droits font également partie du réseau : la Ligue


Nationale contre le Cancer, les Unions Régionales des Professionnels de Santé (médecins, pharmaciens, infirmiers), l'association France Asso Santé AURA.

Grâce à ces réseaux, le pharmacien peut ainsi plus facilement orienter le patient vers des structures adaptées ou tout simplement s'informer sur les protocoles en place, les bonnes pratiques, notamment grâce à des outils mis à sa disposition.

2-3- Fiches d'informations sur les médicaments

Des fiches de médicaments adaptées à l'usage des professionnels de santé et du patient sont disponibles sur les sites des différents réseaux de cancérologie, facilitant ainsi la compréhension de chacun et permettant d'optimiser le rôle de conseil du pharmacien.

On retrouve par exemple sur le site de l'OMEDIT de Haute Normandie (premier réseau régional à avoir proposé ce type de document d'information), des fiches adaptées aussi bien aux professionnels de santé qu'au patient comme le montre les figures 12 et 13, qui ont été élaborées à partir des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).



FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

ARIMIDEX® est un agent anticancéreux, inhibiteur de l'aromatase, provoquant une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus par inhibition compétitive de la transformation de l'androsténedione en estrone.

Présentation : comprimés ronds, blancs de 1 mg. Présenté par boîte de 30 ou de 90 comprimés, sous plaquettes thermoformées.

Caractéristiques :

- A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité, à une température ne dépassant pas + 30 °C et hors de la portée des enfants.
- Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville (LISTE I). Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance et remboursé par la SS à 100%.

Indications

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

Posologie et mode d'administration

<u>Posologie recommandée:</u> 1 mg par jour	Par voie orale En une prise quotidienne
---	--

Insuffisance rénale : Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'Arimidex devra s'effectuer avec précaution

Insuffisance hépatique : Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patientes présentant une affection hépatique légère. Une précaution est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Nausées/vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments froids, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement anti émétique standard éventuel
Bouffées de chaleur	Eviter les déclencheurs comme l'alcool, la caféine, le chocolat, les aliments chauds et épicés, le stress et la chaleur. Bien s'hydrater, rester au frais, porter des vêtements légers.
Céphalées, douleurs (surtout dorsales, arthralgies), fatigue	Se reposer souvent, et faire des exercices légers (marche). Antalgiques si nécessaire (paracétamol). Prudence en cas de conduite de véhicule.
Hypercholestérolémie	Attention si la patiente présente une pathologie coronarienne avérée ou des facteurs de risque cardiovasculaires. Contrôles lipidiques réguliers et traitement selon les recommandations en vigueur.
Risque accru d'ostéoporose	Ostéodensitométrie au début du traitement chez les femmes à risque d'ostéoporose. Un traitement spécifique peut être nécessaire (bisphosphonates).
Affections hépatobiliaires	Augmentations des taux de phosphatases alcalines, d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase
Autres	Alopécie, éruptions cutanées, hémorragies vaginales, œdèmes périphériques possibles. Risque d'apparition de pathologies auto-immunes

Interactions médicamenteuses

In vitro, l'anastrozole inhibe les cytochromes CYP1A2, 2C8/9 et 3A4 mais il est peu probable que l'administration d'Arimidex avec d'autres médicaments entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ayant pour origine les cytochromes CYP.

L'administration concomitante d'Arimidex avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique

Conseils à donner aux patients

- ⚠ L'ARIMIDEX® peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Essayer au maximum de le prendre tous les jours au même horaire. 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.
- ⚠ ARIMIDEX® ne doit pas être administré chez la femme en préménopause (dosages de LH, FSH et estradiol doivent être effectués pour confirmer la ménopause avant d'instaurer le traitement).
- ⚠ ARIMIDEX® ne doit pas être coadministré avec des médicaments contenant des estrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.
- ⚠ Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des comprimés.
- ⚠ Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- ⚠ Si une prise a été oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre 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 prescripteur.
- ⚠ Contacter rapidement le médecin prescripteur en cas de :
 - Prise de poids rapide et inattendue
 - Saignement vaginal important

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Figure 12: Exemple de fiche conseil pour les professionnels de santé, reproduit de (146)

Les fiches à destination des professionnels de santé permettent de rassembler les informations principales concernant les indications, les posologies, les effets indésirables, le suivi pendant le traitement, les interactions médicamenteuses et les conseils associés principaux à délivrer au patient alors que les fiches destinées aux patients reprennent surtout les principales notions concernant les modalités de prise ainsi que les possibles effets indésirables qu'il pourrait rencontrer.

Interactions médicamenteuses
Contacts
Fiche conseils patient

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.

N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance, à base de plantes et les produits naturels à votre médecin.

Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans informer votre médecin ou votre pharmacien.

Version d'avril 2018
Validée par experts régionaux

Anastrozole

ARIMIDEX®

À quoi sert ce médicament ?

Ce médicament est utilisé dans le traitement de certaines formes de cancers du sein.

Il est prescrit par un médecin hospitalier ou de ville. Il est disponible en pharmacie de ville.

Il est présenté par boîtes de 30 ou de 90 comprimés ronds blancs, sous plaquettes thermoformées.

Il n'existe qu'un seul dosage :

- ARIMIDEX® 1 mg

Posologie
Conseils de prise
Anastrozole
ARIMIDEX®
Principaux effets
indésirables

Plan de prise

La dose recommandée est de 1mg en une prise quotidienne.

Conservez hors de portée des enfants.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité, à une température ne dépassant pas 30°C

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Prise de poids rapide et inattendue
- Saignement vaginal important

Quelques conseils

L'ARIMIDEX peut être pris au cours ou en dehors d'un repas. Il peut se prendre à n'importe quel moment de la journée avec un grand verre d'eau. Essayez au maximum de le prendre chaque jour au même horaire

En cas de difficulté à avaler, les comprimés peuvent être broyés.

Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation du comprimé.

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

N'arrêtez jamais votre traitement et ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du prescripteur.

Si vous avez oublié une prise, ne prenez pas celle manquée. Prenez la dose habituellement prescrite le jour suivant et notez cet oubli sur le carnet de suivi. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose oubliée

Ne pas prendre en cas de grossesse ou d'allaitement.

	Bouffées de chaleur, transpiration	Évitez les déclencheurs comme l'alcool, la caféine, le chocolat, les aliments chauds et épicés, le stress, la chaleur. Faites régulièrement de l'exercice. Restez au frais. Portez des vêtements légers. Buvez beaucoup d'eau.
	Maux de tête, douleurs articulaires et musculaires	Faites de l'exercice léger. En cas de douleur importante, contactez votre médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.
	Nausées et vomissements	Buvez entre les repas. Évitez de manger des aliments froids, gras ou épicés. Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Si les symptômes persistent, parlez-en à votre médecin.
	Fatigue inhabituelle	Soyez prudent si vous conduisez un véhicule.
	Oedèmes des membres	Surveillez votre poids et contactez votre médecin en cas de prise de poids rapide et inattendue.
	Autres	Risque d'hémorragies vaginales Eruptions cutanées

Si ces effets indésirables persistent, prévenez votre médecin. Si vous présentez des effets indésirables non mentionnés, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

Figure 13: Exemple de fiche conseil pour le patient, reproduit de (147)

2-4- Rôle du pharmacien dans le dépistage du cancer du sein

Comme nous l'avons vu dans la partie consacrée à l'épidémiologie, le taux de participation des femmes concernées par le dépistage du cancer du sein reste faible. En tant qu'acteur de prévention et d'éducation à la santé, il est nécessaire que le pharmacien s'implique par des actions d'information et de prévention. A l'occasion d'Octobre Rose, qui permet de mettre en

lumière la maladie, d'intensifier l'information, de sensibiliser le grand public et de réunir des fonds pour aider les chercheurs et les soignants, le pharmacien peut lui aussi apporter sa pierre à l'édifice.

En effet, de nombreuses brochures et affiches sont à sa disposition notamment sur le site Cespharm pour promouvoir le dépistage des femmes entre 50 et 74 ans ; il peut ainsi orienter son discours pour les femmes concernées, notamment en expliquant sa prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie et en répondant aux questions sur l'examen mammographique ou la pathologie.

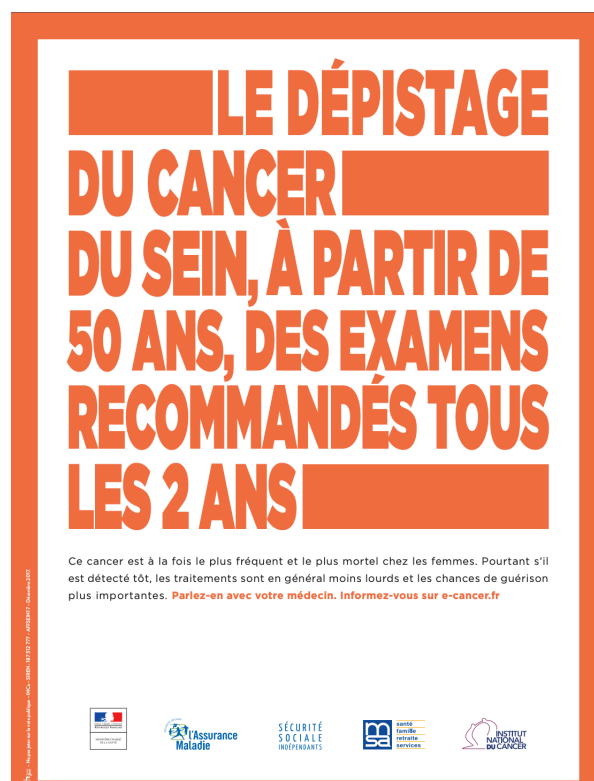


Figure 14: Affiche de sensibilisation au dépistage du cancer du sein, reproduit de (148)

3- Prévention et gestion des effets indésirables et interactions médicamenteuses ou non- médicamenteuses à l'officine

3-1- Prévention et gestion des effets indésirables

Les effets secondaires font partie intégrante du traitement des patientes atteintes de cancer du sein ; ils varient en fonction du type de traitement administré, des dosages et de chaque

personne. Des traitements préventifs et des conseils associés permettent de limiter l'apparition de certains effets.

Contrairement aux croyances généralement répandues, la présence ou l'intensité des effets indésirables ne signifie pas que le traitement soit particulièrement efficace ou actif ; à l'inverse, ne ressentir aucun effet indésirable n'est pas un signe d'inefficacité du traitement (149).

3-1-1- Effets indésirables rencontrés lors des traitements par chimiothérapie

3.1.1.1- Toxicité hématologique

Cette toxicité peut toucher les trois lignées plaquettaires:

- La lignée blanche se composant des granulocytes (polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles), des monocytes et des lymphocytes ou globules blancs (GB).
- La lignée rouge qui se compose des érythrocytes ou globules rouges (GR).
- Les plaquettes (Pq).

Il s'agit de la plus précoce et fréquente des toxicités aiguës des traitements anticancéreux et peut prendre différentes formes. Cet effet indésirable est réversible car il ne touche pas les cellules souches auto- renouvelables.

- Neutropénie et leucopénie

La neutropénie correspond à une diminution des polynucléaires neutrophiles (taux normal compris entre 1,7 et 7 G/L) qui cause une augmentation du risque infectieux (150) tandis qu'une leucopénie est caractérisée par une diminution de la quantité de globules blancs (taux normal entre 4 et 10 G/L) pouvant ainsi augmenter le risque d'infections opportunistes (immunodépression) (151).

Pendant la chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques vont être détruites entraînant ainsi une neutropénie, qui rend la patiente beaucoup plus vulnérable et sensible aux infections opportunistes ; il est donc nécessaire que la patiente surveille la moindre apparition de signes cliniques évoquant une infection (toux, angine, douleurs, lésions cutanées, affection respiratoire) ou de la fièvre (frisson, fébrilité, sueurs froides, fatigue).

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) permettent de prévenir les risques de neutropénie ; on retrouve trois molécules : le lénogastim (Granocyte®), le filgrastim (Neupogem®, Nivestim®...) et le pelfigrastim (Neulasta®) qui a une plus grande durée d'action du fait de sa forme pégylée.

Le pharmacien peut délivrer des conseils sur la prévention du risque d'infection (152):

- Un Suivi NFS (Numération Formule Sanguine) très régulier (2 à 3 fois par semaine).
- Se laver régulièrement les mains.
- Consommer des aliments cuits.
- Surveiller l'apparition de fièvre (éviter la prise de température par voie rectale).
- Éviter le contact des personnes malades.
- Rappeler les principaux signes d'une infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, écoulement nasal, éruptions cutanées...
- Ne pas hésiter à appeler son médecin en cas de doute.
- Être strictement observant des traitements anti- infectieux qui peuvent être prescrits.

- Thrombopénie

En temps normal, la quantité de plaquettes sanguines se situe entre 150 et 400 G/L. une thrombopénie se caractérise par une diminution de la quantité de plaquettes induisant un risque accru de syndrome hémorragique (153). Néanmoins une thrombopénie modérée (20 à 50 G/L) ou majeure (< 20 G/L) est rare dans le cadre des chimiothérapies du cancer du sein. Elle nécessite une hospitalisation qui peut conduire à une transfusion de plaquettes sanguines pour rétablir un taux normal. Néanmoins les thrombopénies mineures sont plus courantes (> 50 G/L) et doivent impliquer une surveillance quotidienne (gingivorragies, saignements...).

Le pharmacien peut délivrer certains conseils pour prévenir le risque de thrombopénie :

- Effectuer une NFS toutes les deux ou trois semaines.
- Utiliser une brosse à dents très souple et se laver les dents avec délicatesse.
- Éviter les activités à risque de chute.
- Éviter les travaux de jardinage et de bricolage.
- Utiliser un rasoir électrique.

- Éviter la prise de température par voie rectale, préférer la voie buccale ou auriculaire.
- Ne pas utiliser d'anti-inflammatoires, d'aspirine et signaler la prise d'un traitement anticoagulant.
- En cas de plaie ouverte ou de saignement de nez, comprimer la blessure et utiliser une mèche hémostatique.

Le pharmacien peut également évoquer les signes d'une hémorragie qui doivent alerter le patient et qu'il doit signaler :

- Rappeler les premiers signes d'alerte : pétéchies, ecchymoses, hémorragies des muqueuses (épistaxis, gingivorragies...).
- Surveiller l'apparition de métrorragies alors que les chimiothérapies induisent généralement un arrêt du cycle menstruel.
- Plus rarement, des selles noires odorantes, du sang dans les urines ou les selles ou des vomissements doivent alerter la patiente.

- Anémie

La diminution de la quantité d'hémoglobine à des taux inférieurs à 12 g/dL chez la femme (13 g/dL chez l'homme) (154) conduit à une anémie qui se manifeste le plus souvent par une sensation de fatigue intense, une asthénie, un essoufflement lié à un apport insuffisant d'oxygène vers les organes. Elle apparaît tardivement car la durée de vie des hématies est plus longue que celles des autres lignées (120 jours) (155).

Le pharmacien peut apporter des conseils en cas d'anémie ou pour prévenir celle-ci :

- Bien respecter la prise de fer, de vitamine B12, de folates si la patiente a une prescription.
- En cas de fatigue importante ou d'essoufflement, effectuer une prise de sang pour vérifier le taux d'hémoglobine et respecter les prises de sang prévues.
- Surveiller l'apparition des signes d'anémie : fatigue, essoufflement, vertiges, maux de tête, baisse de l'audition, de la vue, des frissons, pâleur des ongles et des lèvres, un rythme cardiaque plus rapide que la normale, des troubles digestifs, des troubles de l'équilibre.
- Consulter en cas d'apparition de saignements inopinés.

3.1.1.2- Toxicité digestive

La toxicité digestive est très courante dans les traitements par chimiothérapie et peut apparaître sous des formes très variées.

- Dénutrition

La dénutrition correspond à un amaigrissement supérieur à 10% du poids en 6 mois ou 5% en 1 mois ; elle correspond également à un IMC inférieur à 18,5. La cause principale est une alimentation qui ne couvre plus les besoins nutritionnels minimaux de la personne (156).

Elle est responsable de l'augmentation de la mortalité des patients atteints de cancer et provoque une altération de l'état général ainsi qu'une fonte des muscles. Différents facteurs peuvent induire un phénomène de dénutrition :

- Des nausées et vomissements provoquant une diminution des apports alimentaires
- Une augmentation des besoins nutritionnels induit par la tumeur
- La toxicité digestive des chimiothérapies provoquant diarrhées, constipation, mucites, NVIC.

Des conseils peuvent être apportés à la patiente pour améliorer sa qualité de vie et limiter les risques d'affaiblissement par la dénutrition (157) :

- Eviter les aliments à odeur forte
- Boire de l'eau entre les repas pour favoriser la sensation de satiété
- Prendre plaisir à manger et favoriser ses aliments préférés
- Fractionner ses repas en plusieurs petits en-cas
- Se compléter avec des CNO sous de multiples formes : crèmes, jus de fruits, boissons lactées, soupes...

- Nausées et vomissements

Il s'agit certainement de l'effet secondaire le plus redouté par les patientes qui commencent une chimiothérapie (158).

Plusieurs facteurs déterminent la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable très courant dans les traitements par chimiothérapie (jusqu'à 80% des patients y seront confrontés pendant leurs cures de chimiothérapie) :

- La nature des médicaments
- La dose administrée
- La durée de traitement
- La localisation de la tumeur
- L'existence de cures de radiothérapie avant ou après la chimiothérapie

Il est important de comprendre qu'il existe plusieurs types de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) (158):

- Les NVIC anticipés se produisent avant l'administration de la chimiothérapie et correspondent à un réflexe conditionné de type pavlovien dû à l'anxiété et l'appréhension. Ce sont généralement des patients qui ont déjà eu une mauvaise expérience des NVIC qui y sont confrontés.
- Les NVIC aigus apparaissent dans les 24h suivant l'administration de la chimiothérapie avec un pic entre la 4^{ème} et la 10^{ème} heure.
- Les NVIC retardés apparaissent plus de vingt-quatre heures après la cure de chimiothérapie, généralement entre 48 et 72h après.
- Les NVIC non- maîtrisés se produisent malgré un traitement prophylactique correct et nécessite une prolongation ou une modification de celui- ci.
- Les NVIC réfractaires apparaissent chez des patients qui ne répondent pas au traitement prophylactique.

La prise en charge médicamenteuse des NVIC repose sur l'utilisation de protocoles combinant ou pas différentes molécules (159):

- Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine ou sétrons (ondansétron, granisétron, dolasétron, tropisétron) sont impliqués dans le contrôle du réflexe émétique. Bien tolérés et efficaces, surtout en association avec une corticothérapie, ils ne sont pas efficaces chez tous les patients. Ils agissent préférentiellement sur les NVIC retardés. Ces médicaments d'exception peuvent avoir certains effets indésirables comme des céphalées, de la constipation ou des bouffées de chaleur.

- Les corticoïdes comme la dexaméthasone ou la méthylprednisolone sont à prendre en mangeant pour éviter les risques de maux d'estomac et sont réservés à l'usage hospitalier.
- Les antidopaminergiques comme l'alizapride, la metopimazine, le métoclopramide, le dompéridone ou l'halopéridol sont prescrits lorsque les NVIC surviennent malgré un traitement prophylactique déjà mis en place. Ils sont aussi prescrits si la chimiothérapie est faiblement émétisante ou si la patiente présente des contre-indications aux autres molécules. Ces molécules peuvent provoquer des dyskynésies et dans de rares cas un syndrome malin des neuroleptiques (hypotension artérielle, hallucinations, tremblements, pâleur, hyperthermie, sueurs, tachycardie...).
- Les antagonistes des récepteurs de la substance P neurokinine NK1 (aprépitant) sont les traitements les plus puissants et permettent de traiter les NVIC aiguës. Il s'agit d'un médicament d'exception pouvant conduire à certains effets indésirables : asthénie, constipation et céphalées.
- Les anxiolytiques comme l'alprazolam ou le lorazépam permettent de traiter les NVIC anticipés et sont administrés entre 48 et 24h avant la cure.

La prise en charge des nausées et vomissements varie en fonction du type de chimiothérapie utilisée et de son potentiel émétisant ; il existe des protocoles mis en place pour limiter les NVIC comme le montre le tableau 7.

Tableau 7: Protocoles antiémétiques standards dans la prise en charge des NVIC, reproduit de (160)

Risque élevé d'apparition de NVCI : chimio hautement émétisante et/ou score ≥ 8	
Phase aiguë (j1) <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant <i>per os</i> 125 mg • Ondansétron i.v. 16 mg • Méthylprednisolone i.v. 60 mg 	Phase retardée : <ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant <i>per os</i> 80 mg (j2 et 3) • Prednisone <i>per os</i> 40 mg (j2, 3 et 4)
Risque modéré d'apparition de NVCI : chimio modérément émétisante et score < 8	
Phase aiguë (j1) <ul style="list-style-type: none"> • Ondansétron i.v. 16 mg • Méthylprednisolone i.v. 40 mg 	Phase retardée : <ul style="list-style-type: none"> • Prednisone <i>per os</i> 40 mg (j2 et 3)
Risque faible d'apparition de NVCI : chimio faiblement émétisante et score < 8	
Phase aiguë (j1) <ul style="list-style-type: none"> • Méthylprednisolone i.v. 40 mg 	Phase retardée : <ul style="list-style-type: none"> • Néant

Ces traitements sont disponibles sur prescription médicale mais la métopimazine (Vogalib®) peut faire l'objet d'un conseil pharmaceutique. La dose recommandée est un comprimé au moment des symptômes à renouveler si les symptômes perdurent ou réapparaissent, sans dépasser 4 lyophilisats par jour sans dépasser deux jours de traitement.

Le pharmacien peut également apporter des conseils pour limiter l'apparition des NVIC :

- Les vomissements peuvent être dus à un estomac vide.
- S'écouter soi-même : il faut adapter individuellement ses repas et ne pas se fier aux conseils de l'entourage.
- Fractionner les repas plutôt que de manger en grandes quantités en une seule fois.
- Du coca-cola dégazé peut améliorer les états nauséux.
- Éviter les boissons chaudes, les aliments gras, frits ou épicés.
- En cas de vomissements, se rincer la bouche à l'eau froide, attendre 1 à 2 heures avant de manger.
- Le gingembre possède des propriétés anti-émétiques, relaxantes et tonifiantes du système digestif qui peuvent être intéressantes à condition de le prendre à distance des médicaments pour éviter le risque d'interaction avec les autres traitements.

- Privilégier les aliments froids ou tièdes qui sont moins odorants que les aliments chauds.
- Éviter l'alcool.
- Maintenir une position allongée sur le côté droit pendant 30 minutes après le repas pour favoriser la vidange gastrique.
- Manger léger avant la cure de chimiothérapie mais ne pas avoir le ventre vide.
- Ne pas manger ses aliments préférés avant la cure pour ne pas les associer inconsciemment à des nausées et des vomissements et donc une sensation de dégoût.
- Se relaxer, lire, écouter de la musique, discuter peut diminuer la sensation de nausée lors de l'administration de la chimiothérapie.

En homéopathie, on peut proposer la Cocculine® associant quatre souches homéopathiques (deux comprimés trois fois par jour sur trois jours). On peut l'associer à *Nux vomica* 5CH (5 granules à la demande si nausées), *Ipeca* 5CH (5 granules à la demande si nausées non améliorées par les vomissements) et *Colchicum autumnale* 9CH (5 granules à la demande si nausées avec intolérance aux odeurs).

- Diarrhées

Les diarrhées post- chimiothérapie sont courantes et affectent la qualité de vie des patients mais également l'efficacité du traitement. Elles sont caractérisées par un ramollissement et une augmentation du nombre de selles (plus de trois selles non moulées par jour), des douleurs abdominales importantes et une perte hydrique importante. Loin d'être anodines, elles peuvent conduire à des troubles hydro- électrolytiques, une insuffisance rénale et parfois des troubles cardiaques. Les signes de gravité comme des rectorragies, de la fièvre, des douleurs abdominales fortes, ou une déshydratation importante doivent alerter la patiente qui devra s'orienter vers une consultation médicale (161).

Les principaux traitements utilisés en cas de diarrhées chimio- induites sont :

- Les ralentisseurs du transit intestinal comme le loperamide (Imodium®) qui sont les médicaments de première intention en cas de diarrhées non compliquées (entre 4 et 6 selles par jour sans retentissement sur la vie quotidienne). Ce sont les plus efficaces car ils ont la faculté de ralentir le transit colique. Néanmoins ils présentent certains effets indésirables : constipation, douleurs abdominales, ballonnements, nausées,

vomissements, asthénie ; somnolence, vertiges... La posologie habituelle est de 2mg à la 1^{ère} prise puis 2 mg à chaque selle liquide sans dépasser six lyophilisats par jour. Le traitement sera arrêté à l'arrêt des symptômes tout en surveillant l'alimentation mais si les diarrhées persistent ou empirent, la dose de loperamide sera augmentée (une prise toutes les 2h) voire associée à d'autres traitements (162).

- Les antisécrétoires intestinaux comme le racécadotril (Tiorfan®) permettent de diminuer l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes sans modifier le transit. La posologie usuelle est de 100 mg d'emblée puis une gélule trois fois par jour au début des repas jusqu'à obtention de deux selles moulées. Le traitement ne doit pas dépasser une semaine (104).
- Les topiques adsorbants comme la diosmectite (Smecta®) protègent la muqueuse digestive agressée et absorbe les gaz intestinaux. Ils présentent peu d'effets indésirables en dehors des risques de constipation mais peuvent interférer avec l'absorption d'autres substances ; il est donc préférable de les prendre à distance de ceux-ci et des repas (104).
- Les antiseptiques intestinaux comme le nifuroxazide (Ercefuryl®) sont des antibactériens permettant de traiter les diarrhées d'origine bactérienne.
- Les probiotiques et prébiotiques qui contiennent des levures ou des bactéries d'origine lactiques comme l'Ultralevure® 200 mg par jour ou le Lactéol® 1 à 3 prises par jour permettent de restaurer la flore intestinale et peuvent être conseillés en cure de 10 jours.
- En homéopathie, il est possible de proposer Diaralia® à raison d'un comprimé par heure. On peut associer *Veratrum album* 9CH (5 granules après chaque selle) pour des diarrhées fréquentes et douloureuses, *Aloe* 5CH (5 granules après chaque selle) et *Phosphoricum acidum* 15CH (5 granules au coucher) en cas d'épuisement.

Les traitements ne suffisent pas pour traiter les diarrhées chimio- induites et il est nécessaire d'associer des règles hygiéno- diététiques pour assurer une guérison rapide et limiter les risques de rechute (163):

- Privilégier certains aliments : carottes cuites, pain blanc, compotes à base de pomme, coing et banane, riz, eau de cuisson du riz.

- Éviter les aliments riches en fibres (fruits et légumes crus et cuits, céréales complètes...), les graisses, les légumineuses, les aliments laxatifs naturels (pruneaux, épinards, rhubarbe...), le lactose, les épices, le café et l'alcool.
- Boire fréquemment et régulièrement de petites quantités de liquide à température ambiante, de préférence des eaux riches en potassium, bicarbonates et chlorure de sodium.
- Contacter le médecin oncologue si le patient constate plus de quatre selles liquides par jour (risque de déshydratation, insuffisance rénale, hypokaliémie...).

- Constipation

La constipation est rarement chimio- induite mais va plutôt être due à la prise d'anti- douleurs comme les morphiniques, la prise de sétrons ou le manque d'activité physique (148).

Il s'agit d'un ralentissement du transit (moins de trois selles par semaine) induisant des difficultés d'évacuation, des ballonnements, des flatulences, un gonflement de l'abdomen, des douleurs et des crampes (164) . La présence de sang dans les selles, de fortes douleurs, d'hémorroïdes, de nausées et de rectorragies sont des motifs de consultation médicale.

L'administration de laxatifs par voie orale correspond au traitement de référence et doit être associé à des mesures hygiéno- diététiques.

Les principaux traitements utilisés en cas de constipation sont (165):

- Les laxatifs osmotiques comme le lactulose ou le macrogol créent un appel d'eau dans la lumière intestinale et agissent en 24 à 48h. il est nécessaire de respecter une prise régulière le matin dans un grand verre d'eau froide qui active le péristaltisme intestinal. Ils peuvent parfois provoquer des ballonnements et des douleurs abdominales.
- Les laxatifs de lest ou mucilages comme l'ispaghul ou le psyllium augmentent le poids des selles en les gonflant d'eau et agissent en 48h ; ils peuvent provoquer des ballonnements et des flatulences.
- Les laxatifs lubrifiants à base de paraffine liquide rendent les selles plus grasses et agissent en 24 à 48h ; ils ne doivent pas être pris sur le long terme car la paraffine est irritante et peut empêcher l'absorption des vitamines liposolubles au niveau intestinal.

- Les laxatifs stimulants comme le bisacodyl (Dulcolax®) ou les dérivés anthracéniques comme le séné stimulent la motricité colique par action directe sur la muqueuse rectale en modifiant les échanges ioniques intestinaux ; ils agissent en 12 à 24h et ne doivent pas être pris sur le long terme pour éviter l'accoutumance ; les principaux effets indésirables rencontrés sont les crampes et diarrhées.
- Les lavements comme le Microlax® ou le Normacol® sont à éviter car ils peuvent provoquer des traumatismes de la muqueuse anale.
- En homéopathie, on peut conseiller *Nux vomica* 5CH (5 granules matin et soir), *Opium* 5CH (5 granules matin et soir) si le patient est sous opiacés et *Alumina* 5CH (5 granules matin et soir) si le patient ressent une sécheresse des muqueuses.

Des mesures hygiéno- diététiques sont nécessaires en complément des traitements pour aider à rétablir un transit normal (166) :

- S'hydrater de manière régulière et suffisante avec une eau enrichie en magnésium de préférence (minimum 1,5 L par jour).
- Préférer les aliments riches en fibres (céréales complètes, légumes et fruits crus ou cuits, légumes et fruits secs, boissons chaudes, sucrées, salées...).
- Conseiller les produits laitiers car le lactose favorise le transit.
- Penser aux aliments apportant de l'eau, des fibres, des graisses comme les glaces ou le beurre de cacahuète.
- Consommer des confitures de pruneaux, de figues ou de dattes.
- Effectuer des massages au niveau de la zone abdominale.
- Pratiquer une activité physique régulière.

3.1.1.3- Toxicité cuténo- muqueuse

- Mucites bucco- pharyngées

Les mucites et les aphtes sont un des effets indésirables les plus fréquents des chimiothérapies et radiothérapies surtout si les deux sont associés. Certains patients sont plus à risque de développer ce type d'effet indésirable (personnes âgées, antécédents de problèmes bucco-dentaires, mauvaise hygiène buccale, tabagisme, alcoolisme, diabète).

Elles peuvent être associées à des lésions au niveau des yeux (conjonctivites) ou au niveau génital.

Les mucites nécessitent une prise en charge rapide car les ulcérations buccales peuvent souvent s'aggraver. Il est à noter que cet effet indésirable est souvent associé et corrélé à la toxicité hématologique (neutropénie le plus souvent). Les mucites débutent entre 7 et 14 jours après le début de la chimiothérapie, et sont liées au nadir c'est à dire à l'hématotoxicité et peuvent durer plusieurs semaines (167).

Les signes cliniques caractéristiques sont un érythème buccal et gingival, une empreinte persistante des dents sur la muqueuse linguale, des aphtes, des lésions blanchâtres et/ ou pseudo- membraneuses, parfois des lésions plus profondes dans le tractus digestif. Ces érythèmes avec desquamation peuvent conduire à des ulcérations.

Ces mucites peuvent devenir très invalidantes car la douleur conduit à l'incapacité de s'alimenter par voie orale (ou dysphagie), pouvant conduire dans les cas les plus extrêmes à une nutrition par voie parentérale.

Il est nécessaire de surveiller de très près leur évolution pour éviter d'en arriver à cette extrémité ; cela peut également parfois conduire à des reports de traitements, des changements de posologie, et parfois une mauvaise surveillance peut conduire à des infections comme des neutropénies.

Des conseils peuvent être donnés à la patiente afin de limiter le risque d'apparition d'aphtes et de mucites (168) :

- Prendre rendez- vous chez le dentiste pour un bilan bucco- dentaire avant de débiter les traitements (remise en état, détartrages, avulsions, retrait de prothèses dentaires ou d'un appareillage orthodontique...).
- Maintenir une salivation correcte par l'hydratation (au moins 2L par jour) et l'utilisation de chewings-gums et bonbons sans sucre.
- Avoir une hygiène buccale très stricte : bains de bouche, fils dentaires, brossage de dents après chaque repas avec un dentifrice fluoré.
- Brossage soigneux des dents à l'aide d'une brosse à dent très souple (7 à 15/100) après chaque repas de la gencive vers la dent, sans appuyer et utiliser un dentifrice non mentholé et sans additifs.

- Respecter certaines interdictions alimentaires : tomates, agrumes, fruits crus, alcool, épices, moutarde, croûte du pain, ketchup, sauce tomate.
 - Faire des bains de bouches dès le début du traitement au bicarbonate 1,4% uniquement de 3 à 6 fois par jour (rincer après chaque brossage), en gargarisme pendant 30 à 60 secondes puis recracher (ne pas utiliser de bains de bouches agressifs à base de chlorhexidine, de bicarbonate associé à de la xylocaine ou fungizone...).
 - En cas de candidose oro- pharyngée qui est une complication des mucites : réaliser un bain de bouche au bicarbonate de soude 1,4% pur ou en association avec de l'amphotéricine B 10% ou du fluconazole.
 - Éviter le tabac et l'alcool au moins dans les semaines suivant le traitement.
 - En homéopathie, on peut recommander *Kalium bichromicum* 9CH (5 granules 3 à 5 fois par jour) en cas d'aphtes et d'ulcérations profondes à bords réguliers et fond jaunâtre. En cas de saignements et de douleurs brûlantes, on peut conseiller *Mercurius corrosivus* 9CH (5 granules 3 à 5 fois par jour). On peut dissoudre les granules pour faciliter la prise.
- Syndrôme mains- pieds

Ce syndrome est fréquent dans les traitements anti- cancéreux et peut prendre des formes très variées allant de la simple sécheresse à de l'érythème, une hyperkératose, et parfois des ulcérations ou des bulles sur la paume des mains et la plante des pieds.

Le plus souvent le patient ressent des picotements puis des engourdissements, des gonflements, des rougeurs des paumes de main et de la plante des pieds. Il s'agit d'une atteinte cutanée réversible à l'arrêt du traitement.

Cet effet indésirable est souvent accompagné de douleurs qui peuvent être handicapantes pour le patient et impacter sa qualité de vie pouvant même parfois conduire à l'arrêt du traitement (169).

Les principaux conseils à donner au patient pour limiter l'apparition de ce syndrome sont :

- Consulter régulièrement un pédicure- podologue pour repérer les zones d'hyperkératose, d'appui du pied, de frottement, réaliser des semelles en gel ou en mousse voire des semelles orthopédiques pour décharger les zones de frottement.

- Dès les premiers picotements, faire tremper les pieds et/ ou mains dans l'eau fraîche puis appliquer une crème émolliente en couche épaisse comme la Trixera® de chez Avène.
- Utiliser un topique émollient en traitement de fond pour hydrater la peau, adapté aux peaux sensibles (Avène, la Roche Posay, Bioderma, Meme Cosmetics, SVR, Uriage...).
- Utilisation d'un topique émollient et kératolytique en cas d'hyperkératose contenant de l'urée de 10 à 30% et/ ou de l'acide salicylique de 2 à 6% (Akerat 30®, Xerial 30®...); ne pas utiliser de râpes ou de pierres ponce.
- Éviter le port de chaussettes et chaussures trop serrées.
- Porter des gants en coton pour se protéger du froid et des agressions extérieures.
- Éviter l'exposition solaire.
- Limiter les positions statiques et pourvoyeuses de microtraumatismes palmoplantaires (marche prolongée, conduite sur des longs trajets, marche pieds nus, bricolage...).
- Éviter les bains et douches trop chaudes.
- Éviter le soleil et les expositions à la chaleur.
- Utiliser un savon doux sans parfum.
- Déléguer les tâches ménagères impliquant des produits irritants pour les mains.
- Ne pas utiliser de pansement adhésif.
- En homéopathie, on peut proposer *Bovista gigantea* 5CH et *Carbo animalis* 5CH (5 granules de chaque matin et soir) pendant la phase érythémateuse et *Graphite* 9CH et *Petroleum* 9CH (5 granules de chaque matin et soir) pendant la phase de desquamation.

- Alopecie

L'alopecie est un des effets indésirables les plus redouté et mal vécu par les patientes, parfois vécue comme un traumatisme. La maladie atteint les personnes dans l'image qu'elles ont de leur corps et peut avoir un impact très déstabilisant pour la patiente par rapport aux regards du monde extérieur (170).

Contrairement à une idée généralement répandue, elle n'est aucunement liée à l'efficacité du traitement ou à la gravité de la maladie. Elle n'est pas non plus systématique et dépend du type de traitement.

Dans la grande majorité des cas elle est complètement réversible à l'issue du traitement et la repousse commence un mois après la dernière cure ; les cheveux repoussent parfois plus épais qu'ils ne l'étaient avant ou d'une texture totalement différente (frisés et plus lisses...) et on observe un éclaircissement de leur couleur. La patiente retrouvera peu à peu sa couleur et sa texture de cheveux initiale.

Il s'agit d'un effet indésirable des chimiothérapies touchant non seulement les cheveux mais aussi le reste des poils (cils, poils pubiens...).

Elle débute généralement entre 10 et 20 jours après le début de la chimiothérapie et touche les cheveux en premier. Les cils et les sourcils sont les derniers touchés et tombent après plus d'un mois de traitement. Quelques jours avant la chute des cheveux, la patiente peut ressentir une hypersensibilité ou une douleur du cuir chevelu. L'alopecie varie en fonction du type d'anticancéreux, de la dose administrée et du schéma d'administration.

Il n'existe aucun traitement de l'alopecie, et le pharmacien a un rôle important de conseil à jouer dans la prévention de cet effet indésirable et dans le soutien psychologique de cet évènement compliqué pour la patiente survenant au cours du traitement (171):

- Adopter une coupe courte avant le début de la chimiothérapie pour éviter un choc trop important lors de la perte des cheveux.
- Se laver les cheveux à l'eau tiède avec un shampoing doux.
- Éviter les colorations et permanentes.
- Utiliser une brosse à cheveux douce.
- Se protéger du soleil.
- Montrer les alternatives possibles : port de bandeaux, foulards, franges de cheveux...
- Expliquer la prise en charge des prothèses capillaires : sur ordonnance du médecin les perruques en cheveux synthétiques sont entièrement prises en charge par la Sécurité Sociale. Pour les perruques en cheveux naturels et les prothèses capillaires partielles il peut y avoir un dépassement qui sera pris en charge partiellement ou totalement par la complémentaire.

- Acheter la prothèse avant le début du traitement pour se préparer psychologiquement.
- L'absence de cils peut favoriser les infections oculaires, il est donc préconisé de porter des lunettes.
- Des gammes de maquillages naturels (Meme Cosmetics®) sont adaptées aux patientes atteintes de cancer, il n'y a aucune contre-indications à les utiliser (crayons à sourcils, mascaras adaptés...).
- Rencontrer d'autres personnes malades par le biais d'associations ou de groupes de paroles.

Le port d'une perruque n'est pas anodin et le pharmacien doit être capable de répondre aux interrogations de la patiente (172) :

- Le lavage des perruques en fibres synthétiques est à réaliser une à deux fois par mois avec un shampoing spécial et de l'eau froide. Pour la sécher, il ne faut pas la tordre ou la plier mais l'essorer dans une serviette-éponge et la laisser sécher sur un porte-perruque. Pour les perruques en cheveux naturels, le vendeur pourra assurer le nettoyage pour un prix compris entre 30 et 40 euros.
 - Il est important d'entretenir la peau du crâne avec un shampoing doux et de l'hydrater régulièrement avec de l'huile végétale (amande douce).
 - Éviter les baignades à la piscine ou à la plage sauf avec certaines perruques spécifiques
 - Ne pas porter la perruque la nuit.
 - Éviter les sources de chaleur.
 - Ne pas laquer la perruque.
 - Ne pas utiliser de sèche-cheveux, de fers à lisser ou à friser, de bigoudis chauffants.
- A la fin du traitement, la patiente peut continuer à porter sa perruque, cela n'altère pas la repousse des cheveux.

- Onychodystrophie

Les chimiothérapies (notamment les taxanes) peuvent affecter les phanères en général et notamment les ongles car il existe une interaction entre la lumière et le docétaxel ; ceux-ci deviennent striés, cassants, se dédoublent, se colorent et vont parfois jusqu'à tomber (173).

Différents conseils permettront à la patiente de limiter la chute des ongles et de limiter leur dégradation (174) :

- Porter du vernis enrichi au silicium pour le renforcer (gamme large chez la Roche Posay).
- Ajouter deux couches de vernis anti-UV opaque et une dernière couche de top-coat pour une protection maximale.
- Porter des gants et chaussons réfrigérés pendant les séances de chimiothérapie qui préviennent le décollement de l'ongle et la fragilisation de la matrice par vasoconstriction (à porter 15 minutes avant la cure et jusqu'à 15 minutes après).
- Penser à retirer le vernis avant les consultations médicales.
- Les pieds seront moins abimés s'ils restent dans des chaussures fermées mais il est quand même nécessaire de les traiter.
- Porter des gants lors des activités manuelles.
- Couper les ongles courts.
- Éviter les faux ongles.
- En cas de rougeurs autour des ongles, tremper ceux-ci dans un bain d'hexamidine transcutanée ou de chlorhexidine.
- Masser régulièrement ses pieds et ses mains avec des huiles végétales ou des crèmes hydratantes adaptées.
- En homéopathie, on peut proposer *Antimonium crudum* 9CH (5 granules matin et soir) pour les ongles changeant de couleur, durs, cassants, douloureux, et *Causticum* 9CH (5 granules matin et soir) en cas de déformation unguéale.

- Autres symptômes

Certains symptômes cutanés moins spectaculaires peuvent également apparaître :

- Une hyperpigmentation cutanée localisée ou étendue violacée à brunâtre qui peut également atteindre les ongles (bandes transversales ou longitudinales) ; une décoloration des dents peut aussi survenir. Ces tâches peuvent mettre plusieurs années à se résorber après la fin du traitement ; il est conseillé de limiter l'exposition solaire et d'appliquer de l'écran total régulièrement (175).
- Des réactions de photosensibilisation.

- Des nécroses cutanées au niveau du site d'injection.
- Des éruptions acnéiformes ou des folliculites peuvent survenir une semaine après la cure de chimiothérapie mais disparaissent une fois le traitement terminé.
- Un dessèchement de la peau nécessitant une hydratation importante .
- Des érythèmes sous forme de plaques rouges s'accompagnant parfois de vésicules ; il est nécessaire de porter des vêtements couvrants et d'appliquer de l'écran total.

3.1.1.4- Toxicité cardiaque

Les traitements anti- cancéreux peuvent provoquer une toxicité cardiaque qui nécessite une surveillance tout au long du traitement, d'autant plus si la patiente a des antécédents de troubles cardiaques. On trouve notamment : les anthracyclines comme la doxorubicine ou l'épirubicine, les agents alkylants comme la cyclophosphamide, les agents antimicrotubules comme le docétaxel, les anticorps monoclonaux comme le trastuzumab.

Une évaluation de la fonction cardiaque par échographie (évaluation de la contractilité ventriculaire gauche) où scintigraphie cardiaque et une surveillance clinique rapprochée (oedèmes, tachycardie, augmentation du poids...) sont nécessaires pendant la durée de ce traitement (176).

Dans le traitement du cancer du sein, ce sont principalement les anthracyclines qui exposent la patiente à un risque de cardiopathie aigüe ou chronique (177). Cette toxicité est dépendante du pic de concentration sérique ainsi que de la dose cumulée d'anhracyclines dans l'organisme.

La production de radicaux libres va provoquer une peroxydation cellulaire responsable de lésions au niveau de la membrane cellulaire et donc d'une toxicité cellulaire. 48h après l'injection du traitement survient la toxicité aigüe de manière imprévisible : tachycardie, extrasystoles, bloc auriculo- ventriculaire ; parfois des formes graves de myocardiopéricardite évolutives peuvent survenir dans les heures suivant les deux premières cures d'anhracyclines. La toxicité chronique peut survenir quelques jours à quelques mois après l'injection (178) ; irréversible, elle peut survenir sous la forme de troubles rythmiques ou d'insuffisance cardiaque et parfois dégénérer en défaillance cardiaque conduisant au décès.

Il est cependant possible de prévenir ces risques potentiellement graves en empêchant la formation des radicaux libres grâce au dexrazoxane (Cardioxane®).

Il doit être administré en perfusion IV de 15 minutes environ 30 minutes avant l'administration des anthracyclines (quantité égale à 20 fois la doxorubicine ou 10 fois l'épirubicine) (179). Il peut cependant augmenter le risque de toxicité hématologique et les nausées et vomissements.

3-1-2- Effets indésirables principaux rencontrés lors des traitements par radiothérapie

L'irradiation causée par les cures de radiothérapie ne touche pas seulement les zones à traiter ; les tissus sains sont aussi atteints, ce qui peut conduire à l'apparition d'effets indésirables essentiellement cutanés comme les radiodermites.

On va pouvoir distinguer les effets secondaires immédiats qui surviennent dans les jours ou semaines qui suivent le traitement (radiodermite sèche, radiodermite exsudative, radionécrose aiguë) et les effets indésirables tardifs ou complications qui apparaissent plusieurs mois après la fin des cures de radiothérapie et qui peuvent induire des séquelles chez la patiente (radio-dystrophie, radionécrose tardive...) (180).

.

On distingue différents stades de radiodermite (181) :

- grade 0 : absence de toxicité.
- grade 1 : érythème léger ou desquamation sèche.
- grade 2 : érythème modéré, desquamation humide non confluyente, limitée aux plis, œdème modéré.
- grade 3 : desquamation et décollements exsudatifs confluentes, saignements aux zones de traumatisme mineurs ou de frottement.
- grade 4 : lésions menaçantes avec nécroses cutanées, ulcération avec mise à nu du derme profond ou de l'hypoderme, saignement spontané des sites affectés, indication de greffe cutanée.

Certains médicaments anti- cancéreux comme les anthracyclines peuvent augmenter le risque de survenue de radiodermite ; des facteurs de risque existent également, comme le tabagisme, l'âge de la patiente, la dénutrition ou la génétique.

Des traitements existent afin de minimiser l'apparition des radiodermites ; néanmoins, il faut veiller à laisser une peau saine et ne pas appliquer de topiques sur la peau dans les heures précédant l'irradiation.

On retrouve (182) :

- La Biafine® (trolamine) est le traitement de référence avec une AMM pour les érythèmes radio- induits, à appliquer en couches épaisses 2 à 3 fois par jour de la 1^{ère} séance de radiothérapie jusqu'à la disparition des érythèmes.
- Les topiques à base de *Calendula officinalis*.
- Les crèmes à base d'acide hyaluronique comme la laluset®.
- En cas de radiodermites exsudatives, l'application d'éosine aqueuse 1-2% et de tulle gras est nécessaire.
- En cas d'érythème prurigineux, un dermocorticoïde et une crème émolliente doivent être utilisés (183).

Le pharmacien peut apporter des conseils dans la prévention de ce type d'effets indésirables chez les patientes commençant une radiothérapie :

- Se laver une seule fois par jour à l'eau tiède pour éviter de fragiliser la peau avec un savon à ph neutre, surgras.
- Utiliser un rasoir électrique pour éviter les microlésions.
- Se sécher avec une serviette douce plus particulièrement dans les zones de plis et humides.
- Hydrater régulièrement sa peau avec des laits dermatologiques ou des pommades au Calendula.
- Ne pas appliquer de crème sur la peau sans avis médical.
- Arrêter les applications au minimum 4h avant la cure de radiothérapie.
- Porter des vêtements larges en matières naturelles (coton, lin...).
- Préférer les soutien- gorges sans armature et en coton.

Lorsque la patiente a entamé ou terminé ses cures, il faut apporter certaines précisions :

- Ne pas porter de parfum et ne pas appliquer de déodorant.
- Éviter l'exposition solaire et appliquer de l'indice 50 jusqu'à un an après la fin des cures de radiothérapie.
- Ne pas appliquer de crèmes sur la peau sans avis médical.

- Ne pas chercher à décoller ou effacer les marquages présents sur la peau pour indiquer les zones d'irradiation.
- En fin de radiothérapie, on peut conseiller à la patiente une cure d'oméga 3, de bourrache et vitamine B pour accélérer la régénération épidermique ainsi que des anti-oxydants pour éliminer les radicaux libres accumulés lors des cures de radiothérapie.
- En homéopathie, on peut proposer *Radium bromatum* 7CH (5 granules le matin) et *Rayons X* 30CH (3 granules matin et soir).

3-1-3- Effets indésirables principaux rencontrés lors des traitements par hormonothérapie

L'inhibition estrogénique induite par l'hormonothérapie a pour effet de provoquer des effets secondaires similaires à ceux rencontrés pendant la ménopause. Ces effets peuvent survenir directement après le traitement ou plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci. Chaque personne réagit différemment et à des intensités variables, les effets rencontrés peuvent donc varier en fonction des femmes (184).

Tableau 8: Résumé des effets indésirables rencontrés dans l'hormonothérapie du cancer du sein, reproduit de (185)

Symptômes	Tamoxifène	Inhibiteurs de l'aromatase
Baisse de la libido	+	++
Bouffées de chaleur	+	+
Cancer de l'utérus	+	-
Hypercholestérolémie	-	±
Modifications pondérales	+	+
Ostéopénie/ostéoporose	En préménopause	+
Pertes vaginales	+	-
Sécheresse vaginale	Surtout en préménopause	+
Thromboembolie	+	(-)
Troubles cognitifs	+	+
Troubles du sommeil	+	+

3.1.3.1- Tamoxifène et anti- estrogènes

Les principaux effets indésirables rencontrés lors de la prise de Tamoxifène et des autres anti-estrogènes sont tous des syndromes ménopausiques : bouffées de chaleurs, rétention d'eau, prise de poids, atrophie ou hyperplasie de l'endomètre induisant une augmentation du risque de cancer de l'endomètre, accidents thrombo-emboliques, rétinopathies, cataractes, myalgies, arthralgies (185).

Néanmoins, les anti-estrogènes limitent le risque d'ostéoporose et de fractures osseuses par augmentation de la densité minérale osseuse et améliore le profil lipidique (186).

Le pharmacien peut apporter des conseils pour limiter la survenue et l'impact de ces effets indésirables :

- Pratiquer un exercice physique régulier et avoir une alimentation équilibrée pour limiter la prise de poids.
- Proposer des traitements pour éviter la survenue de bouffées de chaleur comme l'Abufène®.
- Dormir au frais.
- Éviter les plantes à phyto-estrogènes comme le soja, le trèfle rouge, le lin...
- Éviter l'alcool et le café.
- Réaliser un suivi ophtalmologique et gynécologique régulier.
- Proposer un traitement de fond circulatoire (Fraction flavonoïque®, Diosmine®...).
- Monter l'importance de la contention notamment dans les vols long courrier.
- En homéopathie, pour les bouffées de chaleur on peut proposer *Acthéane*® (1 comprimé 4 fois par jour), associé à 5 granules de *Belladonna* 9CH à chaque bouffée de chaleur et une dose de *Lachesis mutus* 15CH par semaine.

3.1.3.2- Inhibiteurs de l'aromatase

Les principaux effets secondaires relevés lors des traitements par inhibiteurs de l'aromatase sont principalement des arthralgies, des myalgies et des crampes musculaires. Le risque de fracture et d'ostéoporose est également important. Les bouffées de chaleur et le risque de cancer de l'endomètre sont moins présents chez les inhibiteurs de l'aromatase.

Il est nécessaire de réaliser une ostéodensitométrie du rachis et de la hanche avant la mise en place du traitement puis de la renouveler tous les deux ans pour évaluer la déminéralisation osseuse de la patiente. Si le T-score de la patiente est inférieur à 2,5 (ostéopénie sévère), un traitement associant Calcium et Vitamine D quotidien ou biphosphonates hebdomadaires doit être mis en place (186).

Le pharmacien peut préciser à la patiente des conseils hygiéno-diététiques simples pour limiter le risque de décalcification osseuse :

- Adopter une alimentation riche en calcium.
- S'exposer au soleil modérément.
- Pratiquer une activité physique régulière.
- En homéopathie, pour les douleurs articulaires et les risques d'ostéoporose, on peut proposer *Rhus toxicodendron* 9CH et *Ruta graveolens* (5 granules de chaque tous les matins) et compléter par *Radium bromatum* 15CH (5 granules au coucher en cas de douleurs aggravées au coucher).

3-1-4- Effets indésirables de la chirurgie mammaire

3.1.4.1- Prise en charge du lymphœdème

Le lymphœdème des membres supérieurs est souvent secondaire aux traitements du cancer du sein par chirurgie. En effet, la lymphe s'accumule suite au curage axillaire, diminuant ainsi la circulation lymphatique ; cet effet secondaire a pu être largement diminué grâce à l'exérèse des ganglions sentinelles. En effet, en 2014, 15 à 28% des patientes présentaient un lymphœdème des membres supérieurs après un curage axillaire et 2,5 à 6,9% des patientes après une opération du ganglion sentinelle (187).

Il est important de ne pas négliger sa prise en charge car il peut avoir un fort impact physique et psychologique sur la patiente : perturbation de l'image de soi, perte d'estime de soi, risque d'anxiété et de dépression, incidence sur la vie de couple et la vie intime, capacités physiques plus limitées...

Son délai d'apparition peut fortement varier, de quelques semaines à plusieurs années après la chirurgie (jusqu'à 5 ans, avec une médiane de 2 ans).

La diagnostic du lymphœdème consiste en une mesure périmétrique du membre ; une différence périmétrique de 2 cm à un niveau du bras ou de l'avant-bras ou une différence volumétrique de 200 mL ou d'au moins 10% permet de poser le diagnostic de lymphœdème du membre supérieur (188) (189).

Le traitement du lymphœdème consiste principalement en une physiothérapie décongestive combinée qui comprend une phase intensive avec un objectif de diminution du volume de 30 à 60% puis une phase d'entretien pour maintenir le volume obtenu.

Cette technique de kinésithérapie associe le drainage lymphatique manuel (DLM) à des bandages réducteurs lors de la phase intensive, afin de diminuer le volume du membre et de limiter les effets secondaires. Différents moyens sont à disposition du praticien (173) :

- Des DLM quotidiens et rapprochés réalisés par un masseur- kinésithérapeute habilité pendant une durée moyenne de 30 minutes.
- Des bandages réducteurs qui doivent être portés 24h/24 et renouvelés toutes les 24 à 48h pendant une durée de 2 semaines, adaptable en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement.
- Une mobilisation des tissus.
- Des exercices sous bandage pour mobiliser le membre.
- Des conseils hygiéno- diététiques personnalisés.

Le DLM est contre- indiqué en cas d'érysipèle, de phase aiguë de thrombose veineuse profonde et d'insuffisance cardiaque aiguë.


Lorsque le volume obtenu est satisfaisant, on entre dans la phase d'entretien qui permet de stabiliser le volume du membre et de retrouver sa fonction. Des DLM plus espacés, des manchons de compression et des techniques d'auto-bandage compressif permettent d'arriver à ce résultat.

Les bandages compressifs accélèrent le drainage lymphatique et veineux et diminuent ainsi le volume du bras. Il existe différentes forces de compression à adapter en fonction de l'aspect clinique du lymphœdème et de la tolérance de la patiente. Un capitonnage est d'abord posé sur le bras afin de protéger la peau et d'uniformiser les points de pression. Un bandage en plusieurs couches est ensuite réalisé en partant de l'extrémité distale du membre (les doigts restent libres) avant de poser des bandes à allongement court. Il est possible pour la patiente de réaliser elle-même ce type de bandage lorsque le praticien lui a montré la méthode.

Les manchons de compression possèdent des propriétés élastiques exerçant des pressions même au repos. Ils doivent être portés le jour uniquement et sont réalisés sur mesure comme le montre la figure 12. L'ordonnance du médecin doit préciser la classe de contention (de I à IV) et le type de manchon (simple, mitaine attenante ou séparée, tresse anti-glisse, attache-épaule, couvre épaule...) ; le pharmacien doit prendre les mesures le matin, si possible après une séance de kinésithérapie. Il doit adapter ses mesures pour que le manchon ne soit ni trop lâche ni trop serré.

Le pharmacien peut apporter des conseils dans la prise en charge du lymphœdème et sa prévention (190) :

- Porter un manchon lors des trajets en avion.
- Surveiller son poids car la prise de poids peut augmenter le risque de survenue ou d'aggravation du lymphœdème.
- Maintenir une activité physique régulière en évitant les activités à risque : golf, tennis, sports de raquette.
- Ne pas porter de sacs du côté opéré.
- Surélever les bras pendant les périodes de repos.
- Éviter les mouvements de portage ou de traction (soulever des charges, tirer des objets...).
- Éviter les traumatismes cutanés (épilation, rasoirs...) afin de garder une peau saine ; veiller à l'hydrater et la désinfecter si nécessaire.
- Protéger la peau des coups de soleil, des éraflures, piqûres, coupures et brûlures et désinfecter de suite si nécessaire.
- Apprendre à surveiller l'apparition des signes avant-coureurs d'un lymphœdème : fatigabilité du bras, lourdeur, gonflement, tension de la peau, douleurs, crampes, modification de la couleur de peau.
- Lorsque le manchon comprend une mitaine à ajouter, surveiller que celle-ci recouvre bien le manchon aux poignets pour éviter l'effet garrot.



COMMANDE (par défaut)
 DEVIS
 RENOUELEMENT

THUASNE LYMPHOLOGY
TRICOTAGE CIRCULAIRE **Sur mesure**
 MANCHONS pour LYMPHŒDÈME

IDENTIFICATION DU DÉTAILLANT

Code Client :

Nom du prescripteur : _____ N° de dossier pour renouvellement : _____

Nom du patient : _____

Prénom du patient : _____ Date : _____

Date de naissance : _____ Taille du patient : _____

Adresse : _____ Sexe : M F Enfant

1^{er} traitement Quantité : _____

Dans la mesure du possible, merci de joindre des photos du membre à appareiller
Nous ne réalisons pas de doigts en lymphologie excepté le pouce.
Si vous désirez les doigts, merci de basculer votre demande en CICATREX® (Voir fiche MAIN CICATREX®)

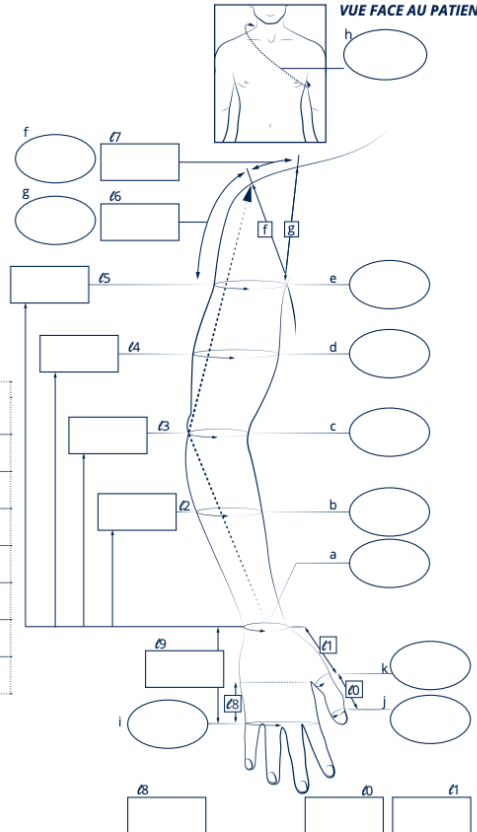
BRAS DROIT **BRAS GAUCHE**
(remplir une fiche par côté)

Modèle
 Manchon simple
 Manchon avec mitaine et pouce
 Manchon avec mitaine sans pouce
 Mitaine sans pouce
 Mitaine avec pouce

Compression
 classe 2 (15 - 20 mmHg)
 classe 3 (20 - 36 mmHg)
 classe 4 (> 36 mmHg)

Finition extrémité proximale
 Élastique 3 cm (tresse simple) (pour manchon simple, mesure «5»)
 Élastique anti-glisse picots 3 cm (pour manchon simple, mesure «5»)
 Dentelle antiglisse silicone femme (pour manchon simple, mesure «5»)
 Antiglisse silicone homme (pour manchon simple, mesure «5»)
 Antiglisse latex (pour manchon simple, mesure «5»)
 Attache-épaule (passant de soutien-gorge, jusqu'à la mesure «6»)
 Couvre-épaule (jusqu'à la mesure «H»)

VUE FACE AU PATIENT



Commentaires

THUASNE Service sur-mesure : 3 rue du Vercors - 42031 Saint-Étienne cedex 2
Tél. 04 77 81 11 16 - Fax 04 77 81 10 05 - sur-mesure@thuasne.fr - www.thuasne.fr

Figure 12: Fiche de prise de mesure d'un manchon compressif pour lymphœdème, reproduit de (191)

3.1.4.2- Effets secondaires post- chirurgicaux et cicatrisation

La cicatrisation post- chirurgie fait partie intégrante du processus de prise en charge de la patiente à l'officine ; en effet, le pharmacien peut être amené à répondre aux interrogations de la patiente sur l'aspect de sa cicatrice, les soins à y apporter ou les éventuelles complications qui y sont associées.

Dès le lendemain de l'opération, afin d'éviter les risques de lymphœdème ou de pertes de mobilité de l'épaule, des séances de kinésithérapie débutent afin d'assurer une rééducation complète. On peut rappeler à la patiente d'éviter de porter des poids, limiter l'effort physique, d'effectuer des mouvements lents et de faible amplitude, de ne pas effectuer de mouvements brusques et d'écouter son corps. Il est nécessaire de rappeler l'importance des exercices de rééducation pour s'assurer d'une récupération complète des capacités physiques.

Suite à l'opération, la patiente peut ressentir des douleurs nociceptives ou neuropathiques liées à d'éventuelles lésions nerveuses lors de l'opération ; un traitement antalgique pourra être mis en place afin de la soulager que nous détaillerons dans la partie Prise en charge de la douleur, page 126.

Les cicatrices ne doivent pas être délaissées ; il est nécessaire de les masser matin et soir avec une crème réparatrice type Cicalfate® de Avène ou Cicaplast® de la Roche- Posay ou de l'huile d'amande douce. Un massage en palper- rouler doux évitera à la cicatrice de présenter des indurations et permettra à la peau de retrouver sa souplesse. La présence de rougeurs, gonflements, sensations de chaleur doivent alerter la patiente qui devra consulter le médecin afin de soigner une éventuelle infection.

3-2- Prise en charge de la douleur

Un des objectifs du Plan Cancer et du plan national de lutte contre la douleur est le renforcement de la prise en charge des douleurs chez les personnes atteintes de cancer. La plupart des patientes ressentent à un moment donné de la maladie des douleurs ; cette souffrance a un impact non négligeable sur la qualité de vie de la patiente, son moral, ses relations avec l'entourage et les professionnels de santé et sa vision de la maladie. Souvent vécue comme un signe de gravité et une fatalité, elle peut pourtant être soulagée dans 90% des cas.

La douleur dans le cancer comporte des composantes à la fois organiques et psychologiques liées à la prise de conscience de la maladie en tant qu'agression, à la menace de l'intégrité physique. Cela explique pourquoi les douleurs chroniques persistent même après la fin de la maladie. Il est donc nécessaire de comprendre la douleur avec sa composante sensorielle (durée, intensité, localisation...) mais aussi avec sa composante émotionnelle (désagréable, pénible, difficile à supporter...).

La douleur cancéreuse comporte différentes étiologies ; il s'agit principalement de douleurs nociceptives dans 70% des cas, liées à des lésions de l'organisme. Il peut s'agir de douleurs dues à la maladie en elle-même ou de douleurs induites par les traitements. Ces douleurs disparaissent naturellement lorsque la cause est traitée et sont traitées par les médicaments antalgiques. Il peut également s'agir de douleurs neuropathiques dans 30% des cas, qui résultent d'une lésion du système nerveux (compression nerveuse de la tumeur, toxicité neurologique des traitements, séquelles chirurgicales...). Leur prise en charge est différente car les antalgiques de référence ne fonctionnent pas, et il faut se tourner vers les antidépresseurs ou les antiépileptiques pour arriver à soulager le patient. Le diagnostic est complexe et peut perturber le patient car la douleur peut persister après la guérison au niveau neurologique (séquelles transitoires ou chroniques), parfois avec un décalage dans le temps allant jusqu'à plusieurs mois.

La prise en charge de la douleur est donc multiple, et les soignants n'ont aucun référentiel sur lequel s'appuyer pour optimiser sa guérison ; l'intensité de la douleur n'est pas une preuve de gravité du cancer et est dépendante du ressenti de chacun (192) (193) (194).

Le traitement antalgique des patients atteints d'un cancer est donc une partie très importante de la prise en charge au même titre que le traitement anti-cancéreux. Il est d'abord nécessaire d'évaluer la douleur à l'aide de différents outils :

- L'EVS ou échelle visuelle simple qui permet au patient de classifier ses douleurs de 0 à 3 (douleur absente à forte).
- L'EVA ou échelle visuelle anatomique qui permet au patient de classifier la douleur sur une réglette de 10 cm à l'aide d'un curseur (aucune douleur à gauche et une douleur insoutenable à droite).
- L'EN ou échelle numérique est utilisée lorsque le patient ne peut pas utiliser l'EVA ; on demande au patient de noter sa douleur entre 0 et 100 (de douleur absente à douleur extrême).
- Le QSDA ou questionnaire de douleur de saint- Antoine qui permet de classifier le côté psychologique et émotionnel de la douleur grâce à un quizz permettant de cocher les caractéristiques de la douleur ressentie.
- Le questionnaire DN4 qui permet de dépister les douleurs neuropathiques.

Parfois le patient ne peut pas s'auto-évaluer ; le praticien se basera donc sur les thérapeutiques utilisées, leur dosage, l'avis de l'entourage.

Le recours aux médicaments antalgiques se base sur l'approche clinique et respecte la classification des antalgiques selon l'OMS décrite dans le tableau 9.

Tableau 9: Classification des médicaments antalgiques selon l'OMS, reproduit de (195)

Niveau I antalgiques non morphiniques	- Aspirine	
	- Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Niveau II antalgiques opioïdes faibles	- Diflunisal (Dolobis*)	
	- Floctafénine (Idarac*)	
Niveau III antalgiques opioïdes forts	Agonistes purs	- Nefopam (Acupan*)
	Agonistes mixtes	- Noramidopyrine (Viscéralgine Forte*, Optalidon*, Avafortan*..)
Co- analgésiques	- Paracétamol	
	- Codéine ± paracétamol (Codoliprane*)	
		- Dextropropoxyphène ± paracétamol (DiAntalvic*, Xalgix*, Bisedal*...)
		- Tramadol (Tramal*, Tremadol*...)
		- Fentanyl (Durogésic*)
		- Hydromorphone (Sophidone*)
		- Morphine (Actiskenan*, Skenan*, Moscontin*)
		- Pethidine (Dolosal*)
		- Buprénorphine (Temgesic*)
		- Nalbuphine (Nubain*)
		- Pentazocine (Fortal*)
		- Anti-comitiaux (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, clonazépan)
		- Corticoïdes
		- Neuroleptiques (phénothiazines)
		- Spasmolytiques
		- Tricycliques

Ces médicaments antalgiques répartis en trois paliers vont avoir une action sur les douleurs nociceptives. En fonction de l'intensité de la douleur, on utilisera d'abord des antalgiques de palier 1 puis de palier 2 et enfin de palier 3 ; si les douleurs sont intenses on pourra utiliser les antalgiques de palier 3 directement. Si la douleur persiste 24 à 48h après la mise en place du traitement, il faut le réévaluer et passer à un palier supérieur (196).

Les antalgiques de palier 1 utilisés sont principalement le paracétamol (maximum 1g par prise, jusqu'à 4 prises par jour toutes les 6h) ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens (3g par jour maximum) sont à utiliser avec précaution (risque d'insuffisance rénale, d'hyperuricémie, d'interactions avec les AVK, les sulfamides hypoglycémifiants...), tout comme l'aspirine.

Le néfopam (Acupan®) a une action similaire aux antalgiques de palier 2 (posologie de 20 mg 4 à 6 fois par jour) et peut être utilisé par voie orale ou IV ; des effets atropiniques peuvent être ressentis en cas d'injection trop rapide (sécheresse buccale, tachycardie, confusion,

hallucinations, convulsions...) et il est déconseillé de l'utiliser en cas de glaucome ou d'épilepsie.

Les antalgiques de palier 2 contiennent des opioïdes et sont généralement associés au paracétamol (Ixprim®, Codoliprane®, Dafalgan codéiné®). La codéine est métabolisée en dérivé morphinique pouvant conduire aux mêmes effets indésirables que la morphine : constipation, vertiges, nausées et vomissements.

Le tramadol est un analgésique morphinique disponibles en libération immédiate ou prolongée exposant à des risques de nausées, vomissements, malaises et vertiges.

Les antalgiques de palier 3 sont essentiellement des dérivés morphiniques ; leur efficacité antalgique est réévaluée toutes les 24h et leur posologie est augmentée de 50% si l'analgésie n'est pas suffisante. En début de traitement, la posologie classique est de 10 mg pour les formes à libération immédiate et 30 mg pour les formes à libération prolongée. La molécule est changée lorsque l'efficacité du traitement diminue ou que des effets secondaires sont ressentis. Un traitement antalgique par dérivé morphinique expose le patient à un risque de syndrome de sevrage (anxiété, irritabilité, diarrhées...) lorsque le traitement est arrêté trop brutalement.

La fentanyl est un agoniste pur qui permet d'utiliser la voie transdermique sous forme de patchs en libération continue pendant 72h ; cette voie facilite la compliance du patient mais l'efficacité n'apparaît que vers la 12^{ème} heure de pose du patch.

Les principaux effets indésirables des morphiniques sont digestifs (constipation, nausées, vomissements) et neurologiques (hallucination, somnolences, confusion) mais on peut également retrouver des risques de dépression respiratoire, rétention urinaire, myosis, sueurs...

Le principal effet indésirable rapporté est la constipation qui nécessite d'adopter des règles hygiéno-diététiques (hydratation, consommation de fibres, d'aliments laxatifs comme les pruneaux, une activité physique régulière...) ; le patient peut également se faire prescrire des médicaments laxatifs. Un tiers des patients ressent des nausées ou vomissements à la mise en place du traitement, qui peuvent être traités par des médicaments anti-émétiques pendant une dizaine de jours.

Les règles de prescription et de délivrance des morphiniques sont strictes et respectent la réglementation des médicaments stupéfiants :

- L'ordonnance doit être sécurisée, rédigée à la main et écrite en toutes lettres.

- Le chevauchement est interdit.
- Le nombre de spécialités à délivrer doit être indiquée dans le carré en bas à droite de l'ordonnance.
- La durée de délivrance maximale de 28 jours doit être respectée sauf si le prescripteur a mentionné les termes « Délivrance en une seule fois ».

En dehors des douleurs nociceptives, la patiente peut aussi ressentir des douleurs neuropathiques qui pourront être traitées grâce à d'autres types de médicaments. Ces douleurs peuvent être ressenties de manière totalement différente par chaque individu (picotements, fourmillements, sensation de chaud/ froid, brûlures, contractures, décharges électriques...) et ne peuvent pas être traitées par des antalgiques classiques.

On retrouvera notamment les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, l'anafranil ou la clomipramine dans le traitement des douleurs type brûlures ou fourmillements (efficacité optimale au bout d'un mois de traitement), des antiépileptiques comme la gabapentine, la carbamazépine, la prégabaline ou le valproate de sodium pour les douleurs neuropathiques fulgurantes.

Il est possible d'associer des antalgiques à des traitements adjuvants lorsque les douleurs neuropathiques ne sont pas soulagées.

3-3- Prise en charge de la fatigue

La fatigue ou asthénie est un effet secondaire extrêmement courant touchant 80% des patients atteints d'un cancer et entre 60 et 100% des patients l'expérimenteront durant la maladie. Il s'agit d'une sensation subjective de fatigue anormale, chronique, sans cause identifiée et non améliorée par le repos. Tout au long de la maladie, la patiente va ressentir cette fatigue qui peut être liée à l'annonce de la maladie, au stress engendré par l'annonce du diagnostic, à la lourdeur du traitement ; jusqu'à 30% des survivants d'un cancer décrivent une asthénie persistante même après leur guérison (197).

Si elle survient le soir ou en fin d'après-midi on parlera plutôt de fatigue physique tandis que si elle survient le matin on parlera plutôt de fatigue psychique.

Certains facteurs favorisent l'apparition de ces états de fatigue persistante pendant la maladie :

- L'état de stress prolongé et de détresse psychologique pendant la maladie.
- L'administration de médicaments antalgiques, antidépresseurs tricycliques, hypnotiques, neuroleptiques, benzodiazépines qui ont des effets sur le système nerveux central pouvant induire une fatigue chronique.
- Le traitement anti- cancéreux qui peut induire des effets indésirables plus ou moins épuisants.
- Les troubles du sommeil.
- L'anémie.
- La dénutrition.
- L'inactivité.
- Les douleurs, infections, troubles métaboliques...

Il est très difficile d'arriver à traiter les états de fatigue et d'asthénie pendant la maladie mais il est cependant possible de prévenir l'apparition de cette fatigue en favorisant la pratique d'une activité physique régulière aérobie comme la marche, l'aquagym, la gymnastique douce ou le vélo d'appartement (à raison de 3 à 5 séances hebdomadaires de 20 à 30 minutes), en prévenant les risques de dénutrition, en traitant la douleur dès son apparition et en dépistant les troubles psychologiques (198).

3-4- Cancer du sein et féminité : la cosmétique à l'officine

Le pharmacien n'a pas seulement un rôle à jouer dans la prévention des effets indésirables des traitements ; il doit pouvoir conseiller la patiente face à cette maladie qui peut altérer sa féminité et avoir des conséquences psychologiques importantes.

Depuis quelques années les gammes dermo- cosmétiques dédiées aux femmes atteintes de cancer commencent à se développer et le pharmacien doit être capable de répondre à ces nouvelles attentes des patientes. Les laboratoires dermatologiques Avène ou la Roche- Posay proposent des gammes adaptées aux peaux fragilisées par le cancer avec par exemple des vernis enrichis en Silicium.

Une marque s'est spécialisée dans les cosmétiques adaptés aux femmes atteintes de cancer, il s'agit de MÊME cosmetics. Cette marque, créée par deux jeunes femmes touchées de près

ou de loin par le cancer du sein propose des produits adaptés aux besoins de ces femmes ; on retrouve des soins et des cosmétiques à la composition très naturelle qui permettent de répondre à des attentes particulières : on retrouve notamment une brume hydratante du cuir chevelu souvent malmené par les chimiothérapies ou le port de perruques, des kits chimio avec des produits lavants et hydratants adaptés aux peaux fragilisées et asséchées, du maquillage et des soins manucure.



Figure 15: Présentation d'une partie de la gamme MÊME COSMETICS, reproduit de (199)

3-5- Prévention et gestion des interactions médicamenteuses`

Les interactions médicamenteuses entre les traitements anti- cancéreux et les thérapeutiques plus classiques sont nombreuses et il est nécessaire de réévaluer les traitements lors de la mise en place d'un traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie.

Nous nous intéresserons donc aux principales interactions médicamenteuses rapportées dans la plupart des traitements (200).

Le vaccin anti- amarile contre la fièvre jaune est complètement contre- indiqué avec les antinéoplasiques, en raison du risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Les autres vaccins vivants atténués sont déconseillés chez les personnes suivant un traitement par

chimiothérapie cytotoxique car ceux-ci entraînent une immunodépression plus ou moins sévère qui peut exposer à un risque infectieux grave lors de l'inoculation du vaccin vivant atténué. Leur utilisation est proscrite pendant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Lorsqu'un vaccin est nécessaire, il faut se tourner vers des vaccins inactivés lorsque l'alternative est possible. Le vaccin contre la grippe et le pneumocoque est au contraire spécifiquement recommandé chez les personnes immunodéprimées comme le montre le tableau 10. L'entourage des personnes suivant une chimiothérapie doit aussi avoir son calendrier vaccinal à jour pour ne pas lui transmettre d'éventuelles infections potentiellement graves.

Tableau 10: Recommandations et interdictions vaccinales pendant la chimiothérapie, reproduit de (201)

Vaccins vivants atténués		Vaccins inactivés (et sous unitaires)	
Viraux	Bactériens	Bactériens Micro-organisme entier tué	Déterminants antigéniques
<ul style="list-style-type: none"> - Rougeole - Oreillons - Rubéole - Varicelle - Fièvre jaune - Grippe (voie nasale) - Rotavirus - Polio (voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> - BCG 	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe * - Coqueluche - Polio (voie injectable) - Hépatite A - Typhoïde - Rage - Encéphalite japonaise - Encéphalite à tiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Coqueluche acellulaire - Diphtérie - Tétanos - Hépatite B (discuter dans population à risque) - Haemophilus influenza b - Pneumocoque * (conjugué et polysaccharidique) - Méningocoque (conjugué et polysaccharidique) - Typhoïde - Grippe - HPV
CONTRE INDIQUES EN COURS DE CHIMIOThERAPIE (et au moins 6 mois après arrêt)		* Vaccin recommandé spécifiquement chez les immunodéprimées	

La maladie tumorale s'accompagne souvent d'une variabilité de la coagulabilité du sang ; à cela s'ajoute des interactions entre les médicaments de chimiothérapie et les anti-coagulants oraux, notamment la 5 fluoro-uracile. Le contrôle de l'INR (*International Normalized Ratio*) doit être beaucoup plus régulier si la prescription d'antivitaminiques K (AVK) est concomitante à l'administration de médicaments de chimiothérapie.

Les traitements immunosuppresseurs ont des effets cumulatifs avec l'immunosuppression des médicaments de chimiothérapie ; le risque d'infection et de syndrome lymphe-prolifératif est donc majoré. On peut citer notamment la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus ou le mycophénolate.

L'administration concomitante à la chimiothérapie d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques peut soit induire une insuffisance d'efficacité dans le premier cas soit une majoration de la toxicité dans le second cas. On retrouve notamment les inhibiteurs du CYP2D6 comme les ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) qui vont réduire le taux de métabolite actif (on retrouve notamment la duloxétine, la paroxétine ou la fluoxétine).

La phénytoïne et la phosphénytoïne prescrits dans le cadre du traitement de l'épilepsie peuvent entraîner des effets indésirables graves s'ils sont associés aux médicaments de chimiothérapie ; on peut observer une perte d'efficacité du médicament cytotoxique par augmentation du métabolisme hépatique de celui-ci par la phénytoïne, un risque de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne à cause du médicament cytotoxique ou un risque de majoration de la cytotoxicité.

Les médicaments pouvant provoquer des effets indésirables hématotoxiques nécessitent une surveillance particulière, les médicaments de chimiothérapie présentant généralement des effets indésirables hématologiques ; le risque de majoration de ces effets est donc un risque qui rend l'utilisation concomitante de ces médicaments non recommandés.

L'absorption digestive des médicaments peut être perturbée par l'impact des médicaments cytotoxiques sur la muqueuse intestinale ; la surveillance des patients et de leur traitement est donc nécessaire devant le risque de malabsorption de ceux-ci.

La prévention des interactions médicamenteuses est nécessaire pour optimiser le traitement des patientes atteintes de cancer du sein, mais l'impact de la phytothérapie doit aussi être pris en compte. En effet, si l'utilisation de certaines plantes peut apaiser les maux des patientes, les effets indésirables de certaines sont importants et peuvent même remettre en cause l'efficacité du traitement. C'est ce qui va être abordé dans le paragraphe suivant.

3-6- Bon usage de la phytothérapie et interactions avec les anti- cancéreux

Le caractère naturel de la phytothérapie et de l'aromathérapie n'est pas gage d'innocuité. Leurs interactions et effets indésirables restent méconnus du grand public même si elles peuvent être responsables de nombreux effets toxiques et d'interactions médicamenteuses notamment avec les traitements du cancer du sein. La phytothérapie est un domaine en pleine expansion et le pharmacien doit être capable de répondre aux besoins des patientes dans ce

domaine ; en effet, 28 à 60% des patients traités pour un cancer ont recours à la phytothérapie (202).

Certaines plantes n'induisent aucune interaction avec les traitements anti- cancéreux et peuvent au contraire être conseillées pour apaiser certains maux :

- La camomille romaine et la cannelle permettent de calmer les ballonnements, les flatulences, et les douleurs spasmodiques.
- L'artichaut, le boldo, le romarin, le tilleul (ou aubier) facilitent la digestion et l'augmentation de la production de bile.
- Le chardon- marie est hépatoprotecteur.
- L'olivier facilite l'élimination urinaire, c'est un diurétique naturel.
- La passiflore, le tilleul et la valériane favorise le sommeil.
- La passiflore permet également une diminution du stress.
- L'églantier permet de lutter contre la fatigue.
- La bourrache et l'huile d'onagre agissent comme protecteurs cutanés.

Certaines plantes sont à utiliser avec précaution :

- La mélisse permet de lutter contre les douleurs digestives et spasmodiques ainsi que le stress ; son usage prolongé est déconseillé.
- La chicorée sauvage, le pissenlit favorise la digestion en augmentant la production de bile : ce sont des plantes qui ont un effet sur le transit pouvant ainsi diminuer l'efficacité des autres médicaments pris en même temps : il faut les prendre à distance de ceux-ci (2 heures).
- Le gingembre aide à lutter contre les vomissements chimio-induits.
- L'aloès est un laxatif de lest en gel ou stimulant en suc ; le gel contient des fibres alimentaires et doit être pris à distance des médicaments (2 heures). Le suc contient des hétérosides hydroxy-anthracéniques, son usage prolongé est donc à éviter et ne doit pas être employé en cas de pathologies cardiovasculaires.
- Le caféier est un diurétique et un anti- asthénique: un surdosage en caféine provoque de l'excitation, de la nervosité, des insomnies, des diarrhées, des tremblements et des ulcères.
- Le céleri est un diurétique qui expose à des risques d'allergie et de photosensibilisation.

D'autres plantes toxiques ne doivent pas être utilisées en usage prolongé car elles exposent la patiente à des risques de toxicité:

- La chélidoine favorise la digestion en augmentant la production de bile ; cette plante peut provoquer une toxicité hépatique.
- Le théier est un diurétique, un anti-asthénique, une plante anti-oxydante dite "anticancer" ; pourtant cette plante peut exercer une toxicité hépatique et son usage prolongé est déconseillé (122).
- La ballote favorise le sommeil mais en usage prolongé elle est suspectée de provoquer une toxicité hépatique.
- L'actée à grappe permet de lutter contre les troubles de la ménopause comme les bouffées de chaleur mais des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés.

Des plantes sont même considérées comme toxiques lors d'un traitement pour un cancer du sein :

- La camomille allemande aide à lutter contre les flatulences et les ballonnements peut avoir, à haute dose, des effets anti-estrogéniques.
- Le griffonia permet de lutter contre les états de stress.
- Les plantes à phyto-estrogènes comme le soja, le trèfle rouge, la luzerne, le houblon, le lin, le kudzu, la réglisse limitent les bouffées de chaleur mais sont par précaution à éviter en cas d'antécédents de cancer hormonodépendant (203).
- Les plantes anti oxydantes dites "anticancer" comme le curcuma peuvent altérer l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein
- Le pamplemousse est un inhibiteur enzymatique qui augmente les effets indésirables et la toxicité de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein.

Conclusions

Le cancer du sein est un véritable enjeu de santé publique : c'est le plus fréquent des cancers féminins, il touche toutes les femmes de près ou de loin au cours de leur vie. Heureusement, l'évolution et l'amélioration constante de la qualité de la prise en charge et des traitements médicamenteux et non médicamenteux a permis une diminution de la mortalité du cancer du sein en France.

Le pharmacien d'officine agit en accompagnant la patiente tout au long de la maladie. Il assure la délivrance des traitements, il l'aide dans la prise en charge des effets indésirables et des interactions médicamenteuses et prodigue les recommandations et conseils hygiéno-diététiques à suivre ; il a également un rôle d'acteur de santé publique en assurant la promotion du dépistage, en permettant l'orientation des patientes vers des structures adaptées, en participant à des actions de prévention du cancer du sein ou en délivrant des fiches conseils aux femmes concernées.

Le pharmacien d'officine a donc une place essentielle au sein du système de prise en charge de la maladie, véritable lien entre le monde médical et le patient; il est nécessaire qu'il actualise ses connaissances de manière très régulière afin que son rôle d'interface entre ces deux mondes soit étendu aussi bien à d'autres cancers qu'à d'autres pathologies mais aussi afin d'affirmer son rôle de professionnel de santé compétent et à l'écoute, ainsi que son rôle de prévention et d'éducation à la santé.

Références bibliographiques

1. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou, Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Laurent Remontet, Marc Colonna, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. mars 2019;161.
2. Oger A-S, Boukerrou M, Cutuli B, Champion L, Rousseau E, Bussièrès E, et al. Le cancer du sein chez l'homme : approche épidémiologique, diagnostique, et thérapeutique : étude multicentrique rétrospective à propos de 95 cas. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2015;43(4):290-6.
3. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. Surg Oxf. janv 2013;31(1):11-4.
4. Franck H. Netter, MD. Anatomie de la glande mammaire. 2011.
5. Comité éditorial pédagogique de l'université virtuelle de maïeutique francophone. Anatomie de la glande mammaire [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/glandemammaire/site/html/cours.pdf>
6. Société Canadienne du Cancer. Situation anatomique des ganglions lymphatiques du sein [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=qc>
7. Société Canadienne du Cancer. Situation anatomique des ganglions lymphatiques axillaires du sein [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=qc>
8. Vincent-Salomon A. 8eme classification pTNM des cancers du sein & Expérience Endopredict de l'Institut Curie. Carrefour Pathologie 2017; 2017; Institut Curie UMR 934 INSERM Pôle de Médecine Diagnostique et thérapeutique.
9. Pr Geneviève Plu- Bureau. Physiologie du sein en dehors de la lactation. Unité de Gynécologie Médicale Hôpital Port-Royal, Paris- Université Paris Descartes.
10. Beesley, R, Johnson, J. The Breast During Pregnancy and Lactation | GLOWM. Glob Libr Womens Med. 2008.
11. Centre International de Recherche sur le Cancer- OMS. Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018 [Internet]. 2018 sept p. 3. Report No.: Communiqué de presse n°263. Disponible sur: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf

12. GLOBOCAN 2018. World Fact Sheets [Internet]. Disponible sur:
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

13. OMS | Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie [Internet]. WHO.2019. Disponible sur:
<https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html>

14. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* août 2008;9(8):730-56.

15. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bull Cancer (Paris)* [Internet]. 2019. Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119300670>

16. Santé Publique France. Participation au programme national de dépistage organisé du cancer du sein (taux bruts) - Années 2016 et 2017. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/55457/file/1-spfrance-docs-participation-2016-2017.pdf>

17. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. Disponible sur:
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>

18. Épidémiologie du cancer du sein - Europa Donna France [Internet]. Europa Donna. Disponible sur:
<https://www.europadonna.fr/le-cancer-du-sein/epidemiologie-cancer-du-sein/>

19. C. Mongaret, V. Sautou. Chapitre 4- Cancérogenèse et maladie cancéreuse. In: *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*. 2016. p. 344.

20. D. Balayssac. Processus de cancérogenèse, Extrait de Cours.

21. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. *C R Biol.* févr 2008;331(2):114-25.

22. Rochefort H. Cancérogenèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention. *C R Biol.* févr 2008;331(2):104-13.

23. Monier R. Aspects fondamentaux : mécanismes de cancérogenèse et relation dose–effet. *Comptes Rendus Académie Sci - Ser III - Sci Vie.* juill 2000;323(7):603-10.

24. Bidard F-C, Poupon M-F. Biologie du processus métastatique. *médecine/sciences.* janv 2012;28(1):89-95.

25. Mathelin C, Gairard B, Renaud R, Brettes J-P. Examen clinique des seins : sein normal, lésions bénignes et frontières. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessgy00-17089* [Internet].

Disponible sur:

<http://www.em.premium.com/article/1969/resultatrecherche/1>

26. Lippa N, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Boisserie-Lacroix M. Les écoulements mamelonnaires. *J Radiol Diagn Interv.* oct 2015;96(5):434-50.

27. Mammographie déroulement de l'examen [Internet]. Disponible sur: <https://www.rim-radiologie.fr/mammographie-examen.php>

28. Chamming's F, Chopier J, Mathelin C, Chéreau E. Exploration des microcalcifications mammaires : recommandations. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2015;44(10):960-9.

29. Journal de Radiologie. Recommandations destinées aux radiologues participant au programme organisé de dépistage des cancers du sein. févr 2003;84(2-C1).

30. Levy L, Michelin J, Teman G, Martin B, Dana A, Lacan A, et al. Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonance magnétique). 2019;20.

31. de Bazelaire C. IRM mammaire : technique, indications et résultats normaux. *Radiol Imag Médicale Génito- Urin Gynéco-Obstétricale Mammaire.* 2019. 10.1016/S1879-8543(15)51670-4.

32. Diagnostic cancer du sein : la biopsie mammaire | Roche [Internet]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/biopsie-mammaire.html>

33. Bekhouche A, Tardivon A. Statut ganglionnaire axillaire chez les patientes prises en charge pour un cancer du sein : évaluation préopératoire et évolution de la prise en charge. *Imag Femme.* mars 2017;27(1):25-40.

34. Clough KB. Diagnostic des tumeurs du sein : cytoponction ou microbiopsie ? *Gynécologie Obstétrique Fertil - Vol 33 - N° 7-8 - P 539.*

35. Boisserie-Lacroix M, Plantade R. Repérages préopératoires mammo/échographiques. *Imag Femme.* déc 2012;22(4):186-90.

36. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* nov 1991;19(5):403-10.

37. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *The Breast.* févr 2006;15(1):3-8.

38. Cristina DA, Marc DB, Ahmed DB, Anca DB, Cécile DBF, Françoise DC-L, et al. Référentiel Cancer du sein invasif- Onco Normandie. 2018;44.

39. Boisserie-Lacroix M, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Lippa N, Bonnefoi H, Mac Grogan G. Corrélations imagerie-classification moléculaire des cancers du sein. *J Radiol Diagn Interv.* 1 nov 2013;94(11):1071-83.
40. Cutuli B, Tunon De Lara C, Arnaud A, Bertheau P, Boulanger L, Boute V, et al. Diagnostic du carcinome canalaire in situ : 3 recommandations nationales françaises. *Ann Pathol.* juin 2016;36(3):166-73.
41. Mkhinini I, Fatnassi R, Saidi W, Mansouri W, Rebhi I, Kraiem S, et al. Maladie de Paget du mamelon. *Imag Femme.* mars 2016;26(1):31-5.
42. Beltjens F. Hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ : description, corrélations radio-histologiques et conduite à tenir. *Imag Femme.* oct 2017;27(3):181-9.
43. Espié M, Bécourt S, Ledoux F. Cancer lobulaire infiltrant : épidémiologie, histoire naturelle, principes thérapeutiques. *Imag Femme.* oct 2017;27(3):190-6.
44. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care.* 2013;8(2):149-54.
45. Khomsi F, Bachouche WB, Bouzaiene H, Chargui R, Hassouna JB, Mtaalah MH, et al. Carcinome médullaire typique du sein : étude rétrospective à propos de 33 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* nov 2007;35(11):1117-22.
46. Georges A, Lacroix J, Bouté V. Carcinome mucineux : une tumeur maligne rare du sein. *Imag Femme.* mars 2016;26(1):8-20.
47. Référentiel régional de prise en charge du cancer du sein [Internet]. Disponible sur: <https://oncocdn.keeo.com/31538.pdf>
48. Héquet D, Mzoughi S, Rouzier R, Guccione E. Les récepteurs aux androgènes dans le cancer du sein : expression, valeur et perspectives thérapeutiques. *Bull Cancer (Paris).* avr 2017;104(4):363-9.
49. Hamdan D, Nguyen TT, Dao VT, Bouchtaoui ME, Janin A, Bousquet G. Génomique du cancer du sein appliquée aux traitements. *Rev Francoph Lab.* nov 2018;2018(506):52-60.
50. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? *Bull Cancer (Paris).* juin 2015;102(6):S34-46.
51. Ding Q, Chen H, Lim B, Damodaran S, Chen W, Tripathy D, et al. HER2 somatic mutation analysis in breast cancer: correlation with clinicopathological features. *Hum Pathol.* oct 2019;92:32-8.
52. Weymuller V, Caille A, Diguisto C, Chas M, Jourdan ML, Arbion F, et al. Influence des facteurs hormonaux sur le pronostic des cancers du sein triple négatifs. *Gynécologie*

Obstétrique Fertil Sénologie. mai 2019;47(5):471-7.

53. Gusterson B, Eaves CJ. Basal-like Breast Cancers: From Pathology to Biology and Back Again. *Stem Cell Rep.* juin 2018;10(6):1676-86.

54. OMS | Facteurs de risque [Internet]. WHO. Disponible sur: https://www.who.int/topics/risk_factors/fr/

55. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences.* févr 2005;21(2):175-80.

56. Viassolo V, Ayme A, Chappuis PO. Cancer du sein : risque génétique. *Imag Femme.* juin 2016;26(2):95-104.

57. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2011;39(9):486-90.

58. Antoine M, Teilhac M-F, Poulet B, Cros J. De la cellule mammaire normale à la cellule cancéreuse. *Médecine Nucl.* janv 2010;34(1):14-22.

59. Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G, Khosrotehrani K, Uzan S, Aractingi S, et al. Risque de cancer du sein lié à la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2008;37(1):77-81.

60. Boutet G. La densité mammaire : un facteur établi de risque de cancer du sein ? *J Radiol.* sept 2008;89(9):1140-50.

61. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of Mammographic Density, a Risk Factor for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 19 sept 2002;347(12):886-94.

62. Davidson Nancy. Cancer du sein et maladies mammaires bénignes. In: *Goldman's Cecil Medicine.* 2011.

63. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res [Internet].* déc 2017. 10.1186/s13058-017-0908-4.

64. Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, Engeland A, Maskarinec G, Selmer R, et al. Smoking duration before first childbirth: an emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control.* juill 2013;24(7):1347-56.

65. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, Vecchia CL. Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 1 mai 2012;47(3):204-12.

66. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and

breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer*. nov 2002;87(11):1234-45.

67. McDonald JA, Goyal A, Terry MB. Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence. *Curr Breast Cancer Rep*. sept 2013;5(3):208-21.

68. Lasserre A, Fournier A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. juill 2016;44(7-8):424-7.

69. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 9 août 2003;362(9382):419-27.

70. This P. La contraception orale augmente-t-elle le risque de cancer du sein? *Imag Femme*. sept 2006;16(3):151-2.

71. Maître C. Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein. *Ann Endocrinol*. mai 2013;74(2):148-53.

72. Zeitoun J, Babin G, Lebrun JF. Ganglion sentinelle et cancer du sein : où en est-on en 2019 ? *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. juin 2019;47(6):522-6.

73. Duraes M, Guillot E, Seror J, Pouget N, Rouzier R. Ganglion sentinelle et chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2017;104(10):892-901.

74. Vermersch C, Raia Barjat T, Perrot M, Lima S, Chauleur C. Place du vert d'indocyanine couplée à l'imagerie par fluorescence dans la recherche du ganglion sentinelle du cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2016;103(4):381-8.

75. Institut National du Cancer. Exérèse du ganglion sentinelle - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>

76. Vincent L, Margueritte F, Uzan J, Owen C, Seror J, Pouget N, et al. Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2017;104(4):356-62.

77. Formet J, Dole C, Laroche J, De Lapparent T, Malincenco L, Gay C. Cancer du sein et chirurgie ambulatoire: état des lieux de l'activité et évaluation de la satisfaction des patients. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* [Internet]. juill 2019; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468718919302351>

78. Institut National du Cancer. Tumorectomie et quadrantectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie->

tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie

79. Mazouni C, Pachet C, Rimareix F. Indications, conditions de réalisation et techniques de la mastectomie avec reconstruction immédiate dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2009;37(9):742-8.
80. Institut National du Cancer. Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>
81. Bodin F, Bruant-Rodier C, Ruffenach L, Dissaux C. La reconstruction de l'aréole et du mamelon. *Ann Chir Plast Esthét.* nov 2018;63(5-6):559-68.
82. Sinna R. Les prothèses mammaires : quelles offres sur le marché français. *Ann Chir Plast Esthét.* nov 2018;63(5-6):402-4.
83. Cothier-Savey I, Rimareix F. Principes généraux de la chirurgie oncoplastique du sein. *Ann Chir Plast Esthét.* avr 2008;53(2):102-11.
84. Grobmyer SR, Bland KI. 34 - Wound Care and Complications of Mastectomy. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, éditeurs. *The Breast (Fifth Edition)* [Internet]. Fifth Edition. Elsevier; 2018. p. 492-498.e2. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323359559000349>
85. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ. Complications Leading to Surgery after Breast Implantation. *N Engl J Med.* 6 mars 1997;336(10):677-82.
86. Somogyi R, Ziolkowski N, Osman F, Ginty A, Brown M. Aperçu actualisé à l'intention des médecins de soins primaires. *Canadian Family Physician. Le médecin de famille canadien* vol. 64. 2018.
87. Lefranc J, Bensaid C, Touboul E, Lauratet B, Janaud G. Comment réduire le risque de récurrence locale dans le cancer du sein après traitement conservateur ? *E-Memoires Académie Natl Chir- CHU Pitié Salpêtrière.* 2004.
88. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2016;20:S139-46.
89. Chand M-È, Rivera S, Hennequin C, Hannoun-Lévi J-M, Quero L. Curiethérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie.* avr 2013;17(2):125-9.
90. Cutuli B. Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? *Cancer/Radiothérapie.* sept 2012;16(5-6):493-502.
91. Sjövall K, Strömbeck G, Löfgren A, Bendahl P-O, Gunnars B. Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer – Information, support and side-effects. *Eur J Oncol Nurs.* avr

2010;14(2):147-53.

92. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. Clin Oncol. nov 2015;27(11):621-9.

93. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep. déc 1979;63(11-12):1727-33.

94. Battu V. Perfusion, nutrition parentérale et chimiothérapie à domicile. Actual Pharm. mai 2015;54(546):51-4.

95. Prescrire. Illustration d'une chambre à cathéter implantable en sous- cutané. 2009.

96. CHU de Saint- Etienne. Illustration d'un PICC- line- Les PICC: manipulations et entretien. 2015.

97. Referentiel cancer du sein Gustave Roussy-Curie 2016-2017.pdf [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur:
<https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-cancer-du-sein-gustaveroussy-curie-2016-2017.pdf>

98. Aikaterini L, Apostolos S, Khalil Z, Lelièvre L, Jeanneret Sozzi W. Cancer du sein de stade précoce : la désescalade thérapeutique sélective. Rev Médicale Suisse [Internet]. 2017. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-563/Cancer-du-sein-de-stade-precoce-la-desescalade-therapeutique-selective>

99. Gonçalves A. Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs. Bulletin du Cancer vol. 103. 2016. 10.1016/S0007-4551(16)30149-7.

100. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Anti- cancéreux: utilisation pratique 4ème édition- Médicaments utilisés en oncologie. 2001.

101. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Cyclophosphamide [Internet]. 2017 [cité 13 oct 2019]. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0300887.htm>

102. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Doxorubicine [Internet]. 2014. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240403.htm>

103. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Epirubicine [Internet]. 2013. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223685.htm>

104. Vital Durand D., Le Jeune C. Dorosz- Guide Pratique des Médicaments- 38ème édition. Maloine. 2019.

105. Lorient M-A, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPGr. Bull Cancer (Paris). avr 2018;105(4):397-407.
106. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Docetaxel [Internet]. 2013. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221512.htm>
107. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Capécitabine [Internet]. 2012. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216567.htm>
108. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Vinorelbine [Internet]. 2015. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0262462.htm>
109. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Melphalan [Internet]. 2013. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223742.htm>
110. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Etoposide [Internet]. 2017. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0311461.htm>
111. Odermatt R, Wolfer A, Zaman K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets aderses. Rev Médicale Suisse. 2013; 9 : 1090-4.
112. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Tamoxifène [Internet]. 2013. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222224.htm>
113. Leung F, Terzibachian J-J, Goyadovskiy A, Bourtembourg A, Maillet R, Riethmuller D. Traitement adjuvant du cancer du sein par le tamoxifène : réflexions sur le risque de carcinosarcome utérin. Gynécologie Obstétrique Fertil. mai 2009;37(5):447-51.
114. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Torémifène. [Internet]. 2012. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180726141619/anx_141619_fr.pdf
115. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Fulvestrant [Internet]. 2017. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0313179.htm>
116. Netgen. Cancer du sein : inhibiteurs de l'aromatase en situation adjuvante, un peu, beaucoup ou pas du tout ? Rev Médicale Suisse [Internet]. Disponible sur:

<https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-130/32645>

117. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Letrozole [Internet]. 2013. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223995.htm>

118. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Anastrozole [Internet]. 2015. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0255770.htm>

119. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Exemestane [Internet]. 2016. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0275953.htm>

120. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* août 2015;26(8):1533-46.

121. Mastro LD, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Triptorelin on the Occurrence of Chemotherapy-Induced Early Menopause in Premenopausal Women With Breast Cancer: A Randomized Trial. *JAMA.* 20 juill 2011;306(3):269-76.

122. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Mégestrol [Internet]. 2013. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0231476.htm>

123. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Trastuzumab [Internet]. 2012. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206293.htm>

124. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Pertuzumab. [Internet]. 2013. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139392/anx_139392_fr.pdf

125. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Bevacizumab [Internet]. 2010. Disponible sur:

<https://www.ansm.sante.fr/content/download/26512/350489/version/1/file/lp-100622-Avastin-Rcp.pdf>

126. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Palbociclib [Internet]. 2018. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0318093.htm>

127. HAS. Résumé des Caractéristiques du Produit- Abémaciclib [Internet]. 2018. Disponible

sur:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17326_VERZENIOS_PIC_INS_Avis2_CT17326.pdf

128. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit- Everolimus [Internet]. 2018. Disponible sur:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0320771.htm>

129. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. Circulaire relative à l'organisation des soins en cancérologie [Internet]. DHOSSDO2005101 2005. Disponible sur:

<http://www.sfap.org/system/files/circulaire-dhos-22fev2005.pdf>

130. La Ligue Contre le Cancer. Les soins de support- Pour mieux vivre les effets du cancer [Internet]. 2009. Disponible sur:

<https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/soins-de-support-2009-08.pdf>

131. UNICANCER. Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? [Internet]. Disponible sur:

http://www.unicancer.fr/sites/default/files/DP_UNICANCER_6_tendances_prise_en_charge_cancers_2020.pdf

132. Institut National du Cancer. La chirurgie ambulatoire dans le cancer évolution 2010-2015.pdf [Internet]. Disponible sur:

https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2018/05/La_chirurgie_ambulatoire_dans_le_cancer_evolution2010_2015_mel20180522.pdf

133. Haute Autorité de Santé. Mesure de la satisfaction et de l'expérience des patients « e-Satis »- Patients hospitalisés pour une chirurgie ambulatoire [Internet]. 2018. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/rapport_esatis_mco_ca_2018.pdf

134. UNICANCER. Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés [Internet]. Disponible sur:

<http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>

135. Radiologie interventionnelle - Traitement contre le cancer, cryothérapie | Centre Léon Bérard Lyon [Internet]. Disponible sur:

<https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/parcours-de-soins/traitements-cancer/radiologie-interventionnelle>

136. Mission Interministérielle pour la Lutte contre le Cancer. Plan cancer 2003-2007. Disponible sur:

https://www.e-cancer.fr/content/download/59052/537324/file/Plan_cancer_2003-2007_MILC.pdf

137. Hébert G, Minvielle E, Di Palma M, Lemare F. Quelles sont les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville ? Bull Cancer (Paris). mars 2018;105(3):245-55.

138. Lemoine S, Faure S. Rôle du pharmacien auprès des patientes atteintes d'un cancer du sein. *Actual Pharm.* sept 2016;55(558):26-32.
139. Huiart L, Bouhnik A-D, Rey D, Tarpin C, Cluze C, Bendiane MK, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer.* sept 2012;48(13):1939-46.
140. HAD et pharmacie d'officine Une coopération renforcée par un nouvel avenant [Internet]. USPO. 2019. Disponible sur: <https://uspo.fr/had-et-pharmacie-dofficine-une-cooperation-renforcee-par-un-nouvel-avenant/>
141. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, et al. Implication du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux : état des lieux dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). *Bull Cancer (Paris).* sept 2017;104(9):727-34.
142. Haute Autorité de Santé. Administration des Médicaments à Haut Risque- Mettre en oeuvre [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1104569/guide-outils-securisation-autoevaluation-administration-medicaments-partie2-mettre-en-oeuvre
143. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
144. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique.
145. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Mise en oeuvre du Dossier Communicant en Cancérologie [Internet]. 2013 sept. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/content/download/98960/1078812/file/Brochure-DMP-DCC-dec2013.pdf>
146. OMEDIT Haute- Normandie. Fiche Conseil Professionnel- Anastrozole [Internet]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/13480/fiche-conseil-professionnel-anastrozole.pdf>
147. OMEDIT Haute- Normandie. Fiche Conseil Patient [Internet]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/13479/anastrozole-arimidex.pdf>
148. Affiche CESPHEM- Dépistage du cancer du sein [Internet]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Le-depistage-du-cancer-du-sein-a-partir-de-50-ans-des-examens-recommandes-tous-les-2-ans-affiche>
149. Jodar M, Jacquin J-P, Vallée J. Perception des effets indésirables de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie par les femmes prises en charge pour un cancer du sein. *Therapies.* juin 2016;71(3):263-73.

150. Institut National du Cancer. Définition neutropénie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/N/neutropenie>
151. Institut National du Cancer. Définition leucopénie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/L/leucopenie>
152. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une neutropénie chimio-induite. Actual Pharm. févr 2016;55(553):51-4.
153. Institut National du Cancer. Définition thrombopénie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/thrombopenie>
154. Institut National du Cancer. Définition anémie [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/anemie>
155. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Ministère de la Santé et des Sports. Constantes biologiques adultes- Concours de l'Internat de Pharmacie. 2009. Disponible sur: http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf
156. Khan S, Alibay TA, Merad M, DiPalma M, Raynard B, Antoun S. Détection et évaluation de la dénutrition en oncologie : quels sont les outils, pour quel type de cancer et dans quels buts ? Bull Cancer (Paris). sept 2016;103(9):776-85.
157. Moreau C, Clere N. Prise en charge de la dénutrition des patients cancéreux à l'officine. Actual Pharm. mai 2017;56(566):41-3.
158. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Actual Pharm. juin 2012;51(516):2-5.
159. Mailliez A, Bonnetterre J. Nausées et vomissements chimio-induits: physiopathologie, prophylaxie et recommandations. Bull Cancer (Paris). févr 2010;97(2):233-43.
160. Jandard V, Guillaudin M, Bédrossian S, Breton D, Camus G, Paillet M, et al. Results and lessons of an innovating chemotherapy-induced nausea and vomiting management strategy. Bull Cancer (Paris). sept 2013;100(9):799-810.
161. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une diarrhée chimio-induite. Actual Pharm. juin 2015;54(547):53-6.
162. Buxeraud J, Faure S, Denardou D. Les médicaments de la diarrhée. Actual Pharm. mars 2019;58(584):23-6.
163. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une diarrhée chimio-induite. Actual Pharm. juin 2015;54(547):53-6.
164. Ameli. Constipation chez l'adulte : quelles sont les causes ? [Internet]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/constipation-adulte/definition-symptomes-facteurs-favorisants>

165. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une constipation chimio-induite. Actual Pharm. avr 2015;54(545):55-8.

166. Fernández-Bañares F. Nutritional care of the patient with constipation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. janv 2006;20(3):575-87.

167. Guerrini-Rousseau L, Marec-Berard P, Bolle S, Laurent S. Traitement des douleurs de mucite : actualités et perspectives. Bull Cancer (Paris) [Internet]. juin 2019. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455119301985>

168. Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>

169. Battu C. L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds. Actual Pharm. juin 2018;57(577):57-60.

170. Battu C. Alopecie et traitements anticancéreux. Actual Pharm. oct 2018;57(579):59-61.

171. Réseau Espace Santé Cancer Rhône- Alpes. Fiche pratique sur l'alopécie. 2015. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/11/BPA-FPI1503ALOPECIE.pdf>

172. Perruque - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Perruque>

173. Protéger les ongles, les cils et les sourcils - Prendre soin des cheveux et de la peau [Internet]. 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>

174. Soins de la peau et des ongles [Internet]. Disponible sur: <http://www.soscancerdusein.org/sos-cancer-du-sein-soins-peau-ongles-48.html>

175. Eruptions cutanées liées au traitement du cancer | Roche [Internet]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/eruptions-cutanees-cancer.html>

176. Potier A, Ederhy S, Ancedy Y, Chauvet M, Etienney A, Soulat-Dufour L, et al. Insuffisance cardiaque et chimiothérapie. Arch Mal Coeur Vaiss - Prat. déc 2016;2016(253):3-8.

177. Roul G, Cohen C, Lieber A. Cardiopathie aux anthracyclines. Presse Médicale. juin 2009;38(6):987-94.

178. Tanz R, Magne N, Annede P, Mery B, Jacob J, Bauduceau O, et al. Towards an integrated approach to cardiovascular toxicities related to the treatments of breast cancer. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2014;101(7-8):730-40.
179. HAS. Résumé des Caractéristiques du Produit- Cardioxane. 2018. [Internet]. Disponible sur:
<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010118.pdf>
180. Denis F. Séquelles des traitements locorégionaux, quelles leçons du passé? 2006. Disponible sur:
http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9826/SFSPM_2006_16_410.pdf?sequence=1
181. Modesto A, Faivre J-C, Granel-Brocard F, Tao Y-G, Pointreau Y. Évaluation et prise en charge de la toxicité cutanée en cours de radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5-6):456-61.
182. Fromantin I, Lesport G, Le Mée M. Comment optimiser les soins cutanés pendant la radiothérapie ? *Cancer/Radiothérapie*. oct 2015;19(6-7):543-7.
183. Benomar S, Boutayeb S, Lalya I, Errihani H, Hassam B, El Gueddari BK. Traitement et prévention des radiodermites aiguës. *Cancer/Radiothérapie*. juin 2010;14(3):213-6.
184. Jodar M, Jacquin J-P, Vallée J. Perception des effets indésirables de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie par les femmes prises en charge pour un cancer du sein. *Therapies*. juin 2016;71(3):263-73.
185. Odermatt R, Wolfer A, Zaman K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2013. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>
186. Laroche M. Complications ostéoarticulaires des traitements par anti-aromatase dans le cancer du sein – Effects of aromatase inhibitors on osteoporosis in women with breast cancer. *La lettre du sénologue* [Internet]. 2009. Disponible sur:
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15594.pdf>
187. Vignes S. La vie après un cancer du sein : quelle guérison ? Lymphoedème du membre supérieur après un cancer du sein. In Lyon; 2009. Disponible sur:
http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/34683/SFSPM_2009_74.pdf?sequence=1
188. Ben Salah H, Bahri M, Jbali B, Guerhazi M, Frikha M, Daoud J. Lymphoedème du membre supérieur après traitement du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2012;16(2):123-7.
189. Prise en charge du lymphoedème secondaire du membre supérieur après un cancer du

sein - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 8 sept 2019]. Disponible sur:
<http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-lymphoedeme-secondaire-membre-superieur-apres-cancer-sein/>

190. Institut Curie. Prévenir le lymphoedème du membre supérieur. 2016. Disponible sur:
https://curie.fr/sites/default/files/medias/documents/2017-06/IC%20007247%20-%20002%20LYMPHO%201%20-%20Prevention%20lymphoedeme%20membre%20sup_0.pdf

191. Thuasne. Fiche de mesure d'un manchon pour lymphoedème Disponible sur:
https://fr.thuasne.com/sites/thuasne_fr/files/2018-06/mesure_thlympho_bras.pdf

192. Ligue nationale française contre le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France), Union internationale contre le cancer. Douleur et cancer prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie [Internet]. Paris: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer; 2007. Disponible sur:
<http://cancerologie.chru-lille.fr/patients/patients/Douleuretcancer.pdf>

193. Institut National du Cancer. La douleur en cancérologie- Fiche repère à destination des professionnels de santé. 2007. 978-2-913495-39-5. Disponible sur:
<http://cancerologie.chru-lille.fr/patients/patients/Douleuretcancer.pdf>

194. AFSOS, Référentiel inter- régionaux en soins oncologiques de support. Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte [Internet]. Disponible sur:
https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/DOULEUR_J2R_2012_12_06_-07.pdf

195. Organisation Mondiale de la Santé. Classification des antalgiques selon l'OMS [Internet]. Disponible sur:
<http://www.rhumato.info/docs/Classification%20des%20antalgiques%20selon%20l'OMS.pdf>

196. Bougouin-Kuhn D. Les traitements médicamenteux antalgiques [Internet]. Disponible sur:
https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/les-traitements-antalgiques_1543484347193-pdf

197. AFSOS, Référentiel inter régionaux en soins oncologiques de support. Fatigue et cancer [Internet]. 2010. Disponible sur:
https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/fatigue_et_cancer.pdf

198. Dr Joseph Kerger. Les multiples facettes de la fatigue liée au cancer [Internet]. 2016; Institut Jules Bordet. Disponible sur:
https://www.chl.lu/sites/chl/files/files/presentations/08_2016%2012%2009_GSO_Dr%20J%20Kerger_Multiple%20visages%20fatigue%20liee%20cancer_pdf.pdf

199. Présentation d'une partie de la gamme MÊME COSMETICS [Internet]. Disponible sur:
<https://www.memecosmetics.fr/fr/>

200. Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. Actual Pharm.

nov 2014;53(540):16-24.

201. ONCOMIP- Réseau de Cancérologie Midi- Pyrénées. Quels vaccins pendant la chimiothérapie? [Internet]. 2017. Disponible sur:
<http://www.oncomip.org/fr/dldoc/?t=recommandations&f=doc1&d=537&h=3dda237ad6461b7d49bf1f6dbd7e098f>

202. Chabosseau S, Derbré S. Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. Actual Pharm. janv 2016;55(552):45-9.

203. Drapier-Faure E. Soya, isoflavones and breast. In: SFSPM - 26es journées de la SFSPM, Nancy, novembre 2004 - p 196-201. 2004.

Serment de Galien

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

En France, le cancer du sein est le premier cancer en termes d'incidence et de mortalité chez la femme ; plus de 50 000 nouveaux cas sont découverts chaque année. A travers ce travail nous avons pu reprendre les bases physio- pathologiques de la maladie ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques actuellement utilisées dans le traitement du cancer du sein. Nous avons ensuite pu détailler sous différents angles le rôle du pharmacien dans l'accompagnement de la patiente, à travers son rôle d'écoute active, de conseil, de prévention et de gestion des effets indésirables et des interactions possibles avec les traitements médicamenteux ou la phytothérapie. Nous avons ainsi pu démontrer l'importance de son rôle en tant que relais entre la ville et l'hôpital et entre la patiente et le monde médical, qui est amené à se développer avec l'essor toujours plus important des traitements par voie orale disponibles en ville, des coopérations grandissantes entre professionnels de santé, et de la plus grande implication de la patiente dans sa maladie.

Mot-clés :

- Cancer du sein
- Prise en charge
- Conseil associé
- Pharmacien d'officine
- Effets indésirables