



**HAL**  
open science

# Parcours patient cancer du sein : les entretiens pharmaceutiques sur les anticancéreux par voie orale à l'officine

Cendrine Thiébaud

► **To cite this version:**

Cendrine Thiébaud. Parcours patient cancer du sein : les entretiens pharmaceutiques sur les anticancéreux par voie orale à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03199023

**HAL Id: dumas-03199023**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03199023>**

Submitted on 15 Apr 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.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**

U.F.R de pharmacie

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Soutenue publiquement le 16 juillet 2020**

**Par THIEBAUT Cendrine**

**PARCOURS PATIENT CANCER DU SEIN :**

**LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES SUR LES ANTICANCÉREUX**

**PAR VOIE ORALE À L'OFFICINE**

**JURY :**

**Président : Monsieur le Professeur Michel Brazier**

**Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Amiens**

**Membres : Madame le Docteur TERRIER-LENGLET Aurélie**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier,**

**Faculté de Pharmacie Amiens, CHU Amiens–Picardie**

**Madame le Docteur BARNABE Claire**

**Pharmacien Titulaire Officine Pharmacie de la Maye, Crécy-en-Ponthieu**

**Thèse N° 21**

---

## **REMERCIEMENTS**

---

A ma directrice de thèse, Mme Terrier-Lenglet, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir aiguillée pour mener à bien ce travail, vous être rendue disponible malgré la situation actuelle, et m'avoir conseillée mais aussi rassurée lorsque la situation se compliquait.

A mon président de thèse, M. Brazier, je vous remercie sincèrement de porter un intérêt pour mon travail et me faire l'honneur de présider ce jury malgré vos obligations professionnelles.

Je remercie aussi chaleureusement le troisième membre du jury, Mme Barnabé, et par la même occasion l'ensemble du personnel de la pharmacie de la Maye pour votre gentillesse, bienveillance, et patience pour répondre à mes questions intempestives et faire de votre mieux pour me permettre de progresser.

Je remercie par la même occasion De Boone d'avoir pris le temps de rechercher et me transmettre des documents essentiels à la composition de cette thèse.

A mes amis de la fac de pharma, et plus particulièrement à la « team top 15 », ou encore « mes mamans de la fac », je vous remercie d'être toujours présentes quand je suis perdue, d'être là pour appréhender ensemble les examens et se réjouir aux résultats, et tant d'autres moments que nous seules pouvons comprendre. Merci pour ce soutien sans faille, car je ne suis pas arrivée toute seule jusqu'ici, mais ensemble.

A ma famille et mes amis, je vous remercie de contribuer chacun à votre échelle à ce que je suis et où j'en suis aujourd'hui, vous n'imaginez sûrement pas la place que vous avez dans ce parcours à travers votre présence, vos messages, ou la pensée. Merci à mes amis de mettre un peu de folie dans ces années d'études de pharma et même bien avant encore, et à

ma famille de m'apporter ce soutien que l'on ne retrouve nulle part ailleurs. Le dicton dit « on choisit ses amis mais on ne choisit pas sa famille » néanmoins dans les deux cas si c'était possible je ne changerais rien, et même si les choses évoluent au fil des années je suis d'accord pour dire que certains amis font partie intégrante de la famille, et pour longtemps encore je l'espère.

A mes parents, je vous remercie de m'avoir encouragée dès les premiers bulletins de notes à toujours m'améliorer pour je cite « avoir un bon métier plus tard » car sans cela je ne serais sûrement pas en train d'écrire cette thèse aujourd'hui. Merci de m'avoir donné les moyens de faire ces études, avec tout ce que cela engendre. Merci pour votre soutien, merci de m'avoir plus que jamais aidée à traverser les mauvais moments et savourer les bons, de toujours croire en moi, et m'avoir permis de ne jamais baisser les bras malgré le nombre de fois où j'ai imaginé le faire. Je n'aurais pas assez de lignes pour vous faire part de toutes les choses pour lesquelles je vous suis reconnaissante alors simplement : MERCI, et j'espère aujourd'hui vous rendre fière de moi comme je suis fière de vous.

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>PARTIE 1 : CANCER DU SEIN</b> .....	<b>8</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>8</b>
<b>I. Généralités sur le cancer du sein</b> .....	<b>9</b>
<b>I.1. ÉPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>9</b>
<b>I.2. FACTEURS DE RISQUE</b> .....	<b>11</b>
<b>I.3. SYMPTOMES</b> .....	<b>13</b>
<b>I.4. DEPISTAGE</b> .....	<b>14</b>
<b>I.4.1. Le dépistage organisé</b> .....	<b>14</b>
<b>I.4.2. Le dépistage individuel</b> .....	<b>15</b>
<b>I.5. LE DIAGNOSTIC</b> .....	<b>16</b>
<b>I.6. ANATOMIE DU SEIN</b> .....	<b>16</b>
<b>I.6.1. Structures du sein</b> .....	<b>16</b>
<b>I.6.2. Vascularisation du sein</b> .....	<b>20</b>
<b>I.6.3. Système lymphatique</b> .....	<b>21</b>
<b>I.7. CLASSIFICATIONS DU CANCER DU SEIN</b> .....	<b>22</b>
<b>II. Stratégies thérapeutiques</b> .....	<b>29</b>
<b>II.1. CARCINOME MAMMAIRE IN SITU</b> .....	<b>29</b>
<b>II.2. CARCINOME MAMMAIRE INFILTRANT</b> .....	<b>29</b>
<b>II.3. CARCINOME MAMMAIRE AVANCE</b> .....	<b>31</b>
<b>II.4. CARCINOME MAMMAIRE DE LA FEMME AGEÉ</b> .....	<b>33</b>
<b>II.5. CARCINOME MAMMAIRE DE L'HOMME</b> .....	<b>33</b>
<b>II.6. LES THERAPEUTIQUES ORALES</b> .....	<b>34</b>
<b>II.6.1. Les chimiothérapies cytotoxiques</b> .....	<b>35</b>
<b>II.1.2. Les thérapies ciblées</b> .....	<b>36</b>
<b>II.1.3. L'hormonothérapie</b> .....	<b>38</b>
<b>III. Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins d'un patient atteint de cancer du sein</b> .....	<b>39</b>
<b>III.1. GESTION DES EFFETS INDESIRABLES</b> .....	<b>39</b>
<b>III.2. ADHESION THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>41</b>
<b>III.3. ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES SUR LES ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE</b> .....	<b>42</b>

<b>PARTIE 2 : ELABORATION DE LA FORMATION .....</b>	<b>44</b>
<b>I. Objectifs .....</b>	<b>44</b>
<b>II. Matériel et méthode .....</b>	<b>44</b>
<b>III. Résultats .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1. CAS DE MME H : XELODA® (CAPECITABINE) .....</b>	<b>49</b>
III.1.1 Préparation du premier entretien.....	50
III.1.2. Premier entretien.....	52
III.1.3. Deuxième entretien .....	53
III.1.4. Troisième entretien .....	55
<b>III.2. CAS DE MME C : NOLVADEX® (TAMOXIFENE).....</b>	<b>57</b>
III.2.1. Préparation du premier entretien.....	57
III.2.2. Premier entretien.....	60
III.2.3. Deuxième entretien .....	61
III.2.4. Troisième entretien .....	63
<b>III.3. CAS DE MME D : IBRANCE® (PALBOCICLIB) et FEMARA (LETROZOLE) .....</b>	<b>64</b>
III.3.1. Préparation du premier entretien.....	65
III.3.2. Premier entretien.....	67
(67) .....	67
III.3. 3. Deuxième entretien .....	68
III.3.4. Troisième entretien .....	69
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>71</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>74</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>75</b>

---

## **LISTE DES FIGURES**

---

<i>Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine selon l'année (Taux Standardisé Monde – Échelle logarithmique) – Santé publique France</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2 : Estimation de l'incidence et de la mortalité liés aux cancers dans l'Europe – Globocan 2018</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3 : Estimation de l'incidence et de la mortalité liés aux cancers dans le monde – Globocan 2018</i>	<i>10</i>
<i>Figure 4 : Anatomie de la glande mammaire (Le sein, du normal au pathologique : état de l'art – Espié et Gorins) A : Coupe sagittale de sein passant par le mamelon ; B : Un lobule mammaire</i>	<i>17</i>
<i>Figure 5 : Schéma illustrant le tissu glandulaire</i>	<i>18</i>
<i>Figure 6 : Schéma illustrant les quadrants du sein et la plaque aréolo-mamelonnaire – Dr A. Michaud</i>	<i>19</i>
<i>Figure 7 : Vascularisation artérielle (schéma A) et veineuse (schéma B) – Espié et Gorins</i>	<i>20</i>
<i>Figure 8 : Les ganglions lymphatiques du sein – Société canadienne du cancer</i>	<i>21</i>
<i>Figure 9 : Les ganglions axillaires – Société canadienne du sein</i>	<i>22</i>
<i>Figure 10 : Echelle CTCAE (généralités) – U.S. Department of Health and Human Services</i>	<i>40</i>

---

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

<i>Tableau 1 : Stadification pronostique clinique – American Joint Committee of Cancer, 8<sup>th</sup> edition</i>	<i>..... 28</i>
<i>Tableau 2 : Stadification pronostique pathologique – American Joint Committee of Cancer, 8<sup>th</sup> edition</i>	<i>..... 28</i>

---

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

**BRCA** : Breast cancer

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**HAS** : Haute autorité de santé

**HER2** : Human epidermal growth factor receptor 2

**TNM** : Tumor-Node-Metastasis

**RE** : Récepteurs aux oestrogènes

**RP** : Récepteurs à la progestérone

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor

**ESMO** : European society for medical oncology

**CTCAE** : Common terminology criteria for adverse events

**Afsos** : Association francophone des soins oncologiques de support

**INCa** : Institut national du cancer

**SFPO** : Société française de pharmacie oncologique

**DP** : Dossier pharmaceutique

**DMP** : Dossier médical partagé

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**DPD** : Dihydropyrimidine déshydrogénase

**CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance

**DCC** : Dossier communicant de cancérologie

**PPS** : Programme personnalisé de soins

**PPAC** : Programme personnalisé de suivi et de surveillance de l'après cancer

**DMP** : Dossier médical partagé

**DP** : Dossier pharmaceutique

**DPC** : Développement professionnel continu

**URPS** : Union régionales des professions de santé

**ANDPC** : Agence nationale du développement professionnel continu

---

## **PARTIE 1 : CANCER DU SEIN**

---

### **INTRODUCTION**

Le parcours de soins en oncologie a fait l'objet d'évolutions majeures ces dernières années notamment par l'augmentation de la prise en charge en ambulatoire par le biais des thérapeutiques orales. Celles-ci sont en effet en plein essor du fait des nombreux avantages qu'elles permettent tels que l'amélioration du confort de vie du patient et de son entourage ou encore le désengorgement des services hospitaliers. Fréquemment délivrables à l'officine, les pharmaciens se placent alors comme acteurs à part entière dans le parcours de soins du patient atteint de cancer de par l'attention et le suivi que cela engendre. Afin de permettre un accompagnement à la hauteur de la pathologie et de son traitement, des entretiens pharmaceutiques pris en charge par la sécurité sociale sur les anticancéreux par voie orale vont être mis en place à l'officine, dispositif déjà employé pour l'asthme et les anticoagulants oraux. Les pharmaciens d'officine pourront participer s'ils le souhaitent à une formation à ce sujet pour optimiser le déroulement de ces entretiens.

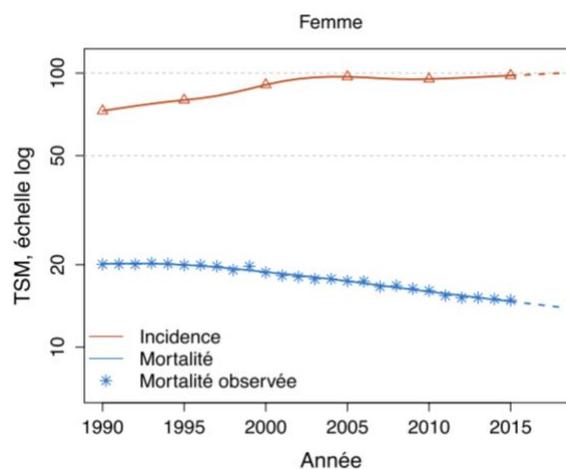
L'objectif de ce travail est d'aider à la préparation des formations spécifiques sur ces nouvelles missions qui vont se développer à l'officine. Sur ce travail de thèse un focus sera fait sur le cancer du sein, cancer le plus fréquent en France et disposant de plus en plus de thérapie par voie orale. Nous aborderons dans un premier temps l'épidémiologie, l'anatomie du sein et les différentes classifications de cette pathologie, suivi des stratégies thérapeutiques puis de la place du pharmacien dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer. La deuxième partie sera l'élaboration de la formation par le biais de 3 cas concrets au cours desquels nous tenterons d'aborder les différentes classes thérapeutiques par voie orale disponibles actuellement à l'officine, les principaux effets indésirables et interactions rencontrés.

# I. GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN

## I.1. ÉPIDEMIOLOGIE

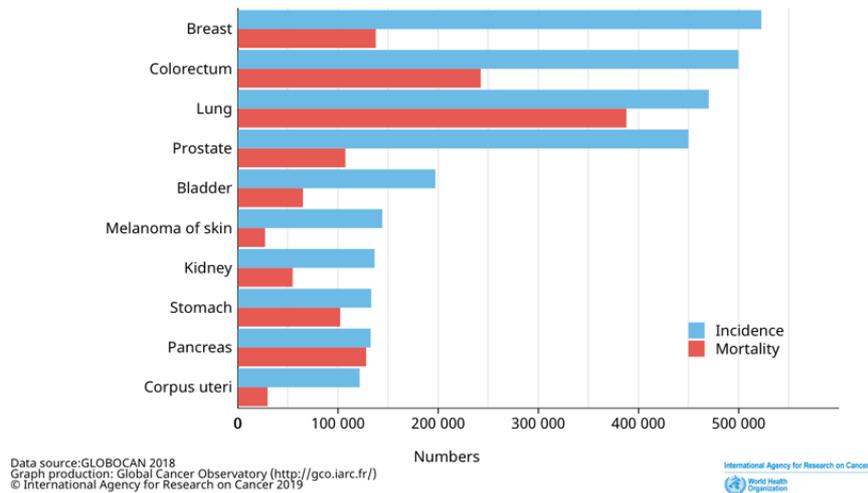
Le cancer du sein est le cancer **le plus fréquent en France métropolitaine**, d'autant plus chez la femme avec une estimation de 59 459 nouveaux cas en 2018 (soit 33% des cancers féminins), loin devant le cancer colorectal (20 120 cas) et celui du poumon (15 132 cas) (1). En revanche chez l'homme, il ne représente que 0,5% des cancers masculins et 1% des nouveaux cas de cancer du sein. Ce pourcentage est faible du fait du peu de tissu mammaire présent limitant ainsi le risque d'apparition, mais augmente le risque de stade avancé avec le plus souvent des métastases aux poumons ou aux os dû au risque accru d'atteinte de la paroi thoracique. Chez l'homme c'est un cancer au pronostic défavorable probablement dû au manque de dépistage (2)(3)(4).

Globalement, ce cancer est la **3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer en France tous sexes confondus**, et la **1<sup>ère</sup> cause chez la femme** (12 146 décès en 2018). Une augmentation de l'incidence et de la mortalité liées aux cancers a été observé en France métropolitaine entre 1990 et 2018, celle-ci peut être attribué à l'accroissement du risque, de la population et de son vieillissement. Quant au cancer du sein, il y a une diminution du taux de mortalité de 1,3% par an en moyenne pouvant être liée aux avancées thérapeutiques et à l'encouragement au dépistage (Figure 1).



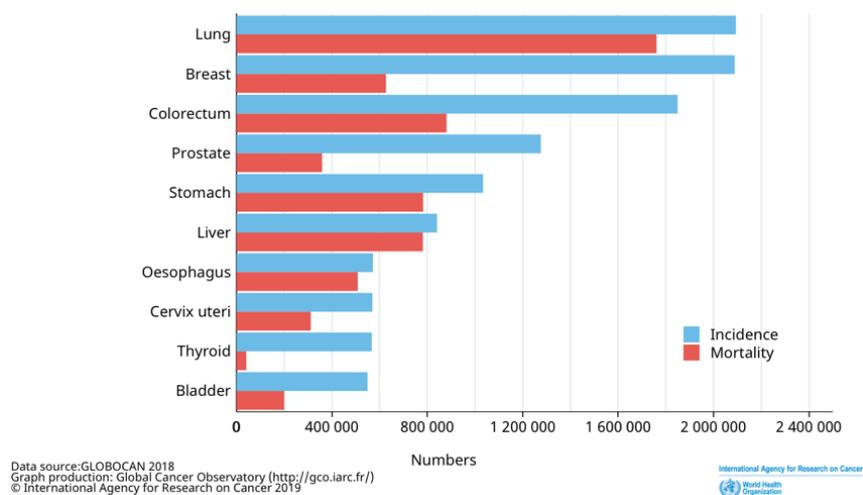
**Figure 1** : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine selon l'année (Taux Standardisé Monde – Échelle logarithmique) – Santé publique France

A l'échelle de l'Union Européenne, approximativement 520 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été déplorés en 2018, le classant également comme étant **le plus fréquent** et la **3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer** (Figure 2). La France se place au 8<sup>ème</sup> rang des pays ayant le plus haut taux d'incidence et au 11<sup>ème</sup> rang des pays ayant le plus haut taux de mortalité.



**Figure 2 : Estimation de l'incidence et de la mortalité liés aux cancers dans l'Europe – Globocan 2018**

Dans le **monde**, presque 2,09 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été estimés en 2018. Celui-ci est le **2<sup>ème</sup> cancer de plus fréquent**, suivant de très près le cancer du poumon, avec un taux de mortalité relativement bas comparé à son incidence (environ 626 000 décès) (Figure 3). Les taux d'incidence les plus importants sont visibles dans les pays les plus développés en raison d'un dépistage accru, et les taux de mortalité dans les pays les moins développés dû à un défaut de diagnostic et de traitement.



**Figure 3 : Estimation de l'incidence et de la mortalité liés aux cancers dans le monde – Globocan 2018**

## I.2. FACTEURS DE RISQUE

Le cancer du sein est une pathologie **multifactorielle**. Les causes de celle-ci ne sont pas établies, en revanche des facteurs de risque susceptibles de favoriser son développement ont été identifiés, n'étant valables que sur le plan statistique et non pas individuel.

L'**âge** est le facteur de risque principal du cancer du sein. Celui-ci augmente au cours de la vie, étant ainsi multiplié par 4 après 50 ans en englobant environ 80% des cas (4)(5)(6). Selon l'Institut national du cancer, environ 10% des cancers du sein sont diagnostiqués chez les moins de 35 ans, 50% entre 50 et 69 ans, et 28% chez les plus de 69 ans (7). C'est pourquoi le dépistage organisé chez les 50-74 ans, détaillé par la suite, est essentiel pour établir un diagnostic le précocement possible.

L'**histoire hormonale** a un impact sur l'incidence du cancer du sein. Les oestrogènes étant considérés comme agents promoteurs de cette pathologie, certains éléments ont été pointés du doigt en faveur du développement tumoral tels que le nombre de cycles menstruels (soit une puberté précoce et une ménopause tardive), l'absence de grossesse ou une grossesse tardive. En revanche, l'allaitement constituerait un facteur protecteur (4)(8). En ce qui concerne la contraception oestro-progestative ainsi que le traitement hormonal substitutif de la ménopause, ceux-ci augmenteraient légèrement le risque d'oncogénèse, notamment si celui-ci est administré à long terme (9)(6).

L'**hygiène de vie**, telle que l'alimentation, l'obésité, l'alcool, le tabagisme (aussi bien actif que passif), et l'activité physique influence la survenue du cancer du sein. En effet après la ménopause, les tissus lipidiques synthétisent de petites quantités d'oestrogènes favorisant la cancérogénèse. L'alcool, en plus d'augmenter également le taux d'oestrogènes, entraîne une diminution des vitamines A, B et C qui sont des antioxydants ayant pour rôle de limiter les lésions cellulaires (9) ; l'alcool consommé régulièrement est alors lié à 17% des cancers du sein en France. En revanche, l'activité physique aurait un effet protecteur sur cette pathologie (8)(10). Pour citer quelques chiffres, on considère en 2018 que 2500 carcinomes mammaires sont imputés à l'alimentation, 4900 à l'obésité, 8700 à l'alcool, 2600 au tabac, et 2500 liés au manque d'activité physique (4).

Trois types d'**antécédent personnel** peuvent être liés à la cancérogénèse :

- Les mastopathies bénignes risquant de devenir malignes comme l'hyperplasie atypique augmentant de 3 à 5 fois le risque d'incidence.
- L'antécédent de cancer du sein ou de l'ovaire, le premier cas induisant un risque 3 à 4 fois plus élevé de récurrence.
- L'exposition à des radiations médicales chez les personnes jeunes telles que des irradiations de type radiothérapie au thorax (11).

On estime que 20 à 30% des cancers du sein surviennent chez des personnes ayant des **antécédents familiaux**, par exemple un carcinome mammaire chez un proche du premier degré (c'est-à-dire une sœur, fille ou mère), un parent de sexe masculin, un proche ayant contracté un cancer aux deux seins, ou encore un cancer du sein associé à celui de l'ovaire (12). Cette notion d'antécédents familiaux reste encore à approfondir car à l'heure actuelle seule la prédisposition génétique a été prouvée, mais on soupçonne d'autres éléments comme le mode de vie ou encore le hasard. La prédisposition génétique, autrement dit la mutation du gène BRCA 1 et/ou 2 le plus souvent, est liée à 5 à 10% des cas de cancers du sein. Ceux-ci, respectivement présents sur le chromosome 17 et 13, sont des gènes suppresseurs de tumeur dont les protéines issues participent à la réparation des lésions de l'ADN. On considère que 2 femmes sur 1000 sont porteuses de cette mutation, et parmi elles environ 7 femmes sur 10 risqueront de développer un carcinome mammaire, soit 8 fois plus de risque que les autres femmes (13)(14). Chez l'homme, le pourcentage de cancer du sein disposant de cette prédisposition génétique serait de 15 à 20% (15).

D'autres facteurs de risque sont en cours d'études, comme par exemple le travail de nuit où la diminution de la mélatonine entrainerait l'accroissement du taux d'oestrogènes, ou encore les perturbateurs endocriniens. En revanche, certaines idées sont à écarter comme le déodorant, l'avortement ou encore le port de soutien-gorge (16).

Par le biais du bulletin épidémiologique hebdomadaire publié par Santé Publique France en juin 2018, on apprend que 4 cas de cancers sur 10, toutes localisations confondues, pourraient être évités grâce aux mesures de prévention, montrant ainsi l'importance de la connaissance des facteurs de risque.

### I.3. SYMPTOMES

Les symptômes sont toutes les manifestations anormales engendrées par une pathologie. Ceux-ci ne sont pas forcément visibles dans les premiers stades du cancer du sein. Les signes les plus spécifiques du cancer du sein sont :

- Une **grosseur** au niveau du sein ou de l'aisselle.  
Il s'agit d'une masse palpable à partir d'1cm de diamètre ayant un durcissement anormal, constamment présente et non douloureuse le plus souvent. Sa présence au niveau de l'aisselle peut présager la propagation du cancer au niveau des ganglions axillaires.
- La **modification de l'aspect** du sein ou du mamelon.  
Il est possible d'observer une rougeur, une ulcération ou à l'inverse un aspect « peau d'orange » au niveau de la peau. Le mamelon lui peut changer de couleur, se rétracter vers l'intérieur (appelé le mamelon inversé), ou avoir un aspect eczémateux.
- Un **écoulement anormal** du mamelon, surtout si celui-ci est sanglant ou noirâtre.

Ces propos sont à nuancer, en effet ces symptômes ne sont pas nécessairement liés à un cancer du sein mais peuvent faire référence à un kyste ou encore une hyperplasie (17).

La personne peut aussi présenter des symptômes plus généraux, parfois synonymes d'une expansion de la maladie à d'autres tissus et organes. Ces symptômes dits « tardifs » sont :

- Douleurs osseuses
- Nausées, perte d'appétit et de poids
- Essoufflement, toux
- Maux de tête, vision trouble
- Faiblesse musculaire .. (18)

La plupart du temps, un cancer du sein est détecté par palpation lors d'une visite chez un professionnel de santé, c'est pourquoi le dépistage régulier est indispensable pour la prévenir la maladie et améliorer son pronostic (8).

## I.4. DEPISTAGE

D'après l'OMS, le dépistage « consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématiques et standardisés, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue ».

Le **dépistage précoce** du cancer est un des éléments permettant d'établir un **bon pronostic**. En ce qui concerne le cancer du sein, celui-ci permet une **survie à 5 ans de 99%**, contre 26% pour un cancer déjà métastasé (19). De plus, plusieurs études ont montré une diminution de la mortalité de 15 à 21% grâce au dépistage systématique (20). C'est pourquoi nous allons détailler ce dépistage, puis le second type existant, appelé dépistage individuel.

### *I.4.1. LE DEPISTAGE ORGANISE*

Le **dépistage organisé** a été étendu sur l'ensemble de la France en **2004**. En plus d'avoir l'ambition de réduire la mortalité liée au cancer de par son diagnostic précoce, celui-ci a aussi pour but de garantir un accès au dépistage identique pour toutes les femmes.

Un **courrier** invitant au dépistage est envoyé **tous les 2 ans** au domicile des femmes de **50 à 74 ans** ayant un risque moyen, à savoir **sans facteur de risque particulier**. Celui-ci permet l'accès à un **examen clinique**, autrement dit une palpation des seins, ainsi qu'une **mammographie** comprenant deux clichés par sein, un de face et un oblique. L'examen mammographique est soumis à une double lecture. Les clichés sont en effet analysés par un premier radiologue qui les fera parvenir à un second si le résultat est selon lui négatif. En revanche si le premier radiologue a un doute, il peut procéder à des examens complémentaires, telle une échographie, pour affirmer son diagnostic. Ce contrôle par un second professionnel est indispensable puisqu'il permet de dépister 6% des cancers chaque année. Ces examens sont pris en charge à **100% par l'assurance maladie** et sans avance de frais. Quant aux examens complémentaires, ceux-ci suivent les conditions habituelles de remboursement (20).

D'après Santé publique France, le taux de participation au dépistage organisé est de **50,3% en 2018** sur le territoire français, soit approximativement **2 595 000 femmes** de 50 à 74 ans. Même si ce chiffre semble conséquent, le pourcentage n'atteint par l'objectif

européen qui est de 70% (21). Pour le moment, seule la tranche d'âge 50-74 ans, englobant tout de même plus 10 millions de femmes, participe au dépistage organisé ; il s'agit en effet de la période à laquelle ce dispositif montre le plus d'efficacité. Mais la HAS se penche actuellement sur l'intérêt d'une extension de ce dépistage chez les 40-49 ans ainsi que les plus de 74 ans.

#### ***1.4.2. LE DÉPISTAGE INDIVIDUEL***

Le **dépistage individuel** concerne les femmes en dehors de la tranche d'âge visée par le dépistage organisé, c'est-à-dire les **moins de 50 ans** et les **plus de 74 ans**, ainsi que les personnes de tout âge présentant un **risque élevé ou très élevé**.

Concernant les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier, il est conseillé d'effectuer un examen clinique annuel chez un professionnel de santé dès le début de la vie sexuelle, et associé à un frottis du col utérin à partir de 25 ans (22). Un suivi supplémentaire est en revanche au bon vouloir du médecin.

Quant aux femmes ayant un risque élevé à très élevé, il existe des conditions de dépistage et de suivi spécifiques adaptés à chacune. Cela concerne les personnes ayant un antécédent personnel ou des antécédents familiaux importants ou de cancer du sein, ou encore celles porteuses du gène BRCA 1 ou 2 muté (22)(23).

En conclusion, le dépistage du cancer du sein consiste actuellement en un examen clinique, ainsi qu'une mammographie, et plus si un doute subsiste. Cette méthode pourrait être révolutionnée dans les temps à venir. En effet, une étude de dépistage transcutané par le flair canin pourrait bien faire ses preuves. Comme l'explique l'article publié en février 2019 par l'Institut Curie, les seins détenant une tumeur dégagent une odeur particulière due à la présence de composés organiques volatils modifiés. Les résultats sont encourageants avec un taux de réussite de plus de 90%, et en plus d'être une méthode simple, peu coûteuse et non invasive, elle pourrait être employée chez les femmes de plus de 75ans, ayant un handicap physique ou mental, isolées ou encore contre la mammographie (24).

## I.5. LE DIAGNOSTIC

Plusieurs méthodes sont utilisées pour orienter le diagnostic vers un cancer du sein.

Le premier examen employé lors de l'observation d'une anomalie est la **mammographie**, elle peut être de dépistage ou de diagnostic selon le contexte. Celle-ci peut être complétée par une **échographie** permettant par les ultrasons de connaître la nature liquide ou solide de l'élément observé, et une **IRM** pour différencier une affection bénigne ou cancéreuse. En revanche, le seul moyen permettant d'affirmer de façon définitive la présence d'un cancer est une **biopsie**, dont les cellules prélevées seront analysées lors d'un examen anatomopathologique (aussi appelé histopathologique) par un microscope.

Si un cancer du sein est diagnostiqué, d'autres examens seront réalisés pour prédire le traitement adapté, déterminer le type de cancer ou encore l'état général du patient, il s'agit notamment de l'analyse des récepteurs hormonaux, de HER2, autrement dit le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, la formule sanguine complète ainsi que la biochimie sanguine.

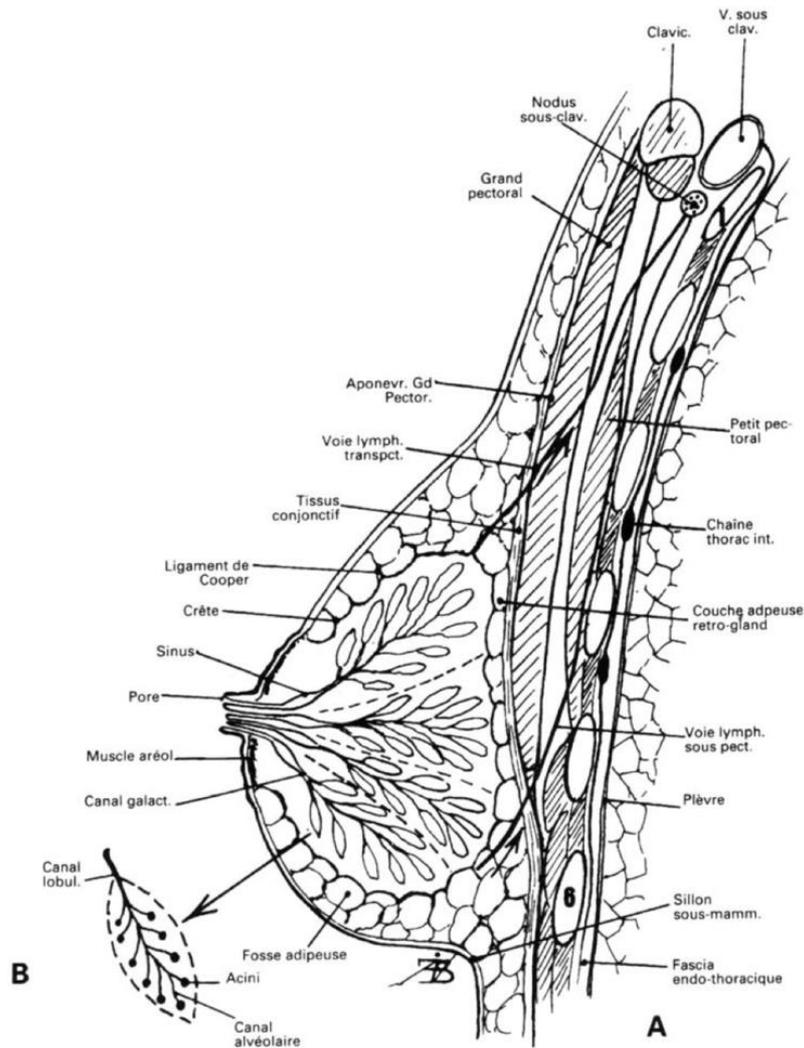
## I.6. ANATOMIE DU SEIN

Les seins sont depuis toujours un signe de féminité. Ce sont plus concrètement des organes de nature glandulaire ayant pour fonction première la production de lait lors de la naissance d'un enfant permettant ainsi de le nourrir. Ils reposent sur le muscle grand pectoral, occupant ainsi la partie antéro-supérieure du thorax, et plus précisément de la 2<sup>ème</sup> à la 6<sup>ème</sup> côte (25).

### *I.6.1. STRUCTURES DU SEIN*

Les seins ont un aspect différent d'une femme à une autre, ils ont pourtant la même composition, ce sont simplement les proportions qui diffèrent.

Plusieurs structures sont en corrélation pour former cette masse visible : le **tissu glandulaire**, **adipeux** et **conjonctif**.

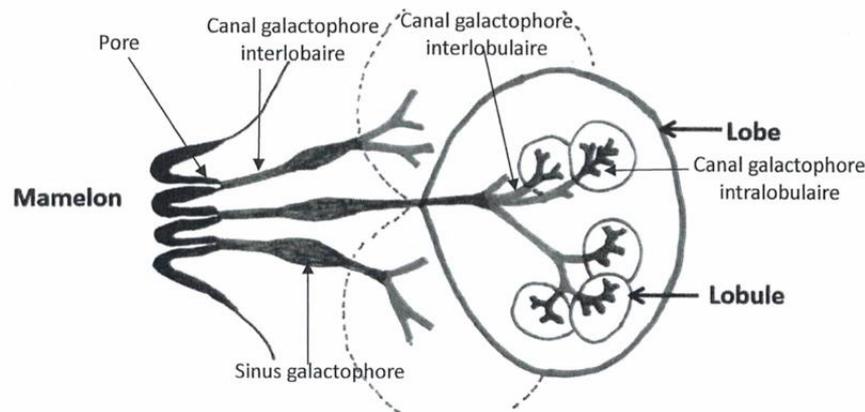


**Figure 4 : Anatomie de la glande mammaire (Le sein, du normal au pathologique : état de l'art – Espié et Gorins)**

**A : Coupe sagittale de sein passant par le mamelon ; B : Un lobule mammaire**

Le tissu **glandulaire** est composé de **15 à 20 lobes** indépendants, divisés en **lobules** qui sont eux-mêmes subdivisés en **alvéoles**, aussi appelés **acini**. Ces alvéoles constituent la **partie sécrétoire du sein** ; en effet suite à une grossesse le lait est élaboré en continu et stocké dans ceux-ci avant d'être expulsé par des canaux par contraction de ses cellules. Ces canaux, nommés **canaux galactophores**, ont pour rôle de collecter le lait produit dans les acini et de le conduire jusqu'au mamelon pour être ainsi administré au nourrisson. Il en existe de 3 types, de taille croissante et de composition différente ; tout d'abord **intra-lobulaire** (ou de troisième ordre), c'est-à-dire propre à chaque alvéole, **interlobulaire** (ou de deuxième ordre) pour chaque lobule, puis **interlobaire** (ou de premier ordre) pour chaque lobe. Ces derniers convergent vers le mamelon où ils s'élargissent, formant alors les **sinus lactifères** (ou

galactophores), puis se rétractent et aboutissent aux **pores** du mamelon. Le nombre de ces pores est proportionnel au nombre de canaux.

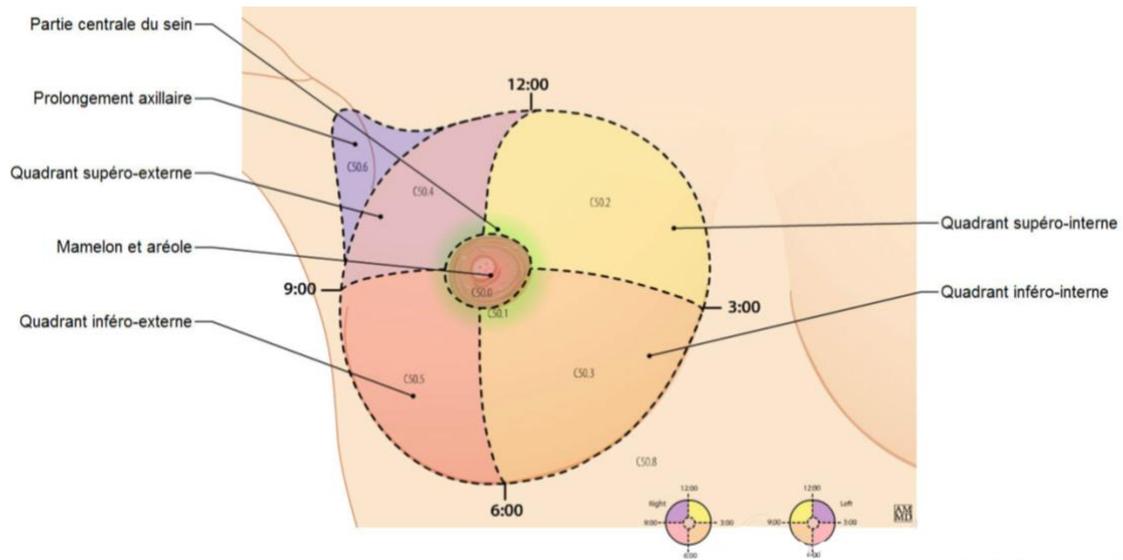


**Figure 5** : Schéma illustrant le tissu glandulaire

Le **tissu adipeux** n'a pas de fonction autre que **combler l'espace** présent entre ces différentes structures. Il détermine en règle générale le volume et la forme des seins ; sauf lors de la grossesse et de l'allaitement, l'augmentation de volume est due cette fois-ci à l'accroissement du tissu glandulaire et l'engorgement des alvéoles. On distingue 2 couches de graisse : la **couche antérieure** pré glandulaire, absente au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire, et la **couche postérieure** séparée de l'aponévrose du muscle pectoral par le tissu conjonctif.

Le **tissu conjonctif** est de constitution variable selon la localisation dans le sein. En effet, le tissu interlobaire et interlobulaire est dense contrairement au tissu intralobulaire, aussi appelé tissu palléal, de consistance lâche.

D'une vision globale, le sein peut être divisé en **5 régions distinctes** : **4 quadrants** (inféro ou supéro-interne, et inféro ou supéro-externe) et la **plaque aréolo-mamelonnaire**. Le quadrant supéro-externe est le plus souvent impliqué dans le cancer du sein car il comprend la majeure partie du tissu mammaire (25).



**Figure 6** : Schéma illustrant les quadrants du sein et la plaque aréolo-mamelonnaire – Dr A. Michaud

La **plaque aréolo-mamelonnaire** comprend, comme son nom l'indique, l'**aréole** et le **mamelon**. A cet endroit, on observe un amincissement de la peau et l'absence de tissu adipeux. De ce fait, l'aréole adhère directement à la glande mammaire par les ligaments de Cooper, c'est pourquoi elle ne peut pas glisser sur les tissus sous-jacents comme les autres parties du sein. L'aréole se caractérise par un disque pigmenté de 15 à 30mm de diamètre possédant des glandes sébacées visibles à l'œil nu nommées les **tubercules de Morgani**. Celles-ci sécrètent une substance huileuse permettant de lubrifier le mamelon, c'est pourquoi elles deviennent plus nombreuses et volumineuses lors de la grossesse et de la lactation, et sont alors appelées les **tubercules de Montgomery** (26). Au centre de cette aréole, séparé par un sillon, se trouve le mamelon. Celui-ci est également pigmenté, et dispose d'un muscle mamillaire qui, lorsqu'il se contracte, projette le mamelon en avant, on appelle cela le thélotisme. (26) Comme évoqué précédemment, les canaux galactophores débouchent par les pores situés à cet endroit, ils sont par ailleurs recouverts de kératine lors de leur inactivité.

La fixation du sein se fait par différents moyens. Les **ligaments de Cooper**, semblables à des travées de tissu conjonctif, relie la glande mammaire à la peau et aux muscles pectoraux, formant alors les **crêtes de Ducret**. Ce soutien est complété par des attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire ainsi que des sillons sous-mammaire, mais reste tout de même peu développé car aucun muscle n'existe à cet effet (*Figure 2*).

### 1.6.2. VASCULARISATION DU SEIN

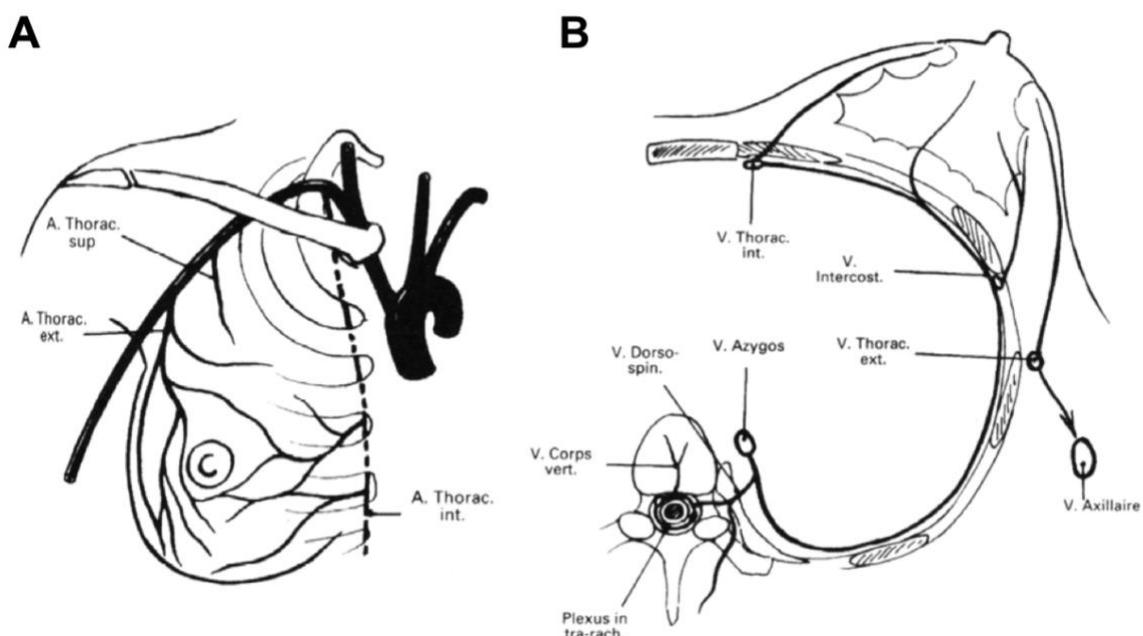
La vascularisation du sein est définie, comme toute partie du corps, par la circulation artérielle et veineuse.

La **vascularisation artérielle** se fait par 3 afférentes :

- l'**artère thoracique interne** ; en provenance de la subclavière, elle constitue l'artère principale en desservant la moitié supérieure de la glande mammaire.
- l'**artère axillaire**, se ramifiant en artère latérale (ou mammaire externe) et thoraco-acromiale (pour irriguer la partie inféro-externe principalement).
- les **artères intercostales**, se divisent au niveau du muscle grand pectoral et traversent le sein par sa face postérieure.

La distribution du sang s'effectue ensuite de manière aréolaire, c'est-à-dire en forme de cercle autour de l'aréole, ou radiaire en périphérie ; le tout par des rameaux superficiels (ou cutanés) et profonds, des lobes jusqu'aux alvéoles.

La **vascularisation veineuse** est parallèle aux artères, se faisant ainsi de manière médiane par la **veine thoracique interne**, latérale par la **veine axillaire**, et postérieure par les **veines intercostales**. Tout comme la vascularisation artérielle, celle-ci peut être superficielle ou profonde, le réseau veineux aréolaire superficielle est d'ailleurs appelé le **réseau de Haller** et peut être visible à l'œil nu, particulièrement chez la femme enceinte et allaitante.



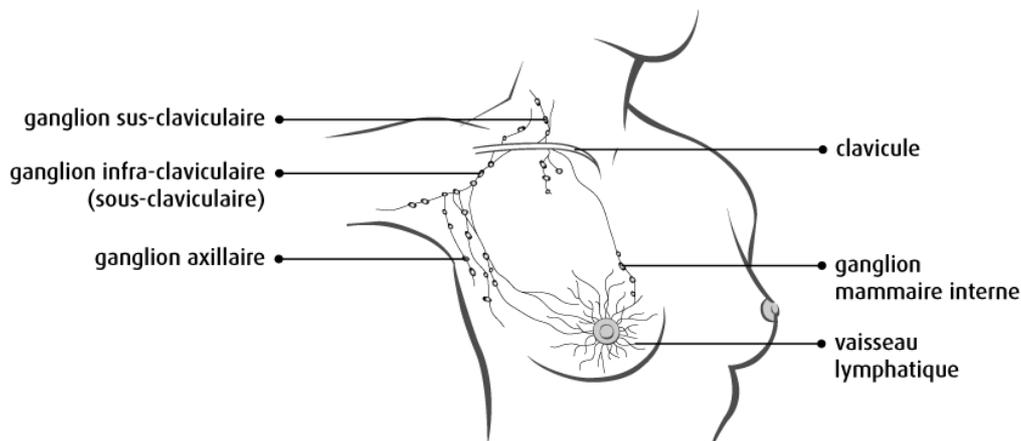
**Figure 7** : Vascularisation artérielle (schéma A) et veineuse (schéma B) – Espié et Gorins

### 1.6.3. SYSTEME LYMPHATIQUE

Le **système lymphatique** est un système circulatoire comprenant les **amygdales**, la **rate**, le **thymus**, les **vaisseaux** et les **ganglions lymphatiques**. Ces derniers sont des tissus en forme de haricots présents le long des vaisseaux lymphatiques permettant leur filtration. Quatre groupes de ganglions sont présents autour la glande mammaire : les **ganglions axillaires**, **mammaires internes**, **sus** et **sous-claviculaires** (27).

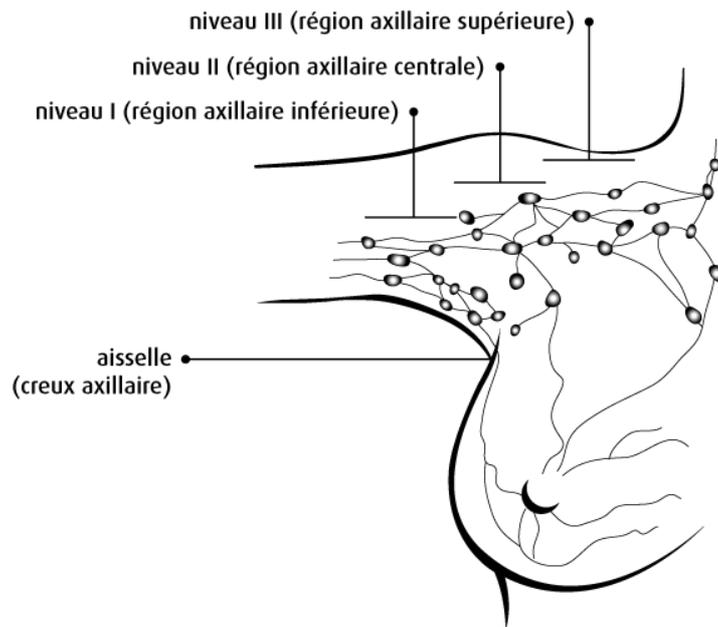
Les vaisseaux lymphatiques recueillent et transportent la **lymphe**, un liquide clair contenant des lymphocytes, des macrophages, et des éléments provenant de l'organisme tels des germes et des cellules cancéreuses, constituant ainsi un **système de drainage** et une partie du **système immunitaire**. Ils forment le plexus profond (ou sous-dermique) et le plexus superficiel (ou dermique) présent en particulier au niveau de l'aréole (28). Les vaisseaux sont répartis d'après leur efficacité en 2 types :

- les collecteurs principaux en direction des ganglions axillaires, permettant environ 75% du drainage lymphatique du sein (25).
- les collecteurs accessoires vers les ganglions mammaires internes, sus et sous-claviculaires.



**Figure 8** : Les ganglions lymphatiques du sein – Société canadienne du cancer

Les ganglions axillaires, au nombre de 20 à 30 par aisselle, sont classés en 3 niveaux selon la localisation. Lorsque des cellules cancéreuses atteignent ces ganglions, ils touchent d'abord la région axillaire inférieure, puis la région centrale et supérieure. Ces ganglions sont également répartis en 5 groupes (25) (27).



**Figure 9** : Les ganglions axillaires – Société canadienne du sein

## I.7. CLASSIFICATIONS DU CANCER DU SEIN

Chaque cas de cancer du sein est catégorisé selon la localisation, l'étendue, le grade, les biomarqueurs exprimés par la tumeur ou encore le stade. Ces classifications sont complémentaires pour se tourner vers la stratégie thérapeutique la plus appropriée au patient.

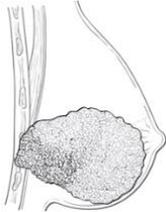
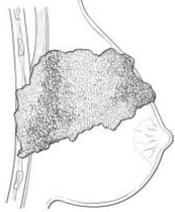
Un cancer du sein est dans 95% des cas un **adénocarcinome** du fait de son développement à partir des cellules épithéliales mammaires (5). Celui-ci est tout d'abord qualifié selon son point de départ, le plus souvent étant les canaux galactophores ou les lobules, ainsi respectivement nommé « **carcinome canalaire** » ou « **lobulaire** ». La masse tumorale est ensuite définie selon sa méthode de propagation, soit les cellules restent à l'intérieur de la structure initiale, on parle alors de cancer **in situ**, soit elles se propagent aux tissus avoisinants, il s'agit alors d'un cancer **invasif ou infiltrant** (70 à 75% des cas de cancers du sein (6)) pouvant par la suite se disséminer via la circulation sanguine ou lymphatique et former des métastases. D'autres localisations d'adénocarcinomes sont possibles mais relativement rares comme les carcinomes médullaires, papillaires ou encore tubuleux.

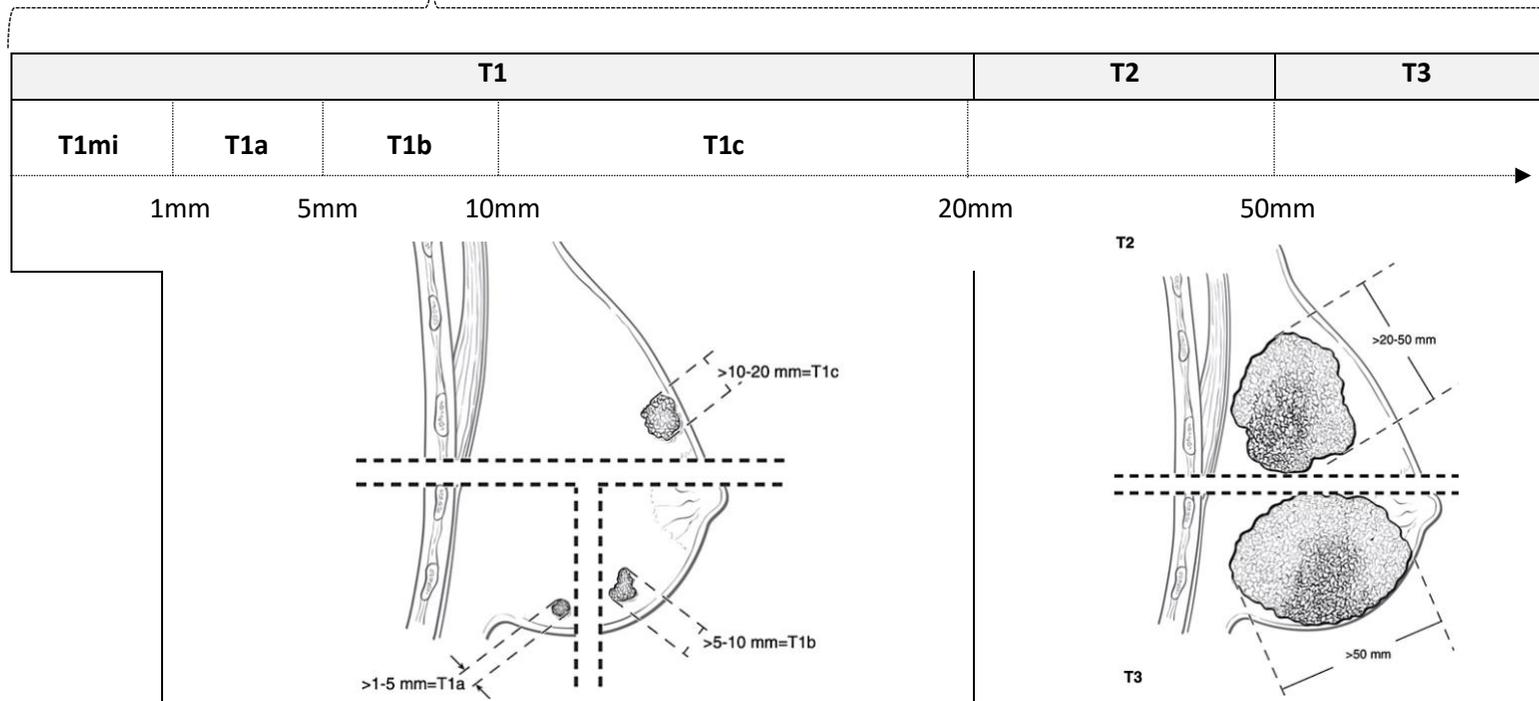
La **classification TNM** fait le point sur l'**étendue anatomique** de la tumeur (27) :

- L'acronyme « **T** », allant de **Tx à T4**, fait référence à la **tumeur primitive** (détaillé p19)
- Le « **N** », de **Nx à N3**, correspond à l'**atteinte ganglionnaire** (détaillé page 20)
- Pour finir, la lettre « **M** » se réfère aux **métastases**. **Mx** retranscrit le manque d'information permettant d'affirmer la présence ou non de métastase, **M0** est synonyme d'absence de métastase, et **M1** de leur présence.

De cette classification découle 2 systèmes : une classification clinique (cTNM) résultant de l'analyse clinique, radiologique ou encore endoscopique avant la mise en place d'un traitement ; et une classification histopathologique (pTNM) après la chirurgie et ainsi l'analyse histopathologique pour la mise en place d'un traitement adjuvant. Après un traitement néo-adjuvant, c'est-à-dire un traitement avant la chirurgie, la classification ycTNM et ypTNM est utilisée.

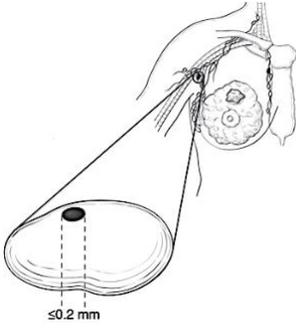
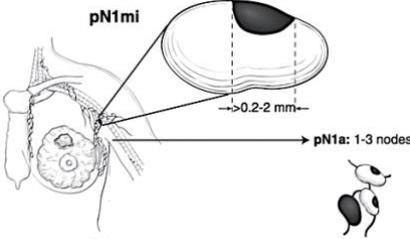
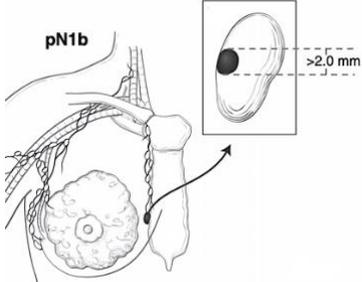
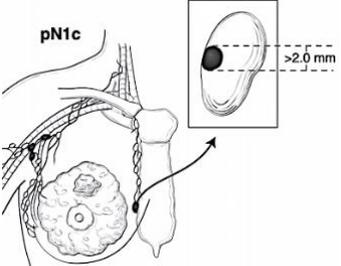
**L'acronyme « T »**

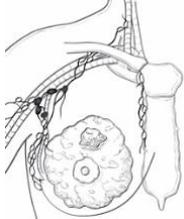
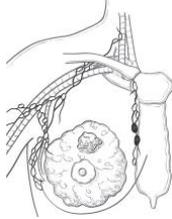
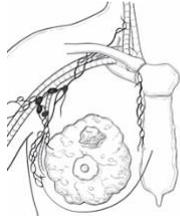
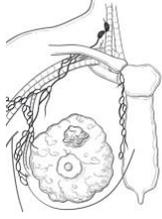
Tx	T0	T4						
La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	La tumeur n'est pas palpable	T1	T2	T3	La tumeur a une extension directe à la paroi thoracique ou la peau			
					T4a	T4b	T4c	T4d
					Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral	Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation sur le même sein	T4a + T4b	Cancer inflammatoire
								



Sources : Breast cancer staging system (AJCC cancer staging manual, 8<sup>th</sup> edition)

**L'acronyme « N »**

Nx	NO	NO (i-)	NO (i+)	N1			
L'atteinte ganglionnaire ne peut pas être évaluée	Pas d'invasion ganglionnaire régionale						
	Ni d'examen complémentaire de recherche de cellules tumorales isolées	Etude immuno-histochimique (IHC) négative	IHC positive avec des amas cellulaires ≤ 0,2mm (mais considéré N-)	<b>N1 mi</b> Micro métastases entre 0,2 et 2 mm	<b>N1a</b> Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires	<b>N1b</b> Envahissement des ganglions mammaires internes	<b>N1c</b> N1a + N1b
							

N2		N3		
N2a	N2b	N3a	N3b	N3c
Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaires > 2mm	Envahissement des ganglions mammaires internes	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou des ganglions sous-claviculaires	Envahissement des ganglions mammaires internes + axillaires	Atteinte des ganglions sus-claviculaires
 <b>pN2a:</b> 4-9 nodes (at least one tumor deposit >2.0 mm)		 <b>pN3a:</b> ≥10 nodes (at least one tumor deposit >2.0 mm)		

Sources : Breast cancer staging system (AJCC cancer staging manual, 8<sup>th</sup> edition)

Cancer et pathologies du sein, attitudes et thérapeutiques, protocoles de traitement, 2016-2017

Contrairement au TNM, le **grade histologique** ne tient pas compte de la taille du carcinome ni de l'atteinte ganglionnaire et métastatique mais uniquement de l'**observation histologique** de la masse tumorale (27). On distingue ainsi 3 grades :

- **G1** correspond au grade le plus faible et ainsi au meilleur pronostic. La tumeur est bien différenciée, autrement dit les cellules tumorales ressemblent généralement à des cellules saines, et la prolifération est le plus souvent faible.
- Le grade intermédiaire est nommé **G2** avec un pronostic modérément favorable.
- En ce qui concerne le grade **G3**, la tumeur est faiblement différenciée avec une prolifération importante, d'où un pronostic plutôt défavorable.

Des **biomarqueurs** tels que les **récepteurs aux oestrogènes (RE)**, à la **progestérone (RP)** et le **facteur de croissance HER2** sont présents de manière physiologique dans les cellules mammaires. Leur présence ou leur surexpression sur les cellules tumorales influence le pronostic et la stratégie thérapeutique. Une classification biomoléculaire a ainsi été élaboré en se basant sur leur statut, et se divise en 4 sous-types : les cancers de type **luminal A, B, HER2 positif** et **triple négatif** (27).

Les **tumeurs luminales** sont les plus fréquentes, le **type A** représentant **2/3 des cas de cancers du sein**. Elles sont appelées ainsi car leurs gènes codent les cellules épithéliales de la lumière des canaux galactophores ou des lobules ; et dans 10% des cas celles-ci sont aussi liées à la mutation du p53, un gène suppresseur de tumeur (29).

	<b>Cancer luminal A</b>	<b>Cancer luminal B</b>
Statut des biomarqueurs	RE+ RP+ HER2+	RE+ RP+ HER2-
Grade	I ou II	II ou III
Taux de marqueur Ki67	Faible → Tumeur peu proliférante	Elevé → Tumeur proliférante
Pronostic	Excellent	Moins favorable que le cancer luminal A mais tout de même satisfaisant

La protéine Ki67 est liée à la prolifération des cellules, ainsi son dosage, même s'il n'existe pas de valeur seuil universel, permet d'évaluer l'agressivité de la tumeur (29).

Le **récepteur HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2**, ou **récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain**, est présent à la surface d'une cellule saine au nombre de 20 000 à 50 000. Lorsque celui-ci est **surexprimé** sur une cellule tumorale, de l'ordre de 2 millions de récepteurs, on dit que la tumeur est HER2+, quel que soit le statut des autres biomarqueurs. Ce sous-type englobe environ **15% des cancers du sein**, généralement de grade III et dont 2/3 des cas présentent également une mutation du gène p53. La surexpression du gène HER2, présent sur le chromosome 17q12, entraîne une amplification de la protéine correspondante, le récepteur, qui comme son nom l'indique est impliqué dans la prolifération cellulaire mais aussi la progression métastatique par augmentation de la sécrétion du facteur de croissance VEGF (30). Récemment, les tumeurs HER2+ ont été réparti en **4 sous-familles**, A, B, C et D, tous étant HER2+ mais avec des distinctions génomiques et moléculaires, d'où une sensibilité différente aux traitements délivrés pour ce type de cancer. (31) Le statut HER2- d'une cellule tumorale se traduit lui par une absence de surexpression du récepteur et ainsi un nombre semblable à une cellule saine.

Le **cancer du sein triple négatif**, aussi nommé **cancer basal-like**, concerne environ **15% des cancers du sein**. Comme sa dénomination l'indique, les 3 biomarqueurs étudiés sont absents ayant ainsi un statut **RE-**, **RP-** et **HER2-**. Le dosage de Ki67 généralement élevé est associé à un grade III. De plus, ces tumeurs n'étant pas sensibles à l'hormonothérapie ni aux thérapies ciblées n'ont pas de traitement spécifique, ce qui accentue leur pronostic plutôt défavorable (27).

Une nouvelle stadification incluant la classification TNM, les biomarqueurs RE, RP et HER2, ainsi que le grade histologique a été élaboré lors de la 8<sup>ème</sup> édition de l'American Joint Committee of Cancer. On parle alors de **stadification pronostique clinique** (*Tableau 1*) ou **pathologique** (*Tableau 2*), le premier cas concernant tous les patients quel que soit le traitement prescrit, et le second cas uniquement les patients ayant subi une chirurgie comme première ligne thérapeutique. Ainsi la classification TMN traditionnelle ne devrait être maintenant utilisée que lorsque l'analyse des biomarqueurs est impossible (29).

			ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0 T0N1mi T1N1mi		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IB	IA
T0N1 T1N1 T2N0		G1	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G2	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIIB	IIA
		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIA
T2N1 T3N0		G1	IB	IIA	IIA	IIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G2	IB	IIA	IIA	IIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G3	IB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T0N2 T1N2 T2N2 T3N1		G1	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IIIA
		G2	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IIIA

**Tableau 1 : Stadification pronostique clinique – American Joint Committee of Cancer, 8<sup>th</sup> edition**

			ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0 T0N1mi T1N1mi		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
T0N1 T1N1 T2N0		G1	IA	IA	IB	IB	IIA	IB	IB	IIA	IIA
		G2	IA	IA	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IA	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1 T3N0		G1	IA	IA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G2	IB	IB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G3	IB	IIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIA	IIIB
T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 T3N2		G1	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G2	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IIIA
		G3	IIA	IIIB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIC	IIIA
T4N0 T4N1 T4N2 AnyN3		G1	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G2	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IIIB
		G3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IIIB
Any	M1	Any	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV

**Tableau 2 : Stadification pronostique pathologique – American Joint Committee of Cancer, 8<sup>th</sup> edition**

La colonne « Anatomic stage » correspond aux stades UICC ne tenant compte que de la classification TNM.

De nouveaux biomarqueurs apparaissent de manière à être de plus en plus précis dans la classification, tels que BCL2 ou TP53.

## II. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

A l'heure actuelle, les stratégies thérapeutiques envers le cancer du sein sont principalement basées sur le référentiel de l'Institut Gustave Roussy et de l'Institut Curie 2019-2020 ainsi que les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) (32)(6)(33).

### II.1. CARCINOME MAMMAIRE IN SITU

Lors d'un carcinome mammaire in situ, la thérapie de première intention est une **chirurgie conservatrice** avec une marge supérieure à 2mm de tissu sain suivi de **radiothérapie**. La technique du ganglion sentinelle est uniquement indiquée en cas de micro-invasion suspectée ou confirmée, d'une masse associée visible cliniquement ou par imagerie, ou d'une mastectomie.

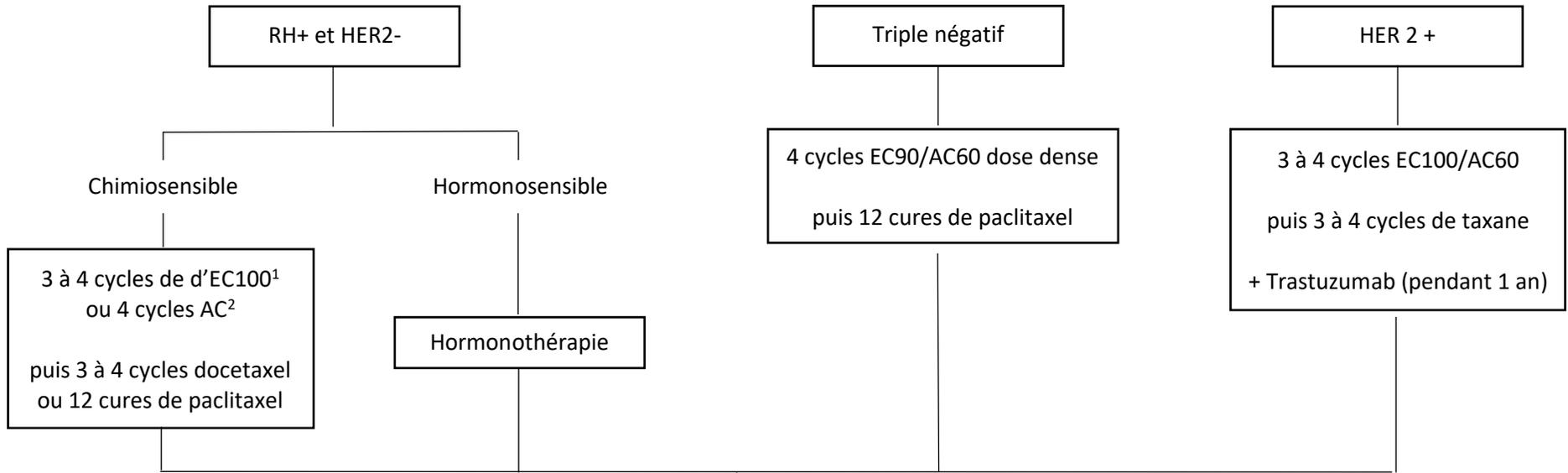
### II.2. CARCINOME MAMMAIRE INFILTRANT

Dans le cadre d'un carcinome infiltrant, un **traitement néo-adjuvant** peut être envisagé avant la chirurgie, suivi d'un **traitement adjuvant** et d'une **radiothérapie**. Le traitement néo-adjuvant est employé notamment pour accroître les chances de chirurgie conservatrice diminuant alors les séquelles esthétiques, ainsi que pour les patientes non éligibles immédiatement à la chirurgie et dont la sensibilité à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie est prédite. La chirurgie doit se dérouler au moins 3 semaines après la fin de ce traitement, à l'exception d'une semaine après le paclitaxel. Une **chirurgie conservatrice** avec une marge de tissu sain suffisante est privilégiée, sauf lors de mutation où une mastectomie est préférable ; la **technique du ganglion sentinelle** est également prescrite. Le traitement adjuvant doit ensuite être administré 3 à 6 semaines après la chirurgie car une diminution importante de son efficacité est observée par la suite. Que ce soit un traitement néo-adjuvant ou adjuvant, l'association de chimiothérapie par anthracycline et taxane diminue la mortalité d'environ un tiers.

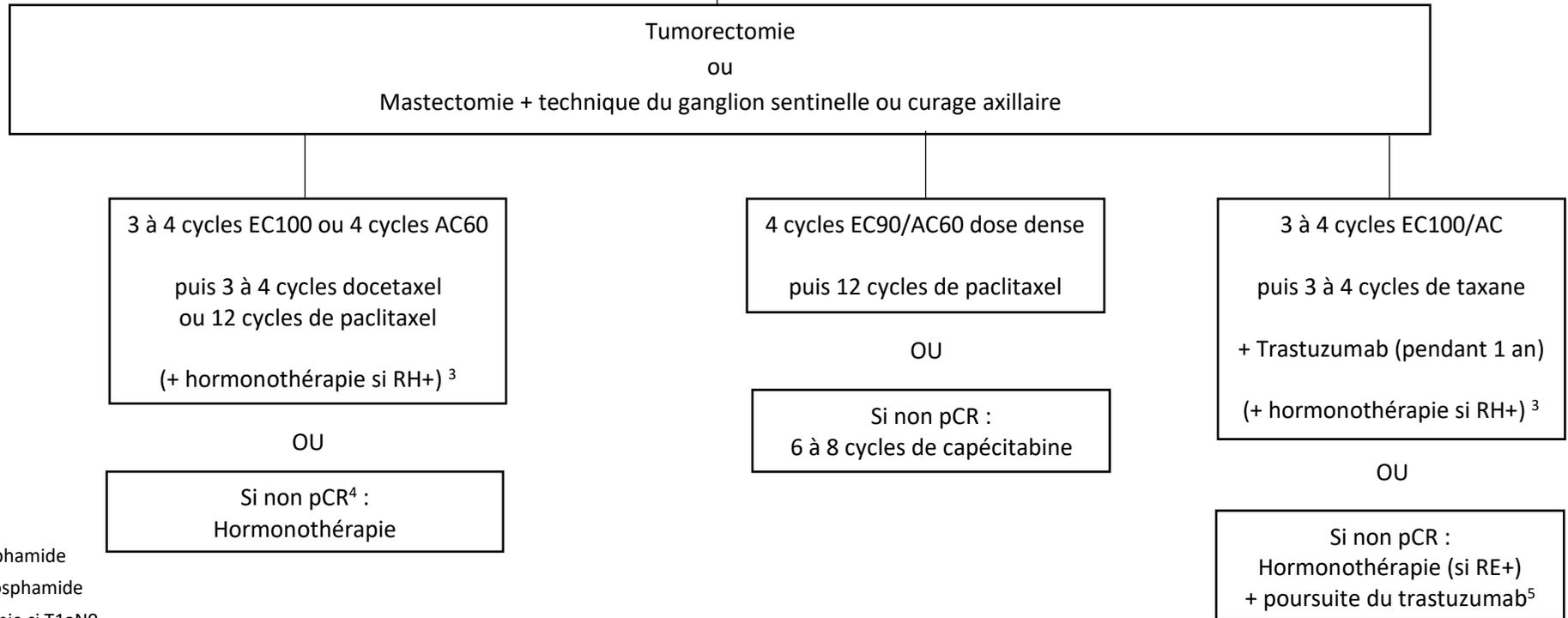
En ce qui concerne les carcinomes infiltrant HER2 $\oplus$ , le traitement néo-adjuvant comprenant une thérapie ciblée est essentiel en divisant par 2 le risque de récurrence et de mortalité par rapport à une chimiothérapie seule.

STRATEGIES THERAPEUTIQUES D' UN CARCINOME INFILTRANT

TRAITEMENT NEO-ADJUVANT



TRAITEMENT ADJUVANT



<sup>1</sup> EC : Epirubicine - Cyclophosphamide

<sup>2</sup> AC : Adriamycine – Cyclophosphamide

<sup>3</sup> Uniquement hormonothérapie si T1aN0

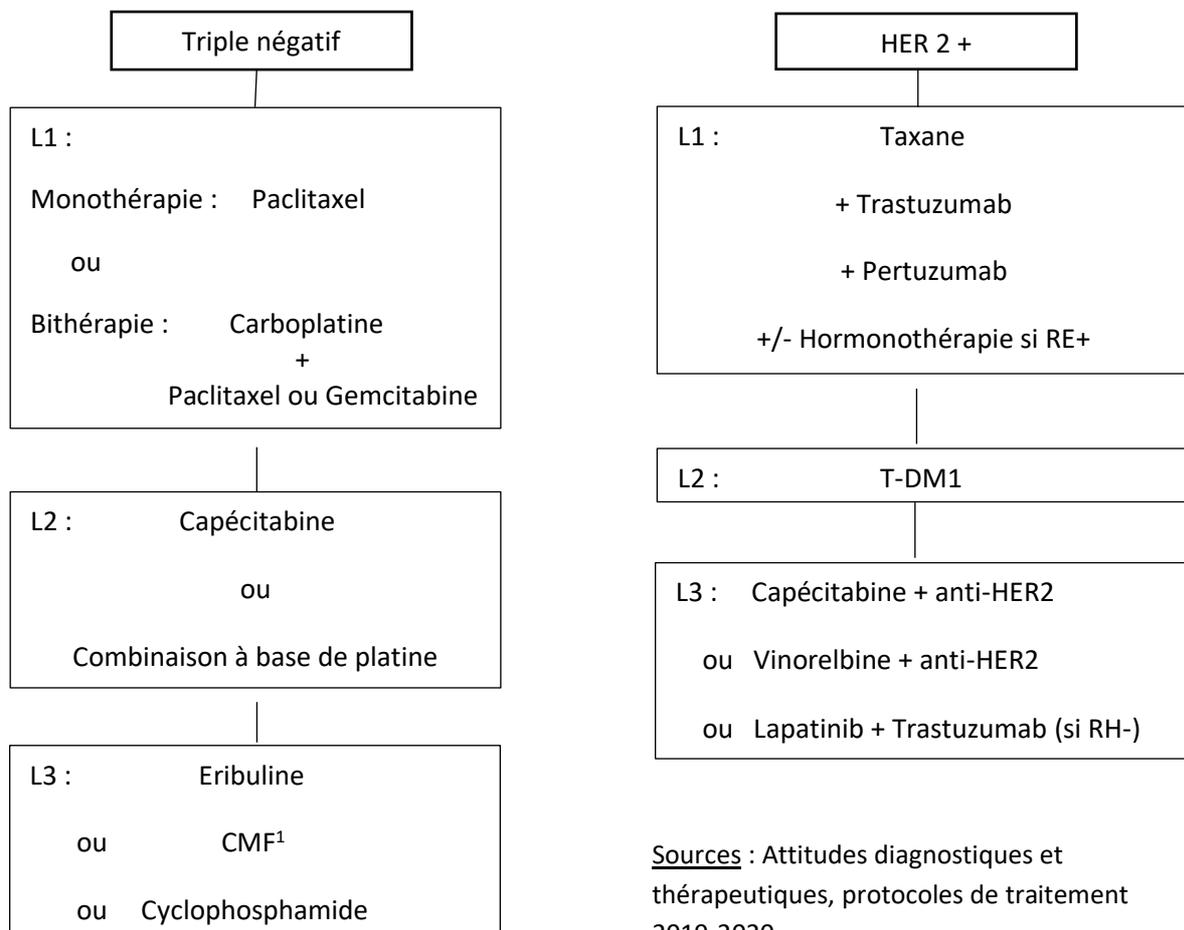
<sup>4</sup> pCR : pathological complete response

<sup>5</sup> T-DM1 en remplacement de trastuzumab en attente d'AMM

Le choix de l'hormonothérapie tient compte de l'âge de la patiente, et plus particulièrement si celle-ci est ménopausée ou non. Le traitement de référence en cas de **non ménopause** est le **tamoxifène** pour une durée de 5 ans, et doit être débuté après la radiothérapie car il a tendance à accroître la toxicité cutanée et pulmonaire de cette dernière. Pour les patientes préalablement traitées par chimiothérapie, un **analogue de la LH-RH** peut être associé. En ce qui concerne les personnes **ménopausées**, c'est-à-dire de plus de 50 ans avec une aménorrhée supérieure à un an, le traitement de choix est un **inhibiteur de l'aromatase** pendant 5 ans, augmentant dans ce cas la survie sans maladie de 4% par rapport au tamoxifène. Pour finir, en cas de péri-ménopause, un traitement séquentiel avec un antagoniste des récepteurs aux oestrogènes suivi d'un inhibiteur de l'aromatase peut être envisagé. Lors d'un risque important de rechute, l'hormonothérapie peut être prolongée pour une durée totale de 10 ans.

### II.3. CARCINOME MAMMAIRE AVANCE

Dans le cadre d'un carcinome mammaire avancé, autrement dit métastatique, l'objectif de la thérapeutique va être de **contrôler la pathologie** et de permettre la meilleure **qualité de vie** possible, la guérison complète étant en principe inaccessible. Les stratégies thérapeutiques selon l'expression des biomarqueurs sont les suivantes :

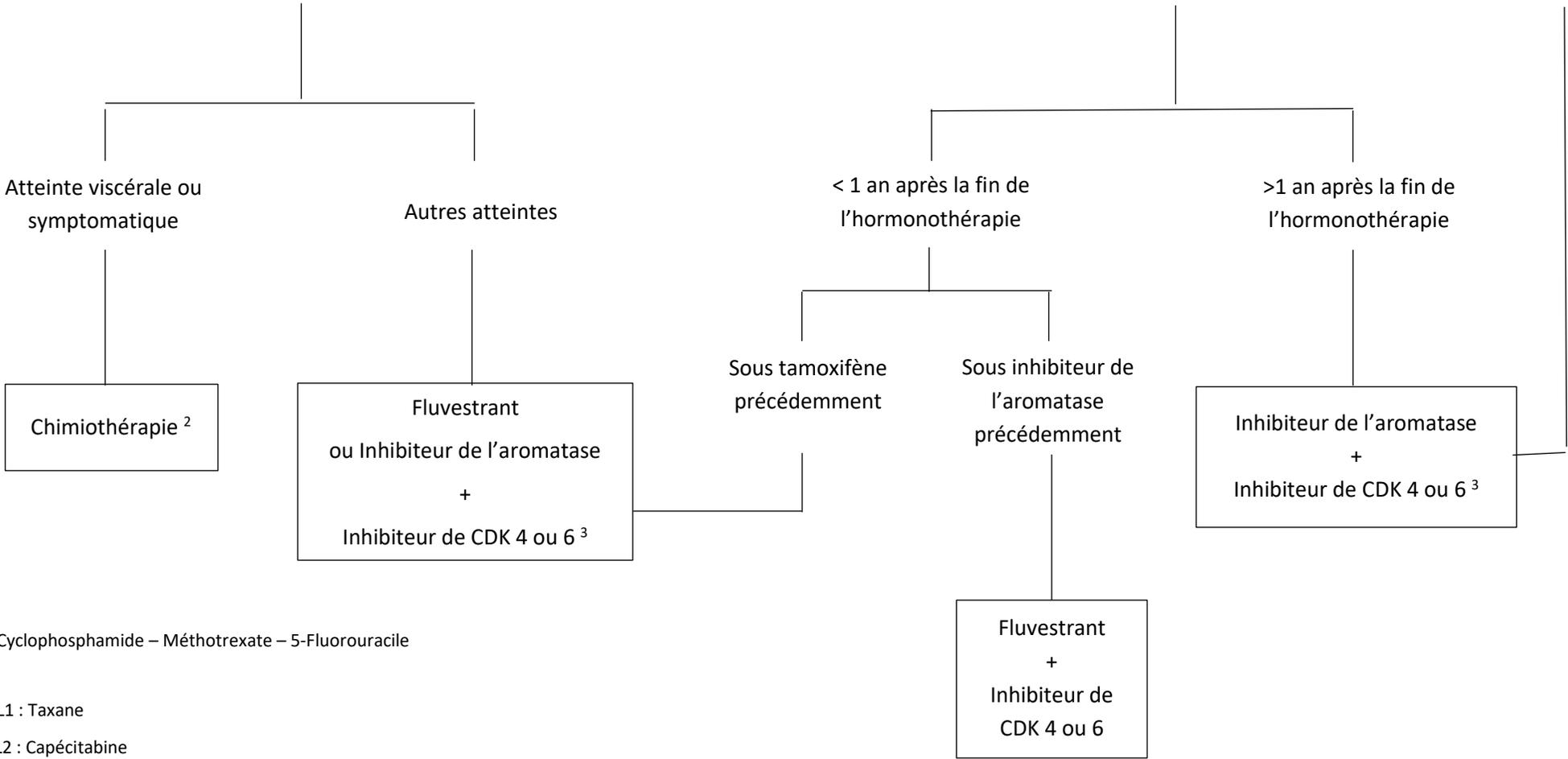


RH+ et HER2-

Rechute < 2 ans après le début de l'hormonothérapie

Rechute > 2 ans après le début de l'hormonothérapie

Patiente jamais traitée par hormonothérapie



<sup>1</sup> Cyclophosphamide – Méthotrexate – 5-Fluorouracile

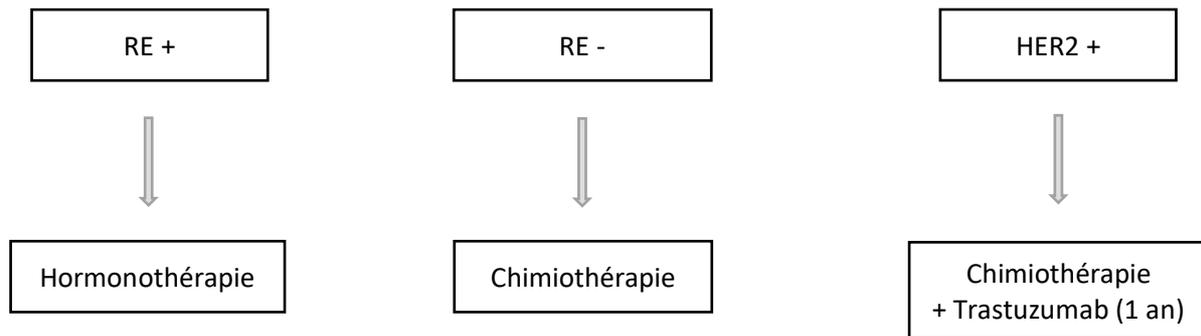
<sup>2</sup> L1 : Taxane  
L2 : Capécitabine

L3 : Éribuline ou vinorelbine

<sup>3</sup> Si non ménopausée : Remplacer inhibiteur de l'aromatase par tamoxifène et ajout d'un analogue de la LH-RH

## II.4. CARCINOME MAMMAIRE DE LA FEMME AGÉE

Outre le choix de l'hormonothérapie, l'ensemble de la stratégie thérapeutique d'un carcinome mammaire doit être adapté selon l'âge de patiente, non pas l'âge civil mais physiologique, mais aussi l'expression des biomarqueurs, le rapport bénéfice/risque ou encore l'espérance de vie. Ainsi pour une patiente définie comme étant âgée, la procédure est la suivante :



Pour les patientes éligibles à la chimiothérapie, une monothérapie par capécitabine ou docétaxel est privilégiée, accompagnée d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile si le risque est supérieur à 10%. Dans le cas où une radiothérapie est indiquée, il est préférable qu'elle soit administrée de manière hypofractionnée ; et compte tenu des effets indésirables ostéo-articulaires de l'hormonothérapie, il est conseillé d'alterner le tamoxifène avec un inhibiteur de l'aromatase pour préserver l'autonomie et l'observance.

## II.5. CARCINOME MAMMAIRE DE L'HOMME

Les recommandations chez l'homme sont les mêmes que chez les femmes. Le stade étant généralement plus avancé et l'anatomie différente, une **mastectomie totale** associée à l'**exérèse du ganglion sentinelle** est le plus souvent réalisée ; et le **tamoxifène** est préconisé en cas d'hormonothérapie.

En cas de récurrence locale, le traitement choisi doit être similaire au précédent, sous réserve du délai entre les deux traitements car l'émergence de résistances est possible, et si une chirurgie est programmée, une mastectomie est préconisée.

## II.6. LES THERAPEUTIQUES ORALES

Le parcours de soins en oncologie a fait l'objet d'évolutions majeures ces dernières années notamment par l'**augmentation de la prise en charge en ambulatoire**, avec un taux d'anticancéreux per os de 25% en 2013 et un **objectif de 50% en 2020**. Cette alternative à la voie intraveineuse entraîne un remaniement de l'organisation des soins par le renforcement du lien hôpital-ville et un accompagnement pluridisciplinaire. Elle apporte un réel bénéfice pour le patient et son entourage en améliorant la qualité de vie de par l'administration non invasive et à domicile du traitement réduisant ainsi la fatigue et l'anxiété (34). L'enjeu est également de taille pour les établissements de santé en diminuant le nombre de séjours hospitaliers et désengorgeant les consultations actuellement surchargées.

Le carcinome mammaire n'a pas été mis à l'écart de ce progrès avec de nombreuses spécialités disponibles à l'officine. Celles-ci reposent sur la **chimiothérapie cytotoxique**, autrement dit non sélective des cellules cancéreuses, la **thérapie ciblée** et l'**hormonothérapie**.

Nous allons détailler ces molécules en prenant comme sources le Vidal, les fiches destinées aux professionnels de santé de l'Omédit Bretagne (35), Oncolien de la société française de la pharmacie oncologique (SFPO), ou des éléments de la littérature concernant la chimiothérapie (36) ou l'hormonothérapie (37) ; en tenant compte que la liste des effets secondaires et interactions médicamenteuses ne sont pas exhaustives, ce sont les plus fréquemment décrits.

## II.6.1. LES CHIMIOETHERAPIES CYTOTOXIQUES

	<b>Capécitabine (Xeloda®)</b>	<b>Vinorelbine (Navelbine®)</b>	<b>Cyclophosphamide (Endoxan®)</b>
<i>Dosage</i>	150 ou 500 mg	20 ou 30 mg	50 mg
<i>Classe thérapeutique</i>	Anti-métabolites	Alcaloïdes de la pervenche	Alkylants bifonctionnels
<i>Mécanisme d'action</i>	Transformée en 5-fluorouracile, la capécitabine est une substance leurre ressemblant aux bases pyrimidiques, qui s'incorpore à leur place dans l'ADN et bloque ainsi sa synthèse.	Empêche la formation normale de la tubuline au niveau du fuseau mitotique, bloquant ainsi la mitose en phase G2 et induisant la mort cellulaire.	Agit pendant la division cellulaire quel que soit la phase  Entraine des cassures de l'ADN par formation de liaison covalente
<i>Effets indésirables</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome main-pied</li> <li>• Diarrhée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplasie médullaire</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Infection</li> <li>• Troubles gastro-intestinaux <sup>(1)</sup></li> <li>• Perte de poids</li> <li>• Alopécie possible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles hématologiques</li> <li>• Nausées, vomissements</li> <li>• Mucites, stomatites</li> <li>• Cystite hémorragique</li> </ul>
<i>Interactions médicamenteuses</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticoagulants coumariniques</li> <li>▪ Allopurinol</li> </ul>	Itraconazole Kétoconazole	-
	Communs à tous les cytotoxiques : Vaccins vivants atténués, phénytoïne, AVK		
<i>Remarques</i>	Mention obligatoire sur la prescription : « Dosage uracilémié pris en compte »	Se conserve au réfrigérateur  Contenant irritant de la gélule : si contact, rincer soigneusement à l'eau	-

<sup>(1)</sup> : Troubles gastro-intestinaux = nausées, vomissements, diarrhée, constipation, stomatites, douleurs abdominales

## II.1.2. LES THERAPIES CIBLEES

	<b>Palbociclib (Ibrance®)</b>	<b>Abemaciclib (Verzenios®)</b>	<b>Ribociclib (Kisquali®)</b>				
<i>Dosage</i>	75, 100 ou 125 mg	50, 100 ou 150 mg	200 mg				
<i>Classe thérapeutique</i>	Inhibiteurs des protéines CDK 4 et 6						
<i>Mécanisme d'action</i>	Ces protéines sont à l'origine de nombreuses voies pour la prolifération cellulaire Leur inhibition bloque le cycle cellulaire en phase G1						
<i>Effets indésirables<sup>(1)</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplasie médullaire</li> <li>• Infection</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Éruption cutanée</li> <li>• Alopécie</li> <li>• Nausée, vomissement</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• Baisse d'appétit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie</li> <li>• Infection</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Anémie</li> <li>• Nausée, vomissement</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• Baisse d'appétit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles hématologiques</li> <li>• Infections</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Rash, prurit</li> <li>• Alopécie</li> <li>• Œdème périphérique</li> <li>• Troubles gastro-intestinaux<sup>(1)</sup></li> <li>• Baisse d'appétit</li> </ul>				
<i>Interactions médicamenteuses<sup>(1)</sup></i>	Principalement métabolisé par le CYP3A4, ainsi éviter d'associer avec :						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inhibiteurs de CYP3A4</th> <th>Inducteurs de CYP3A4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clarithromycine, télichromycine Itraconazole, kétoconazole Indinavir, saquinavir Pamplemousse</td> <td>Rifampicine Carbamazépine, phénytoïne Millepertuis</td> </tr> </tbody> </table>		Inhibiteurs de CYP3A4	Inducteurs de CYP3A4	Clarithromycine, télichromycine Itraconazole, kétoconazole Indinavir, saquinavir Pamplemousse	Rifampicine Carbamazépine, phénytoïne Millepertuis	
Inhibiteurs de CYP3A4	Inducteurs de CYP3A4						
Clarithromycine, télichromycine Itraconazole, kétoconazole Indinavir, saquinavir Pamplemousse	Rifampicine Carbamazépine, phénytoïne Millepertuis						

<sup>(1)</sup> : Troubles gastro-intestinaux = nausées, vomissements, diarrhée, constipation, stomatites, douleurs abdominales

	<b>Lapatinib (Tyverb®)</b>	<b>Everolimus (Afinitor®)</b>				
<i>Dosage</i>	250 mg	2,5 , 5 ou 10 mg				
<i>Classe thérapeutique</i>	Inhibiteur des tyrosines kinases	Inhibiteur de mTOR				
<i>Mécanisme d'action</i>	Inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs ErbB en inhibant les tyrosines kinases des récepteurs EGFR (= ErbB1) et HER2 (= ErbB2)	.mTOR est une kinase qui se dérègle lors d'un cancer.  Inhiber son activité permet de régulariser des protéines impliquées notamment dans le cycle cellulaire				
<i>Effets indésirables<sup>(2)</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées, vomissements</li> <li>• Diarrhée</li> <li>• Rash</li> <li>• Perte de poids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie</li> <li>• Infections</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Rash</li> <li>• Œdème périphérique</li> <li>• Nausées, diarrhée, stomatite</li> <li>• Baisse d'appétit, dysgueusie</li> <li>• Hyperglycémie, hypercholestérolémie</li> </ul>				
<i>Interactions médicamenteuses<sup>(1)</sup></i>	-	Vaccins vivants atténués				
	Principalement métabolisé par le CYP3A4, ainsi éviter d'associer avec :					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inhibiteurs de CYP3A4</th> <th>Inducteurs de CYP3A4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clarithromycine, télichromycine Itraconazole, kétoconazole Indinavir, saquinavir Pamplemousse</td> <td>Rifampicine Carbamazépine, phénytoïne Millepertuis</td> </tr> </tbody> </table>	Inhibiteurs de CYP3A4	Inducteurs de CYP3A4	Clarithromycine, télichromycine Itraconazole, kétoconazole Indinavir, saquinavir Pamplemousse	Rifampicine Carbamazépine, phénytoïne Millepertuis	
Inhibiteurs de CYP3A4	Inducteurs de CYP3A4					
Clarithromycine, télichromycine Itraconazole, kétoconazole Indinavir, saquinavir Pamplemousse	Rifampicine Carbamazépine, phénytoïne Millepertuis					

### II.1.3. L'HORMONOTHERAPIE

	<b>Tamoxifène (Nolvadex®)</b>	<b>Exemestane (Aromasine®)</b>	<b>Anastrozole (Arimidex®)</b>	<b>Létrozole (Femara®)</b>
<i>Dosage</i>	10 ou 20 mg	25 mg	1 mg	2,5 mg
<i>Classe thérapeutique</i>	Antagonistes des récepteurs aux oestrogènes	Inhibiteur de l'aromatase		
		Type 1 : Se lie de manière irréversible à l'enzyme	Type 2 : Se lie de manière réversible à l'enzyme	
<i>Mécanisme d'action</i>	Bloque les récepteurs et ainsi l'action des hormones sur les cellules tumorales	A la ménopause, l'aromatase est la principale source de production d'oestrogènes Cela permet alors d'inhiber la synthèse résiduelle d'oestrogènes		
<i>Effets indésirables<sup>(1)</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bouffées de chaleur</li> <li>• Troubles gynécologiques<sup>(2)</sup></li> <li>• Accidents thromboemboliques veineux<sup>(3)</sup></li> <li>• Rétention hydro-sodée</li> <li>• Prise de poids</li> <li>• Fatigue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthralgies</li> <li>• Troubles osseux : ostéoporose, fractures</li> <li>• Hypersudation</li> <li>• Fatigue</li> </ul>		
<i>Interactions médicamen- teuses<sup>(1)</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AVK</li> <li>▪ Inhibiteurs du CYP2D6 : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paroxétine, fluoxétine, duloxétine</li> <li>○ Cinacalcet</li> <li>○ Bupropion</li> <li>○ Terbinafine</li> </ul> </li> </ul>	Médicaments à marge thérapeutique étroite		

<sup>(2)</sup> : Troubles gynécologiques = ménorragie, métrorragies, leucorrhée

<sup>(3)</sup> : Accidents thromboemboliques veineux =Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire

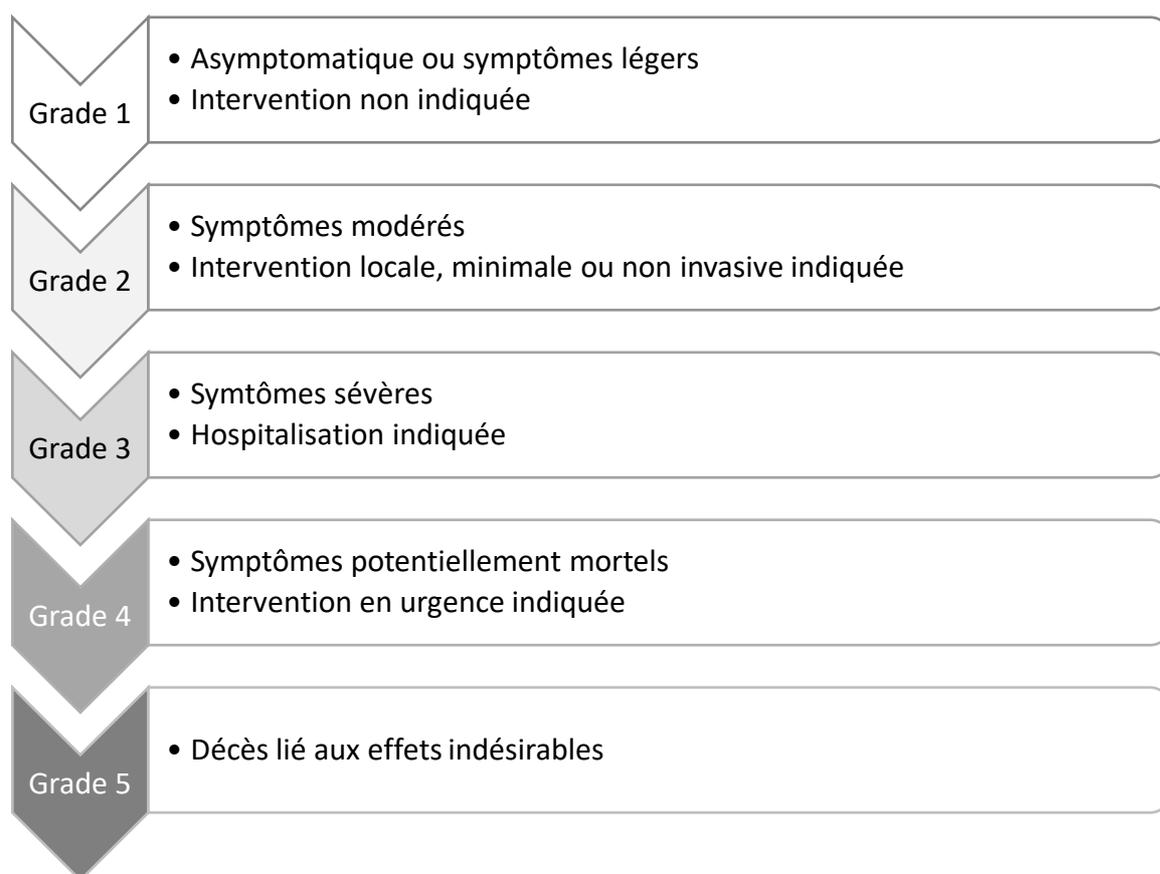
### **III. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOINS D'UN PATIENT ATTEINT DE CANCER DU SEIN**

De par la délivrance en officine de la plupart des anticancéreux par voie orale, les pharmaciens ont un **rôle majeur dans le parcours de soins**, autant dans la **délivrance du traitement** que dans le **suivi du patient**. Ces derniers, outre leurs compétences établies en tant que professionnels de santé, ont de nombreux atouts tels que leur proximité avec 22 000 pharmacies en France ouvertes sur de longs créneaux horaires, 4 millions de personnes rencontrées par jour, ainsi qu'une connaissance du patient, médicale mais aussi personnelle, permettant une relation de confiance. Une étude réalisée en mars 2019 sur un millier d'individus met d'ailleurs en évidence l'intérêt que portent des Français pour leurs pharmaciens ; en effet 91% des personnes interrogées leur font confiance, et ce sont selon eux des professionnels de santé qualifiés (93%), compétents (93%), responsables (93%), à l'écoute des besoins (91%), disponibles (90%), et de bon conseils (89%) (38).

#### **III.1. GESTION DES EFFETS INDESIRABLES**

Le pharmacien d'officine se doit d'être d'autant plus attentif avec les patients suivants un protocole anticancéreux car même s'ils ne représentent pas la majeure partie de la patientèle ils se placent comme étant les plus exigeants de par les **répercussions vitales du traitement sur leur santé**. Ce dernier ne doit pas être banalisé par le patient, ce n'est pas parce qu'il s'administre de manière orale qu'il n'a pas la même efficacité ni une toxicité atténuée. Le patient doit alors avoir connaissance des probables signes liés à cette toxicité, décrits sous le terme d'effets indésirables, les mesures de prévention si elles existent mais également la marche à suivre en cas de survenue.

Un événement indésirable correspond à tout **évènement défavorable** et **non intentionnel** associés à un traitement ou une procédure médicale. De par leur diversité, l'échelle **CTCAE**, Common Terminology Criteria for Adverse Events, permet de classer de manière **universelle** ces effets indésirables selon leur sévérité, du **grade 1 à 5**.



**Figure 10** : Echelle CTCAE (généralités) – U.S. Department of Health and Human Services

Ces descriptions générales ne sont pas valables pour tous les effets secondaires, c'est pourquoi il faut se référer à la classification spécifique de chaque effet indésirables pour pouvoir notifier un évènement (39).

Lors de l'observation d'un effet indésirable, le pharmacien peut se fier à cette classification pour connaître la marche à suivre.

### III.2. ADHESION THERAPEUTIQUE

Par ailleurs, l'adhésion thérapeutique est indispensable pour **optimiser l'efficacité du traitement** et ainsi les chances de guérison. Cela comprend l'**observance thérapeutique**, qui est la capacité de suivre son traitement conformément à la prescription du médecin, mais aussi de **prendre en charge sa pathologie** de manière plus globale en respectant notamment les conseils hygiéno-diététiques et la surveillance biologique.

L'observance est le premier élément déterminant de l'efficacité du traitement anticancéreux, or l'étude menée sur une cohorte française par Dr Barbara Pistilli, oncologue à l'Institut Gustave Roussy, met en évidence un constat alarmant : 16% des patientes traitées par tamoxifène ne suivent pas correctement leur traitement au bout d'un an, et 10% ne le prendrait pas du tout. Ces chiffres ont été obtenus par la mesure du taux sérique de la molécule en complément du sondage réalisé habituellement auprès des patients. Cela peut expliquer la non-observance considérablement plus élevée que précédemment car en effet plus de 50% des personnes ayant un taux faible ou indétectable de tamoxifène n'ont pas déclaré ne pas prendre correctement leur traitement (40). Ce constat est d'autant plus alarmant que les thérapies pour cette pathologie se chronicisent de plus en plus comme l'hormonothérapie pouvant perdurer 10 ans. Une **mauvaise observance**, synonyme d'un taux sérique inférieur à 80% de la dose prescrite, impacte évidemment l'efficacité mais conduit également à une **augmentation des consultations et hospitalisations**, et en ce qui concerne l'hormonothérapie un **accroissement de 50% du risque de récurrence** et d'un tiers de risque de décès par an (41).

Les facteurs influençant l'observance sont multiples, notamment des idées reçues telles que des effets indésirables systématiques et sévères ou un intérêt limité du traitement, dues à un **manque d'information, de disponibilité, d'écoute et d'empathie** de la part des professionnels de santé rencontrés dans le parcours de soin (42). Comme le suggère Dr Pistilli, pour palier à ce défaut d'adhésion au traitement « nous devons comprendre les patientes les plus à risque d'être non observantes et proposer des interventions ciblées visant à améliorer l'efficacité [du traitement] et l'autogestion des effets secondaires » (40). Autrement dit, **l'éducation du patient est essentielle** pour lui permettre de vivre au mieux avec sa pathologie et son traitement, et à la clé permettre une adhésion thérapeutique optimale.

Dans cette optique, des **consultations tripartites** sont actuellement réalisées au CHU d'Amiens lors de la primo-prescription d'un anticancéreux par voie orale. Elles sont appelées ainsi du fait de la coordination de 3 professionnels de santé : un **oncologue**, un **pharmacien hospitalier** et un **infirmier**. Le patient se voit tout d'abord prescrire l'anticancéreux par l'oncologue, ce nouveau traitement est expliqué plus en détail par le pharmacien hospitalier qui aborde notamment les modalités d'administration, les effets indésirables probables ou encore les interactions médicamenteuses et alimentaires à prendre en compte, puis l'infirmier va s'assurer que le patient puisse gérer au mieux la prise du traitement à domicile et faire le lien avec les soins de support si nécessaire. Il assurera également le suivi post-consultation jusqu'à la prochaine consultation avec l'oncologue.

Du fait de l'enjeu vital de ces traitements, il est indispensable de conserver cet accompagnement privilégié en dehors de l'hôpital, c'est pourquoi des entretiens pharmaceutiques ciblés sur les anticancéreux par voie orale sont en pour parler en officine pour 2020. Cette initiative est renforcée par l'engouement de la population française puisque d'après l'étude évoquée précédemment, 48% des personnes interrogées considèrent que les pharmaciens devraient jouer un rôle plus important dans la prise en charge des patients (38).

### III.3. ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES SUR LES ANTICANCEREUX PAR VOIE ORALE

Environ **550 000 personnes** seraient éligibles à ces entretiens avec pour objectif un tiers d'entre eux réalisés, ce qui correspond approximativement à **7-8 patients par officine**(43).

Les entretiens pharmaceutiques concernant les anticancéreux par voie orale ont déjà été testés de janvier à juin 2015 auprès des pharmaciens d'officine de Rhône-Alpes. Suite aux 19 entretiens réalisés, le bilan est mitigé : ce concept d'accompagnement satisfait autant les pharmaciens que les patients, or à l'heure actuelle les pharmaciens déplorent un manque de connaissances (21%) et un lien insuffisant entre les professionnels de santé. Du côté des patients, 79% d'entre eux souhaiteraient avoir davantage d'informations sur les effets secondaires des traitements et 37% sur les médecines complémentaires comme la phytothérapie, l'homéopathie, la micronutrition et les fortifiants (44). Ainsi face aux besoins et aux attentes des patients mais aussi du fait de la complexité des traitements, cette étude

montre la nécessité d'une formation solide des officinaux afin de leur donner les compétences et les sources permettant de mener à bien cette nouvelle activité.

En conclusion, de part ces entretiens mis en place à l'officine, les patients concernés pourront compter sur leur pharmacien pour **prendre le relais avec l'hôpital** et les suivre tout au long de leur traitement anticancéreux, en revanche la dispensation de ces traitements ne s'improvise pas, c'est pourquoi une **formation spécifique** sera effectuée en amont. Du point de vue des officinaux, cela constitue une **nouvelle mission** et ainsi une **diversification de leurs activités** induisant également une **nouvelle source de rémunération**.

---

## **PARTIE 2 : ELABORATION DE LA FORMATION**

---

### **I. OBJECTIFS**

Comme évoqué précédemment, une formation concernant ces entretiens est nécessaire pour les pharmaciens d'officine. Celle-ci se présente en deux parties : tout d'abord en e-learning, puis en présentiel avec l'exposition de cas cliniques en rapport avec divers cancers et leur traitement.

L'objectif de cette thèse étant d'aider à l'élaboration de la formation, 3 cas cliniques seront conçus, ceux-ci ciblés sur le cancer du sein. Nous partirons de cas réels puisqu'il s'agit de patientes du service d'oncologie du CHU d'Amiens dans lequel j'ai suivi un stage de 3 mois lors de la 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire ; en revanche, les entretiens à l'officine seront des mises en scène tout en se basant sur la littérature.

### **II. MATERIEL ET METHODE**

Les entretiens pharmaceutiques concernant les anticancéreux par voie orale doivent préférentiellement **débuter dès la première délivrance** du traitement, si celui-ci appartient à la liste des anticancéreux par voie orale éligibles aux entretiens.

Il s'agit d'un ensemble de **5 rendez-vous** répartis sur **2 ans : 3 la première année et 2 la deuxième** ; avec pour chacun un objectif différent. En ce qui concerne la rémunération, il existe de **2 codes de facturation** : **T1** correspondant à la première année et **T2** à la deuxième. Celle-ci se fera ainsi **à la fin de chaque cycle** et non pas sous forme de ROSP, il en sera de même pour les autres entretiens entrepris en officine ou les bilans partagés de médication avec la nouvelle loi de financement de la sécurité sociale 2020. La facturation pourra être adaptée en cas de modification du traitement anticancéreux. A titre d'exemple, si le traitement est modifié au cours de la première année, les entretiens devront être recommencés à partir du deuxième entretien avec une facturation de T1 + T2 pour le traitement initial puis T2 pour le second. En revanche en cas de changement au cours de la

deuxième année, celle-ci sera T1 pour la première année puis T2 + T2 pour la deuxième (45). Les syndicats des pharmaciens et l'assurance maladie ne se sont pas encore mis d'accord concernant le montant de la rémunération, cette dernière proposant 60 euros pour la première année et 30 euros la deuxième (46).

Les entretiens se déroulent dans un **espace de confidentialité** auprès d'un **pharmacien**.

Le **premier entretien** correspond théoriquement à l'initiation du traitement anticancéreux par voie orale pour lequel une durée de **40 minutes** a été attribuée (47). La préparation de cet entretien est nécessaire pour **analyser la cohérence** de ce nouveau médicament avec le traitement habituel et ainsi détecter la présence d'**interactions médicamenteuses** si elles existent. Plusieurs sources d'informations sont à disposition des officinaux pour recenser l'ensemble du traitement chronique du patient comme l'**historique des délivrances**, le **Dossier Pharmaceutique (DP)** ou encore le **Dossier Médical Partagé (DMP)** si le patient en a fait le choix. Afin de s'assurer de la fiabilité des informations concernant la nouvelle molécule prescrite, il est indispensable de croiser plusieurs supports tels que les **fiches de ONCO Hauts-de-France**, celles d'**Oncolien** réalisées par la SFPO, ou encore le **Vidal**. La présence d'interactions peut aussi se vérifier de manière informatique avec la base de données **Thériaque** dont le principe est le suivant : on entre le traitement habituel du patient ainsi que son nouvel anticancéreux par voie orale sur le site, et de cela en découlent les associations déconseillées, précautions d'emploi et contre-indications présentes. Si une ou plusieurs interférences ont été repérées, le pharmacien d'officine doit en faire part à l'**oncologue**, en l'informant du médicament concerné, les conséquences que cela pourrait avoir, proposer une alternative, et se renseigner sur un probable suivi à mettre en place du fait de cette interaction. Il se peut qu'une interaction ne nécessite pas de modification du traitement. Le **médecin traitant** doit également accepter la modification ; dans ce cas, il serait préférable que celui-ci envoie la nouvelle prescription par messagerie sécurisée à la pharmacie pour faciliter le parcours du patient. Le premier entretien peut ensuite débuter. Le pharmacien d'officine fait tout d'abord part au patient de l'objectif de cette rencontre qui est de s'assurer de l'absence d'une quelconque interaction avec le traitement anticancéreux par voie orale mis en place. Il l'informe également de la recherche préalablement réalisée, des interférences découvertes et de la solution trouvée avec l'oncologue et le médecin traitant.

Des interactions sont également possibles avec l'**automédication** et les **médecines complémentaires** telles que la **phytothérapie** ou l'**aromathérapie** ; ces dernières étant souvent omises par les patients, il faut par conséquent les interroger sur la probable consommation de tisanes, de gélules à base de plantes... En ce qui concerne les interactions avec la phytothérapie, la base de données **Hedrine** peut être un outil utile. A la fin de chaque entretien, il est inéluctable de demander au patient s'il a des interrogations et l'inciter à nous contacter ou à se tourner vers son oncologue ou médecin traitant en cas de besoin pour lutter notamment contre l'isolement, propice au traitement anticancéreux par voie orale.

Le **deuxième entretien**, d'une durée de **20 minutes** réalisé **le mois suivant**, est porté sur la **prévention et la gestion des effets secondaires** au traitement anticancéreux. Si le patient ne présente pas de souci particulier, le professionnel de santé détaille alors les effets indésirables de son choix, généralement les plus fréquents, en exposant les conseils de prévention. En revanche si le patient se plaint d'effets indésirables spécifiques, il s'attardera plus particulièrement sur ceux-ci en lui donnant les conseils permettant de les limiter ou l'orienter vers son médecin traitant ou oncologue cela semble nécessaire. Dans les deux cas, le pharmacien pourra s'appuyer sur les **fiches patient** réalisées par la **SFPO** par exemple résumant l'ensemble des informations concernant le médicament prescrit qu'il remettra au patient à la fin de l'entretien. En ce qui concerne les principaux effets secondaires des anticancéreux, autrement dit le **syndrome main-pied**, les **nausées-vomissements chimio-induits**, **diarrhées**, **mucites** ou **toxicités cutanées**, il est conseillé de se référer aux **fiches d'aide à la prise en charge des effets secondaires aux traitements anticancéreux** réalisées par l'**Omédit Bretagne et Pays de la Loire** (48). Celles-ci détaillent les médicaments concernés par ces effets, les signes cliniques, les critères de gravité selon l'échelle CTCAE, les moyens préventifs mais aussi curatifs. En outre, elles permettent de mieux aiguiller le pharmacien sur les gestes à avoir en cas de survenue.

Le **troisième entretien** est prévu pour ne durer que **10 minutes**, et a pour l'objectif de renforcer l'**adhésion médicamenteuse**. Comme pour chaque entretien, on se renseigne tout d'abord sur l'état physique et mental du patient. On s'intéresse ensuite à l'organisation de la journée tels que les horaires de travail, des repas ou des activités quotidiennes par rapport à la prise du médicament pour évaluer si les modalités de prise sont respectées. Un questionnaire de l'**Assurance maladie** nommé « **Évaluation de l'observance d'un traitement**

**médicamenteux** » doit aussi être réalisé pour visualiser où se trouve le patient. Si celui-ci montre une bonne observance, le pharmacien doit encourager le patient à continuer dans ce sens, auquel cas il faut tenter de trouver une solution pour y remédier. Outre l'adhésion médicamenteuse, il faut également se renseigner sur l'évolution des effets secondaires évoqués à l'entretien précédent et l'éventuelle apparition de nouveaux, puis refaire le point si besoin sur les conseils en se basant sur la fiche d'informations du médicament précédemment fournie au patient.

Les **deux entretiens de l'année suivante**, chacun d'une durée de **30 minutes**, sont dédiés au **suivi**.



Oncologue



Patiente avec une prescription d'anticancéreux par voie orale



Pharmacien d'officine



Proposition d'un entretien pharmaceutique sur les anticancéreux par voie orale



Préparation préalable au 1<sup>er</sup> entretien



**PREMIER ENTRETIEN**

Interactions médicamenteuses et alimentaires

**DEUXIÈME ENTRETIEN**

Prévention et/ou gestion des effets secondaires

**TROISIÈME ENTRETIEN**

Adhésion médicamenteuse

**QUATRIÈME ET CINQUIÈME ENTRETIEN**

Suivi

**2020**

**2021**



40 min



20 min



10 min



30 min



### III. RESULTATS

#### III.1. CAS DE MME H : XELODA® (CAPECITABINE)

La patiente, Mme H, a actuellement 38 ans, 2 enfants, mesure 1,70 pour 75kg (IMC égal à 26) et n'a pas d'intoxication alcoolo-tabagique. Une anomalie lors de l'autopalpation suivie de différents examens tels qu'une mammographie, échographie et biopsie ont permis à 36 ans la découverte d'un cancer du sein gauche. Il s'agit plus précisément d'un carcinome canalaire infiltrant, de grade 3 et triple négatif, associé à une mutation du gène BRCA1. La classification T2-N1a-Mx a également été élaboré suite à l'intervention chirurgicale. Plusieurs mois après cela, des métastases osseuses puis cérébrales ont complété le diagnostic.

La dernière découverte ayant été faite en juin 2019, Mme H souhaitait privilégier un traitement par voie orale perçu comme plus adéquate à son quotidien de l'été, d'où l'instauration d'une chimiothérapie par Xeloda® par l'oncologue suite à une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). A ce traitement est associé de la radiothérapie.

Mme H se rend à l'officine avec la prescription réalisée par son oncologue. Cet anticancéreux par voie orale étant éligible aux entretiens, vous lui suggérez cette proposition que la patiente accepte.

<b>Identification du prescripteur</b>  Dr Onco Oncologie médicale 1 rue de l'hôpital 80 000 Amiens	<b>Mme H</b>  Née le 01.01.1981
<b>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)</b> (AFFECTION EXONERANTE)	
XELODA® (Capécitabine)  4 comprimés de 500mg et 2 comprimés de 150mg 2 fois par jour à heure fixe pendant 14 jours suivi d'une pause de 7 jours  Traitement pour un cycle de 3 semaines  Résultats uracilémie pris en compte	
<b>Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée</b> (MALADIES INTERCURRENTES)	
Le 16 juin 2019 	

Cette prescription est recevable car nous pouvons lire que le dosage de l'uracilémie a été réalisé, élément obligatoire pour la délivrance de la capécitabine. En effet, ce dosage permet de déterminer la présence en quantité suffisante de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme impliquée dans la dégradation de la molécule, pouvant ainsi entraîner des toxicités sévères en cas de déficit.

### III.1.1 PREPARATION DU PREMIER ENTRETIEN

L'objectif de cet entretien étant de vérifier la compatibilité de la nouvelle molécule avec le traitement chronique, le pharmacien se rend dans l'historique des délivrances où il retrouve l'ordonnance réalisée par son médecin traitant, inchangée depuis plusieurs mois.

Docteur TRAITANT Christophe Avenue de l'hôpital 80 000 AMIENS Médecine générale	Le 28 mai 2019 Madame H Née le 01.01.1981
Escitalopram 5 mg 1 le soir	
Phénytoïne 100mg 1 matin 1 midi 1 soir	
Traitement pour un mois	
	
2	

L'officinal a croisé plusieurs sources pour faire son analyse et a par ce biais découvert une interaction médicamenteuse entre le traitement antiépileptique de la patiente et l'anticancéreux instauré.



- **Phénytoïne** : une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne entraînant des symptômes d'intoxication à la phénytoïne a été rapportée, dans des cas isolés, lors de l'administration concomitante de capécitabine et de phénytoïne. Un contrôle régulier des patients prenant de façon concomitante de la phénytoïne avec de la capécitabine doit être effectué, afin de surveiller l'augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne.

(49)

## Interactions médicamenteuses majeures



### Anticoagulants coumariniques

Antiépileptiques: acide valproïque, phénobarbital, **phénytoïne**, Cyclophosphamide, désogestrel, carvedilol, mirtazapine, sertraline

(50)

## PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre. Proscrire l'automédication.

Inhibiteurs (liste non exhaustive)	Inducteurs (liste non exhaustive)
AVK, inhibiteurs calciques, digitaliques, fluoro-quinolones, macrolides, antifongiques, anticonvulsifs, inhibiteurs de la pompe à protons, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antiviraux, inhibiteurs de protéases	Anticonvulsifs : Carbamazépine, Phénobarbital, <b>Phénytoïne</b> Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Nevirapine Griséofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Corticoïdes à fortes doses

(51)

### ASSOCIATION DECONSEILLÉE N°2



<b>Libellé du Thésaurus ansm</b>	<b>PHENYTOÏNE</b> ET, PAR EXTRAPOLATION, FOSPHENYTOÏNE)
<b>Substance(s) active(s)</b>	PHENYTOÏNE BASE PHENYTOÏNE SODIQUE FOSPHENYTOÏNE SODIQUE
<b>Dose(s) et voie(s) d'administration(s)</b>	Dose non définie SYSTEMIQUE
<b>Libellé du Thésaurus ansm</b>	<b>CYTOTOXIQUES</b>
<b>Spécialité</b>	XELODA 150MG CPR
<b>Dose(s) et voie(s) d'administration(s)</b>	Dose non définie SYSTEMIQUE
<b>Sens de l'interaction</b>	ACTION ENTRE LES 1er ET 2nd TERMES
<b>Mécanisme(s) de l'interaction</b>	DIMINUTION BIODISPONIBILITE DU 1er TERME DIMINUTION D'EFFICACITE DU 1er TERME INDUCTION ENZYMATIQUE PAR 1er TERME INDUCTION CYTOCHROME-P PAR 1er TERME AUGMENTATION METABOLISME DU 2nd TERME DIMINUTION CONC PLASMATIQUE DU 2nd TERME DIMINUTION D'EFFICACITE DU 2nd TERME AUGMENTATION DE TOXICITE DU 2nd TERME
<b>Réf. officielle(s) </b>	Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm n° 29 du 01/10/2019

Par ailleurs, nous avons pu remarquer par le biais de ces recherches le caractère obligatoire de la contraception du fait de la contre-indication de la grossesse au cours du traitement par capécitabine, et jusque 6 mois après la dernière prise de chimiothérapie (50).

L'appel à l'oncologue est nécessaire du fait de l'interaction découverte. Nous lui faisons part des risques encourus tels que la survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive, ainsi que l'augmentation de la toxicité ou la diminution de l'efficacité du Xeloda® ; et proposons son remplacement par lévétiracétam, dépourvu d'interaction avec cette molécule. Le professionnel de santé acquiesce ce choix, tout comme le médecin traitant qui rédige de suite la nouvelle prescription et la fera parvenir directement à l'officine par messagerie sécurisée pour faciliter le parcours de Mme H. Il est aussi préférable de lui rappeler le caractère obligatoire de la contraception pendant le traitement anticancéreux.

### ***III.1.2. PREMIER ENTRETIEN***

Le pharmacien fait tout d'abord part de ces découvertes faites lors de la préparation préalable à cet entretien. Avec l'accord de l'oncologue et du médecin traitant, la phénytoïne sera dès à présent remplacée par la lévétiracétam du fait de son interaction avec la capécitabine. Rassurez la patiente, celui-ci a le même but thérapeutique mais ne présente pas de soucis avec Xeloda®. En revanche la contraception est à prolongée de par l'impossibilité d'une grossesse pendant ce traitement et jusque 6 mois après l'administration de la dernière dose de capécitabine (52).

Le pharmacien se renseigne ensuite sur l'automédication. Il arrive à la patiente de prendre du Carbosymag lors de ballonnements et de brûlures gastriques présents généralement après les repas, ainsi que du paracétamol en cas de maux de tête.

En s'appuyant sur la base de données Thériaque, le pharmacien remarque que Carbosymag présente une interaction, ce dernier doit être administré à distance d'au moins 2h du traitement anticancéreux, comme tout autre traitement antiacide d'ailleurs.

## PRECAUTION D'EMPLOI N°2

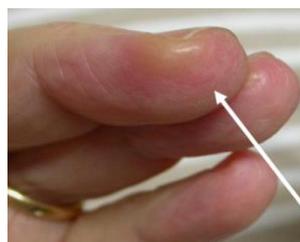


<b>Libellé du Thésaurus ansm</b>	<b>TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX, ANTIACIDES ET ASORBANTS</b>
<b>Classe(s) Thériaque(s)</b>	ANTIACIDE GASTRIQUE
<b>Dose(s) et voie(s) d'administration(s)</b>	Dose non définie ORALE
<b>Libellé du Thésaurus ansm</b>	<b>MEDICAMENTS ADMINISTRES PAR VOIE ORALE SUBST A ABSORPTION REDUITE PAR TOPIQUES GASTROINTESTINAUX ANTIACIDES ADSORBANTS</b>
<b>Spécialité</b>	XELODA 150MG CPR
<b>Dose(s) et voie(s) d'administration(s)</b>	Dose non définie ORALE Dose non définie GASTRO-ENTERALE
<b>Sens de l'interaction</b>	ACTION DU 1er TERME SUR LE 2nd TERME
<b>Mécanisme(s) de l'interaction</b>	DIMINUTION BIODISPONIBILITE DU 2nd TERME
<b>Réf. officielle(s) </b>	Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm n° 29 du 01/10/2019
1. Thésaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses ansm Les topiques gastro-intestinaux, le charbon, le lanthane et les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium), associés ou non aux alginates, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).	

### III.1.3. DEUXIEME ENTRETIEN

Le deuxième entretien est réalisé le mois suivant avec pour objectif de faire le point sur les effets indésirables apparus ou non avec ce nouveau traitement.

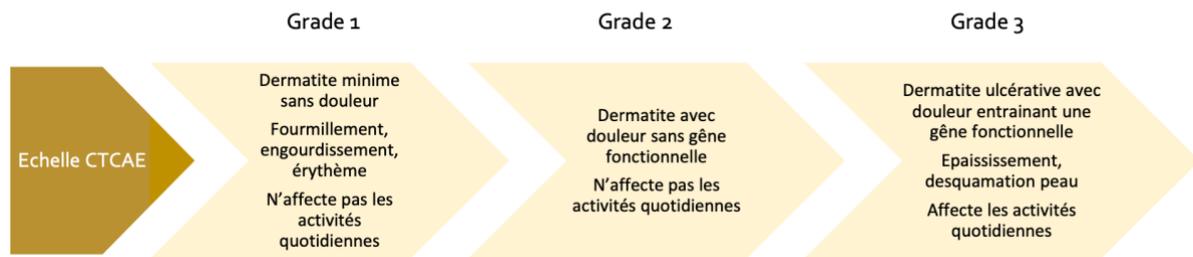
Au cours de celui-ci, la patiente rapporte la sensation de fourmillements au niveau des mains et des pieds d'apparence œdémateux et légèrement rouges qui ne la gêne pas particulièrement mais n'ayant jamais eu cela elle préfère vous en faire part.



(53)

Aux vues de cette description et de l'apparence, nous pouvons déduire un syndrome main-pied, aussi appelé érythrodysesthésie palmoplantaire, survenant généralement dans les 2 ou 3 premières semaines de traitement chez 50% des patients sous capécitabine (34). Devant ce constat et en s'appuyant sur la fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main-pied de l'Omédit Bretagne et Pays de la Loire, ces signes cliniques semblent synonymes du grade 1 (54).

## EVALUATION DU SYNDROME MAIN PIED



Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de diriger la patiente vers l'oncologue, contrairement aux grades supérieurs où une diminution de la posologie voire même un arrêt momentané du traitement anticancéreux peuvent s'avérer nécessaires (54). Il faut en revanche lui apporter les mesures de prévention pour limiter l'évolution; ceux-ci consistent à faire sa toilette avec un savon surgras en évitant l'eau trop chaude puis sécher en tamponnant, tremper les mains et les pieds dans de l'eau froide pendant 15 minutes, hydrater la peau à l'aide d'une crème émolliente spécifique ou pour peaux atopiques telle que Xeracalm AD (Avène), Tolederm (Uriage), Lipikar (La Roche Posay), ou Dexeryl, plusieurs fois dans la journée, utiliser des chaussettes en coton et des chaussures larges voir même des sandales si le temps le permet, éviter de rester debout de manière prolongée, éviter le soleil, la chaleur, les pansements adhésifs, et utiliser des gants lors des travaux irritants pour les mains comme la vaisselle ou le jardinage (54)(34)(55). Afin de potentialiser l'adhésion thérapeutique, il est également recommandé d'expliquer à Mme H la raison de cet effet indésirable qui est l'accumulation des métabolites aux zones de frictions et pression agissant sur les micro vaisseaux et les kératinocytes, et l'importance de la prévention de par les conséquences que cela pourrait avoir sur son traitement. Il est de lui indiquer de surveiller l'évolution de ces symptômes et de consulter en cas d'aggravation et/ou de douleur qui serait synonyme du passage au grade supérieur.

Par ailleurs, la patiente commence à ressentir des picotements sur la zone de radiothérapie, d'apparence rouge.



A ce stade de radiodermite, le pharmacien peut conseiller une toilette à l'eau tiède et un savon type syndet ou surgras sans utiliser de gants pour limiter les frottements, puis sécher en tamponnant. A cela est associée localement à une crème émolliente pour peau sèche ou atopique, ou une gamme spécifique en oncologie comme Veia spray, Mème ou Xclair. La biafine est également possible avec une AMM pour les radiodermes sous forme d'érythème mais il semblerait que le calendula aurait une efficacité supérieure à la trolamine dans ce cas (55). Il se peut que le radiologue choisisse le cosmétique à utiliser, mais dans tous les cas il faut le faire valider avant toute utilisation. Le jour de la séance, ne pas mettre de crème ou autre produit cosmétique sur la zone irradiée avant ni dans les 2 heures suivantes. Et en règle générale, les parfums, gommages, pansements adhésifs et armatures de soutien-gorge sont à exclure le temps de la radiothérapie. L'exposition au soleil est à éviter pendant le traitement et jusqu'à un an après la fin. Il est en revanche conseillé de porter des vêtements amples en coton, préférer le rasoir électrique au mécanique ou à l'épilation, une pierre d'Alun en tant que déodorant plutôt qu'un déodorant classique, mais aussi boire la valeur d'1,5 à 2L par jour (55)(56). En outre, la radiothérapie nécessite une surveillance cutanée à vie du fait de la survenue possible de radiodermes des mois ou années après l'irradiation (55).

#### ***III.1.4. TROISIEME ENTRETIEN***

Comme au début de chaque entretien, le pharmacien doit se préoccuper de l'état général de la patiente. Dans le cas de Mme H, le traitement sous Xeloda® se déroule correctement, le syndrome main-pied évoqué lors du précédent entretien s'est même estompé.

Ce troisième entretien étant tourné vers l'adhésion thérapeutique, un questionnaire permettant d'évaluer l'observance, élaboré par l'assurance maladie, doit être effectué.

## ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

(57)

Girerd X, et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

### Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- Si votre patient répond non à toutes les questions, il est considéré comme un bon observant.
- Si votre patient répond oui une ou deux fois, il est considéré comme non observant mineur.
- Si votre patient répond oui trois fois ou plus, il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur [www.ame.fr](http://www.ame.fr) espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



D'après ce test, la patiente est « non observant mineur ». La difficulté rencontrée semble se référer aux horaires de prise, or il est important de les respecter même si cela peut paraître contraignant. Afin de résoudre ce différent, le pharmacien se renseigne sur l'organisation de la journée de Mme H. La patiente se lève à 7h15, déjeune puis se prépare, réveille ses enfants, les prépare pour aller à l'école, et prend le comprimé de Xeloda® avant de partir vers 8h15 ; lorsque Mme H l'oublie ou est en retard pour l'école, elle le prend en rentrant. Le soir, elle prend généralement son repas vers 19h30 et son traitement vers 20h15. Ce médicament doit être administré dans les 30 minutes suivant le repas, et si l'on considère qu'un repas dure 30 minutes, la prise du soir est alors respectée contrairement au matin. Nous pouvons ainsi conseiller à Mme H de prendre son médicament après s'être préparée pour respecter cet intervalle de temps et éviter les oublis possibles avant de partir à l'école.

Le pharmacien explique à Mme H que 2 autres entretiens auront lieu l'année prochaine pour permettre un suivi.

### III.2. CAS DE MME C : NOLVADEX® (TAMOXIFENE)

Mme C, âgée de 44 ans, est atteinte d'un carcinome lobulaire infiltrant de grade 2, RH+ et HER2-. Après une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une mastectomie totale droite associée à un curage axillaire puis une radiothérapie, la patiente se voit prescrire une hormonothérapie par Nolvadex® (tamoxifène).

<b>Identification du prescripteur</b>  Dr Onco Oncologie médicale 1 rue de l'hôpital 80 000 Amiens	<b>Mme C</b>  Née le 01.01.1976
<b>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)</b> (AFFECTION EXONERANTE)	
NOLVADEX® 10mg (Tamoxifène)  1 comprimé matin et soir à heure fixe en continue  Traitement pour 6 mois	
<b>Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée</b> (MALADIES INTERCURRENTES)	
Le 5 janvier 2020 	

Mme C se rend à l'officine avec cette prescription réalisée par l'oncologue. Cet anticancéreux par voie orale étant éligible aux entretiens, vous lui suggérez d'y participer, et la patiente accepte.

#### III.2.1. PREPARATION DU PREMIER ENTRETIEN

L'objectif de cet entretien étant de vérifier la concordance entre le traitement actuel et celui instauré, le pharmacien peut se baser sur l'historique des délivrances où il retrouve l'ordonnance réalisée le mois dernier par le médecin traitant de Mme C.

Docteur TRAITANT Christophe  
Avenue de l'hôpital  
80 000 AMIENS  
Médecine générale

Le 23 décembre 2019

Madame C  
Née le 01.01.1976

Paroxétine 20mg  
1 le soir

Stérilet MONA LISA 375 SL

Traitement pour un mois



2

Plusieurs sources doivent être utilisées pour faire l'analyse médicamenteuse :



Une interaction pharmacocinétique avec les inhibiteurs du CYP2D6, montrant une réduction de 65-75 % des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; exemple paroxétine).

(58)

ONCO  
HAUTS-DE-FRANCE  
REGIOMEDICAL DE CANCÉROLOGIE



(59)

### PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il

**Antivitamines K :** Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les antivitamines K et la chimiothérapie.

**Agents cytotoxiques :** Risque d'augmentation des accidents thrombo-emboliques.

Une interaction pharmacocinétique avec **les inhibiteurs du CYP2D6**, montrant une réduction de 65-75% des taux plasmatiques de l'endoxifène, l'une des formes les plus actives du médicament, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études avec l'utilisation concomitante de **certaines antidépresseurs ISRS** - inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine- (ex paroxétine). Une réduction de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, **trifluopéramine**, bupropion) doit être évitée chaque fois que possible.

L'ANSM, conjointement avec l'INCa, recommande de ne pas utiliser la fluoxétine, duloxétine ou la paroxétine en cas de traitement par le tamoxifène, et de recourir à d'autres antidépresseurs tels que miansérine, mirtazapine, agomélatine, milnacipran, venlafaxine, escitalopram, citalopram

**ASSOCIATION DECONSEILLEE N°3**



<b>Libellé du Thésaurus ansm</b>	<b>PAROXETINE</b>
<b>Substance(s) active(s)</b>	PAROXETINE CHLORHYDRATE PAROXETINE MESILATE PAROXETINE CHLORHYDRATE ANHYDRE PAROXETINE CHLORHYDRATE HEMIHYDRATE
<b>Dose(s) et voie(s) d'administration(s)</b>	Dose non définie SYSTEMIQUE
<b>Libellé du Thésaurus ansm</b>	<b>TAMOXIFENE</b>
<b>Spécialité</b>	TAMOXIFENE ARW 20MG CPR
<b>Dose(s) et voie(s) d'administration(s)</b>	Dose non définie SYSTEMIQUE
<b>Sens de l'interaction</b>	ACTION DU 1er TERME SUR LE 2nd TERME
<b>Mécanisme(s) de l'interaction</b>	INHIBITION ENZYMATIQUE PAR 1er TERME INHIBITION CYTOCHROME-P PAR 1er TERME INHIBITION DU CYP 2D6 PAR LE 1er TERME DIMINUTION METABOLISME DU 2nd TERME AUGMENTATION CONC PLASMATIQUE 2nd TERME DIMINUTION D'EFFICACITE DU 2nd TERME
<b>Réf. officielle(s)</b>	Thésaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm n° 29 du 01/10/2019

Comme le montre les différentes sources, la paroxétine est déconseillée en cas de traitement par Nolvadex®. En effet, ce dernier est métabolisé par le CYP2D6 pour devenir actif, or ces antidépresseurs en sont des inhibiteurs, et ainsi entraîne une diminution de son efficacité. L'appel à l'oncologue et au médecin traitant est alors justifié ; nous leur faisons part de cette interaction, des conséquences que cette association pourrait avoir et nous proposons de remplacer la paroxétine par une molécule faiblement inhibitrice du CYP2D6 de la même classe comme escitalopram ou d'une autre classe comme venlafaxine. L'oncologue est prévenu, tout comme le médecin traitant qui choisit de substituer la paroxétine par la venlafaxine. Ce dernier rédige la prescription qui sera directement envoyée à la pharmacie par messagerie sécurisée pour faciliter le parcours de Mme C.

En revanche, le pharmacien ne peut qu'encourager l'initiative de la patiente de substituer sa pilule oestro-progestative par une contraception de type mécanique comme un stérilet au cuivre du fait de l'incompatibilité de tout traitement hormonal avec l'hormonothérapie, mais également l'inaptitude d'une grossesse pendant et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement anticancéreux (37)(60).

### III.2.2. PREMIER ENTRETIEN

Le pharmacien fait tout d'abord part des découvertes faites lors de la préparation préalable à cet entretien. Du fait de son interaction avec le tamoxifène, la paroxétine sera dès à présent remplacée par venlafaxine, à la même posologie. Vous pouvez rassurer la patiente, celui-ci a le même objectif thérapeutique et la nouvelle prescription réalisée par le médecin traitant est d'ores et déjà à l'officine. En revanche, si cela n'est pas déjà fait, le stérilet sera à poser au plus vite de par l'impossibilité d'une grossesse pendant ce traitement et l'interaction de la contraception orale avec celui-ci.

Le pharmacien se renseigne ensuite sur l'automédication potentielle. La patiente prend régulièrement une cuillère à soupe d'EPS de mélisse et de passiflore dans la soirée afin d'être apaisée au moment du coucher. Il convient donc de vérifier si cela interagit ou non avec l'anticancéreux instauré. Pour cela, le pharmacien peut utiliser la base de données Hedrine, spécialisée dans la phytothérapie.



Précisez votre recherche

Substance active

TAMOXIFENE

Recherche

Etude in vitro (Mélisse + Tamoxifène) (EIV)	avéré	faible	Étude in vitro sur microsomes hépatiques humains a révélé la Mélisse comme étant un puissant inhibiteur du CYP450 de la voie de bioactivation du Tamoxifène (Substrat des isoenzymes CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9). Ces données suggèrent que la Mélisse pourrait empêcher la conversion métabolique de la prodrug en ces métabolites actifs, provoquant un sous-dosage et de ce fait un impact clinique négatif par réduction de l'efficacité de la thérapie.	<a href="#">2014, Drug Metabol Drug Interact: 29(4):269-79</a>
---	-------	--------	---	--

Contrairement à la passiflore, la mélisse présente une interaction avec Nolvadex®, risquant de diminuer l'activité de ce dernier. Ainsi après interrogations de la patiente qui se plaint principalement de soucis d'endormissement lié à l'anxiété à l'approche du coucher, le professionnel de santé peut lui conseiller de remplacer la mélisse par la valériane (61).

### III.2.3. DEUXIEME ENTRETIEN

Le deuxième entretien est réalisé le mois suivant avec pour objectif de faire le point sur les effets indésirables apparus ou non avec ce nouveau traitement. En ce qui concerne Mme C, celle-ci ne semble pas présenter d'effets secondaires particuliers. Dans ce cas, le pharmacien évoque les plus fréquemment décrits : bouffées de chaleur, thromboses veineuses profondes et prise de poids.

Le pharmacien prévient Mme C de l'apparition fréquente de bouffées de chaleur sous hormonothérapie. Celles-ci peuvent réduire au cours du traitement mais des mesures peuvent également être prises pour les contrer. De manière générale, il est conseillé de porter des vêtements légers et amples, se rafraichir dès le début d'une bouffée de chaleur à l'aide d'un brumisateur, un éventail ou encore une boisson fraîche, ne pas surchauffer la chambre, et éviter les repas trop lourds ou épicés, l'alcool, le café et le tabac. Justement pour ces désagréments, une amie de la patiente semble satisfaite par *Feminabiane méno'confort* de chez Pileje. Ce complément alimentaire est composé de griffonia, d'actée à grappes noires, et de vitamine D3, B6, B9 et B12. Or la base de données Hedrine nous fait remarquer une interaction entre le tamoxifène et l'actée à grappes noires pouvant accentuer le risque des symptômes gynécologiques.



The screenshot shows the HEDRINE (Herb-Drug Interaction Database) search interface. At the top, there is a logo for HEDRINE and a search bar with 'Substance active' selected and 'TAMOXIFENE' entered. Below the search bar, a 'Recherche' button is visible. The search results are displayed in a table with the following columns: Effets, Intensité, Notes, and Références.

	Effets	Intensité	Notes	Références
Etude clinique (Actee+Tamox) (EC)	avéré	forte	Des patientes sous tamoxifene + actée ont souffert de saignements vaginaux et d'hyperplasie endométriale. Ces effets sont plus particulièrement attribués au tamoxifene qu'à l'actée.	<a href="#">2011. Gynecol Endocrinol ;27(10): 844-8</a>

Ainsi, *Feminabiane méno'confort* n'est pas conseillé dans le cas de Mme C. Afin de limiter les bouffées de chaleur, certaines plantes sont habituellement employées en raison de la présence de phytoestrogènes pour compenser l'arrêt de production d'oestrogènes à la ménopause. Il est alors évident que celles-ci interagissent avec l'hormonothérapie ; c'est pourquoi il est préférable de se tourner vers Abufène, composé de béta-alanine ayant des

propriétés vasodilatatrices, et l'homéopathie avec Acthéane (Boiron) à 1 comprimé à sucer 2 à 4 fois par jour, ou sous forme de granules selon les troubles ressentis tels que *Sanguinaria canadensis* 4CH en cas de bouffées de chaleur très importantes, et *Sepia officinalis* 5CH si cela est associé à une fatigue, dépression ou tristesse par exemple (62).

L'hormonothérapie entraîne également un risque de thrombose veineuse profonde, aussi appelée phlébite, pouvant évoluer en embolie pulmonaire. C'est pourquoi il faut conseiller à Mme C de se tourner vers son médecin traitant dès l'apparition de signes tels qu'un mollet gonflé et/ou dur, rouge, chaud, sensible voir douloureux.

Et pour finir, la prise de poids concerne 50% des patientes sous tamoxifène due à l'induction de la ménopause, cela conduit à une accumulation de la masse grasseuse et une rétention hydro-sodée. Par conséquent il est important de surveiller son alimentation et de maintenir une activité physique. Par ailleurs, le surpoids constituant un facteur de récurrence de cancer du sein, il est impératif de le surveiller (63).

Tout paraît clair pour Mme C en ce qui concerne les effets secondaires de ce traitement, en revanche son bras droit semble légèrement augmenter de volume. Elle se souvient en avoir entendu parler au moment de son opération mais ne se remémore plus de la marche à suivre pour limiter cela.



Mme C présente un lymphoedème suite au curage axillaire réalisé lors de la chirurgie. Des mesures sont à suivre à vie pour éviter ou limiter cela, comme proscrire le port de charge avec le bras opéré, les vêtements et bijoux serrés, les mouvements répétitifs, la chaleur et les traumatismes comme les éraflures, prises de sang et mesures de la tension. Il est également conseillé de surélever le bras lorsqu'il est au repos, et recommandé de porter un manchon de compression et de procéder au drainage lymphatique si un lymphoedème apparaît (64).

### III.2.4. TROISIEME ENTRETIEN

Lors de ce troisième rendez-vous, Mme C évoque l'apparition de bouffées de chaleur, supportables en tenant compte des conseils délivrés précédemment et la prise d'Abufène. En revanche, même avec du repos, celle-ci se sent constamment fatiguée, et à tendance à prendre un peu de poids malgré la surveillance de son alimentation.

En supplément d'une alimentation équilibrée, ces deux éléments peuvent être palliés par la mise en place d'une activité physique régulière, dont les recommandations sont de 30minutes 5 jours par semaine. Des études à ce sujet ont montré de nombreux bénéfices en diminuant la fatigue de 40%, mais aussi le syndrome dépressif et douloureux, et une augmentation de la survie globale avec une réduction de 37% de la mortalité et 24% du risque de récurrence (32)(65).

Ce troisième entretien étant tourné vers l'adhésion thérapeutique, un questionnaire permettant d'évaluer l'observance, élaboré par l'assurance maladie, doit être effectué.

## ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

### Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,** il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,** il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,** il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



(57)

D'après ce questionnaire, nous remarquons que Mme C est observante malgré les effets secondaires décrits, il faut l'encourager à continuer dans ce sens.

### III.3. CAS DE MME D : IBRANCE® (PALBOCICLIB) ET FEMARA (LETROZOLE)

La patiente, Mme D, est actuellement âgée de 71 ans. Un carcinome lobulaire infiltrant, RH+, HER2- et de classification T2-N1-Mx est traité en 2010 par mastectomie totale, chimiothérapie, radiothérapie puis hormonothérapie par Arimidex® (anastrozole) pendant 5 ans. En 2013 survient une récurrence controlatérale soignée par radiothérapie en supplément du traitement en cours. Et pour finir en 2019, des métastases osseuses et hépatiques sont découvertes. Celles-ci seront tout d'abord soumises à une chimiothérapie qui sera mal acceptée par la patiente du fait de neuropathies et sera alors remplacée par une thérapie ciblée associée à l'hormonothérapie, respectivement Ibrance® (palbociclib) et Femara (létrazole). De par la présence de métastases osseuses, Xgeva®, un biphosphonate, est également prescrit.

Mme D se rend à l'officine avec la prescription réalisée par son oncologue. Cet anticancéreux par voie orale étant éligible aux entretiens, vous lui suggérez cette proposition que la patiente accepte.

<b>Identification du prescripteur</b> Dr Onco Oncologie médicale 1 rue de l'hôpital 80 000 Amiens	Mme D Née le 01.01.1948
<b>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)</b> (AFFECTION EXONERANTE)	
IBRANCE® 125mg (Palbociclib) 1 comprimé à heure fixe au cours du repas pendant 21 jours suivi d'une pause de 7 jours	
FEMARA® 2,5mg (Létrazole) 1 comprimé à heure fixe au cours du repas	
Traitement pour 3 mois	
<b>Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée</b> (MALADIES INTERCURRENTES)	
Le 10 octobre 2019	

<b>Identification du prescripteur</b> Dr Onco Oncologie médicale 1 rue de l'hôpital 80 000 Amiens	Mme D Née le 01.01.1948
<b>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)</b> (AFFECTION EXONERANTE)	
XGEVA® 120mg (Denosumab) 1 injection tous les 28 jours	
Traitement pour 3 mois	
<b>Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée</b> (MALADIES INTERCURRENTES)	
Le 10 octobre 2019	

### III.3.1. PREPARATION DU PREMIER ENTRETIEN

L'objectif de cet entretien est de vérifier la compatibilité de la nouvelle molécule avec le traitement chronique retrouvé dans l'historique des délivrances. Celui-ci est le suivant :

Docteur TRAITANT Christophe  
Avenue de l'hôpital  
80 000 AMIENS  
Médecine générale

Le 15 septembre 2019

Madame D  
Née le 01.01.1948

Diltiazem LP 200mg  
1 le matin

Simvastatine 20mg  
1 le soir

Traitement pour un mois



2

Il est important pour l'officiel de croiser plusieurs sources pour réaliser son analyse de par laquelle il découvre des interactions entre le palbociclib et les 2 molécules présentes sur la prescription.



#### Réf. officielle(s)

Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm n° 29 du 01/10/2019

#### INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4

Parmi les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite et pour lesquels un risque de surdosage est plus particulièrement à redouter en cas d'association avec un inhibiteur du CYP3A4, on peut citer :

- l'ergotamine, alcaloïde vasoconstricteur de l'ergot de seigle : risque de nécrose des extrémités ;
- les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...) : risque néphrotoxique ;
- certaines statines (**simvastatine** et dans une moindre mesure, atorvastatine) : risque musculaire, notamment rhabdomyolyse

#### Interactions médicamenteuses

Interaction avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 :

- les inducteurs puissants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne, Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine, Millepertuis...
- les inhibiteurs puissants : pamplemousse, amiodarone, **diltiazem**, vérapamil, antifongiques azoles, antiviraux, inhibiteurs de protéases, macrolides...

(66)



## Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques et de la Cmax du palbociclib (87% et 34% respectivement avec l'itraconazole) pouvant majorer les effets indésirables**

<p>(67)</p> <p><b>Antihypertenseurs et antiarythmiques</b> : amiodarone, <b>diltiazem</b>, verapamil  <b>Antifongiques azolés</b> : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.  <b>Antibiotiques macrolides</b> : clarithromycine, télichromycine, etc. (sauf spiramycine)  <b>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase</b> : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc.  <b>Autre</b>: cimétidine</p>	<p><b>Conseil(s)</b> : Association déconseillée</p>
---	---

Avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

<p><b>Antihypertenseurs et antiarythmiques</b> : amiodarone, <b>diltiazem</b>, verapamil  <b>AVK</b> : warfarine, fluindione, acenocoumarol  <b>Immunosuppresseurs</b> : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus  <b>Antirétroviraux</b> : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir  <b>Analgésiques</b> : fentanyl, buprénorphine, méthadone, morphiniques, tramadol  <b>Antidépresseurs</b> : citalopram, imipraminiques, mirtazapine,  <b>Anxiolytiques</b> : benzodiazépines, zolpidem, zopiclone  <b>Statines</b> : <b>sauf pravastatine</b>  <b>Autres</b> : clozapine, colchicine, cortisol, prasugrel, ticagrelor,</p>	<p><b>Conseil(s)</b> : Adaptation possible de la posologie des médicaments associés.</p>
--	--

Le diltiazem, un antagoniste calcique, est à la fois un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un médicament à marge thérapeutique étroite, induisant alors une majoration du risque d'effets indésirables des 2 molécules par leur accumulation dans l'organisme.

En ce qui concerne l'hypocholestérolémiant, son association avec palbociclib tout comme létrozole pourrait entraîner une augmentation de sa concentration et ainsi un risque majoré de rhabdomyolyse, effet indésirable principal de simvastatine.

Par conséquent, il est intéressant de contacter l'oncologue et le médecin traitant pour leur faire part de ces interactions et proposer de remplacer ces molécules par péridopril et pravastatine, dépourvus d'interactions médicamenteuses avec palbociclib.

Aux vues de l'âge de la patiente, la question ne se pose pas, mais il est intéressant de savoir qu'une contraception est obligatoire et l'allaitement proscrit avec ce traitement anticancéreux.



**Grossesse et allaitement**  
Contraception obligatoire  
chez les femmes pendant le  
traitement  
Allaitement contre-indiqué

(67)



### Grossesse, allaitement

Ibrance® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement. Une **méthode efficace de contraception** doit être instaurée pendant toute la durée du traitement et être poursuivie pendant au moins 3 semaines après l'arrêt du traitement pour les femmes et 14 semaines après l'arrêt du traitement pour les hommes.

(66)

### III.3.2. PREMIER ENTRETIEN

Le pharmacien fait tout d'abord par des découvertes faites lors de la préparation préalable à cet entretien.

Le pharmacien se renseigne ensuite sur l'automédication. La patiente prenait auparavant un complexe aubépine-passiflore au moment du coucher mais a arrêté récemment, mais utilise des gélules d'harpagophytum pour ses douleurs articulaires. Il n'y pas d'études décrites sur la base de donner Hedrine, or d'après la fiche molécule de la SFPO, certaines plantes sont pourraient interagir avec le CYP3A4, dont ces plantes.

#### Interactions avec la phytothérapie

**Inhibiteur du 3A** : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

**Inducteur du CYP 3A** : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge



(67)

Pour tenter de palier à ces douleurs articulaires, le professionnel peut proposer de remplacer l'harpagophytum par du cassis, également anti-inflammatoire mais également analgésique, et prévenir que si besoin, l'association aubépine-passiflore sera remplacé par eschscholtzia et valériane, employé pour l'anxiété au moment du coucher. Pour cette indication, attention à ne pas conseiller le houblon qui contient des phyto-oestrogènes et interagirait avec l'hormonothérapie (61).

### III.3. 3. DEUXIEME ENTRETIEN

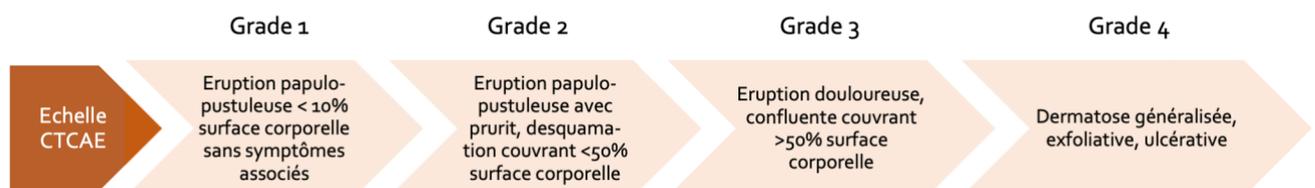
L'objectif de cet entretien est de faire le point sur les effets indésirables apparus ou non avec ce nouveau traitement.

La patiente rapporte l'apparition d'une éruption cutanée au niveau du visage ressemblant à une folliculite, fréquente avec les thérapies ciblées.



Mme D ne remarque pas d'autres symptômes comme un prurit ou une desquamation, cela s'apparente donc à un grade 1 selon l'échelle CTCAE présente sur la fiche de l'Omédit Bretagne et Pays-de-la-Loire concernant les toxicités cutanées (68).

### EVALUATION DE LA FOLLICULITE



Aux vues de l'étendu des lésions cutanées, le pharmacien peut orienter la patiente vers son oncologue ou médecin traitant qui lui prescrira probablement un antibiotique local.

En revanche, le professionnel de santé peut conseiller en parallèle une toilette avec un pain surgras ou syndet pour peau atopique de type Xeracalm (Avène), Lipikar (La Roche Posay) ou Atoderm (Bioderma) et un maquillage correcteur non comédogène de type Couvrance (Avène) ou Tolériane (La Roche Posay) (68). Dans le cas où la folliculite aurait été moins importante, une crème assainissante, apaisante et réparatrice à base de Cu/Zn aurait pu être conseillée au lieu de se rendre chez un médecin, telle que la crème Cicalfate (Avène). L'éviction du soleil ou une photoprotection si l'éviction de l'exposition au soleil est inévitable, ainsi que l'éviction des gommages (55).

Cet effet secondaire étant plus souvent observé avec les inhibiteurs des tyrosines kinases ou les anticorps monoclonaux, il peut être intéressant de le déclarer au centre régional de pharmacovigilance (CRPV). Tous les professionnels de santé, mais aussi les patients, peuvent le faire par le biais de plusieurs méthodes telles que le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé ou encore sur papier libre à l'adresse du CRPV de Picardie (69).

Pour terminer, la patiente ne se plaint pas plus qu'auparavant de ses douleurs articulaires, mais en raison des arthralgies ou encore la fatigue connues avec l'hormonothérapie par létrozole, il est tout de même conseillé de maintenir une activité physique régulière.

#### ***III.3.4. TROISIEME ENTRETIEN***

Comme au début de chaque entretien, le pharmacien doit se préoccuper de l'état général de la patiente. Dans le cas de Mme D, les troubles hématologiques décrits au 2<sup>ème</sup> entretien se sont estompés mais la toxicité cutanée reste légèrement marquée malgré les soins dermatologiques.

Ce troisième entretien, tourné vers l'adhésion thérapeutique, implique l'élaboration du questionnaire réalisé par l'assurance maladie permettant d'évaluer l'observance.

## ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girard X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vais. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

### Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,** il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,** il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,** il est considéré comme non observant.

(57)

Ce questionnaire est également disponible sur [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr) espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



La patiente est « non observante » d'après ce test. Après discussion avec la patiente, cela fait suite à l'affluence des effets indésirables altérant le quotidien de la patiente, associée à la complexité du traitement. En effet entre les traitements par voie orale, les injections, en continue, pendant 21 jours ou toutes les 4 semaines, la patiente est un peu perdue.

Le pharmacien se doit tout d'abord d'insister sur l'importance de suivre correctement le protocole pour optimiser les chances de guérison malgré les effets secondaires cutanées. Il est également possible de voir avec son médecin traitant ou oncologue s'il n'est pas possible de mettre en place un traitement adapté par antibiotique local et/ou oral ou encore dermocorticoïdes afin d'y palier plus efficacement.

En ce qui concerne l'organisation du traitement, le professionnel de santé peut réaliser avec la patiente un plan de prise pour être plus clair sur les différents traitements.

Pour finir, le pharmacien explique à Mme D que 2 autres entretiens auront lieu l'année prochaine pour permettre un suivi, mais à la moindre question celle-ci peut contacter la pharmacie, le médecin traitant ou l'oncologue.

## IV. DISCUSSION

Nous avons montré de par ces cas concrets la **nécessité de suivre une formation** concernant les entretiens pharmaceutiques sur les anticancéreux par voie orale dans l'objectif de les mener à bien.

En effet, la confection de ces cas concrets a **nécessité des prérequis** tels que le **déroulement et le thème de chaque entretien** mais aussi avoir **connaissance des supports** sur lesquels pouvoir s'appuyer. Cela confirme les résultats de l'étude effectuée par le réseau régional Rhône-Alpes de cancérologie en 2015 dans le cadre des entretiens pharmaceutiques sur les anticancéreux oraux évoquée précédemment. Pour rappel, lors de celle-ci, 21% des pharmaciens interrogés déclaraient un manque de connaissances des chimiothérapies orales et des protocoles, 58% conseillaient de se tourner vers son médecin pour toutes questions relatives aux effets secondaires, sujet intéressant 79% des patients (44).

La formation universitaire et l'expérience professionnelle permettent l'acquisition des **connaissances de base** sur les traitements anticancéreux, mais **nécessitent d'être approfondies** notamment sur les **effets secondaires** et les **traitements complémentaires**.

De plus, les entretiens ne sont possibles que si le pharmacien a **connaissance du protocole** suivi par le patient. Celui-ci pourrait être déduit aux vues de la prescription mais indique uniquement le traitement oral et non pas celui par injection ou encore la radiothérapie possible. D'après une étude effectuée en Lorraine en 2013, le patient est une source utile dans 84% des cas mais les données fournies peuvent être incomplètes voir inexactes, et l'expérience professionnelle et personnelle seraient mises à profit dans 25% des situations. L'hôpital étant une source d'informations pour seulement 6% des cas, il pourrait être intéressant, pour ne pas dire indispensable, d'avoir accès aux données médicales telles que les différentes étapes de soins instaurés à l'hôpital afin de résoudre cette difficulté (70). Pour se faire, le dossier communicant de cancérologie (DCC) déployé dans toute la France au cours du 3<sup>ème</sup> Plan Cancer. Ce dossier numérique permet d'accéder aux comptes rendus opératoires et anatomo-cytopathologiques, à la fiche RCP, au programme personnalisé de soins (PPS) comprenant les traitements et soins de support suivis par le patient, et au programme personnalisé de suivi et de surveillance de l'après cancer (PPAC) faisant suite

comme son nom l'indique au programme précédent (71). En 2017, le DCC concernait 81% des patients et reste alors à développer (72). Ce système est complémentaire au dossier pharmaceutique (DP) et au dossier médical partagé (DMP) pour lesquels il est important de faire adhérer les patients faisant preuve de nomadisme médical pour connaître notamment leur traitement chronique pour la préparation de l'entretien.

Ce **défaut de communication** est perçu par 26% des pharmaciens qui la retranscrivent comme étant insuffisante entre les professionnels mobilisés dans le parcours de soins, avec notamment des difficultés pour contacter le prescripteur lors d'effets secondaires, interaction ou autre question quelconque (44). Il a été pour ma part inéluctable de contacter un oncologue pour m'assurer de la qualité de mes entretiens comme pour la prise en charge de certains effets secondaires et la pertinence de certaines interactions.

Cette formation sera intégrée au **développement professionnel continu** (DPC). Ce dernier est un dispositif de formation qui oblige les professionnels de santé à suivre un parcours de DCP de manière triennale, autrement dit sur 3 ans, parmi un grand choix de thème. Cette formation est financée par différents organismes tels que l'union régionales des professions de santé (URPS) ou encore l'agence nationale du DPC (ANDPC). En revanche, il **n'est pas obligatoire** de suivre une formation concernant les anticancéreux par voie orale **pour pouvoir réaliser les entretiens**. Pourtant, celle-ci devrait être inévitable aux vues des enjeux d'une prise en charge correcte de ces patients. Il serait pour cela important de réfléchir au caractère obligatoire de celle-ci, avec un système de prise en charge de la formation afin de ne pas mettre à l'écart certaines pharmacies et réduire le nombre d'entretiens réalisables.

Les thérapeutiques par voie orales ne concernent évidemment pas uniquement le cancer du sein, c'est pourquoi cette formation devra **être complétée par d'autres cas concrets** pour élargir les connaissances.

Ces entretiens présentent également de **nombreux avantages** pour les pharmaciens ainsi que les patients. Ces rendez-vous sont tout d'abord **propices aux conseils** ; en effet du point de vue des pharmaciens, plusieurs facteurs sont synonymes d'obstacles à cela. Parmi ceux-ci nous pouvons citer :

- La délivrance au comptoir pouvant être un lieu et un moment non propice

- Des difficultés à échanger au sujet de la pathologie, le cancer restant un sujet plus ou moins tabou
- Des difficultés à identifier les besoins du patient
- un proche venant à la place du patient et pouvant mettre en jeu le secret médical
- un manque de connaissances et d'affinité avec le patient.

Du côté des patients, 64% d'entre eux ne demandent pas de conseils car selon eux la visite de l'officine n'est pas un lieu ni un moment propice, le pharmacien ne serait pas en mesure d'avoir toutes les réponses de par la complexité du cas, ou ils n'oseraient pas par peur de déranger (70). Par ailleurs, la préparation préalable des entretiens permet de se documenter préalablement sur la molécule, contrairement au comptoir où le pharmacien pourrait être pris au dépourvu et omettre des informations.

Les entretiens pharmaceutiques offrent ainsi de **nouvelles perspectives de rémunération** et ainsi de **reconnaissance du travail effectué**. Le temps à accorder au patient sous anticancéreux est nécessairement long, induisant une situation d'attente pour les autres patients, mais aussi un manque de reconnaissance financier du travail des officinaux ; ainsi la mise en place d'entretiens dédiés apporterait selon eux un cadre adéquat pour le bon suivi à l'officine. De plus, les entretiens permettent l'entière disponibilité du pharmacien, dans un espace de confidentialité isolé des autres patients. Ces rencontres, en plus d'accompagner le patient dans son traitement, sont d'autant plus attractives pour lui du fait qu'il **ne règle rien à la pharmacie**, ceux-ci étant directement pris en charge par la caisse d'assurance maladie.

Afin de mener à bien ces entretiens, il est possible d'**accéder gratuitement** à de **nombreux supports sur internet**, à titre d'exemple nous pouvons citer les fiches médicament de la SFPO permettant de se documenter sur les modalités d'administration, effets secondaires ou encore interactions médicamenteuses, la Thériaque, ou Hedrine.

---

## **CONCLUSION**

---

Le parcours de soins en oncologie est en constante évolution, tout comme le métier de pharmacien qui affiche de nouvelles perspectives. L'augmentation de la prise en charge en ambulatoire avec un taux d'anticancéreux per os de 25% en 2013 et un objectif de 50% en 2020 entraîne un remaniement de l'organisation des soins par un accompagnement pluridisciplinaire. La plupart de ces traitements par voie orale étant disponibles à l'officine, le pharmacien devient un acteur majeur dans la prise en charge du patient avec son champ de compétences qui comprend la dispensation, les conseils associés, le soutien aux patients et les soins de premier recours ; or la cancérologie restant une spécialité complexe, certaines demandes doivent être dirigées vers le médecin traitant ou l'oncologue pour une prise en charge adaptée.

A travers les entretiens concernant les anticancéreux par voie orale, le pharmacien a pour objectif d'optimiser le traitement et ainsi les chances de guérison du patient, tout en apportant une reconnaissance au métier de pharmacien par une nouvelle source de rémunération. Associée à cela, d'autres conditions sont nécessaires à la mise en place des entretiens comme un environnement favorable avec l'espace de confidentialité et un temps dédié au patient, mais aussi les ressources pédagogiques. Pour se faire, une formation est indispensable pour avoir toutes les clés nécessaires au bon déroulement des entretiens et ainsi à l'optimisation de la prise en charge du patient. Au cours de celle-ci, les pharmaciens prendront connaissance du déroulement et du thème de chaque entretien, mais aussi des supports sur lesquels se pencher comme les fiches molécules, les fiches Omédit pour les effets indésirables, ou encore le questionnaire de l'assurance maladie pour l'observance. Par ailleurs, des outils restent à développer pour faciliter cette mission et mener à bien le suivi des patients tel que le lien hôpital-ville avec une communication et une coordination avec les autres professionnels de santé actuellement insuffisantes mais qui tendent à s'améliorer.

---

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Institut national du cancer. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
2. Shaaban AM. Pathology of the male breast. Diagnostic Histopathology [Internet]. 1 avr 2019 [cité 26 sept 2019];25(4):138-42. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1756231719300052>
3. Bateman AC. Breast pathology. Surgery (Oxford) [Internet]. 1 mars 2010 [cité 27 sept 2019];28(3):107-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263931907000956>
4. ameli. Comprendre le cancer du sein [Internet]. 2019 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/comprendre-cancer-sein>
5. Le Moniteur des pharmacies. Le cancer du sein - Revue n° 3146 [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. 2016 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3146/le-cancer-du-sein.html>
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. août 2019 [cité 21 mars 2020];30(8):1194-220. Disponible sur: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31287-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31287-6/pdf)
7. Institut national du cancer. Age - Facteurs de risque [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>
8. La ligue contre le cancer. Les cancers du sein [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancers-sein-2018-01.pdf>
9. Institut Curie. Cancer du sein : le point sur les facteurs de risque environnementaux [Internet]. 2017 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-sein-le-point-sur-les-facteurs-de-risque-environnementaux>
10. Institut national du cancer. Tabac, alcool et surpoids [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids>

11. Antécédents personnels - Facteurs de risque [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-personnels>
12. Institut national du cancer. Antécédents familiaux [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux>
13. Institut national du cancer. Prédispositions génétiques [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
14. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA [Internet]. 20 2017;317(23):2402-16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>
15. Fondation ARC. Cancer du sein chez l'homme : itinéraire d'un patient [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/actualites/2019/cancer-du-sein-chez-lhomme-itineraire-dun-patient>
16. Société canadienne du cancer. Facteurs de risque du cancer du sein [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=qc>
17. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Brochure : les cancers du sein [Internet]. 2013 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/support-information/brochure-cancers-sein>
18. Institut national du cancer. Symptômes du cancer du sein [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Symptomes>
19. Institut national du cancer. Dépistage du cancer du sein : avantages et inconvénients [Internet]. 2018 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Avantages-et-inconvenients>
20. ameli. Prévention du cancer du sein [Internet]. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/pathologies/cancers/cancer-sein>
21. Institut national du cancer. Le programme de dépistage organisé [Internet]. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>
22. Institut national du cancer. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en

fonction de leur niveau de risque [Internet]. 2017 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>

23. Haute autorité de santé. Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque [Internet]. 2018 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque)

24. Institut Curie. Dépister le cancer du sein grâce au flair canin : bientôt une réalité ? [Internet]. 2019 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://curie.fr/actualite/distinction/depister-le-cancer-du-sein-grace-au-flair-canin-bientot-une-realite>

25. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (Oxford)* [Internet]. janv 2013 [cité 27 sept 2019];31(1):11-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263931912002347>

26. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg* [Internet]. févr 2016 [cité 29 sept 2019];5(1):32-6. Disponible sur: <http://gs.amegroups.com/article/view/7703/9415>

27. American Joint Committee on Cancer - Breast cancer staging system - 8th edition [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf>

28. Jesinger RA. Breast Anatomy for the Interventionalist. mars 2014 [cité 27 sept 2019];17(1):3-9. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636325/>

29. Koh J, Kim MJ. Introduction of a new staging system of breast cancer for radiologists: an emphasis on the prognostic stage. *Korean J Radiol.* 2019;20(1):69-82.

30. Kumar R, Yarmand-Bagheri R. The role of HER2 in angiogenesis. *Semin Oncol* [Internet]. oct 2001;28(5 Suppl 16):27-32. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775401902799>

31. Ferrari A, Vincent-Salomon A, Pivot X, Sertier A-S, Thomas E, Tonon L, et al. A whole-genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. *Nat Commun* [Internet]. 13 juill 2016 [cité 25 oct 2019];7(1):1-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947184/>

32. Cottu P, Delaloge S. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2019-2020. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-remagus-cancer-du-sein-gustave-roussy-institut-curie-2019-2021.pdf>

33. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer [Internet]. 2018 [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4>
34. Le Moniteur des pharmacies. Sécuriser la dispensation des anticancéreux - Revue n° 3293 [Internet]. 2019 [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3293/securiser-la-dispensation-des-anticancereux.html>
35. Omédit Bretagne. Fiches de bon usage des thérapies anticancéreuses utilisées par voie orale [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/cancer/boite-outil/chimio-per-os.html>
36. Clere N, Faure S. Les cytotoxiques par voie orale. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 sept 2018 [cité 28 janv 2020];57(578, Supplement):1-6. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370018302519>
37. Clere N, Faure S. L'hormonothérapie anticancéreuse. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 sept 2018 [cité 29 janv 2020];57(578, Supplement):8-11. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370018302520>
38. Lévy JD, Potéreau J, Bertoli PH. Les Français et leurs attentes vis à vis des pharmaciens [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: [https://harris-interactive.fr/wp-content/uploads/sites/6/2019/03/Rapport\\_Harris-Les\\_Francais\\_et\\_leurs\\_attentes\\_vis-a-vis\\_des\\_pharmaciens-\\_OCP.pdf](https://harris-interactive.fr/wp-content/uploads/sites/6/2019/03/Rapport_Harris-Les_Francais_et_leurs_attentes_vis-a-vis_des_pharmaciens-_OCP.pdf)
39. U.S Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 5.0. 27 nov 2017;155.
40. The ASCO post. ESMO : about one in six premenopausal patients with early breast cancer do not adhere to adjuvant endocrine therapy [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://ascopost.com/News/59383>
41. Huiart L, Bardou V-J, Giorgi R. The importance of adherence to oral therapies in the field of oncology: the example of breast cancer [Internet]. 2013 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113516/>
42. Cancéropôle Ile-de-France. Les enjeux de l'observance au fil du temps, quelles recherches SHS en oncologie ? [Internet]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.canceropole-idf.fr/wp-content/uploads/2018/10/4-sem2018-kpole-observance-Fasse-Boinon-DEF.pdf>
43. Le Moniteur des pharmacies. Chimiothérapie orale à l'officine : un accompagnement de haute voltige - Revue n° 3246 [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur:

<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3246/chimiotherapie-orale-a-l-officine-un-accompagnement-de-haute-voltage.html>

44. Marmorat T, Canat HL, Préau M, Farsi F. Dispenser des anticancéreux oraux à l'officine. Contraintes professionnelles et pistes d'actions. Sante Publique [Internet]. 14 mars 2017 [cité 13 janv 2020];Vol. 29(1):89-93. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2017-1-page-89.htm?contenu=article>

45. Le quotidien du pharmacien. Entretiens chimiothérapie orale : un accompagnement sur deux ans [Internet]. 2019 [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/10/14/entretiens-chimiotherapie-orale-un-accompagnement-sur-deux-ans\\_280267](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/10/14/entretiens-chimiotherapie-orale-un-accompagnement-sur-deux-ans_280267)

46. Le quotidien du pharmacien. Entretiens anticancéreux oraux : quelle rémunération ? [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. 2020 [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2020/01/23/entretiens-anticancereux-oraux-quelle-remuneration-\\_281905](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2020/01/23/entretiens-anticancereux-oraux-quelle-remuneration-_281905)

47. Le quotidien du pharmacien. Anticancéreux oraux : les entretiens se précisent [Internet]. [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/11/20/anticancereux-oraux-les-entretiens-se-precisent\\_280975](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/11/20/anticancereux-oraux-les-entretiens-se-precisent_280975)

48. Omédit Pays de la Loire. Anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/observatoire-cancer/cancer-fiches-medicaments>

49. Vidal. Xeloda - interactions [Internet]. 2020 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/xeloda-17896-interactions.htm>

50. SFPO Oncolien. Capécitabine – XELODA® [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/capecitabine-xeloda-3/>

51. Onco Hauts-de-France. Fiche RBP Xeloda [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/04/Fiche-RBP-Xeloda-HDF.pdf>

52. Vidal. XELODA - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. 2020 [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/xeloda-17897-fertilite\\_grossesse\\_allaitement.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/xeloda-17897-fertilite_grossesse_allaitement.htm)

53. Afsos. Prise en charge du syndrome main-pied induit par la sunitinib et la sorafenib [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/wp->

content/uploads/2016/09/Toxicites\_des\_therapies\_ciblees.pdf

54. Omédit Bretagne-Pays de la Loire. Fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main-pied [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/42/00024208-332974bebb5073717bcfe52455841dca/syndrome-main-pied-20180320.pdf>
55. Le Moniteur des pharmacies. Les soins du quotidien - Revue n° 3294 [Internet]. 2019 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3294/les-soins-du-quotidien.html>
56. Réseau Onco Poitou-Charentes. Effets secondaires radiothérapie - Les précautions à prendre - Sein. juin 2018;2. Disponible sur: [http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/publications-ropc/outils-aide/plaies\\_cica/rt-sein.pdf](http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/publications-ropc/outils-aide/plaies_cica/rt-sein.pdf)
57. ameli. Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf)
58. Vidal. Nolvadex - interactions [Internet]. 2020 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/nolvadex-11912-interactions.htm>
59. Onco Hauts-de-France. Fiche RBP Nolvadex [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/04/Fiche-RBP-Tamoxif%C3%A8ne-Nolvadex-HDF.pdf>
60. Vidal. Nolvadex - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. 2020 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/nolvadex-11912-fertilite\\_grossesse\\_allaitement.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/nolvadex-11912-fertilite_grossesse_allaitement.htm)
61. Institut européen des substances végétales. Les plantes médicinales [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.iesv.org/wp-content/uploads/2015/11/YIESVLIP-RV04\\_bd-SANS-TRAITS-COUCPE.pdf](https://www.iesv.org/wp-content/uploads/2015/11/YIESVLIP-RV04_bd-SANS-TRAITS-COUCPE.pdf)
62. Houdret J-C. Bien se soigner par homéopathie. 2012.
63. Le Moniteur des pharmacies. Cas n°10 - Effets indésirables - Le poids de la maladie - Revue n°3115 [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. 2016 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3115/les-anticancereux.html>
64. Institut Curie. Prévenir le lymphoedème du membre supérieur [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: [https://curie.fr/sites/default/files/medias/documents/2017-06/IC%20007247%20-%20002%20LYMPHO%201%20-%20Prevention%20lymphoedeme%20membre%20sup\\_0.pdf](https://curie.fr/sites/default/files/medias/documents/2017-06/IC%20007247%20-%20002%20LYMPHO%201%20-%20Prevention%20lymphoedeme%20membre%20sup_0.pdf)

65. Le Moniteur des pharmacies. Est-il exact que le sport réduit le risque de récurrence de cancer ? - Revue n° 3231 [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. 2018 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3231/est-il-exact-que-le-sport-reduit-le-risque-de-recidive-de-cancer.html>
66. Onco Hauts-de-France. Fiche RBP Ibrance [Internet]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/14010/fiche-conseil-professionnel-palbociclib.pdf>
67. SFPO Oncolien. Palbociclib – IBRANCE® [Internet]. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/palbociclib-ibrance/>
68. Omédit Bretagne-Pays de la Loire. Fiche d'aide à la prise en charge de la toxicité cutanée [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/02/42/00024207-6ca735b47134d9bcbbc61c4209334c83/toxicite-cutanee-20180320.pdf>
69. CHU Amiens-Picardie. Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-amiens/>
70. Poirot C. Thèse : L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2014\\_POIROT\\_CLEMENCE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_POIROT_CLEMENCE.pdf)
71. Ministère des affaires sociales et de la santé. Instruction n°SG/DSSIS/INCa/2016/109 du 5 avril 2016 relative à l'actualisation pour 2017 de la cible du système d'information du dossier communicant de cancérologie (DCC) [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/instruction-n-sgdssisinca2016109-du-5-avril-2016-relative-lactualisation-pour-2017-de-la-cible-du-systeme-dinformation-du-dossier-communicant-de-cancerologie-dcc/>
72. Institut national du cancer. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients [Internet]. 2019 [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>

**THIEBAUT Cendrine**

**Parcours patient cancer du sein :  
les entretiens pharmaceutiques sur les anticancéreux par voie orale à l'officine**

**Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie**

**Université de Picardie Jules Verne**

**2020**

**Mots clés : Cancer du sein, officine, entretiens pharmaceutiques, anticancéreux par voie orale**

**Résumé :**

Le taux croissant de thérapeutiques par voie orale en oncologie et ainsi l'augmentation de la prise en charge en ambulatoire entraîne un remaniement de l'organisation des soins et un accompagnement pluridisciplinaire. Pour cela, des entretiens pharmaceutiques sur les anticancéreux par voie orale vont être mis en place en officine. Afin de mener à bien cette nouvelle activité, une formation préalable semble nécessaire. L'objectif de cette thèse sera d'aider à l'élaboration de cette formation. Souhaitant cibler le cancer du sein (cancer le plus fréquent en France), nous évoquerons dans un premier temps les généralités de celui-ci avec ses stratégies thérapeutiques, ainsi que la place du pharmacien dans le parcours de soins. Puis nous illustrerons 3 cas cliniques à travers lesquels nous aborderons les chimiothérapies, thérapies ciblées et l'hormonothérapie avec les interactions, effets secondaires et conseils associés, mais également les outils permettant de mener à bien cette nouvelle mission du pharmacien.

**JURY :**

**Président : Pr M. Brazier**

**Membres : Dr A. TERRIER-LENGLET, Dr C. BARNABE**