



HAL
open science

Prise en charge du cancer du sein : thérapeutiques actuelles et rôle du pharmacien d'officine

Lucie Goret

► **To cite this version:**

Lucie Goret. Prise en charge du cancer du sein : thérapeutiques actuelles et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03152291

HAL Id: dumas-03152291

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03152291v1>

Submitted on 25 Feb 2021

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 février 2020

Par GORET LUCIE

Prise en charge du cancer du sein :
thérapeutiques actuelles
et rôle du pharmacien d'officine

JURY

Président : Mme DEMAILLY Catherine, Professeur à l'U.F.R. De Pharmacie d'Amiens, Pharmacien

Membres :

**M. MENTAVERRI Romuald, Directeur de Thèse, Professeur à l'U.F.R. De Pharmacie d'Amiens,
Pharmacien**

Mme HAGNERÉ Estelle, Pharmacien assistant

Mme OGEZ Marie-Anne, Pharmacien assistant

Thèse n° 5

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse, M. Mentaverri, merci de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce travail ainsi que l'intérêt que vous y avez porté.

À mon président de jury, Mme Demailly, merci d'avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse.

À toute l'équipe de la pharmacie Petit-Cozette, à mes collègues Cellia, Michèle, Sarah et Fabiola pour m'avoir transmis vos connaissances et pour tous les bons moments passés à la pharmacie. J'adresse mes remerciements les plus sincères à Cécile et Fabienne, pour votre gentillesse et votre confiance, pour tout le temps que vous avez accordé à ma formation depuis maintenant plus de trois ans. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles, et bien qu'il y ait des dates que je préférerais oublier, ce mardi 3 octobre 2017 restera gravé dans ma mémoire encore longtemps !

À l'équipe de la pharmacie du 14 Juillet, Sarah, Magali, Mlle Poiret et M. Dheilily. C'est avec vous que j'ai fait mes premiers pas dans la pharmacie.

À tous mes amis de fac, Caro, Marie-Anne, Juju, Estelle, Audrey, Axel, avec qui j'ai passé des années inoubliables aussi bien en soirée que sur les bancs des amphis.

À mes amis de lycée, Amandine, Marianne, Guillaume et Marine. Plus de dix années d'amitié se sont écoulées malgré les chemins différents que nous avons empruntés. Bien qu'il soit de plus en plus difficile de se réunir tous ensemble, la qualité des moments passés avec vous primera toujours sur la quantité.

À mes amies d'enfance, Anaïs et Laura. Je préfère arrêter de compter les années, merci pour votre soutien et désolée pour toutes les sorties refusées parce que « je bosse ma thèse ». Je tâcherai de me rattraper !

À ma famille, Thomas, papi, mamie, mémé, mes cousins Marine et Morgan, mon oncle Benoît, mes oncles et tantes Gérard et Jocelyne, Véronique et Pascal. Sans oublier mes félins préférés, Réglisse et Taboulé, débarquées dans le jardin en cette fraîche soirée de septembre 2013 et aussitôt adoptées.

À mes parents qui ne m'ont jamais lâchée et sans qui je ne serais jamais arrivée aussi loin. Merci à toi maman d'avoir toujours été présente et continuer à l'être. Merci à toi papa de m'avoir embarquée dans cette galère bien que tu ne sois plus là aujourd'hui pour voir que je suis enfin plus diplômée que toi. Je me rends compte de la chance que j'ai eu de t'avoir à mes côtés, je n'ai jamais manqué de rien. Aujourd'hui les choses sont devenues différentes, mais j'espère t'avoir rendu fier et pouvoir devenir au moins un aussi bon pharmacien que tu l'as été pour qu'enfin « l'élève dépasse le maître ».

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : Définition, épidémiologie, facteurs de risque

- 1 – Le cancer du sein dans le monde
- 2 – Le cancer du sein en France
- 3 – Les facteurs de risque

DEUXIÈME PARTIE : Les différents types histologiques de cancer du sein

- 1 – Les adénocarcinomes in situ
- 2 – Les adénocarcinomes infiltrants
- 3 – Les autres types de cancer du sein
- 4 – Classification des cancers du sein
 - 4.1 – Les grades histologiques
 - 4.2 – Les stades d'évolution du cancer du sein
- 5 – Les cancers du sein métastatiques
 - 5.1 – Généralités
 - 5.2 – Cas des métastases osseuses

TROISIÈME PARTIE : Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France

- 1 – Informations sur le dépistage
- 2 – Bénéfices et limites du dépistage

QUATRIÈME PARTIE : Prise en charge du cancer du sein, thérapeutiques actuelles et futures, rôle du pharmacien

- 1 – La chirurgie
 - 1.1 – Le recours à la chirurgie

- 1.2 – L'exérèse du ganglion sentinelle
- 1.3 – Le curage axillaire
- 1.4 – La reconstruction mammaire
- 2 – La radiothérapie
- 3 – La chimiothérapie
 - 3.1 – Chimiothérapie adjuvante
 - 3.2 – Chimiothérapie néoadjuvante
 - 3.3 – Chimiothérapie en cas de cancer du sein métastatique
 - 3.4 – Les effets secondaires généraux des chimiothérapies
- 4 – L'hormonothérapie
 - 4.1 – Hormonothérapie et traitements substitutifs de la ménopause
 - 4.2 – Les anti-oestrogènes
 - 4.2.1 – Les SERM : modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes
 - 4.2.2 – Les SERD : antagonistes compétitifs des récepteurs aux œstrogènes
 - 4.3 – Les inhibiteurs de l'aromatase
 - 4.4 – Les analogues de la LH-RH
 - 4.5 – Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone (SPRM)
- 5 – Les thérapies ciblées
 - 5.1 – Les anticorps monoclonaux
 - 5.1.1 – Trastuzumab (Herceptin)
 - 5.1.2 – Bevacizumab (Avastin)
 - 5.1.3 – Pertuzumab (Perjeta)
 - 5.1.4 – Trastuzumab Emtasine (Kadcyla)
 - 5.2 – Les inhibiteurs de protéines kinases
 - 5.2.1 – Lapatinib (Tyverb)
 - 5.2.2 – Palbociclib (Ibrance)
 - 5.2.3 – Evérolimus (Afinitor)
- 6 – Thérapies en développement
- 7 – Rôle du pharmacien
 - 7.1 – Place du pharmacien, sensibilisation au dépistage et outils disponibles à l'officine
 - 7.2 – Loi HPST, missions du pharmacien et éducation thérapeutique

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

Avec plus de 58 000 cas diagnostiqués chaque année, le cancer du sein occupe la première place des cancers féminins en France. Bien qu'il s'agisse d'une pathologie connue depuis de nombreuses années avec des facteurs de risque identifiés, il est encore responsable de 12 000 décès par an. On estime qu'une femme sur neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie.

A l'heure actuelle, les méthodes de dépistage offrent la possibilité d'une prise en charge rapide et adaptée ainsi que de meilleures chances de guérison face à un cancer du sein détecté tôt chez une patiente. L'arsenal thérapeutique est large et constitué de traitements loco-régionaux comme la chirurgie et la radiothérapie, de traitements généraux comme la chimiothérapie et l'hormonothérapie, et de thérapies ciblées, domaine en pleine expansion depuis une vingtaine d'années.

La prise en charge du cancer du sein est adaptée à chaque patiente selon les caractéristiques présentées par la tumeur et s'effectue avant tout en milieu hospitalier. Cependant le pharmacien de par sa proximité se positionne comme un interlocuteur de choix pour les patientes qui seront régulièrement amenées à venir chercher une partie de leurs traitements à l'officine. Au-delà de sa position de spécialiste des médicaments, ses rôles d'écoute et de conseil seront mis à la disposition des patientes de la découverte de la maladie jusqu'à sa rémission.

Ce travail abordera l'épidémiologie du cancer du sein, les facteurs de risque, le programme national de dépistage de la maladie, les différentes formes sous lesquelles elle se présente, les traitements actuellement à disposition et enfin le rôle que peut tenir le pharmacien auprès des patientes.

PREMIERE PARTIE :

DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE

Un cancer est une pathologie génétique provoquée par la prolifération anarchique de cellules ayant subi des altérations moléculaires au sein d'un tissu de l'organisme. Ces cellules forment une masse appelée tumeur maligne. Ces cellules cancéreuses proviennent toutes d'un même clone, elles se divisent de manière incontrôlée, résistent aux processus d'apoptose et possèdent la capacité d'envahir les tissus voisins en se déplaçant via les vaisseaux sanguins et lymphatiques, elles forment alors à distance des tumeurs secondaires appelées métastases. [1]

Un cancer du sein est une tumeur maligne qui s'est développée au niveau de la glande mammaire.

L'étymologie du mot cancer provient du mot latin homonyme qui signifie « crabe, chancre », apparenté au grec *καρκινος*, *karkinos* signifiant « écrevisse ». Le médecin grec Hippocrate (460-377 av. J-C) aurait été le premier à faire la comparaison, observant sur ses patients des grosseurs entourées de ramifications vascularisées rappelant l'aspect du corps et des pattes de l'animal, auxquelles il donnera le nom de carcinomes. Cette analogie sera plus tard reprise dans les travaux de Galien (131-201 ap. J-C) alors médecin à Rome. [2]

Les traces du cancer remontent pourtant bien au-delà de l'époque de la Grèce antique, des stigmates de la maladie ont été retrouvés suite à la dissection d'une momie datant de l'époque ptolémaïque de l'Égypte antique par Granville en 1825, sur laquelle il retrouva une masse tumorale englobant l'ovaire et une augmentation du volume de l'utérus. Plus récemment en 2015, une équipe de chercheurs espagnols a découvert une momie âgée d'environ 4200 ans porteuse des traces d'un cancer du sein métastatique.

Le papyrus d'Ebers (XVI^e siècle av. J-C) découvert à Louxor en 1862 par Edwin Smith, vendu à Georg Moritz Ebers dont il tire son nom et qui le traduira, est l'un des plus vieux traités médicaux à nous être parvenu et contient les plus anciennes références documentées aux cancers. Il se présente sous la forme de formules descriptives des maladies rédigées en paragraphes, dont fait partie le « Traité des tumeurs ». [Figure 1][3]



Figure 1 : Extrait du Papyrus d'Ebers, Traité des tumeurs [3]

1 – Le cancer du sein dans le monde

Avec 2.1 millions de femmes touchées chaque année, le cancer du sein compte parmi les plus fréquents au sein de la population féminine mondiale. [Figure 2] Il est également le plus mortel puisqu'en 2018, l'Organisation Mondiale de la Santé lui attribue 627 000 décès, soit environ 15% des morts dues aux cancers chez la femme dans le monde. [Figure3][4]

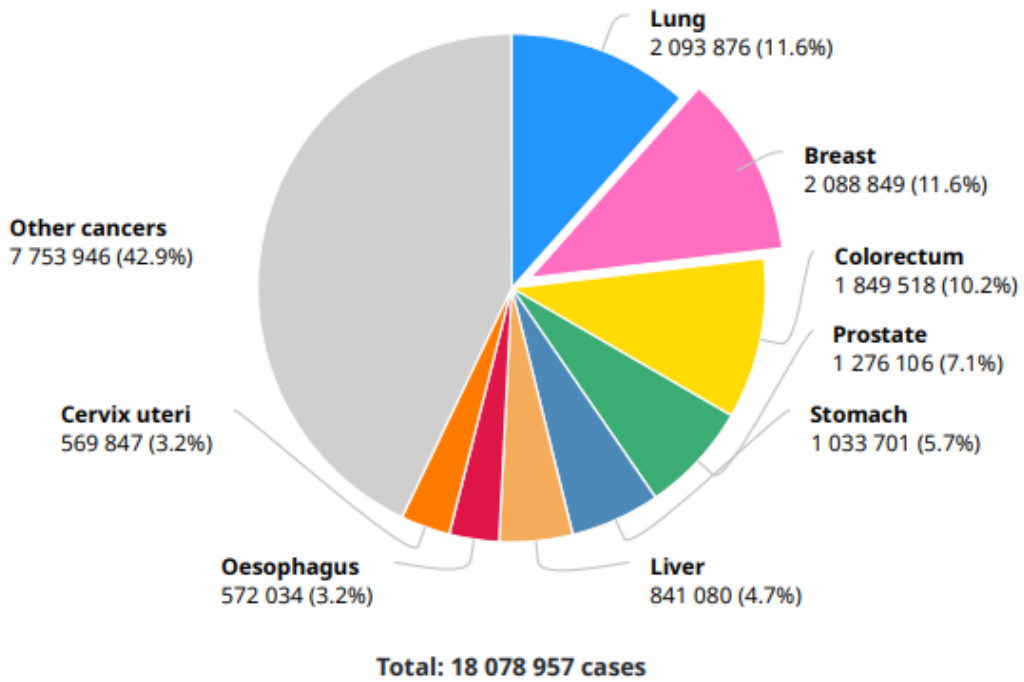


Figure 2 : Nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde en 2018, tous sexes et âges confondus [6]

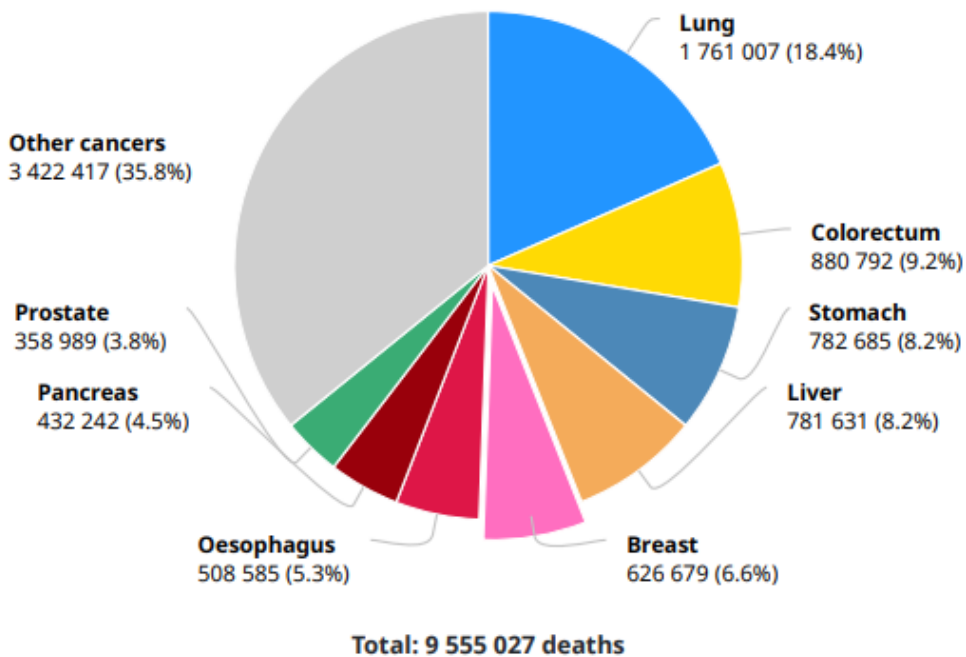


Figure 3: Nombre de morts dans le monde dues aux cancers en 2018, tous sexes et âges confondus [6]

Si l'incidence reste plus élevée dans les pays développés (supérieur à 80 pour 100 000 en Australie, Nouvelle Zélande, Amérique du Nord et Europe du Nord et de l'Ouest), elle ne cesse d'augmenter dans les autres régions du monde. [Figure 4] La mortalité y est cependant bien plus importante, les moyens de diagnostics et de traitement n'étant pas aussi accessibles du fait de systèmes de santé moins performants que ceux des pays du monde développé. [Figure 5] [Figure 6]

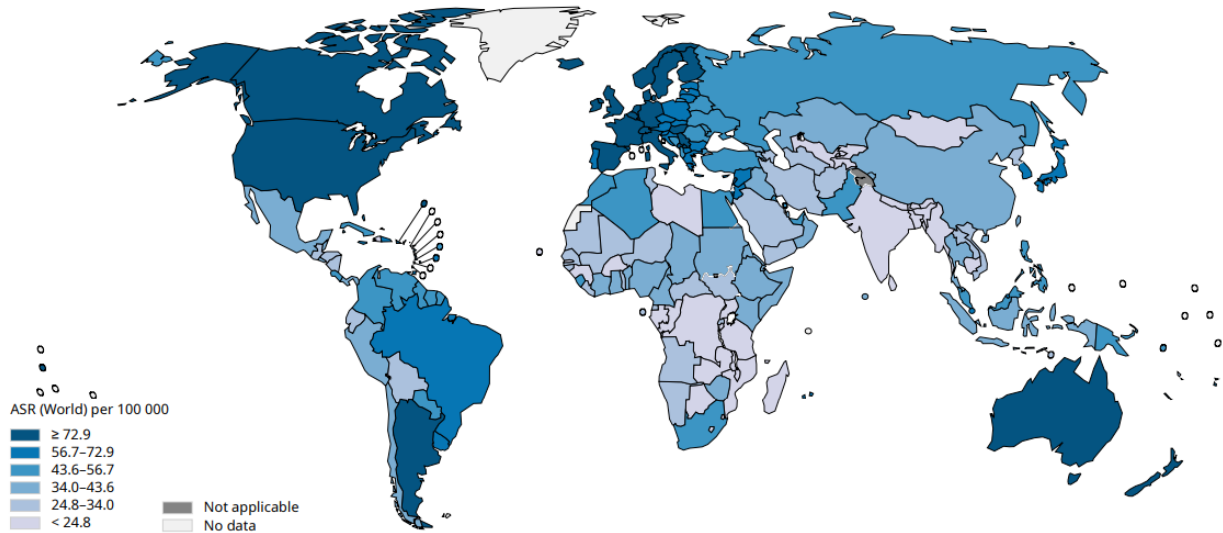


Figure 4: Taux d'incidence du cancer du sein dans le monde en 2018, tous sexes et âges confondus [6]

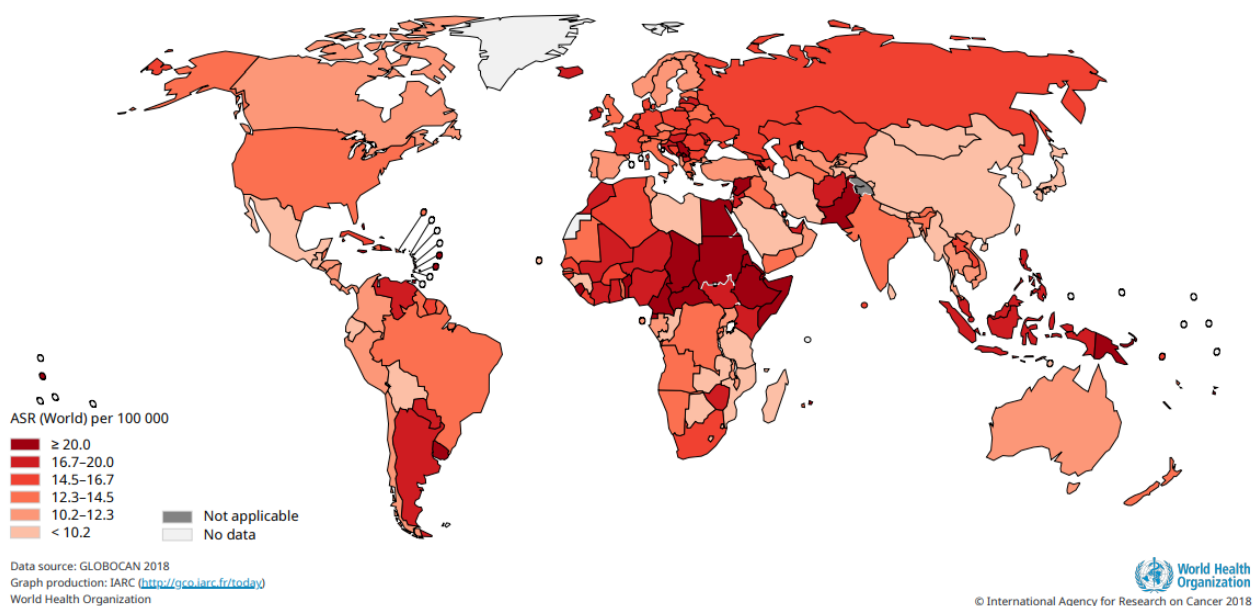


Figure 5: Taux de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2018, tous sexes et âges confondus [6]

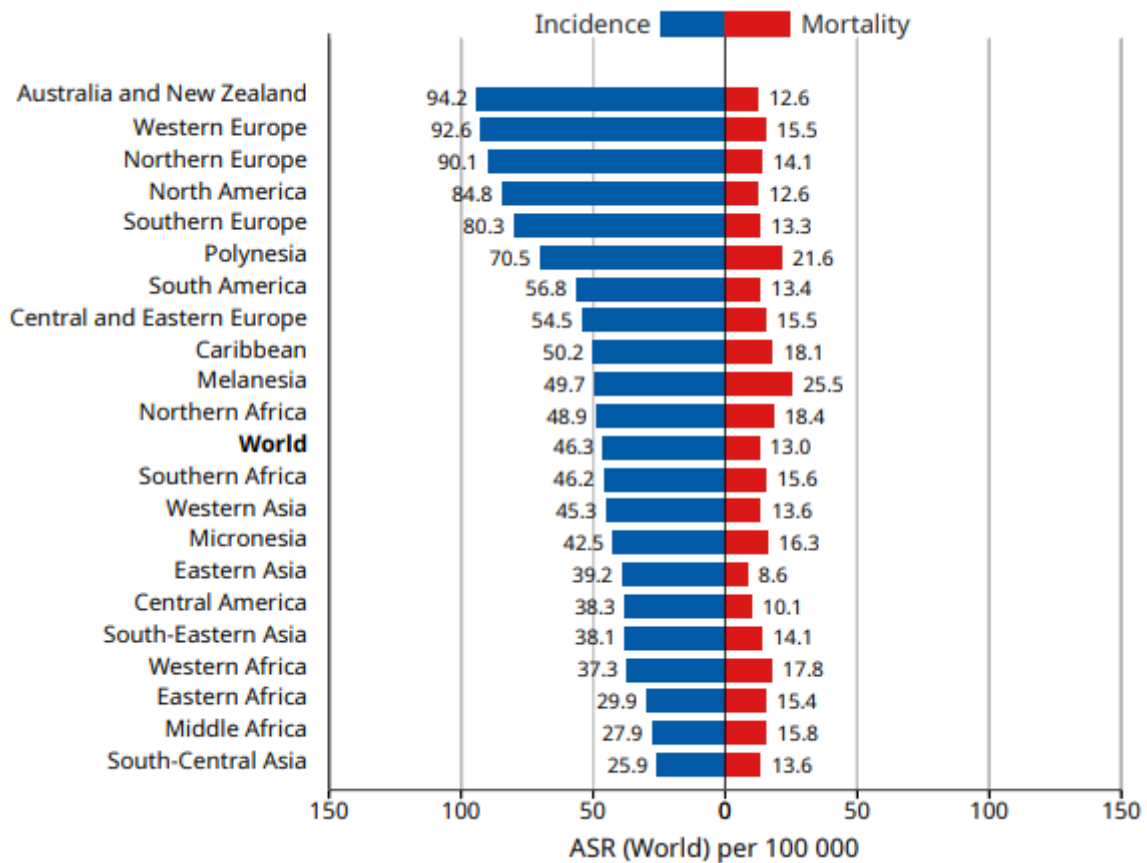


Figure 6 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2018 [6]

2 – Le cancer du sein en France

En France, en 2018, l'Institut National du Cancer décrit le cancer du sein comme le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme, devant le cancer du côlon-rectum (second en terme d'incidence) et celui du poumon (second en terme de mortalité). [Figure 7] Il sévit également chez l'homme à hauteur de 1% des cas, ce qui est synonyme de gravité car souvent de très mauvais pronostic. [5]

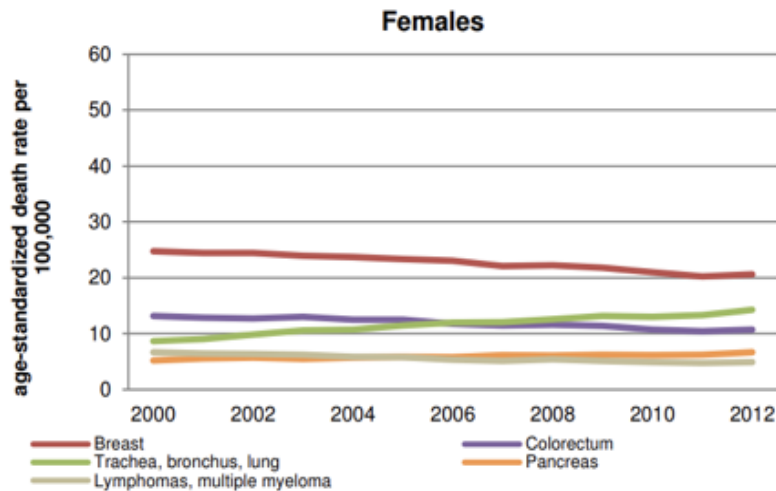


Figure 7 : Nombre de morts causées par le cancer chez les femmes en France de 2000 à 2012

[7]

En 2017, on dénombre 400 000 nouveaux cas de cancers tous sexes confondus, 186 000 cancers déclarés chez la femme, avec une large majorité de cancers du sein. L'INCa recense 58 968 nouveaux cas de cancers du sein en France métropolitaine, contre 11 883 décès cette même année. Pour l'année 2018, l'INCa estime à 58 459 le nombre de nouveaux cas de cancers du sein déclarés chez la femme, et à 12 146 le nombre de décès. [5]

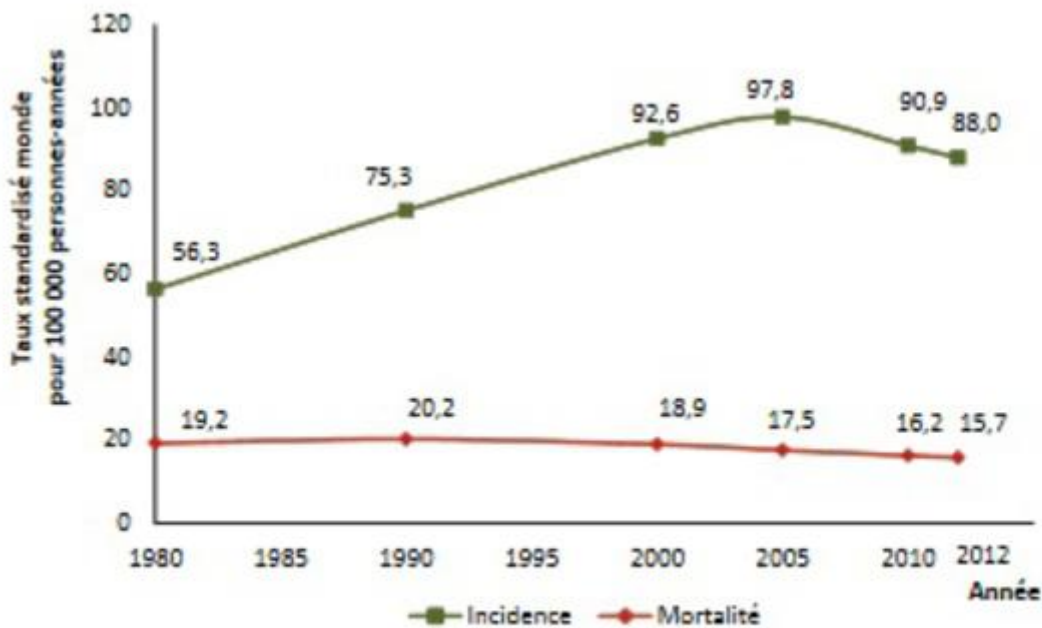
Si l'incidence du cancer du sein a fortement augmenté au cours des décennies passées (+1.4% par an en moyenne entre 1980 et 2000), celle-ci a commencé à diminuer d'année en année à partir de 2005 (-1,5% par an en moyenne entre 2005 et 2012). [8]

La diminution de l'incidence s'applique essentiellement aux tumeurs diagnostiquées à un stade précoce et concerne la tranche d'âge 50-74 ans. Le stade précoce correspond à une tumeur de petite taille, localisée et dont les cellules cancéreuses ne sont pas disséminées à travers l'organisme ; à la différence d'un cancer de stade avancé dont la tumeur est plus volumineuse avec envahissement des ganglions voisins et développement de métastases. Cette rupture à partir de 2005 pourrait s'expliquer par la diminution de l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, qui furent beaucoup prescrits au cours des années 1990.

On observe également un taux de mortalité constant sur la période 1980-1995 bien que l'incidence n'ait cessé d'augmenter durant ce temps, puis une réduction continue de cette mortalité à partir de 1995 jusqu'en 2012. [Figure 8][8] Cette évolution pourrait être liée aux progrès réalisés

dans les traitements avec l'arrivée de nouvelles thérapies, des pratiques de dépistage plus adaptées, une amélioration des techniques d'imagerie, des diagnostics plus précoces, ainsi qu'une meilleure sensibilisation des femmes et des professionnels de santé à la pathologie.

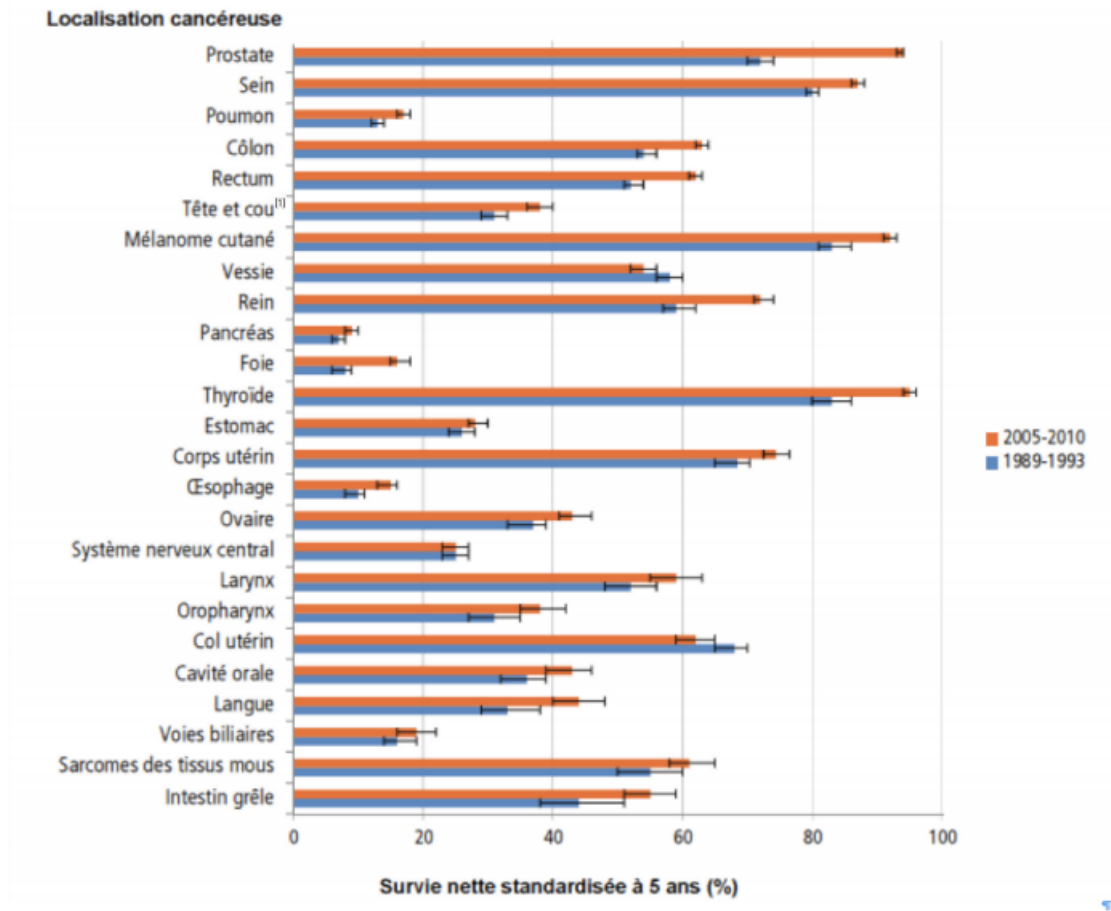
Néanmoins le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme du fait qu'un grand nombre d'entre elles soient diagnostiquées chaque année.



Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Binder-Foucard F, 2013].
 Traitement : INCa 2016

Figure 8: Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France métropolitaine de 1980 à 2012 [8]

Les progrès thérapeutiques et les diagnostics plus précoces ont amené la survie nette à 5 ans standardisée du cancer du sein à passer de 80% pour les cas diagnostiqués dans les années 1989-1993 à 87% pour ceux diagnostiqués entre 2005 et 2010 (la survie nette standardisée étant la survie hypothétique qui pourrait être observée si l'unique cause de décès possible était la maladie en question, ici le cancer du sein). [Figure 9][8] Le cancer du sein est donc un cancer de bon pronostic, plus encore s'il est diagnostiqué à un stade précoce.



Sources : Partenariat Francim-HCL-InVS-INCa [Cowppli-Bony, 2016].

Figure 9: Tendence de la survie nette standardisée à 5 ans par localisation cancéreuse : comparaison des périodes de diagnostic 1989-1993 et 2005-2010 [9]

La prévalence du cancer du sein en France en 2008 est estimée à 645 418 femmes de 15 ans et plus (nombre de cas de cancer du sein nouveaux et anciens recensés chez les femmes). Cela représente près de 46% des cas de cancers dans la population féminine française, devant les cancers du côlon-rectum (11.3%) et du poumon (1.3%). [Tableau 1][10]

	Localisations cancéreuses	à 1 an	Part (en %)	à 3 ans	Part (en %)	à 5 ans	Part (en %)	à 10 ans	Part (en %)	Prévalence totale	Part (en %)
Hommes	Prostate	56 175	36,1	167 628	42,6	265 359	45,5	402 476	45,4	508 699	32,4
	Côlon-rectum	17 577	11,3	44 114	11,2	64 297	11,0	100 240	11,3	163 548	10,4
	Poumon	16 441	10,6	28 904	7,3	35 690	6,1	46 029	5,2	60 647	3,9
	Tous cancers	155 673	100,0	393 332	100,0	583 576	100,0	885 714	100,0	1 570 880	100,0
Femmes	Sein	48 034	38,5	138 053	42,6	219 756	44,8	383 310	47,1	645 418	45,7
	Côlon-rectum	15 327	12,3	38 628	11,9	56 567	11,5	90 050	11,1	155 135	11,0
	Poumon	5 789	4,6	10 589	3,3	13 147	2,7	16 732	2,1	18 823	1,33
	Tous cancers	124 858	100,0	323 993	100,0	490 324	100,0	813 417	100,0	1 412 283	100,0

Source : Partenariat Francim-HCL-InVS-INCa [Colonna M, 2014]. Traitement : INCa 2014.

Tableau 1 : Prévalence partielle (à 1, 3 et 5 ans) et totale pour 3 localisations cancéreuses les plus fréquentes en termes d'incidence en France métropolitaine en 2008 chez les 15 ans et plus
[11]

Il existe un risque de développer un second cancer chez les personnes atteintes d'un premier cancer. Le risque relatif (RR) de second cancer est le rapport entre le nombre de cas constatés et le nombre de cas attendus. Ce risque est augmenté de 36% par rapport à la population générale (RR = 1.36). Quel que soit le sexe, le risque fluctue en fonction de la localisation du premier cancer, et il est d'autant plus élevé si le premier cancer est lié à la consommation d'alcool et de tabac. [10]

Chez la femme atteinte d'un cancer du sein, le risque de développer un second cancer est modéré (RR = 1.31). [Figure 10] Les principaux facteurs mis en cause proviennent de la thérapeutique : exposition aux radiations (risque de cancer du poumon en particulier) et traitement par tamoxifène (cancer de l'endomètre). D'autres facteurs comme la génétique (mutations des gènes BRCA1 et 2 notamment) et les antécédents familiaux influent sur le risque de développer un cancer du sein controlatéral (développement d'une tumeur sur l'autre sein que celui déjà traité).

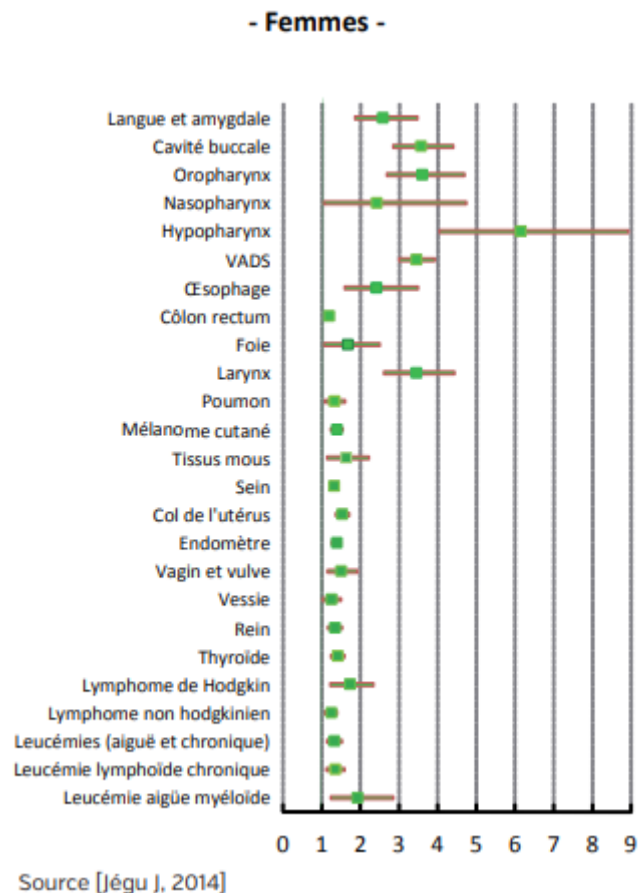


Figure 10 : Risque relatif (RR) du second cancer en fonction du site du premier cancer chez la femme [10]

3 – Les facteurs de risque

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle. Plusieurs facteurs ont été décrits pour exercer une influence sur le risque de son apparition, certains d'entre eux exerçant un rôle notable dans l'évolution de son incidence.

Parmi les facteurs de risques connus non modifiables [9][12] :

- Le sexe : plus de 99% des cancers du sein concernent les femmes.
- L'âge : le risque augmente avec l'âge, 80% des cancers du sein se développent après 50 ans (raison pour laquelle le dépistage organisé du cancer du sein concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans).

- Facteurs hormonaux : une apparition précoce de la puberté (avant 12 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans) entraînent une exposition prolongée aux hormones (œstrogène et progestérone).

- Les antécédents personnels de maladie (cancer du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, hyperplasie du tissu mammaire, exposition médicale aux radiations ionisantes avant 30 ans dans le traitement d'un autre cancer, radiographie des poumons à la recherche d'une primo-infection de la tuberculose dans l'enfance...).

- Les antécédents familiaux de cancers (sein, ovaire...) : le risque est deux fois plus élevé s'il s'agit de parentes au premier degré (mère, sœur, fille) ayant été diagnostiquées avant 50 ans. Le risque est également augmenté s'il s'agit de parents au second degré ainsi que des parents au premier degré de sexe masculin (père, frère, fils).

- Les prédispositions génétiques au cancer du sein : plusieurs personnes d'une même famille atteintes d'un même cancer peuvent posséder une anomalie génétique qui se transmet de génération en génération (sans pour autant qu'un cancer se déclare automatiquement chez un porteur, le fait de posséder le gène muté augmente le risque d'en développer un). Seuls 5 à 10% des cancers sont héréditaires.

Les gènes les plus fréquemment concernés sont BRCA1 et BRCA2 (BREast CANcer 1 et 2, respectivement localisées sur les chromosomes 17 et 13). Il s'agit de gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes, ils inhibent la prolifération cellulaire au sein de la glande mammaire. Leur rôle consiste à réparer l'ADN lésé. Lorsque ces gènes subissent une mutation ou une délétion sur les chromosomes porteurs (l'altération doit se produire sur les deux copies), ils perdent leur fonction et ne peuvent alors plus réguler la prolifération des cellules cancéreuses.

Parmi les autres mutations pouvant entraîner un cancer du sein et représentant moins de 1% des cas, on retrouve :

- TP53 ou p53 (Tumor protein 53, chromosome 17) : cette protéine est impliquée dans près de la moitié des cancers humains, sa mutation entraîne le syndrome de Li-Fraumeni qui prédispose aux cancers sur un mode de transmission autosomique dominant. P53 est un facteur de transcription et n'est que peu présente dans les cellules normales, car pas nécessaire à leur activité. Lorsqu'elle est activée suite à un stress (lésion de l'ADN, activation d'un oncogène), sa quantité au sein de la cellule augmente et elle peut conduire soit à un arrêt de la division cellulaire suivi de la réparation de l'ADN puis de la reprise du cycle, soit à l'apoptose si les dommages causés à la cellule sont trop importants et ne peuvent être réparés. p53 fait partie des gènes mutés les plus fréquemment retrouvés dans les cancers du sein invasifs. On retrouve une mutation de p53 dans

près de 80% des tumeurs triple négatives (absence sur les cellules cancéreuses des récepteurs hormonaux aux œstrogènes, à la progestérone et de la protéine HER2/ErbB2 ; la plupart sont des carcinomes canaux infiltrants, cancers de haut grade très agressifs, insensibles à l'hormonothérapie et aux thérapies ciblées anti-HER2). [13][14]

- PTEN (Phosphatase and tensin homolog, chromosome 10) : gène suppresseur de tumeur, la mutation de ce gène cause le syndrome de Cowden. La protéine phosphatase issue de PTEN déphosphoryle entre autres les PI(3,4,5)P3 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate) jouant un rôle dans le métabolisme et la prolifération cellulaire. Une mutation ou une délétion de PTEN entraîne une baisse de l'expression de sa protéine, augmente le taux de PI(3,4,5)P3 et accroît le risque de cancer. [15][16]

- STK11 (Serine/threonine kinase 11, chromosome 19) : gène suppresseur de tumeur, sa mutation entraîne le syndrome de Peutz-Jeghers. L'enzyme issue du gène limite la division cellulaire en exerçant une fonction sur la polarité cellulaire, ce qui aide les cellules à s'orienter au sein des tissus ; elle possède également une fonction d'apoptose. La mutation de STK11 tronque cette enzyme et l'inactive, dérégulant de ce fait la prolifération cellulaire et augmentant la prédisposition aux cancers. [17][18]

- PALB2 (Partner and localizer of BRCA2, chromosome 16) : cette protéine se fixe sur l'ADN endommagé et permet à BRCA2 de le réparer. Une mutation sur un seul des deux allèles peut multiplier le risque de cancer du sein jusqu'à huit fois chez la femme comme chez l'homme, même si BRCA1 et BRCA2 ne sont pas touchés. [19][20]

- CHEK2 (Checkpoint kinase 2) : gène suppresseur de tumeur, fonctionnellement lié à p53 et BRCA1 dans le cadre des réparations de l'ADN, de l'arrêt du cycle cellulaire ou du déclenchement de l'apoptose. Sa mutation peut entraîner une légère augmentation du risque de cancer du sein. [21]

- ATM (Ataxia-telangiectasia mutated) : l'ATM est un gène qui code pour une protéine kinase impliquée dans la réparation des lésions de l'ADN. Sa mutation entraîne l'ataxie-télangiectasie ou syndrome de Louis-Bar, pathologie qui affecte le système nerveux (perte d'équilibre, problème de coordination), le système immunitaire (infections fréquentes, notamment respiratoires), entraîne l'éclatement de petits vaisseaux sanguins (rougeur des yeux) et augmente le risque de développer un cancer, dont le cancer du sein. Le mode de transmission de la maladie est autosomique récessif mais la mutation d'un seul allèle permet d'accroître le risque de cancer. [22]
[23]

Parmi les principaux facteurs de risque connus modifiables [9][12] :

- La consommation de tabac : les femmes exposées au tabagisme actif et passif ont un risque supérieur de développer un cancer par rapport à celles qui n'y sont jamais exposées.
- La consommation d'alcool : elle entraînerait une augmentation du taux d'œstrogènes dans le corps qui jouent un rôle important dans le développement des cellules du cancer du sein.
- Le surpoids (IMC compris entre 25 et 29.9), l'obésité (IMC supérieur à 30) et le manque d'activité physique : augmentent le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée.
- Les contraceptifs oraux œstro-progestatifs : élèvent le risque notamment chez les femmes qui les prennent sur une longue durée (plus de 10 ans). Néanmoins le risque diminue à l'arrêt de la contraception.
- Facteurs liés à la reproduction : avoir eu un premier enfant après 30 ans, ne pas avoir allaité et ne pas avoir mené une grossesse à terme augmentent le risque de développer un cancer du sein. A l'inverse le nombre d'avortements spontanés ne modifie pas ce risque.
- Certains traitements hormonaux substitutifs (THS) contenant des œstrogènes (associés ou non à de la progestérone) utilisés pour réduire les désagréments de la ménopause (bouffées de chaleur, fatigue).

Le Centre International de Recherche sur le Cancer estime que 37% des cancers du sein sont corrélés avec des facteurs de risque évitables. [24]

Il existe d'autres facteurs dont l'implication est suspectée mais non-démontrée, tels que le volume de la poitrine (plus la taille des seins est importante, plus le risque serait élevé), les perturbateurs endocriniens (retrouvés dans la nourriture, les cosmétiques ou encore les produits plastiques contenant bisphénol A, alkylphénols, phtalates, arsenic, mercure et autres métaux), le travail nocturne ou perturbant le rythme circadien, les rayonnements électromagnétiques de très basses fréquences (radio, téléphones portable...), ainsi que l'exposition professionnelle aux solvants organiques (dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), polychlorobiphényles (PCB), dioxines). [25]
[26]

DEUXIÈME PARTIE :

LES DIFFÉRENTS TYPES HISTOLOGIQUES DE CANCER DU SEIN

Il existe différents types de cancers du sein. Les plus fréquents sont les adénocarcinomes, ils se situent au niveau des cellules épithéliales (« carcinome ») de la glande mammaire (« adéno »). Ils se développent essentiellement à partir des cellules des canaux galactophores (on parlera de cancer canalaire), moins fréquemment à partir des cellules des lobules (cancer lobulaire). [27]

Selon la situation de la tumeur, on distingue les carcinomes *in situ* et les carcinomes infiltrants.

1 – Les adénocarcinomes *in situ*

Le terme « *in situ* » signifie que la tumeur est restée localisée au niveau des canaux ou des lobules sans avoir traversé la membrane qui les entourent et ne s'est pas propagée à d'autres tissus. A ce stade il n'est pas possible que des métastases se développent puisque le tissu conjonctif sous-jacent n'est pas envahi. Il s'agit de cancers du sein précoces qui peuvent évoluer en cancers infiltrants. [27]

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) est le plus fréquent des cancers *in situ* et compte pour 80 à 90% des cas. Les cellules tumorales se trouvent dans les canaux galactophores, le CCIS est décelé à la mammographie dans la plupart des cas. [Figure 11]

Il existe 2 types de CCIS d'architectures histologiques différentes :

- le CCIS comédocarcinome : cancer de haut grade, les cellules cancéreuses s'étendent le long des canaux, la partie centrale de ces dernières est nécrosée. Apparaît ensuite une calcification permettant le dépistage à la mammographie. Ce type de cancer évolue vers une forme invasive en 5 à 10 ans, le développement est rapide et les cellules ont tendance à se propager aux tissus voisins. Le risque de récurrence est également plus important que celui des autres types.

- le CCIS non-comédocarcinome : de bas grade ou intermédiaire et d'évolution plus lente, il en existe 3 sous-types :

- CCIS solide ou massif : les cellules tumorales obstruent totalement le canal galactophore atteint.
- CCIS cribriforme : les canaux sont partiellement obstrués.
- CCIS papillaire/micropapillaire : les cellules sont en forme de fougère ou de plume (avec des cellules plus petites dans le cas des CCIS micropapillaires).

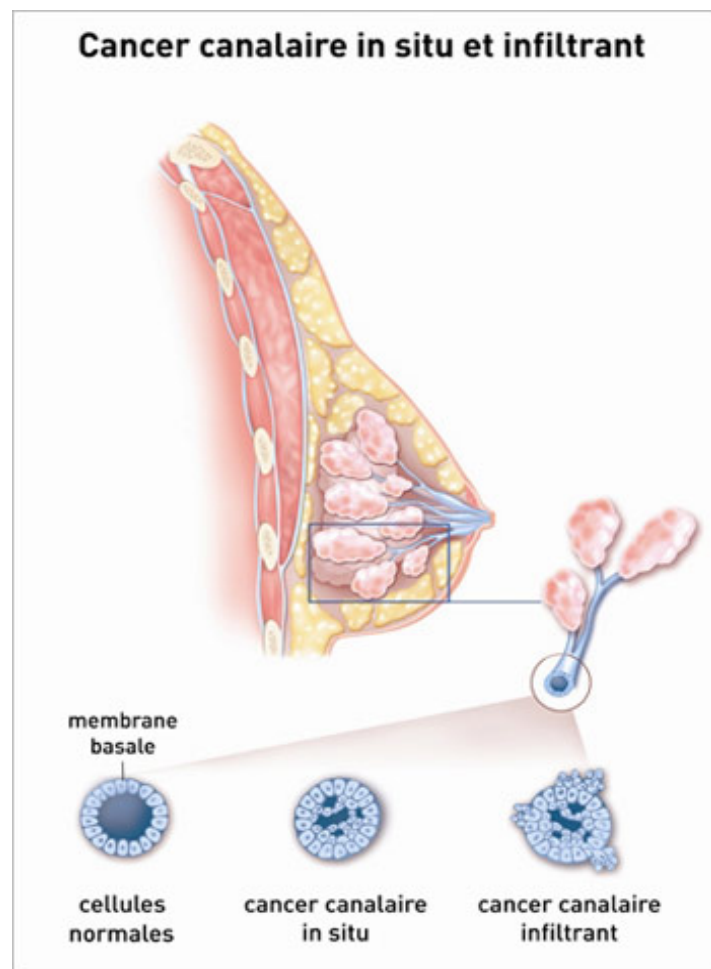


Figure 11 : Cancer canalaire in situ et infiltrant [27]

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) est plus rare (10 à 15% des cas), généralement bilatéral, mais n'est pas considéré comme un cancer. Il s'agit d'un marqueur de risque de développer un cancer invasif, il peut aussi bien rester dans un état stable pendant plusieurs années ou se résorber. Il n'est pas facilement détectable lors d'une mammographie, une biopsie est nécessaire pour le déceler. Il n'est pas possible de savoir à l'avance quel CLIS évoluera en cancer infiltrant, d'autres facteurs de risque sont à rechercher chez les patientes. [Figure 12][27]

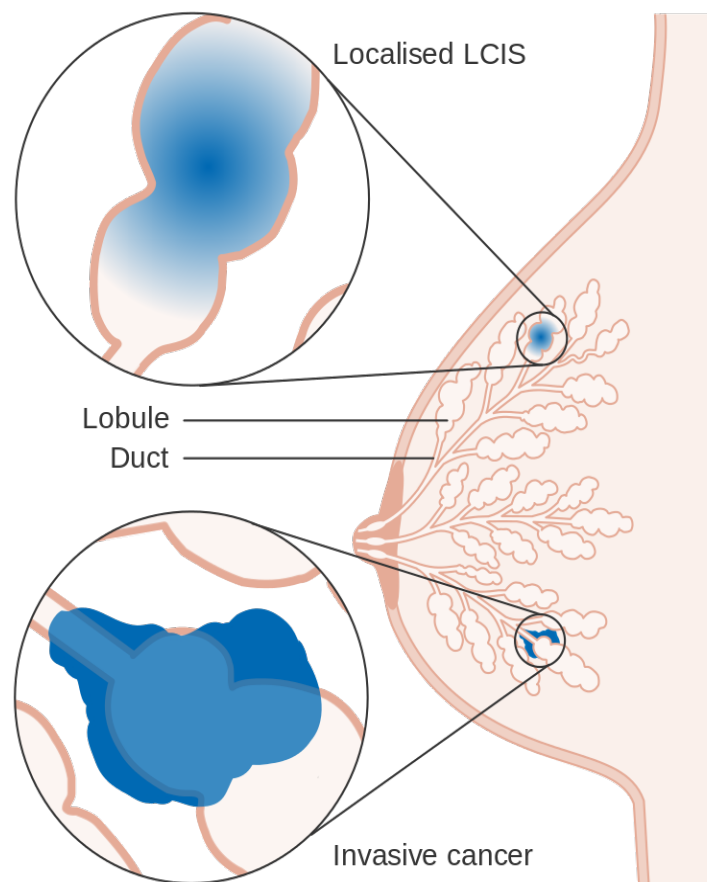


Figure 12 : Cancer lobulaire in situ et infiltrant [28]

Les indications thérapeutiques préconisées dans les cas de cancers in situ sont essentiellement la chirurgie [29][30] :

- La chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie ou mastectomie partielle) est le choix préférentiel si l'extension de la lésion le permet, sa taille doit être inférieure à 3 cm. Seule la tumeur et une partie des tissus qui l'entourent sont retirés, permettant de conserver la majeure partie du sein, cette marge de sécurité limite le risque de récurrence. Le mamelon et l'aréole sont conservés sauf exception. L'opération est toujours suivie de séances de radiothérapie afin d'éradiquer les dernières cellules cancéreuses qui auraient pu subsister et d'éviter la récurrence. Une exérèse du ganglion sentinelle peut être faite durant l'intervention mais le curage axillaire n'est pas nécessaire dans le cas d'un cancer in situ.

- La chirurgie non conservatrice (mastectomie) avec ablation complète du sein atteint, mamelon et aréole compris, avec ou non exérèse du ganglion sentinelle. La mastectomie est indiquée lorsqu'il y a présence d'au moins 2 tumeurs dans le sein ou de microcalcifications malignes diffuses. Elle peut se révéler nécessaire chez une femme possédant une petite poitrine.

Une prothèse mammaire externe est prescrite par le chirurgien et la reconstruction du sein opéré devient possible un an après l'arrêt de la radiothérapie. Dans certains cas, la reconstruction peut être réalisée en même temps que la mastectomie (reconstruction immédiate).

Cette prise en charge thérapeutique concerne en majorité les CCIS, dans le cas des CLIS la prise en charge reposera sur une surveillance régulière de la tumeur. La patiente fera part de ses souhaits regardant son désir de conservation mammaire avec ses médecins. Si des facteurs comme l'espérance de vie et le risque de récurrence ne doivent pas être négligés, l'image que la patiente a d'elle-même, ses activités, sa sexualité et sa qualité de vie sont d'autres facteurs à prendre en compte dans la prise en charge globale du traitement du cancer.

Le suivi de la patiente post-chirurgie consistera en un examen clinique réalisé tous les 6 mois pendant 5 années minimum, idéalement 8 années puisque c'est à partir de ce stade que l'on considère le risque de rechute au même niveau que celui du cancer controlatéral. Une mammographie post-thérapeutique bilatérale annuelle fera partie du suivi, complétée si besoin d'une IRM avec produit de contraste afin de distinguer la présence de nouvelles lésions évolutives. La patiente bénéficiera également d'un suivi psychologique, et l'aspect esthétique du sein opéré sera évalué (sein traité identique au sein normal ou présence de différences visibles voire majeures entraînant ayant des répercussions sur l'état global de la patiente). [30]

2 – Les adénocarcinomes infiltrants

Les cancers infiltrants sont l'évolution des cancers in situ, les tissus qui entourent les canaux et les lobules ont été infiltrés par les cellules cancéreuses. Ces derniers vont alors pouvoir migrer et se propager dans d'autres parties du corps (qui formeront des métastases) et notamment les ganglions lymphatiques dans le cas du cancer du sein. Les cancers infiltrants co-existent fréquemment avec les cancers in situ. [27]

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est de loin le plus fréquent des cancers invasifs (75% des cancers infiltrants). Il fait suite à une hyperplasie épithéliale atypique puis à un CCIS. [31] Les cellules du CCI sont de grande taille, de forme irrégulière et cohésives. Elles peuvent former des masses ou s'agencer en tubes et prendre la forme de canaux galactophores. [Figure 13][33] [34]

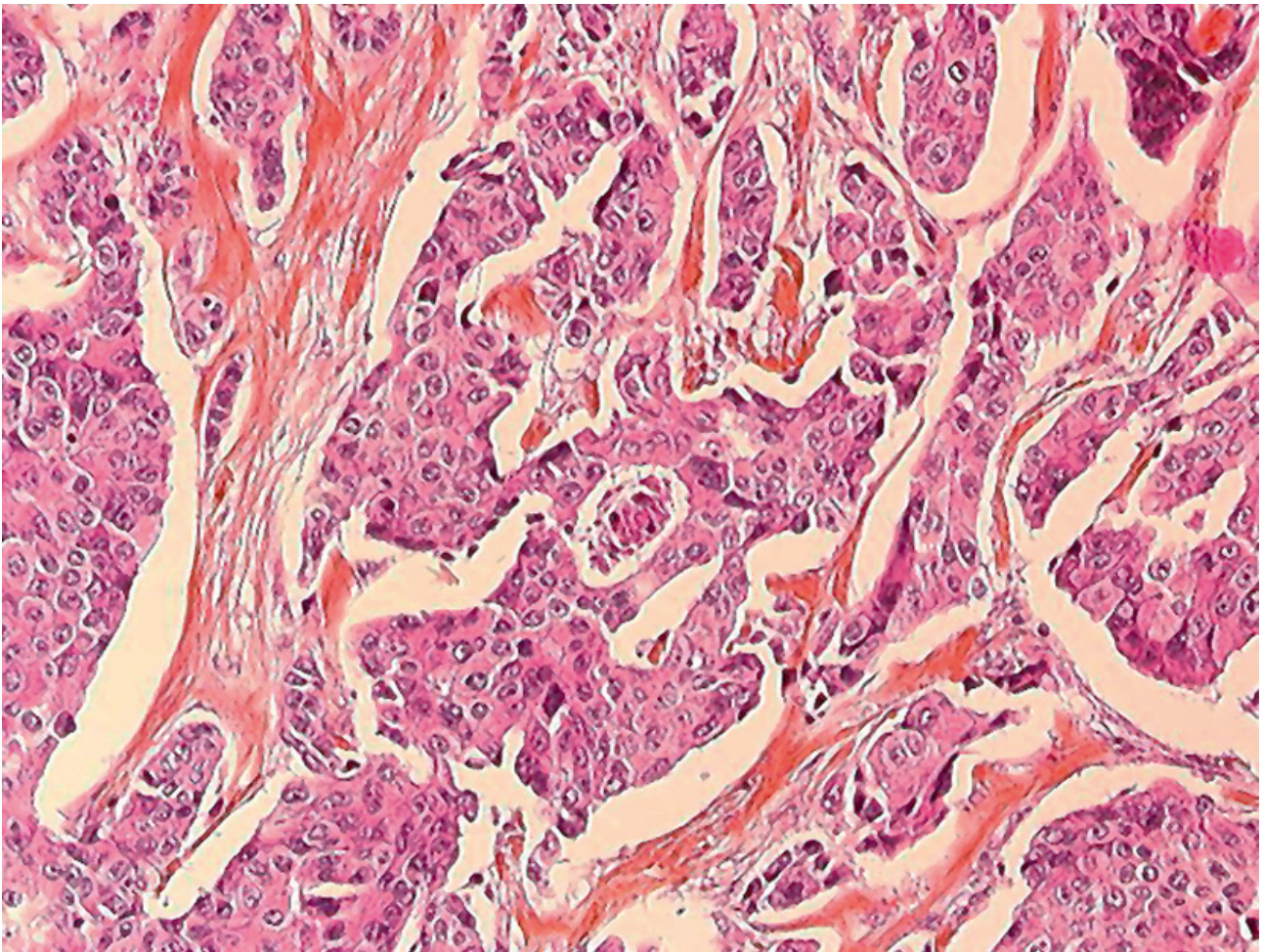


Figure 13 : Carcinome canalaire infiltrant (microscopie) [32]

Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est difficilement palpable et distinguable à la mammographie, l'infiltration est insidieuse, cependant son extension réelle est bien souvent plus grande que ce qui est soupçonné lors des examens précédemment effectués. Il peut se retrouver dans plusieurs régions du sein (pathologique multifocale : la distance entre les foyers est supérieure ou égale à 2cm, ou multicentrique : la distance entre les foyers est de plus de 5cm) et les cellules tumorales qui le composent ont une taille et une forme homogènes et forment une file indienne de cellules au sein du tissu adipeux. [Figure 14][35]

Les cellules des CLIS et CLI possèdent un caractère non cohésif du fait de la perte d'expression membranaire de la cadhérine E. La perte de cette protéine est une spécificité des cancers lobulaires et entraîne la perte de l'inhibition de contact des cellules tumorales. Le taux sanguin de cadhérine E est un marqueur tumoral, elle est plus fortement exprimée en cas de métastases. [33] [35]

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone (RE+/RP+) sont exprimés la plupart du temps, plus fréquemment que dans le CCI. La surexpression de la protéine HER2/neu (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) est plus rare, il n'y a pas d'anomalie de la p53 et les métastases ont un tropisme préférentiellement osseux. Les carcinomes lobulaires sont rarement associés à des calcifications. [34] [35]

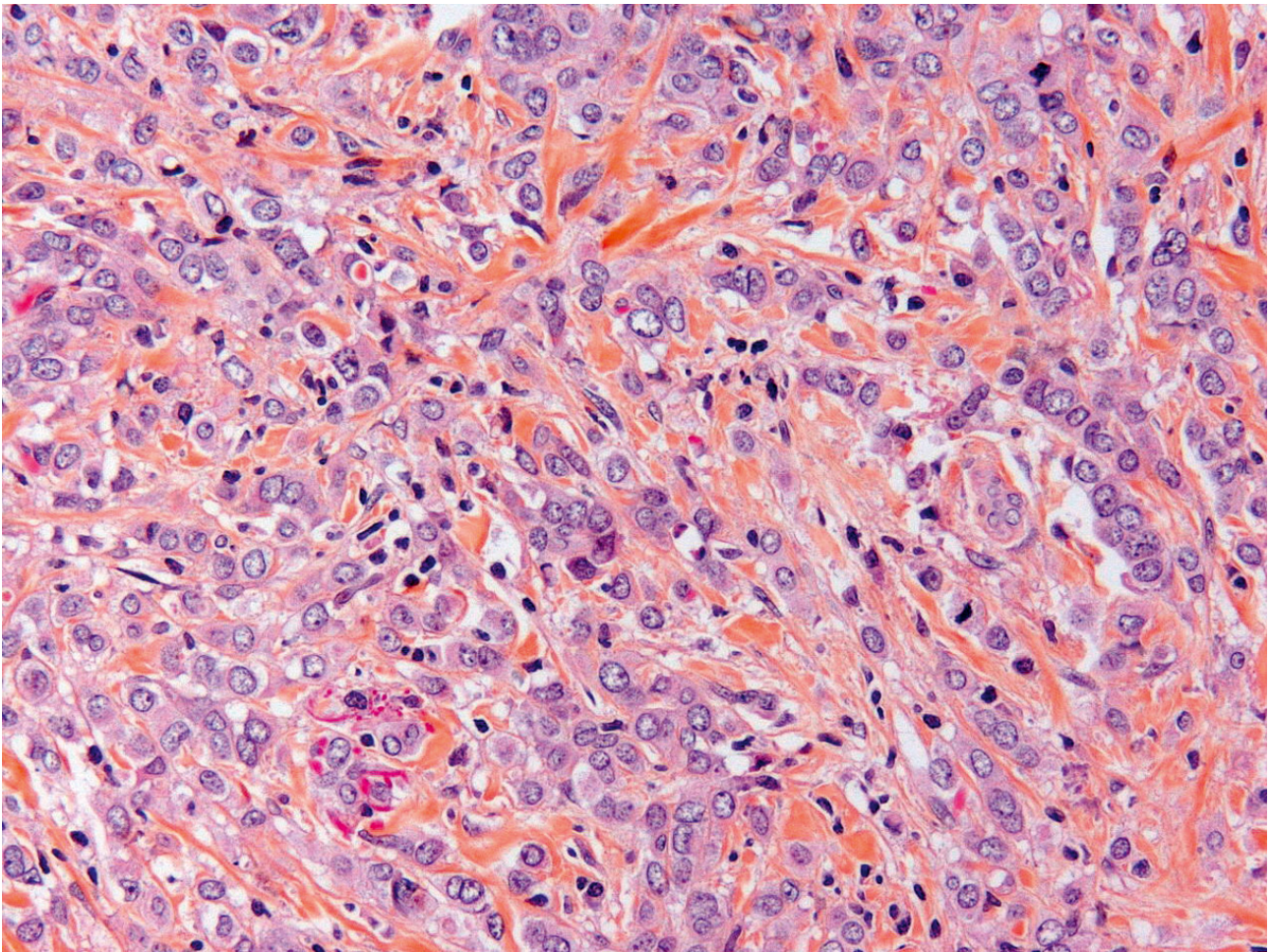


Figure 14 : Carcinome lobulaire infiltrant (microscopie) [32]

La principale indication thérapeutique des cancers infiltrants est la chirurgie mammaire, soit conservatrice (tumorectomie) ou non conservatrice (mastectomie), avec ou non curage ganglionnaire et suivie de séances de radiothérapie. [36]

Le traitement sera complété en fonction de la présence de facteurs de risque de récurrence que sont : la taille de la tumeur, son degré d'agressivité, l'atteinte des ganglions lymphatiques, la présence de récepteurs hormonaux et la surexpression de HER2. Le pronostic vital du cancer étant lié au risque métastatique, la guérison locale est indispensable mais rarement suffisante.

En présence de facteurs de récurrence, quelle que soit la chirurgie, une chimiothérapie sera mise en place, associée à une thérapie ciblée si HER2+ ou hormonothérapie si RE+/RP+.

En cas de chirurgie conservatrice, une radiothérapie de la glande mammaire (à plus forte dose selon l'âge de la patiente) et des aires ganglionnaires sera réalisée. En cas de chirurgie non-conservatrice, la partie irradiée s'étendra à la paroi thoracique en plus des aires ganglionnaires.

3 – Les autres types de cancer du sein

Parmi les formes rares de carcinomes, on retrouve les carcinomes médullaires, mucineux, tubuleux et papillaires. Ceux-ci tiennent leur nom de leurs caractéristiques morphologiques et sont souvent de meilleur pronostic par rapport aux formes communes. [27]

Il existe d'autres types rares de cancers du sein qui n'entrent pas dans la catégorie des adénocarcinomes : le sarcome (qui se développe à partir du tissu conjonctif, osseux ou cartilagineux), le lymphome (qui a pour origine le système lymphatique et notamment les lymphocytes) et la tumeur phyllode (tumeur mixte fibro-épithéliale à prédominance conjonctive pouvant être très volumineuse). Cette dernière est bénigne dans la majorité des cas et est traitée par excision chirurgicale. Les sarcomes et les lymphomes seront traités comme tels et non spécifiquement comme des cancers du sein. [37]

Enfin, le cancer du sein inflammatoire rentre également dans la catégorie des cancers du sein rares et représente 1 à 4% des cas. Le diagnostic est clinique : œdème, érythème, douleur et peau d'orange. Ces symptômes sont causés par la circulation des cellules tumorales dans les vaisseaux lymphatiques de la peau, vaisseaux qu'elles finissent par boucher, entraînant une inflammation locale. [38]

Ce cancer ne se détecte pas facilement à l'échographie ou la radiologie, une biopsie de la région inflammatoire est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Il s'agit d'un cancer agressif d'apparition rapide, généralement détecté à un stade avancé, à RE-/RP- mais possible surexpression HER2+.

4 – Classification des cancers du sein

4.1 – Les grades histologiques

Le grade reflète le degré d'agressivité d'une tumeur. Il sera évalué à l'aide d'un échantillon de cellules cancéreuses prélevées et examinées au microscope. Connaître le grade d'un cancer permet de mieux le caractériser et d'adapter les traitements adjuvants, notamment la chimiothérapie, en conséquence. Trois critères sont analysés puis évalués. [Tableau 2][39]

Critère	Note 1	Note 3
Architecture cellulaire	Cellules tumorales d'apparence proche des cellules normales du tissu, structures bien formées.	Cellules d'apparence modifiée, peu ou pas de structures correctement formées.
Pléomorphisme nucléaire	Noyaux des cellules tumorales petits et uniformes.	Noyaux gros, de taille et de forme variables.
Activité mitotique	Les cellules se divisent lentement, peu de mitoses.	Les cellules se divisent rapidement, risque de prolifération importante.

Tableau 2 : Évaluation des paramètres morphologiques [39]

Afin d'obtenir le score total du grade (appelé score histopronostique d'Elston-Ellis (EE) ou de Scarff-Bloom et Richardson (SBR)), les notes de chaque critère sont additionnées [Figure 15] [39] :

- Un score de 3 à 5 équivaut à une tumeur de grade I, les moins agressives aussi dites de bas grade. Ce sont des cancers bien différenciés.
- Un score de 6 ou 7 équivaut à une tumeur de grade II, statut intermédiaire entre les grades I et III.
- Un score de 8 ou 9 équivaut à une tumeur de grade III, les plus agressives, dites de haut grade. Cancers indifférenciés.

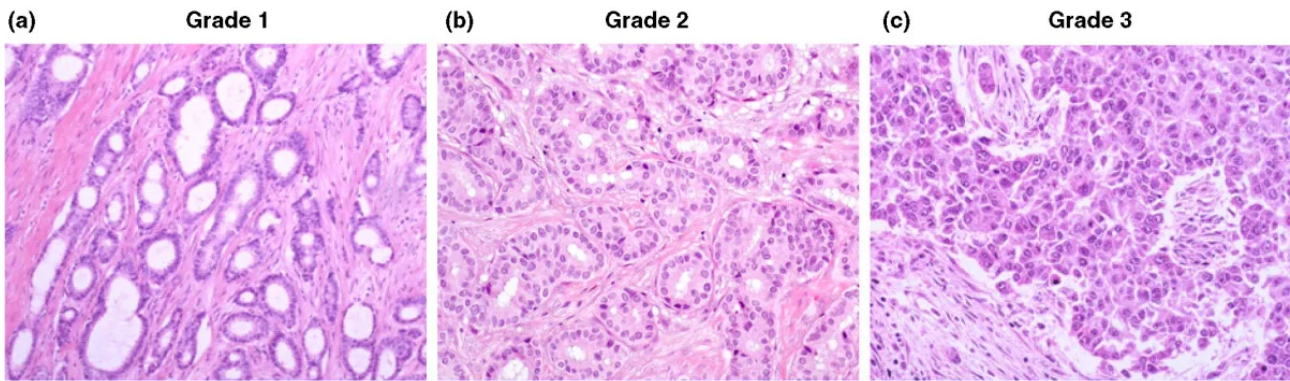


Figure 15 : Exemples de tumeurs de différents grades histologiques (microscopie) [40]

4.2 – Les stades d'évolution du cancer du sein

Le stade d'une tumeur reflète son extension anatomique au moment du diagnostic, son évaluation est indispensable au suivi de la maladie et repose sur la classification TNM. [41]

Le chirurgien cancérologue français Pierre Denoix (1912-1990) est à l'origine de cette classification qui est encore aujourd'hui le système international de classement des cancers de référence pour tous les médecins et les chercheurs. Elle a été publiée il y a plus de 50 ans et est tenue à jour par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), la 7^{ème} édition datant de 2010 est présentée dans l'Annexe 1. Une 8^{ème} édition a été publiée en 2017. [42]

Cette classification s'applique en principe sur des tumeurs qui n'ont pas encore été traitées, bien qu'il existe des variantes, et repose sur 3 paramètres :

- T (« tumor ») : la taille de la tumeur et son degré de propagation. Le cancer peut rester in situ (dans les canaux ou les lobules) ou devenir infiltrant à un stade plus élevé en traversant la membrane basale et en envahissant les tissus voisins.

- N (« node ») : atteinte ou non des ganglions lymphatiques. Les ganglions axillaires sont les premiers touchés dans la majorité des cas, ils sont systématiquement recherchés à l'examen clinique car ils représentent un signe de dissémination du cancer. Si leur présence est confirmée à la palpation, ils seront par la suite prélevés puis analysés au microscope.

- M (« metastasis ») : présence ou non de métastases. Les cellules tumorales ont la capacité d'envahir d'autres organes en migrant via la circulation sanguine et d'y développer des métastases.

En fonction des critères observés, un chiffre ou la lettre « x » sont apposés à T, N et M :

- Tx signifie que la tumeur ne peut pas être évaluée, T4 qu'elle est de grande dimension étendue à la paroi thoracique ou à la peau.
- Nx signifie que l'envahissement ganglionnaire ne peut pas être évalué, N3 est le degré d'envahissement le plus important.
- Mx signifie que la présence de métastases ne peut pas être évaluée, M1 indique la présence de métastases à distance.

Après avoir associé tous ces éléments, les stades sont représentés par un chiffre romain de 0 à IV. Plus il est élevé plus le risque de rechute et de métastase est conséquent.

5 – Les cancers du sein métastatiques

5.1 – Généralités

Un cancer est dit métastatique lorsque des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primitive et migrent via les vaisseaux sanguins et lymphatiques vers d'autres parties du corps, sans réaction efficace du système immunitaire. Ces amas de cellules appelées métastases créent de nouvelles tumeurs, il ne s'agit pas d'un autre cancer.

Dans le cas du cancer du sein, les principales localisations de ces métastases se trouvent au niveau des ganglions axillaires, des os, du foie, des poumons et du cerveau.

Chez la majorité des patients, les métastases sont découvertes plusieurs années après l'apparition du cancer primitif. Cela concerne 20 à 30% des patientes suivies et auparavant traitées pour un cancer du sein par exemple.

Dans 3 à 5% des cas, les tumeurs découvertes chez les patientes sont d'emblée métastatiques. [43]

Le diagnostic des métastases doit se faire de la manière la moins invasive possible, il consiste en un examen physique effectué par un médecin, des analyses sanguines (hémogramme et vérification du fonctionnement de la moelle osseuse, ionogramme, marqueurs tumoraux comme

l'antigène tumoral CA 15-3 ou encore des biomarqueurs comme HER2), des examens d'imagerie (radiographie, échographie hépatique, scintigraphie osseuse, tomодensitométrie, imagerie par résonance magnétique, tomographie par émission de positons) et d'une biopsie si nécessaire. [44]

Bien que beaucoup de progrès aient été réalisés ces dernières années dans le dépistage et la prise en charge thérapeutique du cancer du sein, la prise en charge des cancers métastatiques est toujours avant tout palliative. Le but étant de ralentir la progression des métastases qui ne disparaissent jamais complètement, de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patientes. Les traitements tels que les antalgiques, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et la chirurgie seront adaptés à chaque patiente afin d'obtenir le meilleur rapport entre efficacité et effets secondaires.

5.2 – Cas des métastases osseuses

Les métastases osseuses touchent 70% des patientes vivant avec un cancer du sein métastatique. [45]

On retrouve également une forte incidence de ces tumeurs dans d'autres cancers métastatiques tels que le cancer de la prostate (65-75%), de la thyroïde (60%), du poumon (35%), de la vessie (40%), des reins (20-25%) et les mélanomes (14-45%). [46]

D'un point de vue général, les os sont le troisième site le plus fréquent dans lequel les métastases se développent derrière les poumons et le foie. [47] La survie médiane après la découverte de métastases osseuses chez une patiente atteinte d'un cancer du sein est de 20 mois. En comparaison, elle est de 3 mois chez les patientes ayant un cancer du sein avec des métastases hépatiques. [48][49]

Les localisations les plus fréquentes des métastases dans le cancer du sein se trouvent au niveau du squelette axial (rachis lombaire et thoracique, côtes, sternum, crâne).

Les métastases osseuses sont une cause majeure de morbidité, elles se traduisent par [46] :

- de fortes douleurs, aggravées par le mouvement, intensifiées la nuit et peu soulagées au repos ou par la position allongée. La douleur peut provenir de l'inflammation locale causée par la libération de médiateurs chimiques pro-inflammatoires par les cellules tumorales, notamment les cytokines (les interleukines IL-1, IL-6, le facteur de nécrose tumorale TNF α). Elle peut aussi être de

cause mécanique avec la pression qu'exerce la tumeur au sein de l'os.

- ces douleurs entraînent également une réduction de la mobilité.

- la survenue de fractures. Communes chez les patients atteints de cancer, les plus fréquentes concernent les parties proximales des os longs, les fractures du col du fémur comptant pour la moitié des cas. Les fractures costales et intra-vertébrales sont également fréquentes. Les fractures chez les patientes atteintes de cancer du sein représentent 60% des fractures pathologiques (fractures survenant sur un os au préalable fragilisé par une maladie ou une tumeur), et la probabilité de développer une fracture pathologique augmente avec la durée de l'atteinte métastatique. L'intensité de la douleur n'est pas directement associée au risque de fracture, mais une douleur exacerbée par les mouvements peut alerter sur la survenue imminente d'une fracture.

- une compression de la moelle épinière, observée dans 20 à 30% des cancers du sein, elle peut être décelée à l'aide d'une IRM de la colonne vertébrale. L'apparition d'une douleur au niveau du dos chez un patient atteint d'un cancer peut en être un signe. Le diagnostic doit être rapide, dans ce cas une corticothérapie à haute dose est instaurée, la patiente sera ensuite traitée par chirurgie ou radiothérapie. Si la compression n'est pas soulagée dans les 24 à 48h, les conséquences neurologiques peuvent être irréversibles (allant des fourmillements si la compression était légère à la paralysie dans les cas les plus graves).

- une aplasie de la moelle osseuse. L'insuffisance de production des lignées sanguines (globules rouges, plaquettes et leucocytes) peut entraîner une anémie, des hémorragies et augmenter le risque infectieux. Les chimiothérapies entraînent également des cytopénies en bloquant temporairement l'activité de la moelle osseuse.

- une hypercalcémie, provoquée par un afflux sanguin du calcium provenant de la dégradation des os. Si elle n'est pas traitée elle peut à terme conduire à des arythmies cardiaques, une insuffisance rénale aiguë ainsi qu'à une augmentation de l'activité ostéoclastique et de la résorption osseuse. L'hypercalcémie est de mauvais pronostic avec une survie médiane estimée entre 10 et 12 semaines.

Les métastases osseuses se traitent de différentes manières selon leur localisation (régionale ou distale de la tumeur primitive), la présence d'autres métastases non-osseuses, le type de cancer et ses spécificités (par exemple la présence de récepteurs aux œstrogènes dans le cancer du sein), les symptômes de la patiente et son état de santé général.

La radiothérapie est le traitement de premier choix à condition que la douleur osseuse soit localisée. Elle est utilisée pour réduire la douleur liée aux métastases, prévenir du risque de fractures pathologiques et aussi afin d'empêcher la survenue de complications neurologiques résultant de la compression de la moelle épinière.

Son mécanisme antalgique est peu connu mais apparaît habituellement rapidement, avec plus de 50% de patients répondeurs dans les 2 semaines suivant la séance. [47]

Parmi les traitements médicamenteux, les biphosphonates sont une classe utilisée pour leurs propriétés inhibitrices de la résorption osseuse. Ce sont des analogues naturels du pyrophosphate, présent dans l'os, qui est un inhibiteur naturel de la déminéralisation osseuse. Ils possèdent une structure qui leur permet de se fixer à la matrice osseuse minéralisée, ils entourent et bloquent l'activité des ostéoclastes (cellules responsables de l'ostéolyse, qui travaillent en synergie avec les ostéoblastes qui synthétisent le tissu osseux) et ainsi freinent la destruction de l'os. [50]

Les biphosphonates sont employés dans le traitement des métastases osseuses afin de diminuer les douleurs qu'elles causent, ainsi que de l'hypercalcémie. Les molécules les plus utilisées sont le pamidronate et le zolédronate, ce dernier ayant prouvé son efficacité avec une activité 100 fois plus importante que le pamidronate par voie intraveineuse (injection de 4mg toutes les 3 à 4 semaines). Les patientes devront également recevoir une supplémentation orale en calcium et vitamine D.

Plusieurs études tendent à montrer que les biphosphonates contenant un groupe azote dans leur structure moléculaire tels que le zolédronate, le pamidronate, l'ibandronate, le risédronate et le minodronate posséderaient une activité antitumorale [Figure 16][51] :

- ils pourraient inhiber l'angiogénèse.
- ils inhiberaient la prolifération de cellules tumorales et induiraient l'apoptose.
- ils renforceraient de manière synergique les effets des agents cytotoxiques employés pour traiter les tumeurs (la doxorubicine par exemple).
- ils interféreraient au niveau de la fixation des cellules tumorales en diminuant leur adhésion sur la matrice osseuse.
- ils diminueraient l'invasion et la migration des cellules tumorales et désorganiseraient leur cytosquelette les rendant plus fragiles.
- ils activeraient les lymphocytes $T\gamma\delta$, cellules de l'immunité capables de lyser les cellules cancéreuses humaines.

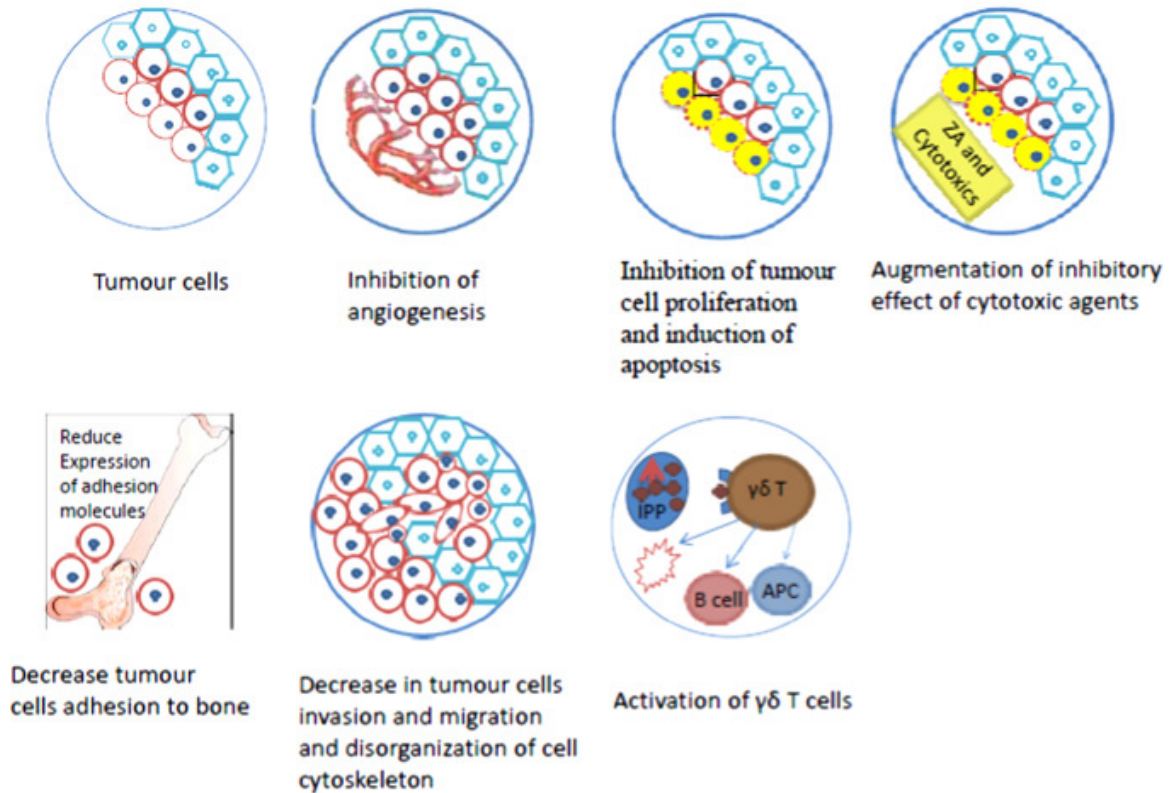


Figure 16 : Mécanismes possibles de l'activité antitumorale de l'acide zoledronique [52]

Cependant la faible biodisponibilité du principe actif entraîne l'utilisation de fortes doses au cours des essais précliniques, doses qui ne sont pas compatibles avec l'état de santé des patients atteints de cancers métastatiques. Le principal risque encouru pour ces patients étant l'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire, rare mais préoccupante, accentuée par le fait que les biphosphonates soient administrés par voie intraveineuse. [53]

Le dénosumab (Prolia) est médicament indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. [54] Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain qui cible le système RANK/RANKL, en se liant au ligand de RANK (receptor activator of nuclear κ B) il empêche son interaction avec le RANK sur les ostéoclastes. Il diminue la résorption osseuse en inhibant la formation, l'action et la survie des ostéoclastes au sein du tissu osseux.

Il est administré toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée à la dose de 120mg et possède une demi-vie moyenne de 28 jours (extrêmes : 14-55 jours).

Le dénosumab possède les mêmes effets indésirables que les biphosphonates, notamment l'ostéonécrose de la mâchoire et l'hypocalcémie, mais est tout aussi efficace dans la prévention ou le retardement des fractures pathologiques. Les patientes recevront une supplémentation en calcium et vitamine D et devront maintenir une bonne hygiène dentaire en effectuant régulièrement des bilans dentaires.

Le principal avantage du dénosumab réside dans la possibilité de l'utiliser en cas d'insuffisance rénale, puisqu'il est éliminé par le système réticulo-endothélial, contrairement aux biphosphonates éliminés par voie rénale.

A l'inverse des biphosphonates, le dénosumab ne s'accumule pas dans le tissu osseux et ses effets sont réversibles après l'arrêt du traitement. Son arrêt peut entraîner une perte de la densité minérale osseuse, majorant de ce fait le risque de fractures. Un risque accru d'infections (plus particulièrement de la peau) a également été remarqué chez les patients traités par le dénosumab.

Plusieurs études montrent la supériorité de l'utilisation du dénosumab sur l'acide zolédronique dans la prévention de fractures chez les patients ayant un cancer avec des métastases osseuses. [55] [56]

Enfin, il peut y avoir un recours à la chirurgie pour réparer une fracture ou pour stabiliser un os fragilisé par les métastases. Elle s'effectue à l'aide de plaques, de vis, de broches ou de ciment osseux selon les situations. Elle est aussi préconisée en fonction du risque neurologique à l'endroit les vertèbres sont comprimées (plus le risque est grand et plus la vertèbre est envahie, plus la chirurgie sera indiquée). Elle est la plupart du temps palliative, en raison de la multiplicité des métastases, et est différente des chirurgies des tumeurs primitives. Une réunion multidisciplinaire est essentielle avant toute prise de décision. [57]

TROISIÈME PARTIE :

**LE PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE
ORGANISÉ DU CANCER DU SEIN EN FRANCE**

1 – Informations sur le dépistage

Le cancer du sein étant le plus fréquent chez la femme et constituant l'une des principales causes de mortalité, il est impératif de le détecter à ses débuts afin de pouvoir le soigner plus facilement, d'utiliser des traitements plus efficaces, moins agressifs, et de limiter les complications liées à ces derniers. [58]

Ce programme de dépistage s'adresse aux femmes ayant entre 50 et 74 ans qui n'évoquent pas de symptômes apparents, ni de facteurs de risque autre que celui de l'âge, le niveau de risque est alors qualifié de « moyen ». Ces femmes reçoivent un courrier à leur domicile contenant une invitation à venir se faire dépister. Ce dépistage consiste en une mammographie bilatérale (avec pour chaque sein une coupe de face et une en oblique) et un examen clinique des seins, à effectuer tous les 2 ans chez un médecin radiologue agréé, et si nécessaire suivis d'une échographie. La mammographie est prise en charge à 100% par l'assurance maladie et doit permettre de repérer la pathologie avant l'apparition de tout symptôme. Par mesure de précaution, tout cliché de mammographie jugé normal est contrôlé une seconde fois par un autre radiologue (tous les ans, environ 6% des cancers du sein détectés sont repérés lors de cette deuxième lecture).

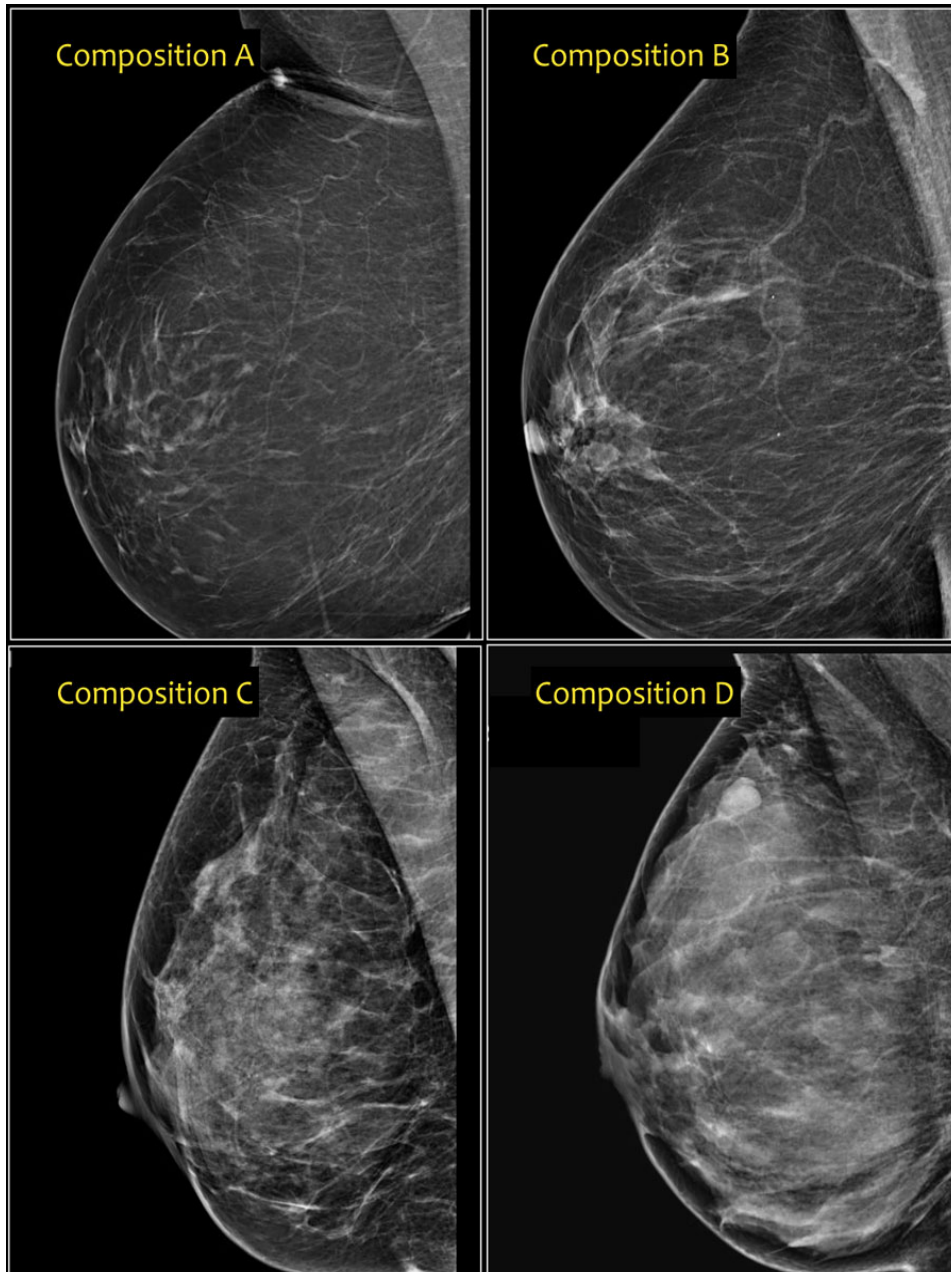


Figure 17 : Mammographies de seins de différentes densité, coupe oblique externe [59]

La densité mammaire est un facteur qui peut influencer sur la sensibilité de la mammographie lors du dépistage d'une éventuelle masse tumorale. On trouve le plus souvent des seins denses chez des femmes jeunes, ce qui se traduit par des opacités blanches sur les clichés radiographiques, rendant l'interprétation plus difficile et faisant diminuer la sensibilité. [Figure 17] Une échographie sera nécessaire afin de préciser le diagnostic. A l'inverse des seins « gras » permettent une meilleure détection des lésions. [60]

En présence de calcifications (dépôts de calcium dans le tissu du sein), une biopsie mammaire sera effectuée afin d'affirmer le diagnostic. Si les macrocalcifications sont fréquentes et le plus souvent bénignes chez les femmes de plus de 50 ans, les microcalcifications peuvent témoigner d'une augmentation de l'activité des cellules de la glande mammaire avec l'excrétion de calcium, laissant suspecter la présence de cellules malignes. [61]

Des modalités de suivi spécifiques existent pour les femmes possédant un niveau de risque dit « élevé » et présentant certains facteurs de risque comme des antécédents médicaux personnels ou familiaux (cancer du sein, de l'utérus, de l'endomètre, affections du sein, exposition à une irradiation thoracique à haute dose avant l'âge de 30 ans). Quel que soit leur âge, ces femmes ne sont alors pas concernées par le programme de dépistage et nécessitent une surveillance spécifique ainsi qu'un parcours de soins personnalisé (examens de dépistage plus fréquents, accès à d'autres techniques de détection comme l'IRM...). [62]

Il existe une autre catégorie concernant les femmes ayant un niveau de risque « très élevé ». Ces dernières possèdent des prédispositions génétiques héréditaires (les mutations BRCA1 et BRCA2 étant les plus communément retrouvées) qui pourrait amener vers une consultation d'un médecin spécialiste en oncogénétique. Ces femmes ne sont également pas concernées par le programme de dépistage et ont accès à des prises en charge particulières (surveillance clinique dès l'âge de 20 ans, surveillance radiologique dès 30 ans). [62]

Quel que soit le niveau de risque, un examen clinique des seins (palpation) est recommandé à toutes les femmes à partir de 25 ans. Il peut être réalisé par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme.

Le taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein sur le territoire français en 2017 s'élevait à 49.9% (2 541 909 femmes dépistées sur une population cible de 5 091 348 femmes). S'il n'a fait que progresser depuis sa mise en place en 2004 (42.5% de participation en 2004-2005 jusqu'à 52.7% en 2011-2012), on observe une stagnation autour des 52% de 2008 à 2014, suivie d'une légère baisse du taux de participation à partir de 2015-2016 (51.1%). [63]

Il est à noter qu'il existe une grande disparité selon les régions, avec des écarts allant de 60% de taux de participation dans les Pays de la Loire à 35% de participation en Corse. [Figure 18] [Figure 19]

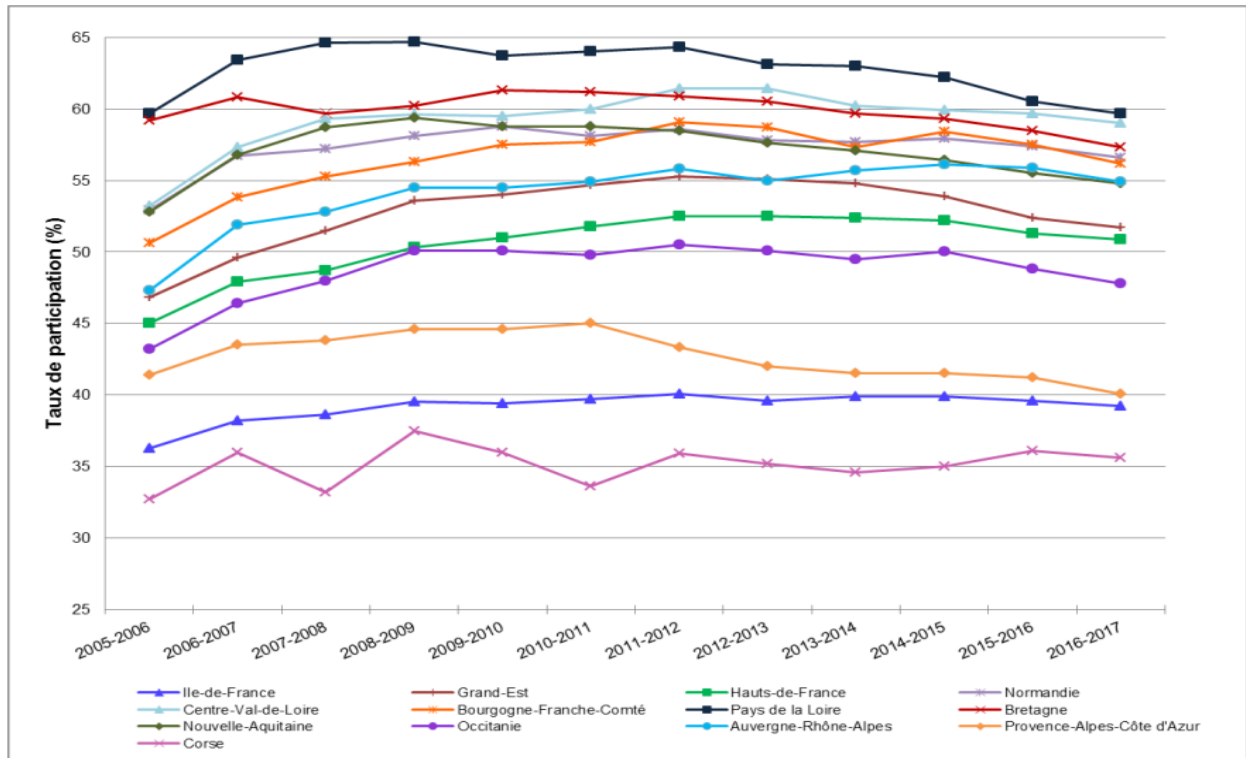
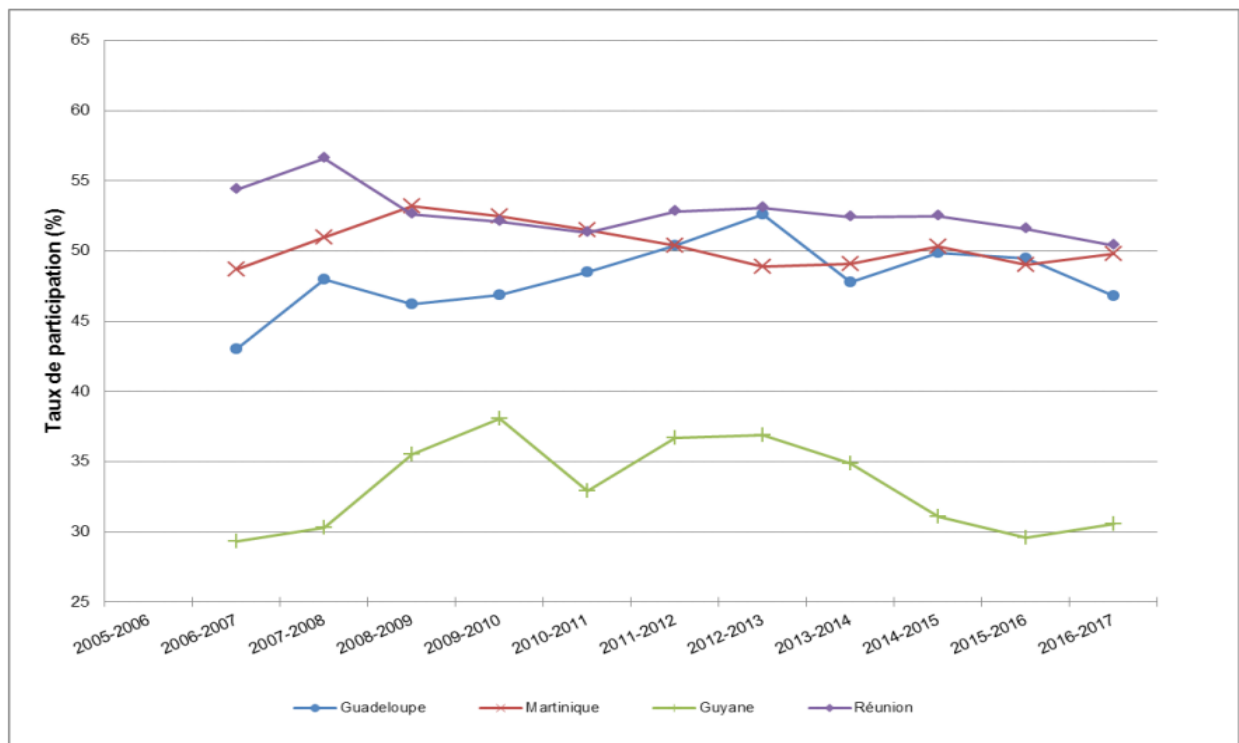


Figure 18 : Évolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein en France métropolitaine, par régions, sur la période 2005-2017 [63]



Sources : Santé publique France – 01 Mars 2018 – Données issues des structures départementales du dépistage organisé du cancer du sein

Figure 19 : Évolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein en France dans les départements et régions d'outre-mer, sur la période 2005-2017 [63]

2 – Bénéfices et limites du dépistage

Le dépistage du cancer du sein est acte médical qui n'est pas anodin, il en résulte des bénéfices comme des limites et des risques.

La mammographie permet de détecter une lésion sans symptômes apparents, voire des cancers de petites tailles qui ne seraient pas repérés à la simple palpation.

Le dépistage précoce offre de meilleures chances de guérison : un cancer du sein dépisté tôt peut être guéri dans 9 cas sur 10. La survie à 5 ans est de 99% pour un cancer détecté précocement, elle chute à 27% pour un cancer avec des métastases. [64] Les traitements utilisés pour soigner la maladie dépendent du stade à laquelle elle est découverte : plus elle est décelée rapidement, moins les traitements seront lourds, et le recours à la chirurgie et l'ablation d'un ou des deux seins pourront être évités.

A l'inverse, le dépistage possède des inconvénients et n'est pas sans risque. La mammographie expose la personne à des rayons X qui, même s'ils sont projetés en faible quantité, peuvent mener à l'apparition de cancer radio-induits si le corps y est exposé de manière fréquente. C'est pour cela que cet acte est recommandé seulement tous les 2 ans chez les femmes ne présentant pas de facteurs de risque ni de symptômes particuliers. Le risque de décès par ce type de cancer est de l'ordre de 1 à 10 pour 100 000 femmes ayant effectué une mammographie tous les 2 ans pendant 10 ans. [65]

Le dépistage peut également amener au diagnostic et au traitement de cancers peu évolutifs qui n'auraient en temps normal pas de conséquence sur la vie de la personne et qui n'aurait pas évolué avant le décès de cette dernière. Ce sont des cas de « surdiagnostic », propres à tout acte de dépistage, desquels peuvent résulter des « surtraitements » (« guérison » de maladies qui n'existent pas, le traitement est au mieux inutile mais pourrait se révéler nuisible dans certains cas). Il n'est pas possible de présager de l'évolution d'une lésion au moment du dépistage, il est alors en général proposé de traiter ces cancers par mesure de prudence. [65]

Parmi les autres risques liés au dépistage, il existe les cancers d'intervalle qui apparaissent dans la période des 2 ans qui séparent les mammographies de contrôle. On estime que ces cancers

touchent 2 femmes sur 1000 dépistées. Il est important de rester vigilant face à certains signes ou changement au niveau de la poitrine (apparition d'une grosseur dans le sein ou sous l'aisselle, modification de couleur ou de forme du sein, de la peau ou du mamelon). [65]

Les résultats du dépistage peuvent aussi mettre en évidence des faux positifs (découverte d'une anomalie qui se révèle sans danger) et des faux négatifs (le cancer présent n'est pas repéré à l'examen).

QUATRIÈME PARTIE :

**PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN,
THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES ET FUTURES,
RÔLE DU PHARMACIEN**

Les critères anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur établis vont permettre aux médecins d'optimiser la prise en charge thérapeutique du cancer. Cette dernière sera adaptée au cas par cas, en fonction des patientes les traitements vont avoir pour rôles de supprimer les tumeurs ou les métastases, de ralentir leur développement, de diminuer le risque de récurrence ou d'améliorer le confort de vie en limitant la gêne causée par leurs effets secondaires. Dans certaines situations, un seul type de traitement sera nécessaire, par exemple une chirurgie pourra être suivie uniquement d'une chimiothérapie ou de séances de radiothérapie.

Les choix thérapeutiques seront décidés au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au sein d'un établissement de santé. La RCP se tient obligatoirement en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes (chirurgiens gynécologues et plasticiens, oncologues médicaux et radiothérapeutes, anatomopathologistes...) étant amenés à intervenir auprès des patientes atteintes d'un cancer. [66]

La RCP émet un programme personnalisé de soins (PPS) qui sera présenté à la patiente par son médecin oncologue lors de la consultation d'annonce du cancer diagnostiqué. Dans ce programme figure le protocole des traitements à suivre, les modalités, les bénéfices et les risques encourus ainsi que l'apparition d'effets secondaires. Le choix d'accepter ou non la prise en charge préconisée revient à la patiente. Toute décision prise par la RCP, y compris d'éventuels changements de traitement, doit être tracée et documentée. Deux RCP sont réalisées pour chaque patiente.

1 – La chirurgie

1.1 – Le recours à la chirurgie

La chirurgie demeure actuellement le principal traitement du cancer du sein. Elle peut être réalisée seule ou accompagnée de traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) afin de limiter le risque de rechute. Suivant les cas elle peut également être précédée de traitements dits néoadjuvants (chimiothérapie et hormonothérapie) permettant la réduction de la taille de la tumeur en amont de l'intervention. Elle ne sera pas envisagée pour les patientes ayant un cancer métastatique d'emblée accompagné de comorbidités.

Lors de la consultation avec le chirurgien, celui-ci pourra proposer la réalisation d'une biopsie au cours de l'intervention afin de déterminer si les cellules tumorales sont ou non sensibles à des thérapies ciblées qui pourraient être utilisées en post-chirurgie. [67]

Il existe deux types d'intervention chirurgicales réalisées sous anesthésie générale, le chirurgien optera pour l'une d'elles en accord avec les souhaits de la patiente :

- La tumorectomie (aussi appelée segmentectomie, quadrantectomie, mastectomie partielle) qui consiste à retirer la tumeur de petite taille (< 3cm) en pratiquant une incision jusqu'à 1cm de tissu mammaire sain autour de celle-ci (appelé marge de sécurité, il faudra par la suite s'assurer de l'absence de cellules cancéreuses à ses abords afin d'éviter une nouvelle intervention). [30][68]

- La mastectomie ou chirurgie non-conservatrice, qui consiste en l'ablation du sein atteint par le cancer comprenant l'aréole et le mamelon lorsque : la tumeur est de taille trop importante par rapport à la taille du sein (sans possibilité de réaliser une thérapie néoadjuvante), que plusieurs tumeurs sont présentes dans la glande mammaire (multifocalité), qu'il existe une contre-indication à la radiothérapie (irradiation du thorax dans le passé), en cas de tumeur inflammatoire même après une chimiothérapie néoadjuvante, en cas d'une récurrence de cancer du sein auparavant traité par tumorectomie, ou souhait de la patiente. [30][69]

1.2 – L'exérèse du ganglion sentinelle

L'exérèse du ganglion sentinelle est une technique à laquelle le chirurgien a recours dans les cas de cancer du sein infiltrant de petite taille sans adénopathie maligne ou dans certains cas de CCIS lorsqu'un envahissement ganglionnaire est suspecté. Elle permet de retirer les premiers ganglions lymphatiques axillaires, ceux étant les plus proches de la tumeur et dans lesquels elle se draine. [70]

1.3 – Le curage axillaire

Le curage axillaire (aussi appelé curage ganglionnaire, dissection axillaire, lymphadénectomie) est l'opération au cours de laquelle une partie des ganglions lymphatiques de l'aisselle envahis par des cellules cancéreuses sont retirés dans le but de réduire le risque de récurrence du cancer. Une dizaine de ganglions sont enlevés puis analysés lors de l'opération de chirurgie du sein dans le cas de cancers infiltrants. Une douleur et un lymphœdème peuvent être observés par la suite à l'endroit de l'incision, des séances de kinésithérapies pourront être prescrites afin de réduire l'inconfort et d'empêcher l'apparition de raideur du bras et de l'épaule. [71]

1.4 – La reconstruction mammaire

L'annonce seule du cancer du sein représente une multitude de bouleversements dans la vie des patientes, aussi bien sur le plan social, professionnel, familial, que dans la vie intime et par rapport à l'estime que l'on a de soi. La chirurgie lorsqu'elle est possible permet de se débarrasser physiquement de la tumeur, mais la perte ou la déformation d'un sein constitue une nouvelle épreuve à surmonter dans le quotidien des patientes.

La reconstruction mammaire fait suite à la mastectomie, plus rarement à la tumorectomie dans les cas où l'esthétique finale ne correspond pas aux volontés de la patiente. L'opération de reconstruction peut se dérouler au même moment que la chirurgie non-conservatrice, ce qui peut permettre de réduire le traumatisme lié au geste chirurgical et préserve la peau sur et sous la

poitrine, ou dans un deuxième temps après la fin des traitements au cours d'une nouvelle intervention (6 mois après la chimiothérapie et 1 an après la radiothérapie). Deux techniques sont principalement utilisées : la pose d'une prothèse interne et la reconstruction par lambeaux (à l'aide de tissus prélevés sur d'autres parties du corps). Cependant plusieurs interventions peuvent être nécessaires avant d'arriver au résultat final (reconstruire le sein, recréer la symétrie entre les deux seins, reconstruire le mamelon et l'aréole). [30][72]

2 – La radiothérapie

Au début du XXème siècle, au cours de ses travaux Marie Curie parvient à extraire du chlorure de radium et étudie les phénomènes des radiations. Ses découvertes révolutionneront le monde scientifique et lui vaudront un prix Nobel de physique en 1903 et un second de chimie en 1911. Des expériences menées sur des animaux permettront à Pierre Curie de constater que le radium entraîne la destruction de cellules malades et pourrait ainsi amener à la guérison de certains cancers. La peau mise en contact avec le radium se détruit sous l'action de ses rayonnements puis se reformera à l'état sain, c'est ce que l'on appellera la curiethérapie, encore utilisée de nos jours. Ces travaux seront poursuivis quelques années plus tard par le médecin lyonnais Claudius Regaud qui permettra à des patients cancéreux d'être traités par radiothérapie, dont il sera considéré comme le pionnier. [73]

La radiothérapie est une méthode de traitement locale des cancers. On utilise des radiations qui traversent la peau afin d'altérer les gènes des cellules tumorales, ce qui amènera à leur destruction et empêchera leur multiplication, tout en évitant de toucher les tissus sains et les organes voisins. Aujourd'hui la radiothérapie est essentiellement utilisée en cas de chirurgie conservatrice afin de diminuer le risque de récurrence locale. [74]

Le traitement par radiothérapie dépend du stade de la tumeur. Dans le cas d'une tumeur métastatique, elle servira de traitement palliatif afin de diminuer la douleur, elle ralentira l'évolution du cancer et celles des métastases (cérébrales et osseuses).

3 – La chimiothérapie

Les molécules qui composent l'arsenal de la chimiothérapie possèdent une action systémique et non ciblée, elles interfèrent au niveau des mécanismes de la division cellulaire et induisent une toxicité importante. Si la chirurgie et la radiothérapie peuvent suffire à traiter des cancers localisés, la chimiothérapie devient nécessaire lorsque les cellules tumorales sont dispersées à travers l'organisme. Administrée par voie orale ou intraveineuse, elle va permettre de réduire la taille de la tumeur et des métastases dans le but de faciliter le traitement chirurgical, elle va également éviter la dissémination des cellules cancéreuses en les détruisant ou en bloquant leur cycle de croissance, et de manière générale la chimiothérapie diminue le taux de mortalité et de récurrence de cancer du sein. Elle présente de nombreux effets secondaires, la fatigue, la chute des cheveux, les nausées et les vomissements figurent parmi les principaux.

3.1 – Chimiothérapie adjuvante

Le traitement est débuté dans les 3 mois après la chirurgie, plus généralement après 3 à 6 semaines. Il existe différents protocoles composés d'associations de molécules anticancéreuses prescrits à certaines doses et espacés d'un certain nombre de semaines, on dit que la chimiothérapie s'effectue en cycles ou en cures. Chaque cure est entrecoupée d'une période de repos thérapeutique qui permet aux lignées cellulaires saines de récupérer (la chimiothérapie n'étant pas un traitement ciblé, elle s'avère également toxique envers les cellules saines).

Le choix des protocoles est fait en fonction du type de tumeur, de sa localisation, du stade du cancer, des risques de rechute et de l'état général de la patiente.

Le schéma de traitement habituel est de 4 à 6 cures espacées de 3 semaines, pour une durée totale d'environ 4 à 6 mois en fonction des protocoles envisagés. [75]

Parmi les molécules utilisées dans les protocoles de chimiothérapie on trouve :

- Le fluoro-uracile (5-FU, « F ») administré en intraveineux (IV) : antinéoplasique cytostatique, il appartient à la classe des antimétabolites antipyrimidine. L'uracile est un composant des ARNs mais également le précurseur de la thymine, base nécessaire à la synthèse de l'ADN. Une fois métabolisé dans la cellule, le 5-FU stoppera la prolifération cellulaire en inhibant la synthèse

d'ADN et entraînera des mutations au sein du code génétique des cellules empêchant de ce fait la synthèse de protéines durant la transcription. Il est responsable d'effets indésirables cutanés (érythrodysesthésie palmo-plantaire), cardiaques (troubles de l'ECG, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) et d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase. [76]

- L'épirubicine (« E ») et la doxorubicine (Adriamycine, « A ») (IV) : appartiennent à la famille des antibiotiques anthracyclines, ce sont des agents intercalants qui vont se lier à l'ADN, inhiber la synthèse des acides nucléiques et empêcher la réplication de l'ADN et la mitose. Ces molécules sont connues pour entraîner des toxicités cardiaques à haute dose (doxorubicine > 550mg/m², épirubicine > 900mg/m²) ainsi que des troubles veineux et cutanés (risque d'escarre en cas d'extrasation). L'épirubicine, épimère de la doxorubicine, est aujourd'hui plus utilisée que cette dernière en raison de son risque plus faible d'engendrer une toxicité cardiaque. [77][78]

- Le cyclophosphamide (Endoxan, « C ») (IV) : agent alkylant de la famille des moutardes azotées et immunosuppresseur. C'est une prodrogue qui doit être métabolisée par le CYP450 2B6 hépatique avant de pouvoir interagir avec sa cible. Sa dégradation entraînera la création de deux molécules : l'acroléine (toxique) et une moutarde azotée (active), cette dernière ajoutera des groupements alkyles à l'ADN afin d'empêcher sa réplication ce qui mènera à l'apoptose de la cellule. Le cyclophosphamide peut être responsable de neutropénie, d'une toxicité vésicale (l'acroléine provoque des hématuries et des brûlures à la miction), de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire (rares), d'une toxicité cardiaque à forte dose et d'apparition de cancers secondaires (notamment de leucémies). [79]

- Le paclitaxel (Taxol, « TXL ») et le docétaxel (Taxotère, « TXT ») (IV) : alcaloïdes de la famille des taxanes, autrefois extraits de l'écorce d'if. Ce sont des poisons du fuseau mitotique, ils inhibent la dépolymérisation des microtubules de la cellule et bloquent la mitose. Le paclitaxel peut être responsable de neuropathies périphériques, de paresthésies, de myalgies et d'arthralgies. Le docétaxel peut entraîner des œdèmes des membres inférieurs et des mains, ainsi que des épanchements pleuraux, péricardiques et péritonéaux. Les deux molécules provoquent une alopecie dans 100% des cas et peuvent induire une aplasie et des réactions d'hypersensibilité sévères. [80] [81]

- Le méthotrexate (IV) : antimétabolite inhibiteur de la dihydrofolate réductase, enzyme réduisant l'acide dihydrofolique en acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques qui constituent l'ADN, l'action du méthotrexate stoppe la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est responsable de toxicités hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie), rénale (nécrose tubulaire, insuffisance rénale), hépatique (élévation des transaminases, cirrhose, fibrose), cutanée (érythème, prurit, photosensibilisation), respiratoire

(pneumopathie interstitielle), digestive (ulcération de la bouche) et neurologique (sommolence, confusion, ataxie, paraplégie, dyskinésie). [82]

Quelques exemples de protocoles dans le cadre d'un traitement adjuvant [83][84][85] :

- Pour les tumeurs N+ (ganglions atteints) : le traitement standard national est de 3 FEC 100 (3 cycles 5-FU, épirubicine cyclophosphamide) suivis de 3 TXT (3 cycles docétaxel).

Chaque cycle de FEC dure environ 2h, l'épirubicine est injecté durant 20min à la dose de 100mg/m², suivi du cyclophosphamide 500mg/m² et du 5-FU 500mg/m² sur les mêmes durées, tous les 21 jours. Les doses de médicament sont toujours adaptées au poids et à la surface corporelle de la patiente.

- Pour les tumeurs N- (ganglions non-envahis) : 4 à 6 FEC 100. Dans ce cas la chimiothérapie est indiquée lorsque la taille de la tumeur est supérieure à 3cm, que le grade du cancer est élevé ou que les cellules ne présentent pas de récepteurs hormonaux.

- S'il y a une surexpression de HER2, les cures seront associées au trastuzumab (18 perfusions espacées de 3 semaines sur 12 mois, à débiter avec le premier cycle de docétaxel).

- Toutes les options à disposition seront étudiées en RCP en fonction de l'âge de la patiente, des contre-indications à l'utilisation de certaines molécules, des facteurs de risque associés, etc.

- D'autres exemples de protocoles :

- Avec anthracyclines et taxanes : 4 AC suivis de 4 TXT 100 tous les 21 jours ; 4 AC suivis de 12 TXL 80 tous les 7 jours ; 6 TAC tous les 21 jours.

- Avec anthracyclines sans taxanes : 4 AC tous les 21 jours.

- Avec taxanes sans anthracyclines : 4 TC tous les 21 jours.

Les polychimiothérapies (associations de plusieurs molécules) démontrent un bénéfice sur la survie quelle que soit la catégorie d'âge, bien qu'elles soient moins efficaces en post-ménopause, la chimiothérapie reste indiquée chez les patientes de moins de 70 ans à fort risque de rechute. Elles sont plus efficaces qu'une monochimiothérapie, et les prescriptions s'étalant sur 1 an ou plus ne démontrent pas de bénéfices par rapport à une durée de traitement de 6 mois. [30]

Si les cellules de la patiente expriment des récepteurs hormonaux, l'hormonothérapie en association à la chimiothérapie (ex : tamoxifène) sera très fortement recommandée.

3.2 – Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante a pour but de suffisamment réduire le volume de la tumeur avant d'effectuer une chirurgie conservatrice dans les situations où le cancer est inopérable d'emblée. Elle est également indiquée dans les tumeurs inflammatoires et les tumeurs à gros volume (T4) et fort envahissement ganglionnaire (Tx N2 ou N3).

Le protocole est très souvent calé sur celui du traitement adjuvant et se déroule sur 6 à 8 cycles. On retrouve un taxane et une anthracycline, associés au trastuzumab s'il y a une surexpression de HER2 (biopsie à effectuer systématiquement) et à d'autres anticancéreux selon les cas (capécitabine, vinorelbine). Les schémas classiques seront donc [83] :

- Pour les patientes HER2- :
 - 3-4 FEC 100 ou 4 AC suivis de 3-4 TXT 100.
 - 3-4 FEC 100 ou 4 AC suivis de 12 TXL hebdomadaires.
- Pour les patientes HER+ : 3-4 FEC 100 ou 4 AC suivis de 3-4 TXT 100 associés au trastuzumab pendant 1 an à débiter lors de la première cure de docétaxel.
- Si contre-indication aux anthracyclines : 6 TCH (docétaxel, carboplatine, trastuzumab) associés au trastuzumab si HER2+.

3.3 – Chimiothérapie en cas de cancer du sein métastatique

La chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées sont les principaux traitements des cancers infiltrants présentant des métastases. La chimiothérapie est directement indiquée en présence de facteurs d'agressivité, les protocoles employés sont semblables à ceux des chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes, seule leur durée varie (ils sont en général plus longs). Une monochimiothérapie peut néanmoins être proposée, le but étant d'observer une réponse favorable au traitement avec le moins d'effets indésirables possible. La tolérance et l'efficacité des médicaments sont régulièrement réévalués afin de déterminer le nombre de cycles.

Parmi les autres molécules pouvant être utilisées seules ou en association on retrouve :

- La capécitabine (Xeloda) (per os) : carbamate de la fluoropyrimidine qui n'est pas toxique sous cette forme. Administrée par voie orale, elle agit comme un précurseur de la fraction

cytotoxique du 5-FU. Ses effets secondaires sont les mêmes que ceux du 5-FU. Elle peut être responsable de fortes diarrhées qui pourront entraîner l'arrêt du traitement si elles deviennent trop importantes (> 6 selles par jour). [86]

- La gemcitabine (Gemzar) (PO) : analogue de la désoxycytidine (une cytosine attachée à un désoxyribose) et antimétabolite ciblant la synthèse de l'ADN. A la suite de plusieurs phosphorylations au sein de la cellule, la gemcitabine s'incorpore dans l'ADN sous forme triphosphatée à la place de la cytidine ce qui stoppe la synthèse nucléotidique et mène à l'apoptose. Elle peut induire des réactions allergiques et un effet de radio-sensibilisation, et dans de rares cas une toxicité hémolytique (hémolyse, thrombocytopenie, augmentation de la bilirubine, créatinine ou LDH pouvant amener à une insuffisance rénale). [87]

- La vinorelbine (Navelbine) (IV) : antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes extrait de la pervenche de Madagascar. Elle possède une activité antimétabolite en inhibant la polymérisation des microtubules durant la division cellulaire, induisant l'apoptose. La toxicité principale est le risque de granulopénie, au niveau du système nerveux central elle peut entraîner une constipation et une perte des réflexes ostéotendineux. [88]

- La cisplatine (IV) : antinéoplasique cytostatique, les sels de platine ont des propriétés biochimiques se rapprochant des agents alkylants. La molécule se fixe de manière sélective sur les bases puriques de l'ADN et modifie la conformation du double brin, empêchant de ce fait les étapes de réplication et de transcription aboutissant à la mort cellulaire. L'insuffisance rénale est un effet indésirable très fréquent quelles que soient les doses administrées, elle peut être irréversible dans certains cas (nécessité d'une forte hydratation par voie IV associée ou non à une prescription de furosémide). La cisplatine est également très émétogène (prescription concomitante de corticoïdes et d'anti-émétiques), elle peut entraîner une myélosuppression, des neuropathies périphériques (paresthésies, fourmillements, perte de sensibilité et du goût) et est responsable d'une ototoxicité parfois irréversible (acouphènes, hypo-acousie). [89]

- La carboplatine (IV) : analogue de la cisplatine, plus soluble, moins néphrotoxique, moins émétogène, et responsable de moins de neuropathies. En revanche elle peut entraîner une thrombopénie importante limitant son utilisation. [90]

3.4 – Les effets secondaires généraux des chimiothérapies

L'apparition des effets secondaires varie selon 3 facteurs : les médicaments administrés, la dose utilisée et la patiente qui va les recevoir. [91]

Les nausées et les vomissements figurent parmi les effets secondaires les plus fréquents. Les nausées apparaissent le soir ou le lendemain de la chimiothérapie et peuvent persister quelques jours, accompagnées ou non de vomissements. La cisplatine et le cyclophosphamide font partie des molécules les plus émétogènes.

Différentes classes de médicaments anti-émétiques sont employées à travers des protocoles définis selon le risque émétisant afin de limiter ces effets [92] :

- La cortisone (prednisolone PO)
- Les anti 5HT3 (ondansétron PO ou IV, palonosétron IV, granisétron IV, tropisétron PO ou IV) efficaces dans la prise en charge des vomissements aigus.
- Les anti NK1 (aprépitant PO, nélupitant en association avec palonosétron PO) dans la prévention des vomissements retardés.
- Le métoclopramide (neuroleptique antiémétique) dans le cas de vomissements prolongés malgré un protocole de prévention.
- Prescription d'un anxiolytique (alprazolam, lorazépam...) la veille et le matin de la chimiothérapie en prévention des vomissements anticipés.

La prise de ces médicaments s'effectue le jour même de la chimiothérapie, de 30min à 1h avant la perfusion, suivi pour certains d'une prise quelques heures après et pouvant se poursuivre sur plusieurs jours.

L'alopécie est l'effet secondaire des chimiothérapies le plus visible et l'un des plus redoutés des patientes via les répercussions sociales qu'il peut provoquer. La chute peut être partielle ou totale et concerne les cheveux, les cils, les sourcils et la barbe (les follicules pileux sont quotidiennement en croissance, cette dernière est bloquée par la chimiothérapie qui rend les phanères plus fragiles et finissent par tomber). L'alopécie débute en général une quinzaine de jours après la première cure, cependant son effet est réversible puisque les cheveux commencent à repousser 6 à 8 semaines après la fin de la chimiothérapie. La capécitabine, les taxanes et les anthracyclines sont les molécules les plus souvent responsables de la perte des cheveux. [93]

Les ongles sont également fragilisés par le traitement jusqu'à en devenir cassants, striés voire finir par tomber. En plus des protections adaptées (gants, chaussures confortables) et des mesures d'hygiène quotidiennes permettant d'éviter les infections, l'utilisation d'un vernis incolore au silicium est conseillée la veille ou le jour de la chimiothérapie (en plus d'un vernis de couleur foncée afin de masquer la pigmentation de l'ongle), à poursuivre durant tout le traitement et plusieurs mois après. Durant la séance de chimiothérapie, il peut être proposé à la patiente de porter des gants ou des chaussons réfrigérants pour limiter la fragilisation des ongles. [94]

Les diarrhées sont fréquentes avec un certain nombre de médicaments et peuvent être limitées avec la prescription d'antidiarrhéiques (lopéramide). Les facteurs à surveiller sont l'apparition d'une fièvre et d'une déshydratation qui entraîneraient une hospitalisation immédiate. [94]

L'éventuelle aplasie causée par les chimiothérapies conduit la réalisation de prise de sang avant chaque cure afin d'éviter l'apparition d'une leucopénie (plus particulièrement d'une neutropénie et d'une lymphopénie qui augmenteraient le risque infectieux), d'une anémie (responsable d'une fatigue chronique) ou d'une thrombopénie (augmente le risque de saignements). Lorsque le taux de certaines lignées est trop bas, des facteurs de croissance peuvent être prescrits : l'EPO (érythropoïétine) précurseur des érythrocytes en cas d'anémie et le G-CSF (facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain) en cas de neutropénie. [94]

Les mucites et les stomatites font partie des effets indésirables fréquents des chimiothérapies, celles-ci bloquant le renouvellement des cellules épithéliales de la muqueuse buccale. L'inflammation peut s'étendre au système digestif et provoquer un érythème, des douleurs et des ulcérations (aphtes) jusqu'à conduire le patient à moins s'alimenter. Des mycoses et une modification du goût peuvent également survenir. Le 5-FU et la capécitabine peuvent entraîner ce type de lésions, dont le principal traitement sera l'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium 1.4%, en plus de la bonne hygiène bucco-dentaire. Des antidouleurs, des corticoïdes et des anesthésiques locaux pourront être employés dans les cas les plus sévères. [94][95]

L'apparition d'une fatigue physique et morale est très fréquente lors d'une chimiothérapie. Elle peut être due directement aux traitements, au rythme auquel ils sont administrés, aux effets secondaires qu'ils provoquent (anémie, douleurs), au stress que les cures et les nombreux examens engendrent, ou au cancer de manière générale. [94]

4 – L'hormonothérapie

L'hormonothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique des cancers du sein pour lesquels les cellules malignes expriment des récepteurs aux hormones, plus particulièrement les récepteurs aux œstrogènes RE α . 80% des cancers du sein sont hormonosensibles, plus le taux de cellules exprimant des récepteurs à leur surface est élevé, plus le traitement sera efficace. De tous les traitements systémiques du cancer, il est celui qui offre le meilleur rapport bénéfice/risque. Les traitements hormonaux ont pour objectif de bloquer la prolifération des cellules dont la croissance dépend des œstrogènes afin de ne plus stimuler le développement du cancer. Cette action peut s'avérer possible en bloquant l'activité des RE α ou en diminuant le taux d'œstrogènes circulant. [94]

L'hormonothérapie est indiquée en prévention, en tant que traitement adjuvant des cancers du sein hormonodépendants, et si le cancer présente des métastases elle devient alors un traitement palliatif. Dans le cas d'un traitement néoadjuvant, elle est prescrite dans le but de réduire la taille de la tumeur avant de procéder à une chirurgie conservatrice.

Le traitement adjuvant débute généralement après la chimiothérapie et la radiothérapie et s'étend sur au moins 5 années afin d'éviter les récurrences, l'apparition de métastases et le risque de développer un cancer controlatéral.

Il existe sous deux formes :

- Les traitements systémiques à base de médicaments, ils ciblent toutes les cellules de l'organisme présentant des récepteurs aux hormones, ce sont les modulateurs sélectifs des récepteurs, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de la LH-RH. [Figure 20]

- Les traitements non-médicamenteux, ils ciblent exclusivement les ovaires et ont pour but de supprimer la production d'œstrogènes ovarienne. Deux techniques sont employées : l'irradiation des ovaires par radiothérapie et l'ovariectomie (castration chirurgicale). Ces alternatives ne sont utilisées que chez les femmes encore non-ménopausées et ne permettent pas de supprimer la production d'œstrogènes des tissus périphériques.

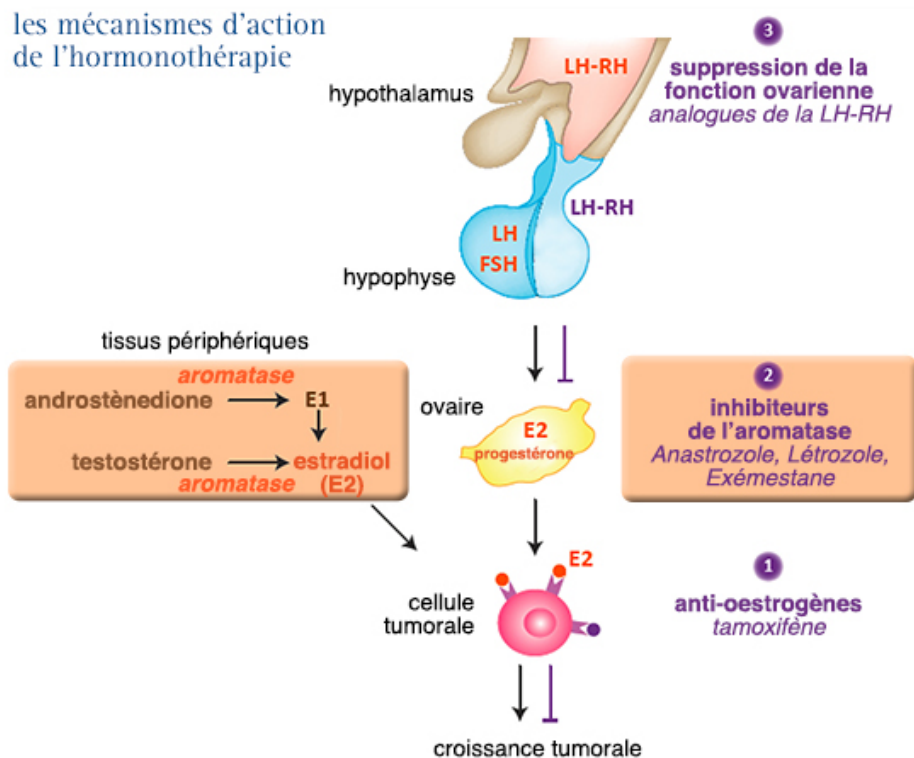


Figure 20 : Les différents mécanismes d'action des médicaments de l'hormonothérapie [96]

4.1 – Hormonothérapie et traitements substitutifs de la ménopause

Les médicaments de l'hormonothérapie sont des « antihormones » et ne doivent pas être confondus avec les traitements hormonaux de substitution de la ménopause (THS ou THM), qui comme leur nom l'indique sont des hormones prescrites chez la femme souffrant de troubles climatiques dans le but de pallier le déficit de production naturelle d'œstrogènes et de progestérone par les ovaires après la ménopause. Le cancer du sein est par ailleurs une contre-indication absolue quant à l'utilisation de THS. [97]

Une récente étude réalisée à grande échelle (Beral et al., 2019) montre que l'augmentation du risque de développer un cancer du sein est en corrélation avec le type et de la durée du traitement. Les traitements combinés à base de progestérone (prise de manière continue) et d'œstrogènes présentent un risque plus élevé que ceux à base d'œstrogènes seuls. Le risque est également accru à partir de la deuxième année de THS et multiplié par 2 si les THS sont pris sur une durée supérieure à 5 ans. De plus la probabilité de développer un cancer du sein persiste 10 ans après l'arrêt du THS. [98]

4.2 – Les anti-oestrogènes

4.2.1 – Les SERM : modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes

Les modulateurs sélectifs des récepteurs appelés SERM (« selective estrogen receptor modulator ») ou anti-œstrogènes sont des molécules de synthèse non-stéroïdiennes qui possèdent une activité œstrogénique ou anti-œstrogénique pour les récepteurs aux œstrogènes selon la localisation des tissus dans l'organisme (action agoniste au niveau de l'os, antagoniste pour la glande mammaire, variable selon la molécule concernant l'utérus). Ils ne suppriment pas la production d'œstrogènes ovarienne et peuvent être utilisés chez les patientes ménopausées et non-ménopausées. [Tableau 3][99]

	Clomifène	Tamoxifène	Torémifène	Raloxifène
Tissu Osseux	+	+	+	+
Utérus	+	+	+	-
Sein	-	-	-	-

Tableau 3 : Activité des SERM en fonction du tissu cible (« + » action agoniste, « - » action antagoniste) [99]

Dans le cancer du sein hormonosensible, les SERM vont se fixer de manière sélective aux RE (RE α , RE β) afin de rentrer en compétition avec l'œstradiol, prenant sa place sur les RE à la surface des cellules tumorales. Les SERM vont moduler la transcription des gènes cibles sensibles aux œstrogènes par fixation directe au promoteur ERE du gène cible après activation et dimérisation des RE. [99]

Le tamoxifène (Nolvadex 20mg) est le chef de file des SERM, découvert à la fin des années 1950 par Arthur Walpole, il s'agit d'un agoniste partiel de faible affinité (10 fois plus faible que l'œstradiol) pour les tissus osseux et de l'endomètre, et possède une activité antagoniste des RE α . Il exerce également une activité œstrogénique sur les lipides sanguins avec une diminution des taux de LDL cholestérol. Le tamoxifène est la molécule de choix pour les femmes non-ménopausées. C'est

une prodrogue qui nécessite d'être transformée par le CYP 450 puis activée par le CYP 2D6 dont résulte l'endoxifène, métabolite responsable de l'activité biologique avec une affinité 100 fois supérieure à celle de l'estradiol. Il bloque les RE après s'être fixé à ces derniers, empêchant la transcription au sein du noyau des cellules cancéreuses et entraînant leur mort.

Le tamoxifène est administré par voie orale à raison d'une prise de 20mg par jour pendant 5 ans au minimum, il possède une absorption digestive rapide, une longue demi-vie (7 jours) et un taux sérique stable sur plusieurs semaines (5 à 6 semaines). [99]

Le tamoxifène est généralement bien toléré, parmi ses effets secondaires on retrouve notamment des bouffées de chaleur, un dérèglement des menstruations chez les femmes non ménopausées, des kystes ovariens bénins, des pertes vaginales (leucorrhées). Le traitement nécessite néanmoins une surveillance régulière en raison du risque d'apparition d'un cancer de l'endomètre (risque augmenté sous tamoxifène par rapport à la population générale) et d'accidents thrombo-emboliques veineux (risque augmenté de phlébite). Les métaboliseurs lents du CYP 2D6 peuvent subir une diminution de l'effet du tamoxifène, et la prise concomitante d'antidépresseurs de la famille des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ex : paroxétine, fluoxétine) également métabolisés par le CYP 2D6 doit être évitée. [100]

4.2.2 – Les SERD : antagonistes compétitifs des récepteurs aux œstrogènes

Les antagonistes compétitifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERD (« selective estrogen receptor degradation ») ne possèdent pas d'activité agoniste quel que soit le tissu mais sont des antagonistes des œstrogènes dans tous les tissus de l'organisme. Ils se lient aux RE, entraînent leur dégradation empêchant ainsi les œstrogènes d'exercer leur action stimulante sur les cellules tumorales. [101]

La principale molécule est le fulvestrant (Faslodex 250mg), administré par voie IV une fois par mois, il possède une plus grande affinité pour les RE que le tamoxifène, comparable à celle de l'estradiol. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein hormonosensible avancé ou métastaté chez la femme ménopausée non traitée précédemment par hormonothérapie, ou avec récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène. Il peut être associé au palbociclib, un inhibiteur de protéine kinase, dans le cancer RH+ HER2- chez les femmes ayant déjà reçu une hormonothérapie. [102]

4.3 – Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase ou anti-aromatases sont des molécules qui entrent en compétition avec l'aromatase, enzyme de la superfamille des CYP 450 présente dans de nombreux tissus (placenta, ovaires, cerveau...), et responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes dans les glandes surrénales et les tissus adipeux. La ménopause entraîne l'arrêt de la production d'œstrogène par les ovaires, l'hormone reste néanmoins synthétisée en petite quantité dans les tissus périphériques via l'action de l'aromatase. Les molécules inhibitrices de l'aromatase vont bloquer cette enzyme, stopper la biosynthèse des œstrogènes à partir des androgènes et donc bloquer la prolifération des cellules malignes RE+ qui ne recevront plus la stimulation des œstrogènes. Cette classe de médicaments ne s'utilise que chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein hormonosensible RE+ du fait qu'elle n'agisse pas sur l'activité des ovaires. [96]

Les principes actifs aujourd'hui utilisés sont des molécules de troisième génération : l'anastrozole (Arimidex 1mg) et le létrozole (Femara 2.5mg) inhibiteurs réversibles qui possèdent une structure non stéroïdienne de type I dérivée de l'aminoglutéthimide, et l'exémestane (Aromasine 25mg) inhibiteur stéroïdien irréversible de type II dérivée de l'andostène-dione. [Figure 21]

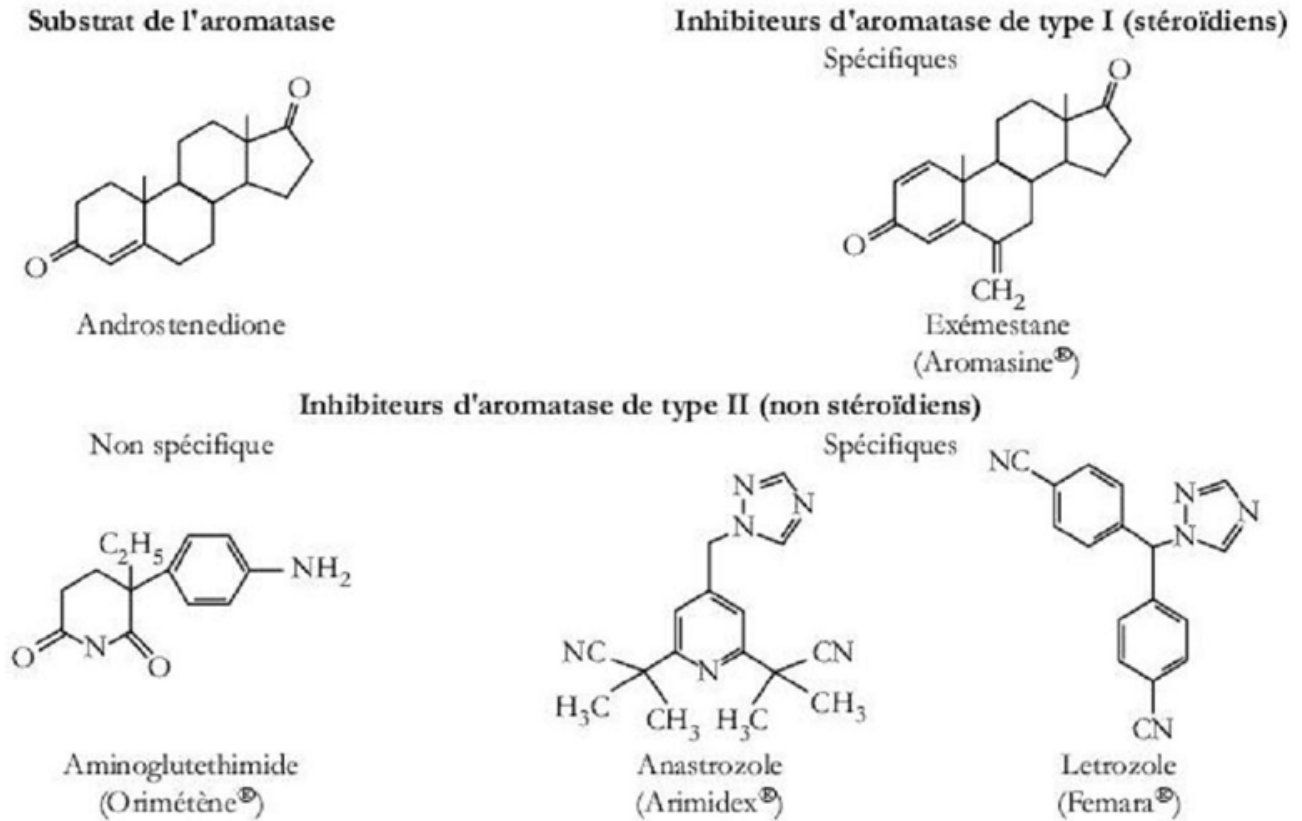


Figure 21 : Structures chimiques des différents inhibiteurs de l'aromatase [103]

Les trois molécules possèdent un profil d'efficacité et de toxicité équivalent. Ils sont administrés par voie orale à raison d'un comprimé par jour. Chez la femme ménopausée leur bénéfice sur la survie globale sans rechute est supérieur au traitement par tamoxifène seul. [100]

Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être utilisés seuls pendant 5 ans, ou associés au tamoxifène (2 à 3 années traitées par tamoxifène puis 2 à 3 années sous anti-aromatase, ou inversement) sur une durée totale d'au minimum 5 ans.

Les principaux effets indésirables des inhibiteurs de l'aromatase sont la baisse de libido, les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, les arthromyalgies, l'altération de la densité osseuse (contrairement au tamoxifène qui confère une protection en post-ménopause). Ce dernier effet nécessitera une supplémentation en calcium (1g/j) et en vitamine D (800UI/j) ainsi que la réalisation d'une ostéodensitométrie avant le traitement et tous les 2 ans. Les biphosphonates pourront être prescrits en complément dans le traitement de l'ostéoporose. [100]

4.4 – Les analogues de la LH-RH

Les analogues ou agonistes de la LH-RH sont une classe de médicaments qui vont entraîner une suppression de la fonction ovarienne, ils utilisés chez la femme non-ménopausée ayant un cancer du sein hormonodépendant. L'agoniste va prendre la place et mimer l'action de la véritable hormone (sécritée par l'hypothalamus) ce qui aura pour effet d'hyperstimuler l'hypophyse qui s'épuisera, ne répondra plus et stoppera la production d'œstrogènes par les ovaires. Les analogues de la LH-RH induisent une ménopause artificielle, une castration chimique, réversible à l'arrêt du traitement. [104]

Les molécules utilisées dans le cancer du sein sont la goséréline (Zoladex 3.6mg), la triptoréline (Decapeptyl 3.75mg) et la leuproréline (Enantone 3.75mg), elles sont administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire une fois par mois. La goséréline et la leuproréline ont des indications dans le cancer du sein métastatique et ne sont pas des traitements adjuvants des cancers du sein non métastasés. [Tableau 4] La triptoréline est indiquée en association avec une autre hormonothérapie dans les cancers du sein à haut risque de récidence après traitement par chimiothérapie.

Les effets secondaires pouvant subvenir selon les molécules sont : des bouffées de chaleur, une sudation excessive, des troubles de l'humeur, une sécheresse vaginale, une augmentation du volume des seins, une altération de la densité osseuse, une hypercalcémie chez les patientes présentant des métastases osseuses. [105]

TYPES D'HORMONOTHÉRAPIE UTILISÉS CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE ET NON MÉNOPAUSÉE, DANS LE CANCER DU SEIN NON MÉTASTATIQUE		
Type d'hormonothérapie	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
Anti-œstrogènes	Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pendant 2 à 3 ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase, pour un total de 5 ans de thérapie hormonale ■ ou pendant 5 ans
Anti-aromatases		<ul style="list-style-type: none"> ■ Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans ■ ou pendant 2 ans, suivi par un traitement par tamoxifène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale)
Agonistes de la LH-RH	Envisageable au cas par cas pour une durée de 3 à 5 ans	

Tableau 4 : Les types d'hormonothérapie utilisés chez la femme ménopausée et non ménopausée dans le cancer du sein non métastatique [94]

4.5 – Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone (SPRM)

Le rôle de la progestérone dans le cancer du sein dépend du stade de progression de la tumeur ou du type de celle-ci. L'hormone possède des propriétés prolifératives dans la glande mammaire normale et exerce un effet anti-prolifératif dans la plupart des cancers du sein. [106]

Être RP+ dans un cancer du sein et plus particulièrement au sein de la tumeur primitive est un marqueur pronostic favorable. L'absence de récepteur de la progestérone (phénotype dit RP-) est quant à lui associé à un mauvais pronostic. C'est le cas des carcinomes décrits comme agressifs.

L'utilisation des modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone (SPRM) est une piste thérapeutique sérieuse, de nombreuses molécules sont en phase d'étude clinique mais leur innocuité reste à démontrer.

Composé	Laboratoire	Applications cliniques (phase d'étude)
J867 (asoprisnil)	TAP (États-Unis)	Léiomyomes (phase II-III) [suspendu]
CDB/VA 2914 (acétate d'ulipristal, EllaOne®)	HRA Pharma (France), Preglem (Suisse)	Contraception d'urgence Léiomyomes (phase II)
Org 47322	Organon (Pays-Bas)	Contraception (phase II)
RU 486 (mifépristone, Mifégyne®)	Exelgyn (France) Danco (États-Unis)	Interruption de grossesse Contraception (phase II), Cancer du sein (phase II-III)
Proellex® (CDB 4124)	Zonagen (États-Unis)	Léiomyomes (phase II-III) Endométriose (phase II-III) [arrêt temporaire, cytolyse hépatique à forte dose]

Tableau 5 : Molécules antiprogestérone en développement [107]

L'acétate d'ulipristal (EllaOne) et la mifépristone (Mifégyne) sont des dérivés stéroïdiens déjà commercialisés et possèdent une AMM dans la contraception d'urgence et dans l'interruption de grossesse respectivement. Ces SPRM exercent leur action aussi bien sur les cellules saines de la glande mammaire que sur les cellules cancéreuses. D'autres molécules non-stéroïdiennes possédant une grande affinité pour le RP et des effets secondaires potentiellement diminués sont en phase d'étude préclinique, ils sont appelés antagonistes passifs du RP. [Tableau 5]

La mifépristone est la principale molécule testée en clinique dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant. Elle possède des effets antigluco-corticoïdes, ce qui se traduit par une augmentation du taux d'androgènes surrénaliens qui se transforment à leur tour en œstrogènes via l'action de l'aromatase. Ce problème pourrait être contourné par le choix de molécules antiprogestatives dépourvues d'activité glucocorticoïde ou l'adjonction de traitements limitant la surproduction d'œstrogènes (ex : inhibiteurs de l'aromatase). La mifépristone pourrait également avoir un rôle protecteur chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1. [108]

Des essais cliniques sur d'autres molécules, notamment l'onapristone et la telapristone (Proellex), ont du être stoppés en raison de la survenue d'une toxicité hépatique.

Les modulateurs du RP inhibent la croissance des fibromes et l'ovulation sans bloquer le développement folliculaire pré-ovulatoire lorsqu'ils sont administrés de manière continue chez la femme non-ménopausée, cependant ils provoquent une augmentation de la sécrétion d'œstradiol et l'apparition d'une aménorrhée, leur utilisation pourrait alors être limitée au traitement de la femme ménopausée. [107]

5 – Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des molécules ciblant spécifiquement certains mécanismes responsables de l'oncogenèse au sein des cellules tumorales, elles font partie des médecines de précisions ou aussi appelées médecines personnalisées. Leur mode de fonctionnement est à l'opposé des chimiothérapies systémiques qui interfèrent avec l'ADN sans distinction du type de cellules.

Dans le cancer du sein, on retrouve principalement 2 classes de thérapies moléculaires ciblées : les anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur HER2 et les inhibiteurs de tyrosine kinases qui vont bloquer l'activité enzymatique du domaine intracellulaire.

5.1 – Les anticorps monoclonaux

Un anticorps ou immunoglobuline est une glycoprotéine produite par les plasmocytes (qui sont des lymphocytes B) en réponse à un antigène lors des mécanismes de défense immunitaire. Un anticorps va être capable de se lier de manière spécifique à un antigène afin de former un complexe immun. Les anticorps ont pour fonction de neutraliser les antigènes (bactéries, cellules cancéreuses...), déclencher la phagocytose ou l'apoptose d'une cellule dont l'antigène a été reconnu, ou encore activer le système du complément (protéines responsables de l'immunité innée). En 1975, Cesar Milstein et Georges Köhler élaborent la technique des hybridomes qui permet l'obtention d'une grande quantité d'anticorps à coûts réduits, cette découverte leur vaudra l'obtention d'un prix Nobel de médecine et de physiologie en 1984. [109]

5.1.1 – Trastuzumab (Herceptin)

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal murin humanisé de classe IgG1 dirigé contre le récepteur HER2 présent à la surface des cellules de la glande mammaire lorsque celui-ci est surexprimé par les cellules tumorales ou que le gène HER2 est amplifié. Il est utilisé seul (à la suite d'autres thérapies) ou en association dans les cancers du sein précoces ou métastatiques. Sa découverte dans les années 1990 révolutionnera la prise en charge des patientes atteintes de cancer

du sein HER2+, considéré comme de mauvais pronostic et représentant 20 à 30% des cancers du sein. Utilisé dans le cancer métastatique, il prolonge la survie, utilisé comme traitement adjuvant sur une année dans le cancer à un stade précoce après une chimiothérapie, il permet de diminuer de moitié les risques de récurrence du cancer. [110][111] En France, le médicament a obtenu son AMM en l'an 2000.

Le récepteur HER2/neu ou ErbB2 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, une fois lié à un ligand (qui demeure encore inconnu à ce jour) au niveau de son domaine extracellulaire, il se dimérise sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères ce qui entraînera l'activation de la division cellulaire, de l'angiogénèse, la diffusion métastatique et l'inhibition de l'apoptose.

Le trastuzumab va se lier avec une grande affinité au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de HER2. Cette liaison va empêcher l'activation des voies de signalisation intracellulaires, inhibant la prolifération des cellules cancéreuses présentant HER2 et aboutissant à l'apoptose, mais également permettre le recrutement de cellules immunitaires (macrophages, cellules NK) de l'organisme qui viendront lyser les cellules malignes. Le trastuzumab est un médiateur de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC « antibody dependant cellular cytotoxicity »), mécanisme de défense par lequel les cellules immunitaires détruisent des cellules cibles marquées par des anticorps liés à des antigènes de leur membrane. [Figure 22][110]

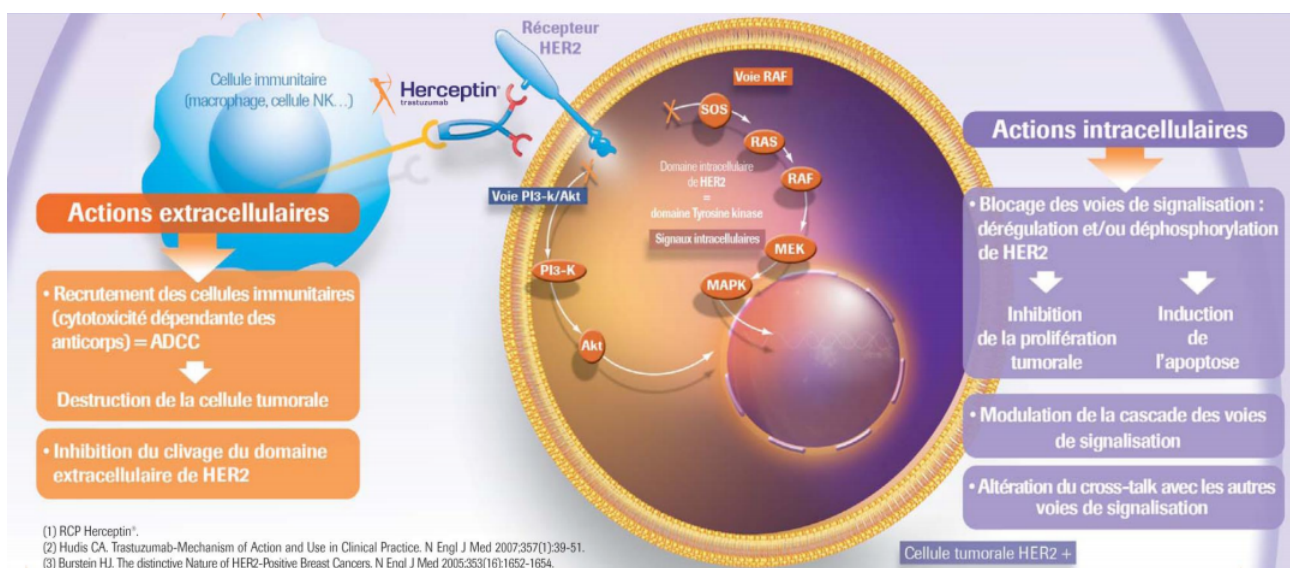


Figure 22 : Mécanisme d'action du trastuzumab [112]

Le trastuzumab est administré par voie IV toutes les 3 semaines, sa demi-vie est de l'ordre de 28 jours. La dose d'attaque est de 8mg/kg de poids corporel et les doses d'entretien sont de 6mg/kg de poids corporel. Le trastuzumab peut également être administré hebdomadairement (4mg/kg en dose d'attaque, 2mg/kg en entretien).

Le principal effet indésirable de la molécule est sa toxicité cardiaque avec l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive. La plupart de ces cardiopathies sont symptomatiques et peuvent être traitées (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion...), cependant le risque est accru lorsque traitement par trastuzumab est associé à une anthracycline ou au cyclophosphamide, l'incidence est légèrement moins élevée dans le cas d'une association à un taxane. [110]

Il est à noter qu'il existe un risque de résistance au trastuzumab chez certaines patientes qui mènera vers l'utilisation d'autres thérapies. Plusieurs hypothèses sont évoquées comme le rôle des autres récepteurs HER et la surexpression de l'un d'entre eux par rapport à HER2 (co-expression HER1 et HER2), ou encore un faible niveau d'expression de PTEN. [113] Cependant l'hypothèse de l'incidence du taux élevé d'IGF1-R (l'un des récepteurs de l'insuline) sur les mécanismes de résistance au trastuzumab semble avoir été écartée. [114]

5.1.2 – Bevacizumab (Avastin)

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal de classe IgG1 dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui régule la prolifération et la perméabilisation vasculaire. L'expression des récepteurs du VEGF (Flt-1 et KDR) situés à la surface des cellules endothéliales augmente en cas d'hypoxie cellulaire ou de stimulation de cytokines et d'oncogènes, dans ce cas elle est de mauvais pronostic. La liaison du VEGF à ses récepteurs entraîne une activation de la prolifération des cellules endothéliales et du processus d'angiogénèse. En se liant au ligand VEGF, le bévacizumab inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs et par conséquent l'angiogénèse, facteur essentiel dans la croissance des tumeurs malignes et du développement des métastases. [115]

La molécule est indiquée dans le traitement des cancers du sein métastatiques en association avec un taxane ou la capécitabine. L'obtention de son AMM dans le cancer du sein date de 2007. La posologie est de 10mg/kg toutes les 2 semaines ou 15mg/kg toutes les 3 semaines par voie IV. Les principaux effets indésirables graves du bévacizumab sont l'apparition d'une hypertension

artérielle, de neuropathies, neutropénies fébriles et d'insuffisance cardiaque. Le bévacizumab en association avec la chimiothérapie augmente la durée de vie sans progression de la maladie et sans rechute de quelques mois (12 mois en moyenne pour l'association bévacizumab/paclitaxel contre 6 mois avec le paclitaxel seul selon l'étude E2100, qui avait permis l'obtention de son AMM dans le cancer du sein métastatique en 2007 en Europe et en 2008 aux États-Unis). Cependant l'association du bévacizumab au paclitaxel n'avait pas permis d'augmenter la survie globale et la qualité de vie par rapport à l'utilisation du paclitaxel seul. [116]

En décembre 2010, la FDA a annoncé le retrait de l'indication du médicament en association au paclitaxel dans le cancer du sein métastatique. Deux nouvelles études ont amené au décret de cette décision : l'étude AVADO (portant sur l'association bévacizumab et docétaxel) et RIBBON-1 (association du bévacizumab aux taxanes, anthracyclines ou capécitabine). Ces études ont démontré le bénéfice sur la survie sans rechute de quelques mois chez les patientes traitées avec le bévacizumab et la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. Mais à l'instar de l'essai E2100, aucune différence en survie globale n'a été constatée dans ces deux études, ce qui a conduit la FDA à retirer l'agrément du bévacizumab dans le traitement du cancer du sein aux États-Unis. [117] L'agence européenne des médicaments (EMA) n'a pas suivi cette décision mais recommande l'utilisation du bévacizumab qu'en association avec le paclitaxel, le comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) ayant conclu que les bénéfices demeuraient supérieurs aux risques, contrairement à l'association aux autres chimiothérapies. [118]

5.1.3 – Pertuzumab (Perjeta)

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 ciblant HER2. En se liant au sous-domaine II de la partie extracellulaire du récepteur HER2, il inhibe sa dimérisation avec d'autres récepteurs HER et bloque les signaux qui favorisent la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, amenant à l'apoptose. L'épitope auquel le pertuzumab se lie est différent de celui du trastuzumab (sous-domaine IV), l'association des deux médicaments conduit ainsi à un blocage plus complet de HER2. Et tout comme le trastuzumab, il induit la cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC). [Figure 23][119]

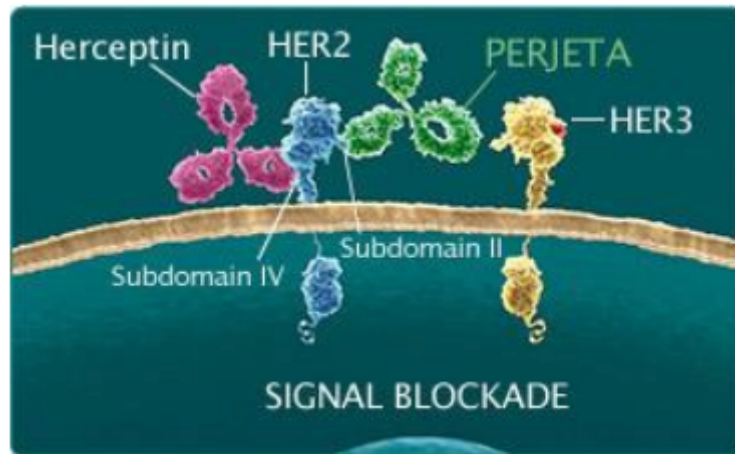


Figure 23 : Liaison du pertuzumab et du trastuzumab aux sous-domaines II et IV de HER2 empêchant sa dimérisation avec HER3 [119]

Le pertuzumab est utilisé en association au trastuzumab et au docétaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ ou localement récidivant non résécable sans antécédent de traitement en chimiothérapie ou avec le trastuzumab. Il a obtenu son AMM en 2013. La posologie est d'une dose de charge de 840mg administré par voie IV sur une durée de 60 minutes, suivie de doses d'entretien de 420mg toutes les 3 semaines. L'un des effets indésirables graves les plus fréquent est la leucopénie.

L'étude CLEOPATRA a montré que l'association du pertuzumab à la bithérapie trastuzumab + docétaxel permettait une augmentation significative de la survie sans rechute (18,5 mois contre 12,4 mois dans le groupe sans pertuzumab) et sans augmentation de la cardiotoxicité. [120]

5.1.4 – Trastuzumab Emtasine (Kadcyla)

Le trastuzumab emtansine est un anticorps conjugué anti-HER2 : l'anticorps monoclonal trastuzumab est couplé à une molécule cytotoxique, l'emtansine (DM1), un inhibiteur de microtubules dérivée de la maytansine (3,5 molécules de DM1 pour une molécule de trastuzumab en moyenne). L'agent de liaison est le MCC (4-[N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate) et forme le complexe MCC-DM1 avec l'emtansine. [Figure 24]

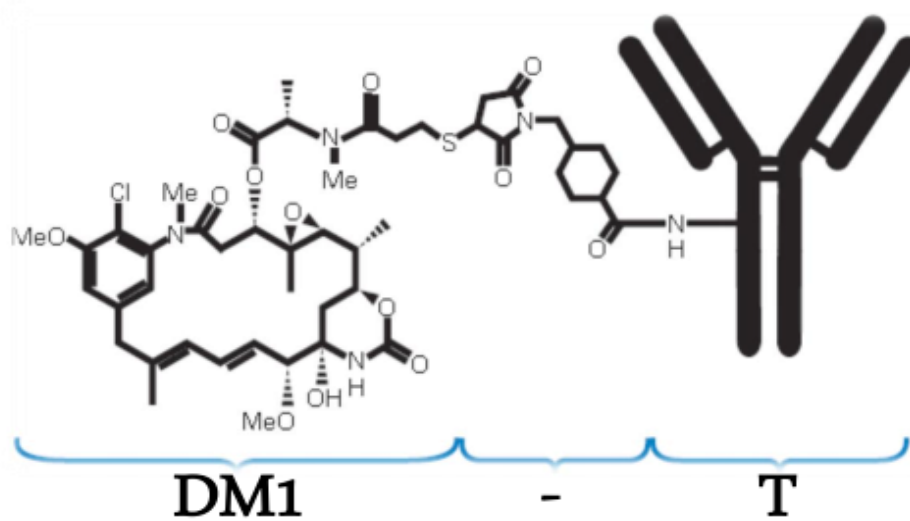


Figure 24 : Trastuzumab Emtansine (T-DM1) avec la séquence de liaison MCC [119]

La liaison du DM1 au trastuzumab lui confère une sélectivité pour les cellules cancéreuses HER2 et augmente la libération intracellulaire de DM1 au sein des cellules tumorales (le MCC limite la libération systématique de MD1 et augmente sa libération ciblée). Le trastuzumab se lie au sous-domaine IV de la région extracellulaire de HER2 et entraîne l'arrêt de la prolifération cellulaire ; le DM1 se fixe à la tubuline, inhibe sa polymérisation et entraîne également l'arrêt du cycle cellulaire. [121]

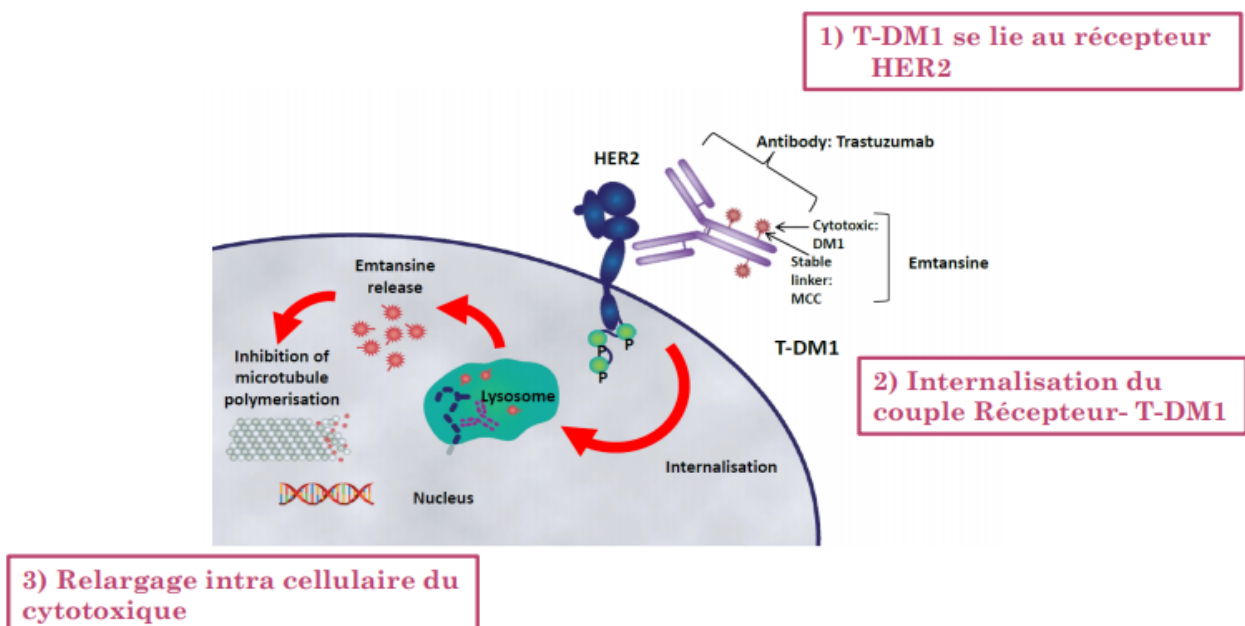


Figure 25 : Mécanisme d'action du trastuzumab emtansine [119]

Le médicament est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ ou localement avancé non résecable ayant au préalable reçu un traitement par trastuzumab ou par un taxane, seuls ou en association. L'AMM est accordée en 2013. La dose recommandée est de 3,6mg/kg de poids corporel sur une durée de 30 minutes par voie IV toutes les 3 semaines (la première dose se fait sur une durée de 90 minutes et est accompagnée d'une surveillance clinique pendant et après la perfusion). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont l'augmentation des transaminases et la thrombopénie.

L'essai clinique de phase III EMILIA a démontré une amélioration significative de la survie sans progression du trastuzumab emtansine (9,6 mois contre 6,4 mois pour le traitement lapatinib + capécitabine) et de la survie globale (30,9 mois contre 25,1 mois) dans le cancer du sein HER2+ ayant été préalablement traité par trastuzumab ou par un taxane. [122] L'essai clinique THERESA montre des résultats similaires. [123]

5.2 – Les inhibiteurs de protéines kinases

Les kinases sont des enzymes qui vont catalyser le transfert d'un groupement phosphate à partir de l'ATP sur l'hydroxyle des chaînes latérales des acides aminés d'une molécule cible possédant une fonction alcool : la sérine, la thréonine et la tyrosine. Cette phosphorylation est réversible et ces enzymes sont impliquées dans la régulation de plusieurs processus biologiques, notamment dans la transmission des signaux cellulaires, l'expression génétique et différentes étapes du cycle cellulaire. [124]

Les inhibiteurs de protéines kinases sont des molécules qui vont bloquer l'activité des kinases, donc bloquer la signalisation cellulaire à l'origine de la prolifération des cellules ainsi que l'angiogenèse. Il existe plus de 500 protéines kinases dans l'organisme humain, nombre d'entre elles peuvent s'avérer être des cibles de choix dans le traitement des cancers.

5.2.1 – Lapatinib (Tyverb)

La majorité des tyrosine-kinases sont des protéines intracellulaires mais certaines d'entre elles sont des récepteurs membranaires avec des domaines de liaison intra et extracellulaires. Le lapatinib est un inhibiteur puissant et sélectif de l'activité tyrosine-kinase intracellulaire des récepteurs ErbB1 (EGFR/HER1) et ErbB2 (HER2). [Figure 26][125]

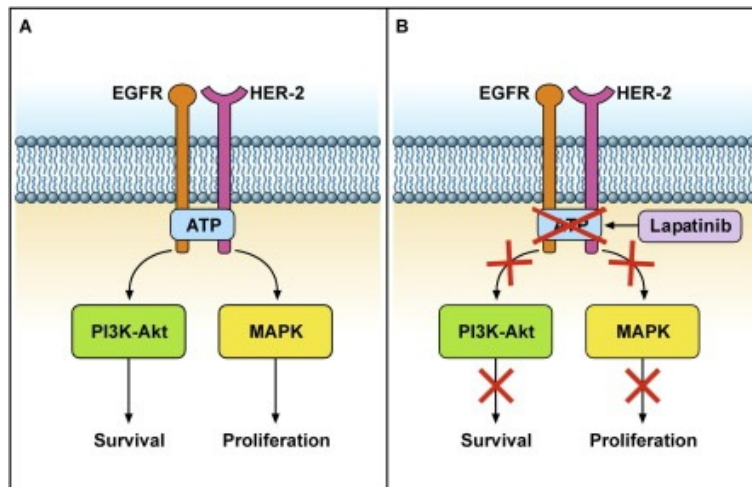


Figure 26 : Mécanisme d'action du lapatinib [125]

Le lapatinib a obtenu son AMM en 2008 et est indiqué dans le traitement des cancers du sein HER2+ :

- En association avec la capécitabine dans le cancer du sein métastatique ou très avancé après un traitement antérieur par une anthracycline, un taxane et le trastuzumab en présence de métastases. La posologie est de 1250mg en une prise quotidienne.

- En association au trastuzumab dans le cancer du sein métastatique RE+ en progression après un traitement par l'association du trastuzumab à une chimiothérapie. La posologie est de 1000mg/j en une prise.

- En association à un inhibiteur de l'aromatase dans le cancer du sein métastatique RH+ chez les patientes ménopausées lorsque la chimiothérapie n'est pas envisagée. La posologie est de 1500mg/j en une prise.

Les effets indésirables les plus constatés sont les diarrhées et les rashes cutanés (en association à la capécitabine), et une cardiotoxicité réversible à l'arrêt du traitement (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire). Le lapatinib est un inhibiteur des CYP3A4 et 2C8 ; sa solubilité est dépendante du pH, la prise du médicament se fera à heure fixe à l'écart des repas et les médicaments qui augmentent le pH gastrique sont à éviter (IPP et anti-H2). [126]

5.2.2 – Palbociclib (Ibrance)

Le palbociclib est un inhibiteur sélectif des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6, une nouvelle classe thérapeutique. Les CDK 4 et 6 jouent un rôle dans la division cellulaire et dans le cas d'un cancer de la prolifération des cellules malignes. Le palbociclib va empêcher la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRB) ce qui entraînera l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1. La pRB agit comme suppresseur de tumeur en bloquant le cycle cellulaire, elle n'est pas phosphorylée dans les cellules somatiques de l'organisme (qui se divisent peu en comparaison de la prolifération des cellules tumorales), sans elle les cellules seraient constamment en division cellulaire. [Figure 27][Figure 28][127]

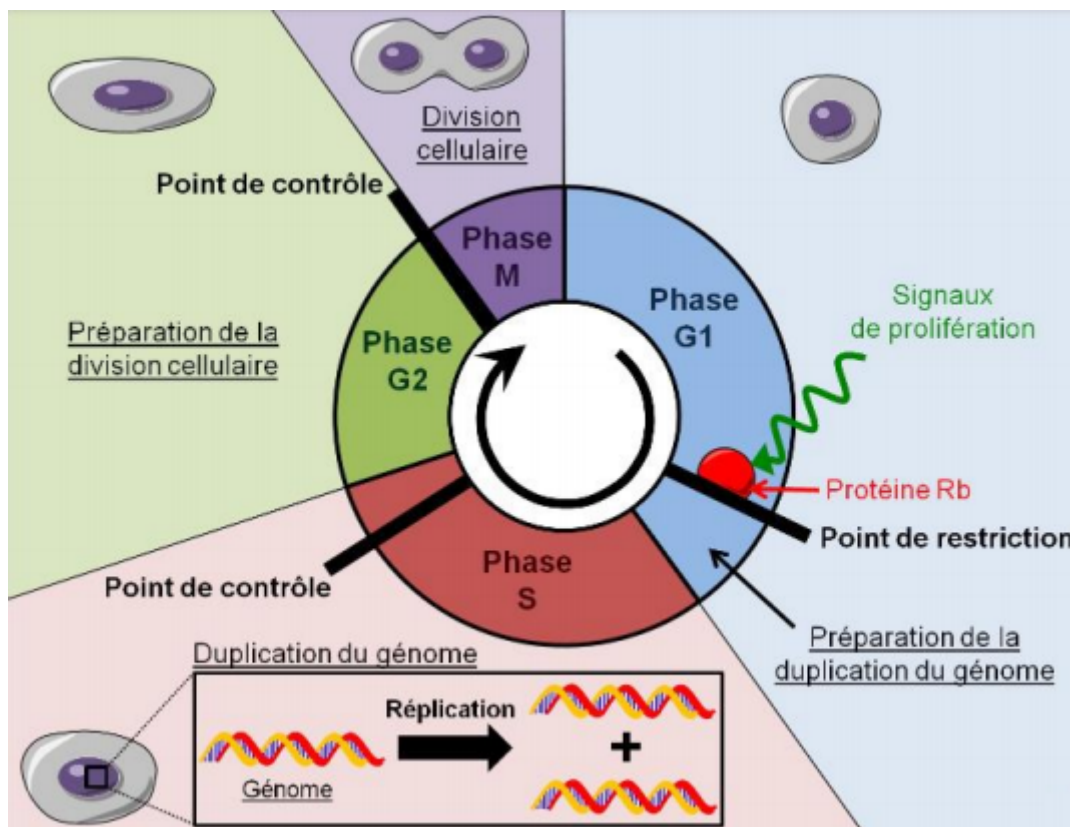


Figure 27 : Les différentes phases du cycle cellulaire [119]

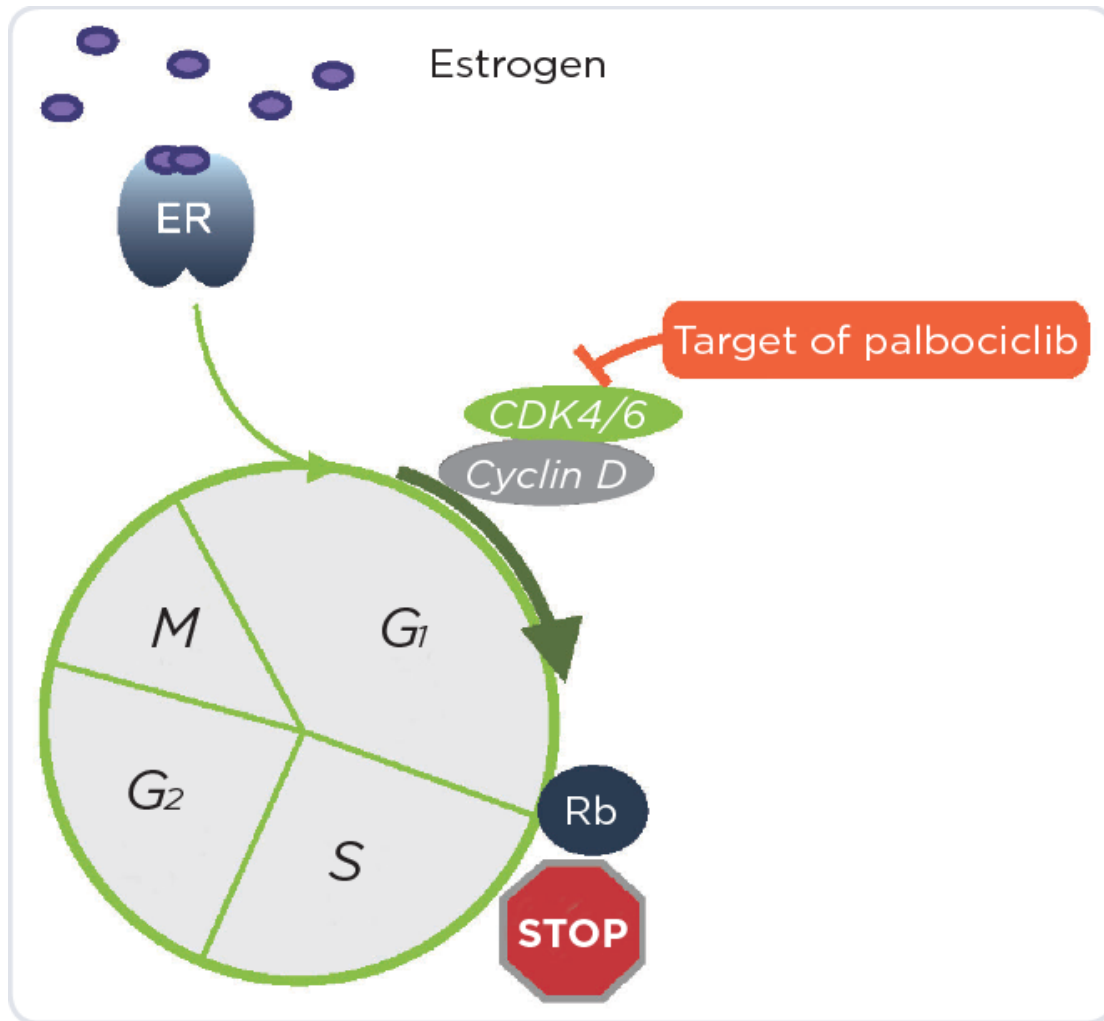


Figure 28 : Mécanisme d'action du palbociclib [128]

Le médicament est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant chez les femmes ayant déjà été traitées par hormonothérapie. Il est administré à la dose de 125mg par jour pendant 21 jours suivis de 7 jours de pause, par cycles de 28 jours. Les principaux effets indésirables sont l'apparition de toxicités hématologiques (neutropénie, anémie, thrombopénie) et d'infections.

Le palbociclib a obtenu son AMM en 2016 en France et auparavant en 2015 aux États-Unis, suite à 3 essais cliniques menés par le laboratoire qui le commercialise :

- PALOMA-1 : essai de phase II qui a pour but la comparaison de l'innocuité et l'efficacité d'un groupe test létrozole + palbociclib à un groupe témoin traité par létrozole seul, chez 165 femmes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2-, localement avancé, non résecable ou métastatique. La survie sans progression du groupe test est de 20,2 mois comparé au traitement par létrozole seul (10,2 mois).

- PALOMA-2 : essai de phase III, plus poussé, qui reprend les bases du précédent, réalisé chez 666 femmes (444 femmes sous létrozole + palbociclib, 222 femmes sous létrozole) et qui constitue un niveau de preuve élevé car « à répartition aléatoire, contrôlé par un traitement actif pertinent, réalisée à double insu, de bonne qualité méthodologique ». L'association létrozole + palbociclib prolonge la survie sans progression médiane de 10,3 mois comparé au létrozole seul (24,8 mois vs 14,5 mois).

- PALOMA-3 : essai de phase III, randomisé, en double aveugle, multicentrique et international, réalisé auprès de 521 patientes, qui portait cette fois-ci sur la comparaison d'un groupe test de 347 femmes traitées par fulvestrant + palbociclib à un groupe témoin de 174 femmes traitées par fulvestrant + placebo. La médiane de la survie sans progression est de 9,2 mois dans le groupe teste, contre 3,8 mois dans le groupe avec placebo.

Dans ces 3 études, l'utilisation du palbociclib s'est montrée bénéfique sur la survie sans progression de la maladie, et bien qu'il ne dégrade pas la qualité de vie des patientes, il ne démontre pas de gain significatif sur la survie globale.

En 2017, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) du Québec recommandait au gouvernement de ne pas inscrire le palbociclib sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ HER2- en raison du coût élevé du médicament (plusieurs dizaines de milliers de dollars sur plusieurs mois) par rapport « à l'incertitude sur le gain de la survie globale ». [129] Le médicament obtiendra finalement son remboursement dans cette province en 2018 bien que le rapport coût/efficacité soit encore discuté. [130]

5.2.3 – Evérolimus (Afinitor)

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères), cette protéine est une sérine-thréonine kinase retrouvée dérégulée dans de nombreux cancers. mTOR régule la voie de signalisation PI3Kinase-Akt impliquée dans la croissance cellulaire et le métabolisme glucidique. [131] A la suite de plusieurs cascades moléculaires au sein de la cellule, l'évérolimus diminue les taux de VEGF responsables de l'angiogénèse des cellules tumorales. La molécule est un inhibiteur de la croissance et la prolifération des cellules malignes. [Figure 29][132]

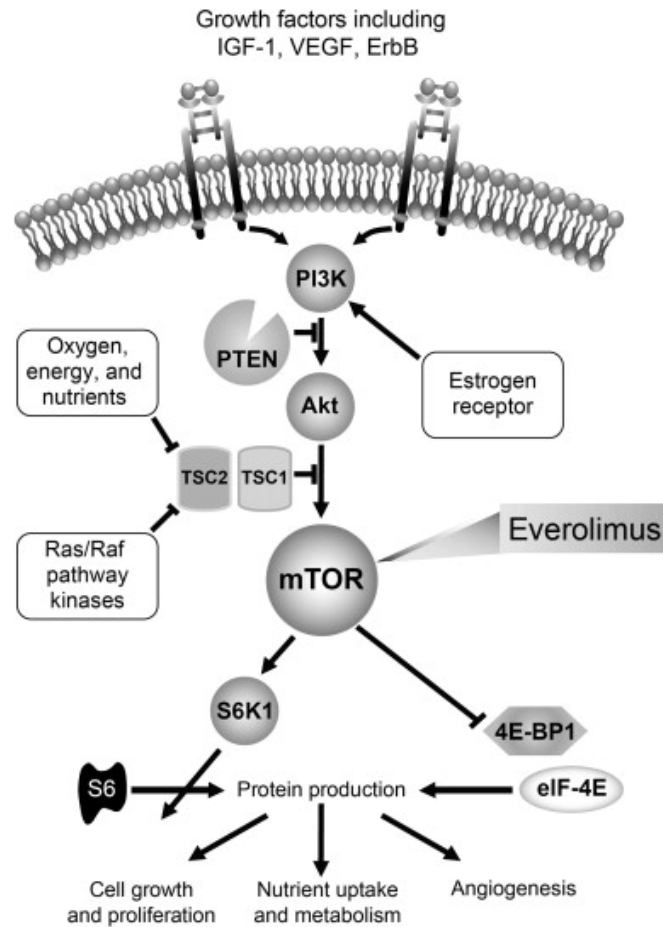


Figure 29 : Mécanisme d'action de l'évérolimus [132]

L'évérolimus est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé RH+ HER2- en association avec l'exémestane chez les femmes ménopausées, s'il y a eu rechute ou progression de la maladie, et pour les patientes qui ont été précédemment traitées par un inhibiteur de l'aromatase. Le médicament a été mis sur le marché dans les années 2000 et possède d'autres indications, il est notamment utilisé dans la prévention du rejet d'organe, l'enrobage de stents, et le traitement de certaines tumeurs rénales et neuroendocriniennes.

Dans le cancer du sein, la posologie recommandée est de 10mg par jour par voie orale. Les effets indésirables le plus fréquents sont l'apparition d'infections, d'une anémie, d'une toux, de dysgueusie, de fatigue, de troubles des métabolismes lipidique et glucidique, de stomatite, de réactions cutanées et d'œdèmes périphériques. L'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie sont fréquentes et nécessitent une surveillance particulière avant et au cours du traitement. Il a été observé des phénomènes d'insulinorésistance et de réduction de la sécrétion d'insuline par l'organisme, pouvant amener à l'apparition d'un diabète. [133]

6 – Thérapies en développement

Avec l'avènement des thérapies ciblées ces dernières années, la future prise en charge des cancers relèvera davantage de la médecine personnalisée centrée sur le profil génétique des patients. Le processus est déjà bien amorcé avec le dépistage personnalisé de certaines formes héréditaires (mutations de BRCA1 et 2, p53, PTEN...), la quantification de biomarqueurs tumoraux (RH, HER2, le marqueur de prolifération Ki67...), et l'utilisation de biomarqueurs tissulaires afin d'éviter le recours à la chimiothérapie chez certaines patientes (uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint). Il devient alors possible de classer les patients et leur tumeur dans des groupes homogènes en fonction de leur prédisposition à développer un cancer, du comportement évolutif de celui-ci et de la réponse au traitement (efficacité, tolérance). [134]

L'immunothérapie est la modulation du système immunitaire par un traitement. Elle rentre dans la catégorie des médecines de précision aux côtés des thérapies ciblées, son fonctionnement repose sur la stimulation de certaines cellules du système immunitaire afin de leur permettre d'attaquer les cellules tumorales ou d'améliorer leur reconnaissance par l'organisme dans le but de les détruire. Les traitements par immunothérapie ne visent pas directement la tumeur à la différence des thérapies ciblées qui interfèrent avec les cellules cancéreuses. [135]

Parmi les traitements d'immunothérapie, plusieurs inhibiteurs de points de contrôle sont disponibles en France mais n'ont pas d'indication dans le traitement du cancer du sein. Actuellement, les anticorps monoclonaux anti-PD-1 pembrolizumab (Keytruda) et anti-PD-L1 atézolizumab (Tecentriq) sont en phase d'essai dans le traitement du cancer du sein triple négatif. [136][137] Les inhibiteurs de points de contrôle restaurent les « freins » du système immunitaires qui ont été inactivés par les cellules tumorales empêchant leur destruction par les lymphocytes T.

Les vaccins thérapeutiques font partie des immunothérapies étudiées depuis plusieurs années. Ils peuvent avoir un rôle préventif mais ils ont avant tout pour but de traiter le cancer et de prévenir des récurrences en renforçant et dirigeant le système immunitaire du patient contre les cellules malignes avec un minimum d'effets secondaires. Ils peuvent être fabriqués à partir d'antigènes, de cellules immunitaires (cellules dendritiques, lymphocytes T) ou cancéreuses. Les essais menés jusqu'à aujourd'hui tendent à prouver que les vaccins contre le cancer doivent être proposés à un stade peu avancé de la maladie, la réponse immunitaire anti-tumorale étant affaiblie lors de cancers métastatiques. [138]

Plusieurs vaccins ont été testés sur divers sous-types de cancers du sein, l'un des plus étudiés étant le cancer du sein HER2+ étant donné que l'antigène HER2 présent à la surface des cellules tumorales peut être détecté par des anticorps et que le patient peut présenter une résistance au trastuzumab. Les vaccins testés dans le cadre de ce cancer induisent une réponse des lymphocytes T dirigés envers HER2 et une réponse des anticorps anti-HER2. [139][140]

Le choix de l'antigène est primordial et se résume à deux catégories : les antigènes associés aux tumeurs et les antigènes spécifiques des tumeurs. Il est préférable de choisir les seconds qui présentent une meilleure spécificité tumorale, un potentiel immunogène plus élevé et un risque de toxicité auto-immune plus amoindri.

Il est également possible de concevoir des vaccins personnalisés pour chaque patient en analysant la tumeur et en identifiant les mutations qui entraînent la présence de protéines spécifiques, appelées néo-antigènes, sur les cellules cancéreuses. Il ne peut néanmoins pas s'agir d'une stratégie de première ligne en raison de son coût élevé et de l'impossibilité de produire à grande échelle. [141]

A ce jour aucun vaccin contre le cancer du sein n'a été approuvé par les autorités de santé, cependant un vaccin en développement depuis 2011 (NeuVax) a terminé ses essais cliniques de phase III. Il s'agit d'un vaccin peptidique dérivé de la partie extracellulaire de HER2 (appelé E75), une fois injecté chez une patiente le système immunitaire reconnaît ces peptides comme un antigène ce qui stimule la production de lymphocytes T dirigés contre HER2. Il s'agit d'un « booster » d'immunité. [142]

7 – Rôle du pharmacien

Le pharmacien fait partie des professionnels de santé dont le rôle a été renforcé depuis la loi HPST (hôpital, patients, santé, territoire) parue au journal officiel le 21 juillet 2009. Le pharmacien est intégré dans le parcours de soins de premier recours du patient et s'est vu attribuer de nouvelles missions portant sur la prévention, le dépistage, le conseil et le suivi pharmaceutique, ainsi que l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

7.1 – Place du pharmacien, sensibilisation au dépistage et outils disponibles à l'officine

Le pharmacien et l'équipe officinale font partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de cancer. Le maillage des officines en France permet au pharmacien d'être un acteur de santé de proximité et disponible car constamment en contact avec la population. Une patiente qui a des questions ou éprouve des doutes sur ses traitements ou sa maladie quel qu'en soit le stade peut venir librement prendre conseil auprès d'un pharmacien. Ce dernier est tenu au secret professionnel, aura un rôle d'accueil et d'écoute, pourra rassurer la patiente, éventuellement la réorienter vers un autre professionnel de santé et l'informer de l'existence d'associations de patientes. Ce travail d'accompagnement peut également s'adresser à l'entourage de la patiente qui se retrouve bien souvent démuni face à la maladie que subit leur proche.

Le pharmacien d'officine constitue l'un des maillons de la chaîne de prise en charge globale et pluridisciplinaire des patientes. En tant que spécialiste du médicament, il devra :

- analyser et expliquer l'ordonnance, préciser pour chaque médicament son indication dans le traitement du cancer, sa posologie, son heure de prise, sa manipulation, son mode de conservation, ses effets indésirables et déceler les interactions qui pourraient survenir avec d'autres médicaments ou encore l'alimentation.
- accompagner et conseiller la patiente dans le choix de dispositif médicaux (notamment les prothèses mammaires externes et les manchons) : quelle est leur utilité, comment les manipuler et en prendre soin.
- vérifier l'adhésion de la patiente à son traitement et sa bonne observance.
- contribuer à l'amélioration du bien-être de la patiente en apportant des conseils en phytothérapie, homéopathie, des conseils diététiques, esthétiques et d'orthopédie.
- mettre à disposition des patientes des fiches techniques sur les médicaments délivrés en ville (disponibles sur les sites régionaux des OMÉDIT).
- porter attention aux effets indésirables rapportés par les patientes, il a pour obligation de transmettre ces informations relatives aux médicaments au CRPV (centre régional de pharmacovigilance).

Le pharmacien possède également un rôle important de sensibilisation en amont de la pathologie, il est amené à informer les patientes sur le dépistage organisé du cancer du sein auprès

des celles qui se situeraient dans la tranche d'âge concernée ou qui pourraient présenter ou avoir déjà évoqué d'éventuels facteurs de risque.

Du 1er au 31 octobre de chaque année se tient « Octobre rose », une campagne de communication mondiale visant à sensibiliser les femmes à l'importance du dépistage en plus de permettre une récolte de fonds pour la recherche sur le cancer du sein. Cette campagne n'est pas d'initiative publique et suscite des controverses chez certains professionnels de santé qui dénoncent une opération marketing et une altération du libre choix des femmes dans leur volonté de ne pas se faire dépister si elles n'en voient pas l'intérêt. Il est important de rappeler que le dépistage permet une détection précoce du cancer du sein mais ne « prévient » de la maladie dans le sens où il empêcherait sa survenue. [143]

Le pharmacien pourra suivre la patiente durant tous les stades de la maladie et vérifiera la bonne observance du traitement. Pour cela il dispose du dossier pharmaceutique (DP) lié à la carte vitale qui lui permet de contrôler les délivrances de médicaments effectuées durant les quatre derniers mois quelle que soit la pharmacie (anonymisée) dans laquelle le patient s'est rendu. Le DP est un outil sécuritaire propre aux pharmaciens et qui ne peut être activé qu'avec l'accord du patient, il permet d'éviter les redondances de délivrances et les interactions médicamenteuses.

Le DP est amené à être complété voire remplacé par le dossier médical partagé (DMP). Il s'agit d'un carnet de santé numérique, alimenté par les professionnels de santé et géré par les patients sur un site internet dédié, sur lequel figurera entre autres leurs traitements, leurs résultats d'examen, leurs antécédents médicaux et les comptes rendus d'hospitalisation. A la différence du DP qui n'est accessible que par les pharmaciens, le DMP sera partagé à tous les professionnels de santé qui pourront avoir besoin de ces informations afin d'améliorer l'efficacité de la prise en charge du patient.

Le pharmacien pourra également proposer aux patientes des entretiens pharmaceutiques, mis en place et rémunérés depuis 2013, à l'origine pour les patients sous traitement anticoagulants AVK et les patients souffrant d'asthme. Bien que le cancer du sein ne soit pas une pathologie officiellement concernée par ces entretiens, ces derniers permettent une prise en charge personnalisée de la patiente et valorisent l'expertise du pharmacien et sa connaissance des médicaments. Les entretiens se déroulent sur trois sessions la première année : un entretien d'initiation puis deux entretiens annuels (qui pourront être reconduits les années suivantes selon l'évolution du cancer). L'entretien pharmaceutique permet au pharmacien d'évaluer la connaissance de son traitement par la patiente, vérifier son adhésion et de ce fait la bonne observance.

7.2 – Loi HPST, missions du pharmacien et éducation thérapeutique

La loi HPST instaurée en 2009 comporte une centaine d'articles regroupés en quatre grands thèmes : la modernisation des établissements de santé, l'accès de tous à des soins de qualité, la prévention et la santé publique, et l'organisation du système de santé.

L'article 38 définit les nouvelles missions du pharmacien. [144] Quatre de ces missions sont obligatoires (1 à 4) et quatre autres sont facultatives (5 à 8), les pharmaciens d'officine :

1 – contribuent aux soins de premier recours.

2 – participent à la coopération entre professionnels de santé.

3 – participent à la mission de service public de la permanence des soins, avec la mise en place de tours de garde.

4 – concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé (signalement relatif aux médicaments par exemple).

5 – peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients.

6 – peuvent assurer la fonction de pharmacien référent au sein d'un établissement de santé ne disposant pas de pharmacie à usage intérieur (certains EHPAD par exemple).

7 – peuvent être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient (renouvellement de traitements chroniques, ajustement de posologie, bilans de médication, en accord avec le médecin ou à sa demande).

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

Selon la définition de l'OMS, l'ETP est un processus continu qui « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. » [145]

L'ETP s'adresse à toute personne ayant une maladie chronique quel que soit son âge et quel que soit le type ou le stade de la maladie. Le cancer du sein rentre dans ce cadre dans la mesure où la durée de vie des patientes atteintes de cette pathologie tend à augmenter et peut s'apparenter à une certaine forme de chronicité.

L'ETP est essentiellement implantée en milieu hospitalier mais le nombre de programmes ambulatoires se multiplie au sein des villes grâce au financement des réseaux ce qui facilite l'intervention et la rémunération des différents intervenants.

L'autorisation pour mettre en place un programme d'ETP doit être demandée auprès de l'ARS. Celui-ci doit respecter un cahier des charges national, il comprend cinq composantes [146] :

- l'équipe : elle peut être composée entre autres de médecins, infirmiers, pharmaciens, sage-femmes, masseur-kinésithérapeutes, psychologues, diététiciens. Chaque professionnel devra suivre une formation de 40h auprès d'un organisme agréé afin d'être autorisé à participer à un programme d'ETP. La présence d'un médecin, s'il n'est pas coordinateur, est obligatoire.
- le programme, qui doit définir en fonction de la pathologie : les objectifs, les critères d'évaluation, la population cible, les sources de financement, les outils pédagogiques. Les informations relatives au patient sont regroupées dans un dossier où est répertorié son identité, sa pathologie, son traitement, ses priorités d'apprentissage et les séances d'ETP planifiées.
- la coordination : tout échange entre les différents acteurs du programme doit être tracé. Le médecin traitant de la patiente doit être informé même s'il ne fait pas partie du programme d'ETP.
- la confidentialité : le consentement de la patiente doit être recueilli, ainsi que son accord concernant le partage des informations. Elle peut à tout moment décider de quitter le programme d'ETP.
- l'évaluation, qui comprend une auto-évaluation annuelle (qui vise à améliorer la qualité du programme d'ETP) et une évaluation quadriennale (qui permet d'évaluer le fonctionnement du programme afin de décider de le poursuivre, l'arrêter ou le réorienter).

Du point de vue de la patiente, la démarche de l'ETP se déroulera en quatre étapes [147] :

- l'élaboration d'un diagnostic éducatif dans le but d'identifier les besoins et les attentes de la patiente.

- la création d'un programme personnalisé afin de définir les compétences que la patiente souhaiterait acquérir.
- la planification des séances d'ETP, elles durent entre 30 et 45 minutes et peuvent être individuelles ou collectives selon les besoins. Ces séances peuvent se dérouler sous forme d'exposés, de tables rondes, d'ateliers, de travaux pratiques ou encore de simulations de gestes techniques.
- la réalisation d'une évaluation individuelle afin de vérifier les compétences acquises par la patiente, voire celles qu'il reste à acquérir.

Il existe de nombreux programmes d'ETP au sein du CHU Amiens-Picardie, dont un récemment mis en place en 2018 concernant la lutte contre le cancer : le programme PHARE (programme hospitalier d'accompagnement en cancérologie par l'éducation thérapeutique) dont la brochure est présentée en Annexe 2. [148] Ce programme est destiné aux patients et à leur entourage et est composé de séances d'ETP individuelles ou collectives. Plusieurs thèmes sont proposés comme la gestion de la fatigue et de la douleur, la compréhension du traitement oral, gérer les effets des traitements par voie IV, ou encore l'adaptation de l'alimentation.

CONCLUSION

A l'heure actuelle, le cancer du sein reste un problème majeur de santé publique. Touchant plus de 58 000 femmes en France et plus de 2 millions dans le monde, il est le cancer le plus fréquent et le plus mortel au sein de la population féminine.

L'incidence du cancer du sein en France n'a cessé de croître ces dernières années en raison de la mise en place du programme national de dépistage organisé. Dépistage permettant de diagnostiquer des cancers à un plus grand nombre de femmes, mais détectés à un stade peu avancé et pouvant de ce fait faire bénéficier les patientes d'une prise en charge plus rapide de la maladie.

A l'inverse de l'incidence, la mortalité chez les femmes atteintes de cancer du sein est en recul, preuve de l'efficacité des traitements actuels et du développement régulier de nouvelles thérapies prometteuses, permettant aujourd'hui une meilleure prise en charge de cancers agressifs.

A l'heure actuelle, l'intervention chirurgicale reste la technique employée la plus ancienne et la plus sûre afin de contrôler localement le cancer. Cependant elle peut être responsable de séquelles physiques et psychologiques importantes chez les patientes qui doivent apprendre à gérer une image de soi profondément modifiée, en plus de surmonter les différentes épreuves auxquelles elles sont confrontées et d'endurer les traitements (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) qui permettront la rémission du cancer.

Les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont des domaines prometteurs en pleine expansion et sont les résultats d'une compréhension toujours plus poussée des mécanismes complexes intervenant dans le cancer du sein.

Le pharmacien et l'équipe officinale possèdent un rôle essentiel auprès des patientes et de leur entourage, avec lesquels ils peuvent établir une relation de confiance. En plus de ses connaissances sur le médicament, le pharmacien agit comme un soutien moral, il peut répondre aux questions et aux attentes des patientes, réaliser des entretiens pharmaceutiques et prodiguer de nombreux conseils en rapport avec les traitements et la maladie afin d'améliorer leur qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] INCa. Définition du cancer. [Internet] [cité 24 novembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
- [2] Barthelme E. Histoire de la notion du cancer. Communication présentée à la séance du 13 juin 1981 de la Société d'histoire de la médecine.
- [3] Ebers Papyrus [Internet] [cité 25 novembre 2019]. Disponible sur : https://www.newworldencyclopedia.org/entry/Ebers_Papyrus
- [4] Organisation mondiale de la santé. Communiqué de presse du 12 septembre 2018.
- [5] INCa. Le cancer du sein en chiffres. [Internet] [cité 15 avril 2019] 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>
- [6] International Agency for Research of Cancer : Breast. [Internet] [cité 15 avril 2019] Disponible sur : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- [7] World Health Organization - Cancer Country Profiles, 2014. France. [Internet] [cité 15 avril 2019] Disponible sur : https://www.who.int/cancer/country-profiles/fra_en.pdf?ua=1
- [8] INCa. Epidémiologie des cancers. [Internet] [cité 17 avril 2019]. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1
- [9] Defossez G, Le GuyaderPeyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 –Tumeurs solides. SaintMaurice (Fra) : Santé publique France, 2019.372 p.

- [10] Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015. [cité 17 avril 2019]
- [11] Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2014. [cité 19 avril 2019]
- [12] INCa. Facteurs de risque. [Internet] [cité 24 avril 2019]. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>
- [13] Gasco M, Shami S, Crook T. The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res* (12 février 2012) ; 4(2), p.70-76.
- [14] Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer : potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Res Treat* (juillet 2018) ; 170(2), p.213-219.
- [15] Guberghin D, Wilson C. PTEN : tumour suppressor, multifunctional growth regulator and more. *Human Molecular Genetics* (15 octobre 2003) ; vol.12, p.R239-R248.
- [16] Bose S, Crane A, Hibhoosh H, Mansukhani M, Sandweis L, Parsons R. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression. *Hum Pathol.* (avril 2002) ; 33(4), p.405-9.
- [17] U.S. National Library of Medicine. [Internet] [cité 19 mai 2019]. Disponible sur : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/STK11>
- [18] Bignell G, Barfoot R, Seal S, Collins N, Warren W, Stratton M. Low Frequency of Somatic Mutations in the LKB1/Peutz-Jeghers Syndrome Gene in Sporadic Breast Cancer. *Cancer Research.* 1^{er} avril 1998 ; 58 : 1384-86.
- [19] Tischkowitz M, Xia B. PALB2/FANCN : Recombining Cancer and Fanconi Anemia. [Internet]. *Cancer Research* (octobre 2010) ; 70(19).
- [20] Antoniou A, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, et al. Breast Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *The New England Journal of Medicine* (7 août 2014) ; 371, p. 497-506.
- [21] Apostolou P, Papanotiropoulou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer* (2017) ; 9, p.331-335.

- [22] Société canadienne du cancer. Syndromes du cancer familial. [Internet] [cité 19 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/family-cancer-syndromes/>
- [23] Goldgar D, Healey S, Dowty J, Da Silva L, et al. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* (25 juillet 2011) ; 13(4) : R73.
- [24] OMS/INCa. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. 2018. [Internet] [cité 20 mai 2019] Disponible sur : https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf
- [25] INCa. Risque de cancers et perturbateurs endocriniens. Juillet 2019. [Internet] [cité 01 août 2019] Disponible sur : https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/INCa/2009_risque%20de%20cancers%20et%20perturbateurs%20endocriniens%20inca.pdf
- [26] Facteurs de risque du cancer du sein. [Internet] [cité 23 mai 2019] Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/144-Cancer-du-sein.ce.aspx>
- [27] INCa. Cancers du sein. [Internet] [cité 24 juin 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
- [28] Carcinome lobulaire in situ. [Internet] [cité 23 mai 2019] Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Carcinome_lobulaire_in_situ
- [29] INCa. Cancer du sein : chirurgie (tumorectomie et mastectomie). [Internet] [cité 26 mai 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
- [30] Daly-Schweitzer N. 2008 [3^e édition]. Tumeurs du sein, Cancérologie clinique (p. 101-146). Masson.
- [31] Baillet F, Genestie C, Auclerc G, et al. Cancer du sein. [Internet] [cité 01 juin 2019] Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html>

- [32] Université médicale virtuelle francophone. Tumeurs du sein, types histologiques. [Internet] [cité 01 juin 2019] Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_32/site/html/3.html
- [33] Roger P, Delfour C, Ragu N, et al. Des cancers du sein sans signe en mammographie : quand et pourquoi ? Journal de radiologie (décembre 2004) ; 85, p. 2063-2067.
- [34] Guinebretière J-M. Cancers canaux et lobulaires : quelles sont les différences pour l'anatomo-cyto-pathologiste ? Cancer du sein (2006). Springer, Paris.
- [35] Galant C, Berlière M, Leconte I, et al. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. Imagerie de la femme (mars 2010) ; 20, p. 9-17.
- [36] INCa. Cancer du sein : traitements. [Internet] [cité 2 juin 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>
- [37] INCa. Cancer du sein : formes rares. [Internet] [cité 2 juin 2019] Disponible sur :
- [38] INCa. Cancer du sein : cancer inflammatoire. [Internet] [cité 2 juin 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancer-inflammatoire>
- [39] INCa. Cancer du sein : les grades du cancer. [Internet] [cité 6 juin 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
- [40] Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Baehner, F. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era : the role of histological grade. Breast Cancer Res 12, 207 (2010).
- [41] INCa. Cancer du sein : les stades du cancer. [Internet] [cité 6 juin 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-stades-du-cancer>
- [42] Lambiel S, Dulguerov P. Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. Rev Med Suisse (2017) ; 13, p. 1684-1689. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Formes-rares>

- [43] Vignot S, Soria JC, Massard C, et al. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. Montrouge : Editions John Libbey Eurotext. 2010. p.258.
- [44] Société canadienne du cancer. Métastases osseuses. [Internet] [3 juin 2019]. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/metastatic-cancer/bone-metastases/?region=qc>
- [45] Cecchini M, Wetterwald A, Pluijm G, Thalmann G. Molecular and biological mechanisms of bone metastasis. EAU Update Series (2005) ; 3: p.214-226.
- [46] Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al. Bone Metastases : An Overview. Oncol Rev (3 mars 2017) ; 11, p.321.
- [47] Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001 ; 27 : p165-76.
- [48] Coleman R, Rubens R. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987 ; 55 : p61-6.
- [49] Coleman R, Smith P, Rubens R. Clinical course and prognostic factors following recurrence from breast cancer. Br J Cancer 1998 ; 17 : p336-40.
- [50] Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy.
- [51] Clézardin P, Ebtino FH, Fournier GJ. Bisphosphonates and Cancer-Induced Bone Disease: Beyond Their Antiresorptive Activity.
- [52] Zekri J, Mansour M, Karim S-M. The anti-tumour effects of zoledronic acid. Journal of Bone Oncology (mars 2014) ; 3, p. 25-35.
- [53] Kumar V, Kumar Shahi A. Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. Dental Research Journal (mars-avril 2014) ; 11, p. 147-153.

- [54] Narayanan P. Denosumab : A comprehensive review. South Asian Journal of Cancer (octobre-décembre 2013) ; 2, p.272-277.
- [55] Lipton A, Fizazi, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. European Journal of Cancer (novembre 2012) ; 48, p.3082-3092.
- [56] Lipton A, Fizazi, Stopeck AT, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. European Journal of Cancer (janvier 2016) ;53, p. 75-83.
- [57] El Saqui A, Aggouri M, Benzagmout M, et al. Traitement chirurgical des métastases osseuses rachidiennes. The Pan African Medical Journal (2017) ; 26, p. 153.
- [58] INCa. Dépistage du cancer du sein. [Internet] [cité 25 avril 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein>
- [59] Radiology Assistant. Mammography - Breast composition. [Internet] [cité 11 décembre 2019]. Disponible sur : <https://radiologyassistant.nl/breast/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013>
- [60] Chérel P, Hagay C, Benaim B, et al. Exploration des seins denses en mammographie : techniques et limites. Journal de radiologie (septembre 2008) ; 89, p. 1156-1168.
- [61] Société canadienne du cancer. Calcifications mammaires. [Internet] [cité 26 avril 2019]. Disponible sur : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/breast-calcifications/?region=on>
- [62] INCa. Niveaux de risque : quel dépistage, pour quelle femme ? [Internet] [cité 25 avril 2019] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-niveaux-de-risque>

[63] InVS. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2016-2017. [Internet] [cité 26 avril 2019]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein/Indicateurs-d-evaluation/Taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2016-2017>

[64] Lefeuvre D, Catajar N, Le Bihan C, et al. Breast cancer screening : Impact on care pathways. Cancer Medicine (juin 2019) ; 8.

[65] INCa. Réponses aux questions sur le dépistage du cancer du sein. [Internet] [cité 28 avril 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions#toc-comment-mesure-t-on-la-performance-des-mammographes->

[66] HAS. Réunion de concertation pluridisciplinaire (novembre 2017).

[67] INCa. Chirurgie (tumorectomie et mastectomie). [Internet] [cité 12 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>

[68] INCa. Mastectomie. [Internet] [cité 12 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie>

[69] INCa. Tumorectomie. [Internet] [cité 12 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>

[70] INCa. Exérèse du ganglion sentinelle. [Internet] [cité 13 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>

- [71] INCa. Curage axillaire. [Internet] [cité 13 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Curage-axillaire>
- [72] Koch N, Raffoul W, Delaloye J-F. Indication et techniques actuelles de reconstruction mammaire après mastectomie. Revue Médicale Suisse (2012) ; 8, p. 2003-2006.
- [73] Prigent A. Marie Curie à l'origine de la radiothérapie. Le Figaro (10 août 2012). [Internet] [cité 13 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/mon-figaro/2012/08/10/10001-20120810ARTFIG00445-marie-curie-a-l-origine-de-la-radiotherapie.php>
- [74] INCa. Radiothérapie. [Internet] [cité 13 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
- [75] INCa. Chimiothérapie. [Internet] [cité 13 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie>
- [76] Base de données publiques des médicaments : fluorouracil. [Internet] [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64590923&typedoc=R>
- [77] Base de données publiques des médicaments : épirubicine. [Internet] [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64354517&typedoc=R>
- [78] Base de données publiques des médicaments : doxorubicine. [Internet] [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62783375&typedoc=R>
- [79] Base de données publiques des médicaments : cyclophosphamide. [Internet] [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68564413&typedoc=R>

[80] Base de données publiques des médicaments : paclitaxel. [Internet] [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64711759&typedoc=R>

[81] Base de données publiques des médicaments : docétaxel. [Internet] [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190301144045/anx_144045_fr.pdf

[82] HAS : méthotrexate. [Internet] [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14630_METHOTREXATE_BIODIM-LEDERTREXATE_PIS_RI_Avis2_CT14630&10279.pdf

[83] OncoBretagne : cancer du sein non métastatique, stratégies thérapeutiques. [Internet] [cité 15 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/08/strategiestherapeutiques_seno2015.pdf

[84] Deluche E. 2003 [2^e édition]. Guide pratique de l'interne : cancérologie (p.177-198). VG Editions.

[85] Omédit Rhône-Alpes. Référentiels communs de protocoles de chimiothérapie. [Internet] [cité 15 décembre 2019]. Disponible sur : <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/12/RBU-GYN-0906SEINDET.pdf>

[86] Base de données publiques des médicaments : capécitabine. [Internet] [cité 16 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60044987&typedoc=R>

[87] Base de données publiques des médicaments : gemcitabine. [Internet] [cité 16 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61928914&typedoc=R>

[88] Base de données publiques des médicaments : vinorelbine. [Internet] [cité 16 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65396526&typedoc=R>

[89] Base de données publiques des médicaments : cisplatine. [Internet] [cité 16 décembre 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68924181&typedoc=R>

[90] InfoCancer. Les sels de platine. [Internet] [cité 16 décembre 2019]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-alkylants/les-sels-de-platine.html/>

[91] Réseau de cancérologie d'Aquitaine. Projet aquitain de surveillance alternée des cancers du sein localisés traités. [Internet] [cité 17 décembre 2019]. Disponible sur : <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillance-sein/kit/kit/effets-indesirables-traitements.pdf>

[92] Omédit Centre Val de Loire. Thérapeutiques anti-émétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse. [Internet] [cité 17 décembre 2019]. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8911.pdf

[93] Réseau Espace Santé-Cancer. Fiche pratique sur l'alopecie (2015). [Internet] [cité 17 décembre 2019]. Disponible sur : <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/11/BPA-FPI1503ALOPECIE.pdf>

[94] INCa. Les traitements du cancer du sein – Guides patients (octobre 2013). [Internet] [cité 17 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-sein>

[95] Novartis Oncologie. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux. [Internet] [cité 17 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>

[96] InfoCancer. L'hormonothérapie dans le cancer du sein. [Internet] [cité 19 décembre 2019]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/pour-les-cancers-du-sein.html/>

- [97] INCa. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers (février 2015). [Internet] [cité 19 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reudre-les-risques-de-cancer/Traitements-hormonaux/Traitements-de-la-menopause>
- [98] Beral V, Peto R, Pirie K, et al. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk : individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. The Lancet (août 2019) ; 394, p. 1159-1168.
- [99] Collège National de Pharmacologie Médicale. SERM – Modulateurs récepteurs œstrogènes. [Internet] [cité 19 décembre 2019]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/serm-modulateurs-recepteurs-oestrogenes>
- [100] Odermatt R, Wolfer A, Zaman Khalil. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. Revue Médicale Suisse (2013) ; 9, p.1090-1094.
- [101] Collège National de Pharmacologie Médicale. Modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogènes : SERM et SERD. [Internet] [cité 19 décembre 2019]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-selectifs-des-recepteurs-aux-oestrogenes-serm-et-serd>
- [102] Vidal. Faslodex 250mg solution injectable. [Internet] [cité 19 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/faslodex-68167-pharmacodynamie.htm>
- [103] De Cremoux P, Diéras V, Poupon M-F, et al. Tamoxifen and aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer in menopausal women : pharmacological and clinical aspects. Bulletin du Cancer (2004) ; 91, p.917-927.
- [104] INCa. Agonistes de la LH-RH. [Internet] [cité 20 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH>
- [105] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. Volume 2009 (décembre 2009).

- [106] Grimm S, Hartig S, Edwards D. Progesterone Receptor Signaling Mechanisms. *Journal of Molecular Biology* (septembre 2016) ; 428 (19), p. 3831-3849.
- [107] Buffet-Chabbert N. Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone et cancer du sein. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition* (avril 2012) ; 16 (4).
- [108] Desreumaux Communal L. Influence des hormones stéroïdes et potentiel préventif d'un antiprogestatif, l'ulpristal acétate, dans la tumorigénèse liée à la mutation du gène BRCA1. *Cancer. Université Paris Sud - Paris XI*, 2011.
- [109] Scheen A-J, Moutschen M. Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Revue Médicale Liège* (2009) ; 64 (5-6), p. 233-236.
- [110] Herceptin. Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit. [Internet] [cité 22 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf
- [111] Nau J-Y. Cancer du sein : la percée de l'Herceptin. *Revue Médicale Suisse* (2005) ; 1, p. 1732.
- [112] Nouveautés en sénologie. [Internet] [cité 22 décembre 2019]. Disponible sur : <https://www.onco28.org/images/le-site/pdf/soiree.reseau.2012/Dr.charveriat.pdf>
- [113] Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* (août 2004) ; 6 (2), p.117-127.
- [114] Reinholz M, Chen B, Dueck A, et al. IGF1R Protein Expression is Not Associated with Differential Benefit to Concurrent Trastuzumab in Early-Stage HER2-positive Breast Cancer from the North Central Cancer Treatment Group (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial N9831. *Clin Cancer Res.* (août 2017); 23 (15): p. 4203–4211.
- [115] Gu Y, Lu H, Boisson-Vidal C. La résistance aux traitements antiangiogéniques. *Med Sci* (2016) ; 32, p. 370-377.

[116] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* (2007) ; 357, p.2666-2676.

[117] O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology* (mai 2010) ; 28 (15 suppl).

[118] Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Avastin (Bevacizumab) en association dans le traitement du cancer du sein : uniquement avec le paclitaxel (décembre 2010). [Internet] [cité 23 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.afmps.be/fr/news/news_avastin

[119] Lemoine N. Actualités en oncologie sénologique. [Internet] [cité 23 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.oncomel.org/files/4_Dr_LEMOINE_actualits_en_oncologie_sno_24-11-15.pdf

[120] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* (janvier 2012) ; 366 (2), p. 109-119.

[121] Vidal. Trastuzumab emtansine : mécanisme d'action. [Internet] [cité 23 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/23969/trastuzumab_emtansine/

[122] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* (novembre 2012) ; 367, p. 1783-1791.

[123] Krop IE, Kim SB, Gonzalèz-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (juin 2014) ; 15 (7), p. 689-699.

[124] Bechet E. Etude structurale et fonctionnelle de tyrosine-kinase bactériennes. Sciences agricoles. Université Claude Bernard – Lyon I, 2010.

[125] D'Amato V, Raimondo L, Formosano L, et al. Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* (décembre 2015) : 41 (10), p. 877-883.

[126] Tyverb. Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit. [Internet] [cité 26 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_fr.pdf

[127] Ibrance. Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit. [Internet] [cité 27 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_fr.pdf

[128] Orbaugh K, Ryan J, Pfeuffer L. Palbociclib Plus Letrozole for the Treatment of Metastatic Breast Cancer : An Illustrative Case Scenario. J Adv Pract Oncol (juillet/août 2016) ; 7 (5), p. 550-561.

[129] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec. Ibrance – Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (mars 2017). [Internet] [cité 27 décembre 2019]. Disponible sur : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2017/Ibrance_2017_03.pdf

[130] Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Recommandation finale au sujet du palbociclib (Ibrance) en association avec le fulvestrant (Faslodex) dans le traitement du cancer du sein avancé (mai 2019). [Internet] [cité 27 décembre 2019]. Disponible sur : https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10150_PalbociclibFulvestrantMBC_fnRec_2019-05-03_Approved_Post_03May2019_final_f.pdf

[131] Vergès B. Diabète secondaire aux inhibiteurs mTOR. Médecine des maladies métaboliques (mai 2015) ; 9 (3), p. 255-259.

[132] Shtivelband M. Everolimus in hormone receptor–positive advanced breast cancer: Targeting receptor-based mechanisms of resistance. The Breast (août 2013) ;22 (4), p. 405-410.

[133] Vergès B. Effets métaboliques et endocriniens des thérapies ciblées en oncologie. MCED (janvier/février 2015) ; 74, p. 12-16.

[134] Gonçalves A, Moretta J, Eisinger F, et al. Médecine personnalisée et cancer du sein : médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique. *Mt* (2014), 20 (2), p. 100-117.

[135] INCa. Immunothérapie : mode d'action. [Internet] [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>

[136] European Society for Medical Oncology. Adding Pembrolizumab to Neoadjuvant Chemotherapy Improves Outcome in Early TNBC (29 septembre 2019). [Internet] [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.esmo.org/Oncology-News/Adding-Pembrolizumab-to-Neoadjuvant-Chemotherapy-Improves-Outcome-in-Early-TNBC>

[137] INCa. Étude MO39196 : étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité de l'atézolizumab associé à du paclitaxel par rapport à un placebo associé à du paclitaxel chez des patients ayant cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique inopérable et non traité précédemment. [Internet] [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-MO39196-etude-de-phase-3-randomisee-comparant-l-efficacite-de-l-atezolizumab-associe-a-du-paclitaxel-par-rapport-a-un-placebo-associe-a-du-paclitaxel-chez-des-patients-ayant-cancer-du-sein-triple-negatif-localement-avance-ou-metastatique-inoperabl>

[138] Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, et al. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives. *J Hematol Oncol* (2019) ; 12, p. 111.

[139] Knutson K, Schiffman K, Disis M. Immunization with a HER-2/neu helper peptide vaccine generates HER-2/neu CD8 T-cell immunity in cancer patients. *J Clin Invest* (février 2001) ; 107 (4), p. 477-484.

[140] Berzofsky J, Terabe M, Trepel J, et al. Cancer vaccine strategies: Translation from mice to human clinical trials. *Cancer Immunol Immunother* (décembre 2018) ; 67 (12), p. 1863-1869.

[141] Coulon Le Moignic A. Développement d'une stratégie de vaccination thérapeutique antitumorale basée sur l'utilisation de lipopolyplexes à ARN ciblant les cellules dendritiques. Immunologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017.

[142] Immuno-oncology news. NeuVax (Nelipeptimut-S) (20 août 2019). [Internet] [cité 19 janvier 2020]. Disponible sur : <https://immuno-oncologynews.com/neuvax-nelipepimut-s/>

[143] Ensemble améliorons le dépistage du cancer du sein. Rapport du comité d'orientation. [Internet] [cité 26 janvier 2020]. Disponible sur : <http://www.concertation-depistage.fr/wp-content/uploads/2016/10/depistage-cancer-sein-rapport-concertation-sept-2016.pdf>

[144] Legifrance. Article L5125-1-1 A. [Internet] [cité 26 janvier 2020]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=BC4A9EBEBDCE5A1C8A7B164369E97089.tplgfr34s_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000020890192&dateTexte=20200130&categorieLien=id#LEGIARTI000020890192

[145] HAS. Education thérapeutique du patient. [Internet] [cité 26 janvier 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp

[146] Bauchet S. Démarches éducatives en pharmacie d'officine : application au cancer du sein. Université de Lorraine, 2015.

[147] CHU Amiens-Picardie. Expertise en cancérologie, des ateliers pour gérer la maladie. [Internet] [cité 26 janvier 2020]. Disponible sur : <http://www.chu-amiens.fr/expertise-cancerologie-ateliers-gerer-maladie/>

ANNEXES

Annexe numéro 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM"

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

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

§ T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

§ T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

§ T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

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

§ T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

§ T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

§ T4c : T4a + T4b

§ T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

N 0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

§ N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

§ N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

§ N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR)

§ N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et 2 mm

N 1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

§ N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

§ N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

§ N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a +pN1b)

N 2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

§ N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2

mm

§ N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

§ N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

§ N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

§ N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe numéro 2 : Programme hospitalier d'accompagnement en cancérologie par l'éducation thérapeutique au CHU Amiens-Picardie



PHARE

Programme Hospitalier
d'Accompagnement en cancérologie
par l'Education thérapeutique

**Devenez acteur
de votre programme de soins**



Ce programme d'éducation
thérapeutique est validé par
l'Agence Régionale de Santé

**Département Interdisciplinaire de Soins de Support
pour le Patient en Oncologie (DISSPO)**
Site sud, RDC du bâtiment Fontenoy (hall3)
Tél. secrétariat : 03.22.45.64.43 (du lundi au vendredi de 9h à 17h)
phare@chu-amiens.fr

Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie
80054 - Amiens Cedex 1  www.chu-amiens.fr

ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ET LEUR ENTOURAGE A LA GESTION DES TRAITEMENTS ET DES CHANGEMENTS INDUITS PAR LE CANCER

Ces ateliers vous sont proposés à vous et à votre entourage, dès l'annonce du diagnostic et à tous les stades de la maladie. Ils sont choisis avec un professionnel pour s'adapter à vos attentes et vos besoins.

Ils sont collectifs (et/ou individuels) et animés par des professionnels de santé formés à l'éducation thérapeutique (médecin, pharmacien, cadre de santé, infirmier(e), psychologue, diététicien(ne), enseignant APA). Ces professionnels sont, avec votre accord, en relation avec votre médecin traitant ainsi que votre oncologue et seront à votre disposition pour répondre à l'ensemble de vos interrogations.

Ce programme a pour but de vous rendre acteur de votre prise en charge par une meilleure compréhension et gestion de vos réactions.

MES OBJECTIFS & MES PROJETS

A remplir à la suite de mon diagnostic éducatif avec l'aide de l'infirmier

.....

.....

.....

.....

.....

MON PROGRAMME

A remplir à la suite de mon diagnostic éducatif avec l'aide de l'infirmier

Le mal de mer. <i>[Gérer sa douleur]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Gardons le cap. <i>[Comprendre et gérer son traitement oral]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Tous dans le même bateau. <i>[Echange autour du cancer]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Contre vents & marées. <i>[Gérer les effets des traitements IV]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Avis de tempête. <i>[Reconnaitre, prévenir & gérer la crise comitiale]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Ce n'est pas la mer à boire ! <i>[Adapter son alimentation tout en gardant les plaisirs gustatifs]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Ma transbaie à moi ! <i>[Activité physique & fatigue]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Soleil levant sur la baie. <i>[Prendre soin de soi pour un mieux-être]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Lançons des bouteilles à la mer. <i>[Prendre soin de soi sur les soins de support]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>
Arriver à bon port. <i>[Se repérer dans son parcours de soins]</i>	
* Date -	<input type="checkbox"/>

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anti-5HT3	Antagoniste des récepteurs 5HT3
Anti-H2	Antihistaminique des récepteurs à l'histamine de type 2
Anti-NK1	Antagoniste des récepteurs de la neukinine 1
Anti-PD-1	Anti-programmed cell death protein 1
Anti-PD-L1	Anti-programmed death-ligand 1
ARS	Agence régionale de santé
ATM	Ataxia-telangiectasia mutated
ATP	Adénosine Triphosphate
AVK	Antivitamine K
BRCA1	BReast CAncer 1
BRCA2	BReast CAncer 2
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CDK	Cyclin-dependant kinase
CHEK2	Chekpoin kinase 2
CHMP	Comité pour les médicaments à usage humain
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	Carcinome lobulaire in situ
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CYP	Cytochrome P
DMP	Dossier médical partagé
DP	Dossier pharmaceutique
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EHPAD	Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EMA	European Medicines Agency
EPO	Erythropoïétine

ERE	Estrogen response element
ETP	Education thérapeutique du patient
FDA	Food and Drug Administration
FEC	Fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide
FSH	Follicule stimulating hormone
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GnRH	Gonadotrophin releasing hormone
HAD	Hospitalisation à domicile
HER1	Human epithelial growth factor receptor 1
HER2	Human epithelial growth factor receptor 2
HPST	Hôpital, patients, santé, territoires
IGFR-1	Insulin-like growth factor receptor 1
IgG	Immunoglobuline G
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INCa	Institut National du Cancer
INESS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineux
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinizing hormone
LH-RH	Luteinizing hormone releasing hormone
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NK	Natural killer
OmédIT	Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PO	Per os
PPS	Programme personnalisé de soins
pRB	Protéine du rétinoblastome

PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RANK	Receptor activator of nuclear κ
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RH	Récepteur hormonal
RE	Récepteur aux œstrogènes
RN	Récepteur nucléaire
RP	Récepteur à la progestérone
RR	Risque relatif
SERM	Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
SPRM	Modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone
STK11	Serine/theonine kinase 11
T-DM1	Trastuzumab emtansine
THM	Traitement hormonal de la ménopause
THS	Traitement hormonal substitutif
TP53	Tumor protein 53
TAC	Taxotère, adriamycine, cyclophosphamide
TNF	Tumor necrosis factor
TXL	Taxol
TXT	Taxotère
UICC	Union internationale contre le cancer
uPA	Urokinase plasminogen activator
VEGF	Vascular endothelial growth factor

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Extrait du Papyrus d'Ebers, Traité des tumeurs.....	9
Figure 2 : Nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde en 2018, tous sexes et âges confondus.....	10
Figure 3 : Nombre de morts dans le monde dues aux cancers en 2018, tous sexes et âges confondus.....	10
Figure 4 : Taux d'incidence du cancer du sein dans le monde en 2018, tous sexes et âges confondus.....	11
Figure 5 : Taux de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2018, tous sexes et âges confondus.....	11
Figure 6 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein dans le monde en 2018.....	12
Figure 7 : Nombre de morts causées par le cancer chez les femmes en France de 2000 à 2012.....	13
Figure 8 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France métropolitaine de 1980 à 2012.....	14
Figure 9 : Tendence de la survie nette standardisée à 5 ans par localisation cancéreuse : comparaison des périodes de diagnostic 1989-1993 et 2005-2010.....	15
Figure 10 : Risque relatif (RR) du second cancer en fonction du site du premier cancer chez la femme.....	17

Figure 11 : Cancer canalaire in situ et infiltrant.....	22
Figure 12 : Cancer lobulaire in situ et infiltrant.....	23
Figure 13 : Carcinome canalaire infiltrant (microscopie).....	25
Figure 14 : Carcinome lobulaire infiltrant (microscopie).....	26
Figure 15 : Exemples de tumeurs de différents grades histologiques (microscopie).....	29
Figure 16 : Mécanismes possibles de l'activité antitumorale de l'acide zolédronique.....	34
Figure 17 : Mammographies de seins de différentes densité, coupe oblique externe.....	37
Figure 18 : Évolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein en France métropolitaine, par régions, sur la période 2005-2017.....	39
Figure 19 : Évolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein en France dans les départements et régions d'outre-mer, sur la période 2005-2017.....	39
Figure 20 : Les différents mécanismes d'action des médicaments de l'hormonothérapie.....	54
Figure 21 : Structures chimiques des différents inhibiteurs de l'aromatase.....	58
Figure 22 : Mécanisme d'action du trastuzumab.....	63
Figure 23 : Liaison du pertuzumab et du trastuzumab aux sous-domaines II et IV de HER2 empêchant sa dimérisation avec HER3.....	66
Figure 24 : Trastuzumab Emtansine (T-DM1) avec la séquence de liaison MCC.....	67
Figure 25 : Mécanisme d'action du trastuzumab emtansine.....	67
Figure 26 : Mécanisme d'action du lapatinib.....	69

Figure 27 : Les différentes phases du cycle cellulaire.....	70
Figure 28 : Mécanisme d'action du palbociclib.....	71
Figure 29 : Mécanisme d'action de l'évérolimus.....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence partielle (à 1, 3 et 5 ans) et totale pour 3 localisations cancéreuses les plus fréquentes en termes d'incidence en France métropolitaine en 2008 chez les 15 ans et plus.....	16
Tableau 2 : Évaluation des paramètres morphologiques.....	28
Tableau 3 : Activité des SERM en fonction du tissu cible (« + » action agoniste, « - » action antagoniste).....	55
Tableau 4 : Les types d'hormonothérapie utilisés chez la femme ménopausée et non ménopausée dans le cancer du sein non métastatique.....	60
Tableau 5 : Molécules antiprogéstérone en développement.....	61

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	3
SOMMAIRE.....	5
INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE : Définition, épidémiologie, facteurs de risque.....	8
1 – Le cancer du sein dans le monde.....	9
2 – Le cancer du sein en France.....	12
3 – Les facteurs de risque.....	17
DEUXIÈME PARTIE : Les différents types histologiques de cancer du sein.....	21
1 – Les adénocarcinomes in situ.....	21
2 – Les adénocarcinomes infiltrants.....	24
3 – Les autres types de cancer du sein.....	27
4 – Classification des cancers du sein.....	28
4.1 – Les grades histologiques.....	28
4.2 – Les stades d'évolution du cancer du sein.....	29
5 – Les cancers du sein métastatiques.....	30
5.1 – Généralités.....	30
5.2 – Cas des métastases osseuses.....	31
TROISIÈME PARTIE : Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France.....	36
1 – Informations sur le dépistage.....	36
2 – Bénéfices et limites du dépistage.....	40

QUATRIÈME PARTIE : Prise en charge du cancer du sein, thérapeutiques actuelles et futures, rôle du pharmacien.....	42
1 – La chirurgie.....	43
1.1 – Le recours à la chirurgie.....	43
1.2 – L'exérèse du ganglion sentinelle.....	44
1.3 – Le curage axillaire.....	44
1.4 – La reconstruction mammaire.....	44
2 – La radiothérapie.....	45
3 – La chimiothérapie.....	46
3.1 – Chimiothérapie adjuvante.....	46
3.2 – Chimiothérapie néoadjuvante.....	49
3.3 – Chimiothérapie en cas de cancer du sein métastatique.....	49
3.4 – Les effets secondaires généraux des chimiothérapies.....	51
4 – L'hormonothérapie.....	53
4.1 – Hormonothérapie et traitements substitutifs de la ménopause.....	54
4.2 – Les anti-oestrogènes.....	55
4.2.1 – Les SERM : modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes.....	55
4.2.2 – Les SERD : antagonistes compétitifs des récepteurs aux œstrogènes.....	56
4.3 – Les inhibiteurs de l'aromatase.....	57
4.4 – Les analogues de la LH-RH.....	59
4.5 – Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone (SPRM).....	60
5 – Les thérapies ciblées.....	62
5.1 – Les anticorps monoclonaux.....	62
5.1.1 – Trastuzumab (Herceptin).....	62
5.1.2 – Bevacizumab (Avastin).....	64
5.1.3 – Pertuzumab (Perjeta).....	65
5.1.4 – Trastuzumab Emtasine (Kadcyla).....	66
5.2 – Les inhibiteurs de protéines kinases.....	68
5.2.1 – Lapatinib (Tyverb).....	68
5.2.2 – Palbociclib (Ibrance).....	70
5.2.3 – Evérolimus (Afinitor).....	72
6 – Thérapies en développement.....	74
7 – Rôle du pharmacien.....	75
7.1 – Place du pharmacien, sensibilisation au dépistage et outils disponibles à l'officine.....	76
7.2 – Loi HPST, missions du pharmacien et éducation thérapeutique.....	78

CONCLUSION.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	82
ANNEXES	98
<i>Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC</i>	<i>98</i>
<i>Programme hospitalier d'accompagnement en cancérologie par l'éducation thérapeutique au CHU</i> <i>Amiens-Picardie.....</i>	<i>101</i>
PRINCIPALES ABRÉVIATIONS.....	104
LISTE DES FIGURES.....	107
LISTE DES TABLEAUX.....	110
TABLE DES MATIÈRES.....	111

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- 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 ;

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.



GORET Lucie

**Prise en charge du cancer du sein chez la femme :
thérapeutiques actuelles et rôle du pharmacien d'officine**

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2020

Mots clés :

Cancer du sein – Dépistage – Prise en charge – Traitements

RÉSUMÉ

Le cancer du sein touche chaque année en France plus 58 000 femmes et est responsable d'environ 12 000 décès. De nombreux facteurs de risque sont identifiés et le programme de dépistage permet la détection précoce d'un cancer du sein, accélérant sa prise en charge. Le traitement principal repose sur l'ablation de la tumeur ou du sein entier. La chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie ont pour objectif de réduire la taille de la tumeur en amont ou d'obtenir la rémission du cancer lorsqu'elles sont utilisées en post-chirurgie. Les thérapies ciblées complètent depuis quelques années cet arsenal thérapeutique et de nombreux espoirs se placent dans les futures traitements par immunothérapie. Le pharmacien fait partie de la prise en charge pluridisciplinaire des femmes atteintes d'un cancer du sein, il possède un rôle d'écoute, de conseils et d'accompagnement auprès des patientes et de leur entourage, et saura leur apporter son expertise sur les traitements en tant que spécialiste du médicament.

JURY

Président : Mme DEMAILLY Catherine, Professeur à l'U.F.R. De Pharmacie d'Amiens, Pharmacien

Membres :

**M. MENTAVERRI Romuald, Directeur de Thèse, Professeur à l'U.F.R. De Pharmacie d'Amiens,
Pharmacien**

Mme HAGNERÉ Estelle, Pharmacien assistant

Mme OGEZ Marie-Anne, Pharmacien assistant