



HAL
open science

Prise en charge à l'officine des effets secondaires du traitement du cancer du sein

Charlotte Niclas

► **To cite this version:**

Charlotte Niclas. Prise en charge à l'officine des effets secondaires du traitement du cancer du sein. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03365765

HAL Id: dumas-03365765

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03365765>

Submitted on 5 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 25/06/2021

PAR

Mme NICLAS Charlotte

Née le 27 juillet 1992 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE DES EFFETS
SECONDAIRES DU TRAITEMENT DU CANCER
DU SEIN**

JURY :

Président : Pr. Nathalie BARDIN

Directeur de thèse : Mme Edwige TELLIER

Membre : Mme Agnès MADDENS

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

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

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

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

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements :

Pour commencer, je remercie les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice Madame Edwige TELLIER pour avoir accepté de diriger mon travail, le temps et les conseils que vous m'avez donné durant la rédaction de ma thèse et votre aide pour la constitution de ce jury.

Je remercie aussi Madame la professeure Nathalie BARDIN d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Merci à Madame MADDENS d'avoir pris du temps pour faire partie de mon jury.

Je tiens à remercier ma mère et mon père pour leur soutien sans faille, malgré les doutes, les changements de cap, ils m'ont toujours épaulé.

Je dédie cette thèse à ma mère dont le cancer est guéri. Merci maman d'avoir toujours été là pour me guider.

Je remercie, mes frères et sœurs, mes grands-parents, mon beau-père, ma famille et ma belle-famille d'avoir cru en moi.

En dernier, je remercie mon petit ami Loïs de m'avoir soutenu dans les échecs et dans les réussites, d'être toujours présent et d'être fier de moi. Merci d'avoir attendu tout ce temps que je sois diplômée. Je t'aime.

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

Sommaire

Sommaire	10
Introduction.....	16
Partie 1 : Généralités	17
I. Anatomie du sein.....	17
1. Le revêtement cutané et la plaque aérolo-mamelonnaire	17
2. La glande mammaire	18
2.1 Anatomie	18
2.2 Influence des hormones	19
3. Evolution au cours de la vie.....	19
4. Les tissus.....	19
5. La vascularisation	20
6. Le réseau lymphatique et ganglions associés	20
7. L'innervation.....	21
II. Généralité sur le cancer.....	21
1. Cancérogénèse	21
1.1 Processus	21
1.2 Gènes favorisant et gènes défavorisant le cancer	22
2. Les marqueurs tumoraux	23
2.1 Récepteurs Hormonaux : RH	23
2.2 Récepteurs au facteur de croissance : HER2	24
2.3 Index de prolifération : Ki67	24
2.4 Ca 15.3	24
3. Classification du cancer du sein	25
3.1 Classification histologique	25
4. Grade	27
5. Classification TNM	27
III. Epidémiologie des cancers du sein.....	28
1. Incidence, prévalence et mortalité du cancer du sein	28
2. Facteurs de risques.....	28
2.1 Âge.....	28
2.2 Facteurs reproductifs	28
2.3 Hormones exogènes.....	29
2.4 Degré d'activité physique.....	30
2.5 Surpoids et obésité.....	30

2.6	Environnement	30
2.7	Tabac et alcool.....	30
2.8	Facteurs génétiques	31
IV.	Diagnostic	31
1.	Symptômes.....	31
1.1	Masse palpable dans le sein	31
1.2	Ganglions durs au niveau de l'aisselle.....	31
1.3	Modifications de la peau du sein et du mamelon	31
1.4	Changement de la taille ou de la forme du sein.....	32
1.5	Les autres symptômes.....	32
2.	Consultation avec l'oncologue	32
2.1	Entretien	32
2.2	L'examen clinique.....	33
3.	La mammographie.....	33
4.	L'échographie mammaire.....	34
5.	IRM	35
6.	Biopsie	36
6.1	Percutanée	36
6.2	Biopsie stéréotaxique	37
6.3	Biopsie chirurgicale	37
6.4	Biopsie échoguidée.....	37
7.	Ponction cytologique.....	38
	Partie 2 : Prise en charge thérapeutique du cancer du sein	39
I.	Traitement chirurgical	39
1.	Chirurgie conservatrice	39
2.	Mastectomie.....	40
3.	Exérèse ganglion sentinelle	40
4.	Le curage axillaire	41
II.	Radiothérapie	42
1.	Externe	42
2.	Curiethérapie.....	43
III.	Chimiothérapie.....	44
1.	Molécules utilisées	44
1.1	Anthracyclines	44
1.2	Taxanes.....	45
1.3	Alcaloïdes de la pervenche.....	46

1.4	Eribuline (Halaven®)	47
1.5	Antipyrimidiques	48
1.6	Agents alkylants.....	49
2.	Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés	51
IV.	Hormonothérapie.....	52
1.1	Antiœstrogènes	52
1.2	Inhibiteur de l'aromatase	53
1.3	Progestatifs.....	54
1.4	Agonistes de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone).....	54
V.	Thérapies biologiques ciblées	55
1.	Anticorps monoclonaux humanisés	55
1.1	Trastuzumab (Herceptin®).....	55
1.2	Trastuzumab + emtasine (Kadcyla®)	56
1.3	Bévacizumab (Avastin®)	56
1.4	Pertuzumab (Perjeta®)	56
2.	Inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6	57
2.1	Palbociclib (Ibrance®)	57
2.2	Abémaciclib (Verzenios®)	57
2.3	Ribociclib (Kisqali®).....	58
3.	Inhibiteur de la tyrosine kinase : Lapatinib (Tyverb®).....	58
4.	Inhibiteur sélectif de mTOR : Evérolimus.....	59
Partie 3 : Les effets indésirables.....		60
I.	Effets indésirables chirurgie	60
1.	La reconstruction mammaire	60
1.1	Prothèses mammaires internes.....	61
1.2	Reconstruction par lambeau	61
1.3	Harmonisation des seins	62
2.	Hématome.....	63
3.	Raideurs de l'épaule	63
4.	Cicatrices	63
5.	Lymphœdème	64
5.1	Définition	64
5.2	Prise en charge	64
5.3	Conseils hygiéno-diététiques	64
6.	Perte du sein.....	65
II.	Effets indésirables de la radiothérapie.....	66

1.	Définition	66
2.	Effets indésirables précoces	66
2.1	Toxicité cutanée	66
2.2	Conseils hygiéno-diététiques et homéopathie	67
3.	Effets indésirables tardifs	67
III.	Les effets indésirables des chimiothérapies.....	68
1.	Nausées et vomissements.....	68
1.1	Définition	68
1.2	Conseils hygiéno-diététiques	68
1.3	Antiémétiques	69
1.4	Homéopathie.....	70
1.5	Phytothérapie	70
2.	Diarrhée.....	70
2.1	Définition	70
2.2	Conseils hygiéno-diététiques	70
2.3	Médicaments conseils	71
2.4	Homéopathie.....	71
3.	Constipation	72
3.1	Définition	72
3.2	Conseils hygiéno-diététiques	72
3.3	Médicaments conseils	72
3.4	Homéopathie.....	73
3.5	Phytothérapie.....	73
4.	Mucites.....	74
4.1	Définition	74
4.2	Conseils hygiéno-diététiques	75
4.3	Traitement et/ou prévention	75
4.4	Homéopathie.....	75
5.	Alopécie.....	76
5.1	Définition	76
5.2	Conseils hygiéno-diététiques	76
5.3	Médicament conseils.....	77
5.4	Homéopathie.....	77
6.	Manifestations unguéales et péri-unguéales.....	78
6.1	Définition	78
6.2	Conseils hygiéno-diététiques	78

6.3	Homéopathie.....	78
7.	Syndrome mains-pieds.....	79
7.1	Définition.....	79
7.2	Conseils hygiéno-diététiques.....	79
7.3	Spécialités conseillées en fonction des grades.....	80
8.	Neutropénie.....	81
8.1	Définition.....	81
8.2	Conseils.....	81
8.3	Médicaments prescrits.....	82
9.	Thrombopénie.....	82
9.1	Définition.....	82
9.2	Conseils.....	83
10.	Anémie.....	83
10.1	Définition.....	83
10.2	Conseils.....	83
10.3	Médicaments.....	84
11.	Cardiotoxicité.....	84
11.1	Définition.....	84
11.2	Conseils.....	85
11.3	Médicaments.....	85
12.	Neurotoxicité.....	85
IV.	Les effets secondaires de l'hormonothérapie.....	86
1.	Bouffée de chaleur.....	86
1.1	Conseils hygiéno-diététiques.....	86
1.2	Traitements médicamenteux en vente libre.....	86
1.3	Homéopathie.....	87
1.4	Phytothérapie.....	87
2.	Douleurs musculaires et articulaires.....	88
2.1	Définition.....	88
2.2	Conseils hygiéno-diététiques.....	88
2.3	Traitements médicamenteux en vente libre.....	89
2.4	Homéopathie.....	89
2.5	Phytothérapie.....	89
3.	Céphalées.....	90
3.1	Définition.....	90
3.2	Conseils hygiéno-diététiques.....	91

3.3	Traitements médicamenteux en vente libre	91
3.4	Traitements médicamenteux sous ordonnance.....	91
3.5	Phytothérapie.....	91
4.	Asthénie.....	92
4.1	Définition.....	92
4.2	Conseils hygiéno-diététiques	92
4.3	Compléments alimentaires	92
4.4	Homéopathie.....	93
4.5	Phytothérapie.....	93
5.	Ostéoporose	93
5.1	Définition	93
5.2	Conseils hygiéno-diététiques	94
5.3	Traitement médicamenteux.....	94
5.4	Homéopathie.....	95
6.	Sécheresse vaginale.....	95
6.1	Définition.....	95
6.2	Conseils hygiéno-diététiques	95
7.	Risque de maladie thromboembolique.....	96
7.1	Définition.....	96
7.2	Conseils hygiéno-diététiques	96
7.3	Homéopathie.....	96
7.4	Phytothérapie.....	96
	Conclusion	98
	Annexes	99
	Bibliographie.....	108
	SERMENT DE GALIEN.....	116

Introduction

Avec 58 459 nouveaux cas en France, le cancer du sein reste le cancer féminin le plus fréquent malgré l'amélioration des moyens de prévention et de prise en charge thérapeutique. Le cancer du sein est à l'origine de 12146 décès en 2018 en France constituant de ce fait la première cause de mortalité par cancer chez la femme ce qui représente donc un problème de santé publique. Les campagnes de dépistages se multiplie afin d'enrayer le phénomène. En effet, plus le cancer du sein est dépisté à un stade précoce, plus la prise en charge sera et meilleures seront les chances de guérison. La prise en charge du cancer du sein est essentiellement hospitalière, le rôle que joue le pharmacien d'officine est très important notamment pour la prévention, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement. En effet, en plus du rôle de dispensation des médicaments, le pharmacien d'officine est en première ligne pour les patientes du fait de sa proximité et sa disponibilité. Il doit avoir être là pour écouter, soutenir, conseiller et accompagner les patientes et ce du diagnostic jusqu'à la réémission. Dans un premier temps, nous verrons des généralités sur le cancer du sein, sa physiopathologie, sa prévention et son diagnostic. En second temps, nous aborderons en détail la prise en charge thérapeutique. Dans un dernier temps, nous exposerons en détails les différents moyens pour informer, dépister et traiter les effets indésirables résultant des traitements du cancer du sein.

Partie 1 : Généralités

I. Anatomie du sein

Le sein¹ est un organe présent chez l'homme et chez la femme. Pour la femme, il est développé et devient un caractère sexuel secondaire contrairement à l'homme. Sa fonction biologique est de permettre l'allaitement en produisant le lait nécessaire au nouveau-né. Chez l'humain, il présente aussi une fonction sexuelle que l'on ne retrouve pas chez les animaux. Dans la société européenne, il participe à la représentation de la féminité.

Ils sont situés dans la partie haute du thorax, en avant des muscles pectoraux et encadrent le sternum. Ils sont composés chacun d'un tissu de soutien, d'un tissu adipeux et d'une glande mammaire. L'extérieur est recouvert d'un revêtement cutané et comprend une plaque aréolo-mamelonnaire en regard de la 9^{ème} vertèbre dorsale.

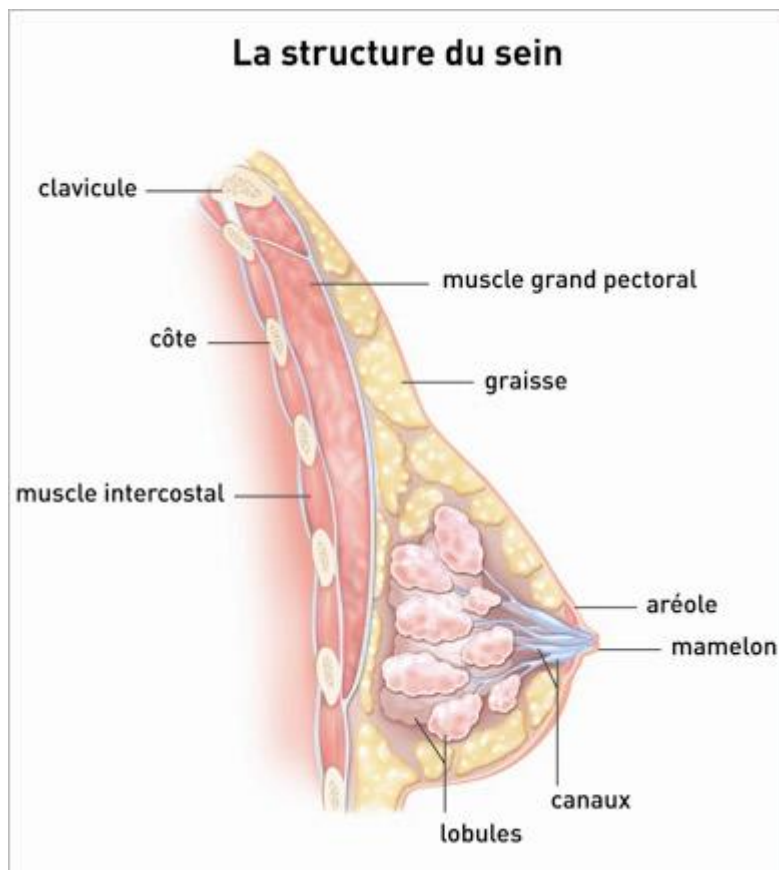


Figure 1 : La structure du sein (e-cancer.fr)

1. Le revêtement cutané et la plaque aréolo-mamelonnaire

La peau est de plus en plus fine de la périphérie du sein au voisinage immédiat de l'aréole. Elle est fixée à la glande mammaire par des ligaments appelés ligaments de Cooper. Elle ne bouge pas car elle est dépourvue de tissus adipeux sous-jacents. Le tissu sous-jacent qui la

sépare de la glande mammaire est le muscle mamillaire. La contraction de ce muscle sous diverses actions telles que le froid, la succion ou les stimulations sexuelles s'appelle le **thélotisme** et projette le mamelon en réduisant la surface aréolaire.

L'aréole est un cercle cutané de quinze à trente millimètres de diamètre plus ou moins coloré. Elle présente une surface irrégulière : ce sont les tubercules de **Morgagni** qui augmentent en volume et en nombre lors de la grossesse et deviennent les **tubercules de Montgomery**. Ces tubercules sont des glandes sébacées : ils sécrètent une solution huileuse pour lubrifier et protéger contre le dessèchement, les crevasses et les infections lors de l'allaitement.

Le mamelon est cylindrique et pigmenté. Sur sa surface, il y a les pores des canaux galactophores qui permettent l'excrétion du lait pour nourrir le nouveau-né. Les orifices sont disposés de façon circonférentielle sur la surface du mamelon. Leurs pourtours est entouré d'un épithélium kératinisant qui est comblé de kératine hors grossesse ou allaitement. Les mamelons varient de part :

- Leurs formes (plat, court, invaginé mais érectile si contraction du muscle aréolaire ou ombiliqué non érectile)
- Leurs largeurs
- Leurs volumes.

Le mamelon et l'aréole forment la **plaque aréolo-mammellaire**.

2. La glande mammaire

2.1 Anatomie

C'est une masse de densité variable², de contour irrégulier, discoïde et aplatie d'avant en arrière. Elle est formée d'une vingtaine de lobes. Ses lobes sont constitués de 20 à 40 lobules et chaque lobule se compose de 10 à 100 alvéoles.

L'alvéole constitue la partie sécrétrice de la glande et est également appelé **acinus**. Cet acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire dit canal de troisième ordre.

Les acini et les canaux intralobulaires forment un **lobule** qui se draine par un canal interlobulaire dit canal de deuxième ordre.

Les lobules se réunissent pour former une unité : le **lobe glandulaire** qui se draine par un canal galactophore dit canal de premier ordre.

Les canaux galactophores convergent vers le mamelon en s'élargissant pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et finissent au niveau des pores du mamelon.

Pendant l'allaitement, les différentes parties de la glande permettent de :

- Produire le lait par les alvéoles

- Transporter celui-ci par les canaux galactophores.

2.2 Influence des hormones

La glande mammaire fonctionne grâce à deux hormones principales : les œstrogènes et la progestérone. Le premier cycle menstruel dans la vie d'une femme influe directement sur les seins :

- Les **œstrogènes** : contribuent au développement des seins et sont produites en début de cycle
- La **progestérone** : complète l'action des œstrogènes car elle joue un rôle dans la différenciation des cellules du sein.

3. Evolution au cours de la vie

Au cours de la puberté¹ : les seins augmentent de volume sous l'influence des œstrogènes.

Au cours de la grossesse : la glande mammaire se développe et augmente sa capacité de production du lait, sous l'influence des œstrogènes qui stimulent le développement des canaux galactophores, et sous l'influence de la progestérone qui stimule la croissance des alvéoles et des lobules.

Au cours de l'allaitement : on observe une hypertrophie de la glande mammaire liée à la synthèse du lait maternel sous l'influence des hormones secrétées par l'hypophyse. La prolactine stimule la production du lait alors que l'ocytocine stimulent son éjection.

La ménopause : les seins deviennent moins fermes à cause de l'affaissement des ligaments de Cooper qui maintenaient l'adhérence de la glande mammaire à la peau.

4. Les tissus

Tissu adipeux :

- Lié au tissu glandulaire car il englobe la glande mammaire et relie les espaces interlobulaires
- Responsable quasiment entièrement du volume des seins
- Aucun effet sur la production et la qualité du lait
- Deux couches graisseuses

Le **tissu conjonctif** en plus de contenir les vaisseaux sanguins et les nerfs, sert de soutien et sépare les deux couches de tissu adipeux sous la forme des ligaments de Cooper.

5. La vascularisation

L'artère axillaire irrigue la glande mammaire du côté axillaire sans sa partie inférieure : c'est le réseau **latéral**.

L'artère intercostale irrigue la glande du côté postérieur : c'est le réseau **profond**.

Les artères thoraciques, interne et latérale, irrigue la moitié supérieure de la glande : c'est le réseau **médial**.

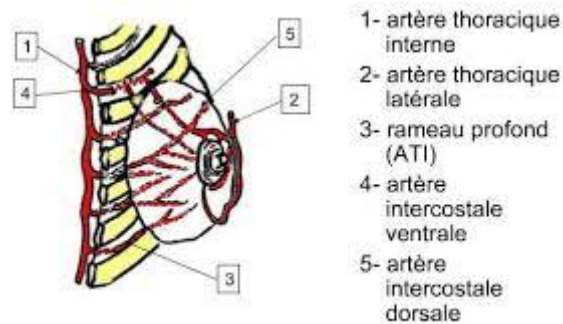


Figure 2 : réseau artériel du sein (campus.cerimes.fr)

Le réseau latéral est drainé vers la veine axillaire.

Le réseau médian est drainé vers la veine thoracique interne.

Le réseau profond est drainé vers les veines intercostales.

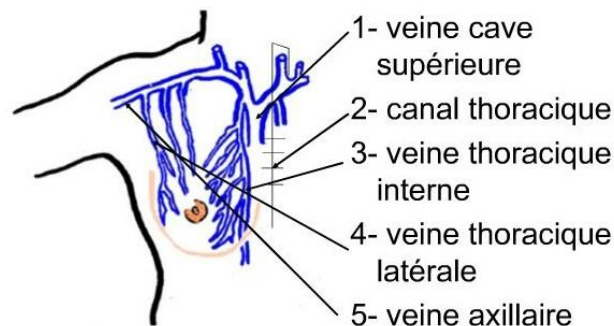


Figure 3 : réseau veineux du sein (campus.cerimes.fr)

6. Le réseau lymphatique et ganglions associés

Il existe un double réseau lymphatique composé de deux plexus :

- Le superficiel ou dermique
- Le profond ou sous dermique.

Ils sont drainés par :

- Des collecteurs principaux se dirigeant vers les ganglions axillaires
- Des collecteurs accessoires se dirigeant vers les voies sus claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

Il existe cinq groupes de ganglions : inférieur, mammaire externe, scapulaire, central, sous claviculaire.

Il y a une chaîne de 10 à 40 ganglions qui forment une masse continue.

7. L'innervation

L'innervation est assurée par deux groupes de nerfs :

- Les nerfs superficiels
- Les nerfs profonds

Ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles, dont l'excitation permet la contraction des canaux galactophores et l'érection du mamelon.

II. Généralité sur le cancer

1. Cancérogénèse

1.1 Processus

Le corps humain est constitué de plusieurs milliards de cellules dont le cycle de vie normal est de se diviser, se différencier puis mourir par apoptose³. Un mécanisme de régulation permettant de contrôler la prolifération cellulaire au sein de l'organisme régule ce cycle cellulaire. En effet, des erreurs au niveau du génome aboutissent à des cellules avec un ADN endommagé. L'organisme réagit à ces perturbations en réparant les lésions et si celles-ci sont irréparables, en stoppant la division cellulaire et en programmant la mort des cellules lésées. Si une ou plusieurs cellules échappent à ce mécanisme de régulation, elles commencent à se diviser de manière incontrôlée et incontrôlable. Les altérations répétées au niveau de l'ADN sont induites par différents facteurs comme des **agents mutagènes** ou par des erreurs de réplifications. Ces agents peuvent être chimique⁴, physique⁵ ou viraux⁶.

Les cellules nouvellement cancéreuses ont des propriétés anormales :

- La **résistance** à l'apoptose
- **L'insensibilité et l'indépendance** vis à vis des signaux prolifératifs : prolifération anarchique et illimité
- **L'angiogenèse** : création de nouveaux vaisseaux pour alimenter ses cellules
- La capacité à créer des **métastases** en contaminant des tissus plus ou moins éloignés.

La cancérogenèse se déroule en 3 étapes :

- **Initiation** : une cellule initiée est une cellule saine qui subit un dommage au niveau de son ADN sous l'influence d'agents mutagènes ou d'une mutation ponctuelle. L'initiation est un phénomène irréversible. A ce stade, la cellule initiée n'est pas encore cancéreuse.
- **Promotion** : sous l'influence des agents promoteurs (facteurs de croissance, cytokines, hormones), les lésions cellulaires sont entretenues et stabilisées. Les cellules initiées prolifèrent de manière anarchique et donnent des cellules filles qui sont sélectionnées pour former une lésion précancéreuse. La tumeur est encore bénigne.
- **Progression** : la tumeur acquiert d'une part une capacité d'angiogenèse lui permettant de créer un réseau vasculaire nécessaire à sa croissance, et d'autre part, un pouvoir invasif permettant de migrer dans les tissus avoisinants et former des métastases. A ce stade, c'est un cancer **métastatique**. La tumeur devient maligne.
 - o **Angiogenèse** : la tumeur a besoin de nutriments et d'oxygène pour se développer. Elle fait son propre réseau vasculaire en détournant des vaisseaux des tissus avoisinants. Ce mécanisme d'angiogenèse est sous le contrôle des facteurs de croissance angiogéniques sécrétés par la tumeur : **VEGF** (Vascular endothelial growth factor), **PDGF** (Platelet derived Growth Factor), **EGF** (Epidermal growth Factor) et **FGF** (Fibroblast Growth Factor)
 - o **Processus métastatique** : les cellules cancéreuses se détachent du tissu primitif, vont dans la circulation et atteignent un nouveau tissu dans lequel elles continuent à proliférer en créant un site secondaire. Cette nouvelle propriété envahissante permet de créer une multitude de ces sites secondaires. Dans le cas de celles rencontrées dans le cancer du sein, les cellules détachées empruntent généralement le réseau lymphatique, envahissent les ganglions axillaires puis rejoignent la circulation sanguine et colonisent d'autres organes dans lesquels elles forment à terme une nouvelle tumeur. Les organes préférentiels de ces métastases sont les **poumons**, le **foie** et les **os**.

1.2 Gènes favorisant et gènes défavorisant le cancer

Les oncogènes¹ sont des gènes contenus dans la cellule saine sous forme de proto-oncogènes et dont la surexpression augmente les risques de développer un cancer. Une mutation de ces gènes entraîne une modification de la morphologie et des fonctions de la cellule. Il s'agit d'une mutation **gain de fonction**. On retrouve comme proto-oncogènes identifiés et impliqués dans le cancer du sein, le gène C-erb2 codant pour la protéine HER2 (Human Epidermique Growth Factor Receptor 2).

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes dont l'expression endigue le développement d'un cancer. On distingue 2 catégories :

- Les gènes **caretakers** codent pour des protéines qui réparent les altérations génétiques en remplaçant l'ADN endommagé ou en corrigeant les erreurs de réplication. Parmi les gènes impliqués dans le cancer du sein, on retrouve le gène BRCA1, BRCA2 situé au niveau du chromosome 13.
- Les gènes **gatekeepers** codent pour des protéines qui contrôlent la prolifération cellulaire et arrêtent le cycle cellulaire en programmant l'apoptose si besoin. Parmi les gènes impliqués dans le cancer du sein, deux ont été clairement identifiés : le gène p53 et le gène prb. Il s'agit d'une mutation **perte de fonction**.

2. Les marqueurs tumoraux

C'est une substance⁷ produite par le tissu tumoral dont la présence ou la concentration a une utilité dans le **dépistage**, le **diagnostic** ou le **suivi de la maladie**. Il peut s'agir d'une **protéine soluble ou tissulaire**, d'un **gène** ou d'un **ARNm**. Ces marqueurs doivent être facilement quantifiable donc on les retrouve dans des tissus accessibles comme le sang ou la tumeur elle-même.

2.1 Récepteurs Hormonaux : RH

On retrouve principalement les récepteurs aux œstrogènes (RO) et les récepteurs à la progestérone (RP). Ceux-ci se lient à l'hormone correspondante à la surface de la cellule. Une fois cette liaison faite, le complexe hormone-récepteur résultant sont capable d'activer la promotion de plusieurs gènes qui permettent à la cellule de proliférer et d'entraîner une résistance à l'apoptose. Beaucoup de cancer du sein sont hormono-dépendants : ce sont des cancers dont le développement dépend surtout de l'action proliférative des hormones (œstrogènes, progestérone).

Des techniques immunohistochimiques sont réalisées sur des prélèvements cytologiques et détectent la présence de ces récepteurs à la surface des cellules tumorales et donc permettent de confirmer le type de cancer. Pour se faire, on utilise un colorant qui se fixe sélectivement sur les récepteurs hormonaux permettant ainsi de compter au microscope les cellules cancéreuses marquées. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules marquées. Nous parlons du statut **RH positif** lorsqu'au moins 10 % des cellules sont marquées : la tumeur est donc **hormonosensible** et un traitement par **hormonothérapie** peut être proposé. La recherche de ce statut pour le cancer du sein représente un facteur pronostique et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie.

2.2 Récepteurs au facteur de croissance : HER2

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

Sous l'effet d'une mutation, le gène **ErB2** codant pour la protéine HER2 est amplifiée, ce qui entraîne certains types de cancer du sein. La conséquence de cette amplification est une surexpression de la protéine HER2 et donc une prolifération cellulaire augmentée. Cela constitue donc un début de tumeur pouvant proliférer indépendamment des signaux et de façon anarchique.

Des techniques d'immunohistochimie permettent de détecter et de quantifier la surexpression de la protéine HER2. En cas de résultats douteux, une technique FISH (hybridation in situ en fluorescence) doit être réalisée pour détecter ou non l'amplification du gène *erb2* situé sur le chromosome 17. Cette technique consiste⁸ à détecter une séquence particulière de l'ADN grâce à une sonde couplée à une molécule fluorescente. La recherche de ce statut pour le cancer du sein représente un facteur pronostique et un facteur prédictif de réponse au traitement.

2.3 Index de prolifération : Ki67

Ki67 est une protéine présente au sein du noyau des cellules en division. Sa détection par immunohistochimie dans les cellules cancéreuses permet d'évaluer le niveau de prolifération de la tumeur. Une tumeur dite **proliférante** est de mauvais pronostic si plus de 20 % des cellules cancéreuses expriment Ki67. La recherche de ce statut pour le cancer du sein représente un facteur prédictif de réponse au traitement.

2.4 Ca 15.3

Le marqueur tumoral **Ca 15.3** est une protéine circulante fabriquée par des cellules et surtout par les cellules cancéreuses. Il est faiblement présent dans les cancers du sein au stade initial et sa présence augmente dans les stades avancés du cancer du sein ainsi que dans certains cancers digestifs et affections hépatiques. C'est un marqueur peu spécifique dont on ne se sert pas pour le diagnostic ou le dépistage d'une tumeur primitive. Cependant, le dosage de ce marqueur dans la circulation sanguine permet de suivre les métastases osseuses et hépatiques du cancer du sein.

3. Classification du cancer du sein

3.1 Classification histologique

C'est une classification⁹ se faisant en fonction des cellules à partir desquelles le cancer se développent. Les plus fréquents sont des **adénocarcinomes** (95%) : ils se propagent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire.

3.1.1 Adénocarcinome in situ

Dans ce type de cancer, les cellules cancéreuses restent confinées à l'intérieur des structures du sein (canaux galactophores ou lobules), elles n'ont pas traversé la membrane basale qui les entoure et donc ne colonise pas les tissus adjacents. Le cancer du sein in situ n'entraîne pas de symptômes cliniques significatifs tel que douleur ou tout autre anomalie au niveau des seins.

Il est souvent diagnostiqué par la mammographie de dépistage sur laquelle on observe par exemple des microcalcifications.

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

Adénocarcinome canalaire in situ (CCIS)

Il s'agit du carcinome in situ le plus fréquent, en effet 8 à 9 cas sur 10 sont des CCI. Il est situé au niveau des canaux galactophores. Si les cellules cancéreuses atteignent la plaque aérolo-mamelonnaire il s'agit alors de la **maladie de Paget** qui entraîne l'apparition d'une croûte et d'un eczéma. Il peut y avoir l'apparition d'une lésion cutanée. Elle est traitée par chirurgie.

Adénocarcinome lobulaire in situ (CLIS)

Il s'agit du carcinome in situ le moins fréquent. Il est situé au niveau des lobules de la glande mammaire. De nos jours, les carcinomes lobulaires in situ ne sont plus considérées comme des lésions malignes mais plutôt comme un facteur de risque de survenue d'un cancer.

3.1.2 Adénocarcinome infiltrant

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

Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Ce type de carcinome est le plus fréquent des cancers du sein (80 %) et la forme la plus fréquente des carcinomes infiltrants. Histologiquement parlant, le cancer est caractérisé par de grandes cellules, irrégulières, regroupées et cohésives. L'aspect infiltrant de la tumeur est représenté par un envahissement des tissus conjonctif et adipeux.

Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Ce type de carcinome est le moins fréquent des cancers infiltrants (10%). Histologiquement parlant, le cancer est caractérisé par l'absence d'architecture glandulaire et par des cellules arrondies, non cohésives et irrégulières.

3.1.3 Les formes rares d'adénocarcinomes

Le carcinome médullaire

Il représente 1% des cancers infiltrants et touche surtout la femme de moins de 50 ans. Ce carcinome a un meilleur pronostic que le carcinome canalaire infiltrant. C'est un cancer transmis génétiquement.

Le carcinome mucineux

Il représente 2% des cancers infiltrants et touche surtout la femme de 60 à 70 ans. Il est formé de cellules cancéreuses sécrétant du mucus d'où l'appellation **mucineux**. Ce type de cancer a généralement un pronostic favorable.

Le carcinome tubuleux

Il représente 2 % des cancers infiltrants et touche surtout les femmes de plus de 55 ans. Il tire son nom de l'aspect tubuleux des cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses sont généralement petites et se propagent rarement aux ganglions lymphatiques de l'aisselle.

Le carcinome papillaire

Il représente 1 à 2 % des cancers infiltrants et touche surtout les femmes âgées. Il tire son nom de son architecture papillaire. Ce type de cancer a généralement un pronostic favorable.

Le cancer inflammatoire

Il représente 1 à 4 % de tous les cas de cancer du sein. Les cellules cancéreuses se déplacent dans les vaisseaux lymphatiques de la peau du sein et finissent par les bloquer : cela provoque l'inflammation locale du sein.

4. Grade

Les différentes formes de cancer du sein n'ont pas la même **agressivité**. Cette agressivité est évaluée par l'examen **anatomopathologique** d'un échantillon de tumeur.

Ce grade est défini en fonction¹⁰ :

- Du nombre de cellules en division : plus une cellule se divise vite plus le risque de propagation augmente
- De la forme du noyau
- De l'architecture cellulaire : plus une cellule ressemble à la cellule d'origine moins elle est agressive, a contrario, plus elle est modifiée plus elle est agressive

Les critères sont notés de 1 à 3 en fonction de :

Critère	Note 1	Note 3
Architecture	La tumeur contient beaucoup de structure bien formée	La tumeur contient peu ou pas du tout de structures bien formées
Noyau	Les noyaux de la tumeur sont petits et uniformes	Les noyaux de la tumeur sont gros avec tailles et formes variantes
Activité mitotique	Division lente	Division rapide

Tableau 1 : Critères définition grade

On additionne les scores obtenus et en utilisant le système de Nottingham de **Bloom-Richardson**, on obtient le grade du cancer du sein. On peut récapituler les grades :

Grade	Score total	Description
I (bas)	3 à 5	Ne se développe pas rapidement, peu susceptible de se propager
II (intermédiaire)	6 ou 7	Caractéristiques variantes entre le stade I et III
III (haut)	8 ou 9	Se développe rapidement et risque de se propager

Tableau 2 : Description des grades du cancer

5. Classification TNM

Cette classification définit le stade du cancer¹¹. Ce stade est déterminé lors du diagnostic après la compilation des résultats. C'est une classification clinique validée par l'union internationale contre le cancer. On ne peut l'appliquer qu'aux carcinomes.

Le stade est défini par trois critères : **la taille et l'infiltration de la tumeur (T), l'envahissement des ganglions lymphatiques (N) et la présence ou non de métastases (M).**

Lettre	Description	Notation
T	Taille de la primo-tumeur	0 à 4
N	Infiltration ganglionnaire	0 à 3
M	Métastases	0 à 1

Tableau 3 : Classification TNM

Stade	Description
0	Cancer localisé, sans atteinte des ganglions, sans métastase
1	Cancer infiltrant, sans atteintes ganglions, sans métastases, tumeurs < 2cm
2	Cancer infiltrant, atteinte de 1 à 3 ganglions mais sans métastase, 2 < tumeurs < 5
3	Cancer infiltrant, sans métastases, atteinte de plus de 4 ganglions ou tumeur de plus de 5 cm
4	Cancer infiltrant et métastatique

Tableau 4 : Stade du cancer en fonction des symptômes

III. Epidémiologie des cancers du sein

1. Incidence, prévalence et mortalité du cancer du sein

Avec environ 2.1 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2018¹² dont 58 459 en France métropolitaine¹³, le cancer du sein représente **le cancer féminin le plus fréquent**.

Le cancer du sein représente la première cause de décès par cancer dans le monde chez les femmes (626 679 décès en 2018). En France, la mortalité s'élève à 12 146 décès en 2018¹⁴, c'est donc le cancer ayant le plus haut taux de mortalité chez les femmes.

2. Facteurs de risques

2.1 Âge

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge³. En effet, le risque augmente progressivement jusqu'à l'âge de la ménopause (environ 50 ans) ou il reste stable. Etant maximal à partir de cet âge, on préconise des mammographies de dépistage tous les deux ans.

2.2 Facteurs reproductifs

2.2.1 Ages des premières règles et de la ménopause

Les femmes ayant des premières règles précoces ou une ménopause tardive ont un risque augmenté de développer un cancer du sein.

Pour chaque année supplémentaire de retard de l'apparition des règles, le risque de cancer du sein diminue de 9 % avant la ménopause et de 4 % après la ménopause.

Pour chaque année supplémentaire de retard de la ménopause, le risque augmente de 3 %.

Les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans ont un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes ménopausées avant 45 ans.

2.2.2 Grossesse et allaitement

La nulliparité, ou l'absence de grossesse, augmente le risque de cancer du sein. La multiparité, ou le fait d'avoir plusieurs grossesses, a un effet protecteur contre celui-ci.

Une grossesse avant les trente ans est protectrice face au cancer alors qu'une grossesse dite tardive expose à un risque de développer plus facilement ce cancer.

L'allaitement constitue un facteur protecteur. En effet, la période d'infertilité pendant l'allaitement permet de diminuer l'action des hormones pendant cette période car les œstrogènes ont moins d'action.

2.3 Hormones exogènes

2.3.1 Contraception orale

La prise de contraceptifs oraux augmente faiblement le risque de cancer du sein durant la durée de contraception. Après l'arrêt de la contraception, le risque diminue et se confond avec celui des femmes n'ayant jamais pris ce genre de contraception au bout de 10 ans.

2.3.2 Traitements hormonaux de la ménopause

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) provoquent un risque accru de cancer du sein. Le risque est plus élevé chez les utilisatrices récentes de THM et persiste quelques années après l'arrêt du traitement et il augmente avec la durée totale d'utilisation. L'augmentation du risque de cancer du sein est avérée pour les THM combinant un œstrogène et un progestatif, qui constituent la grande majorité des THM prescrits actuellement. À l'inverse, elle est plus faible voire controversée pour les THM à base d'œstrogène seul, mais ces traitements sont rarement prescrits du fait de leur rôle dans le cancer de l'endomètre. Le risque de cancer du sein associé aux THM combinant un œstrogène et de la progestérone naturelle n'était pas augmenté dans certaines études effectuées en France où ce type de traitement est prescrit, à l'inverse des traitements utilisant des progestatifs de synthèse. En

revanche, le mode d'administration oral ou cutané ne semble pas avoir d'effets différentiels sur le risque de cancer du sein.

2.4 Degré d'activité physique

Les femmes qui pratiquent une activité physique même modérée tout au long de leur vie ont un risque de cancer du sein diminué par rapport aux femmes totalement inactives. Ce constat est valable pour tous les âges, c'est-à-dire avant ou après la ménopause.

2.5 Surpoids et obésité

En période post ménopausique, le surpoids tend à augmenter le risque de cancer du sein. Ceci est dû à l'augmentation des concentrations d'œstrogènes dans les tissus adipeux qui en sont la source principale après la ménopause.

2.6 Environnement

2.6.1 Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes est le seul facteur de risque bien établi de cancer du sein d'origine environnementale. Les femmes exposées au moment de la puberté semblent être les plus vulnérables. Les recommandations pour les femmes ayant été exposées régulièrement à cause de leurs professions sont de faire une mammographie tous les ans pour le dépistage.

2.6.2 Produits cancérigènes

Les expositions environnementales à des polluants organochlorés tels que les polychlorobiphényles, le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane ou les dioxines, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques ou au bisphénol A ont été suspectées d'entraîner un risque accru de cancer du sein. Cependant, les études sont encore floues sur ce sujet.

2.7 Tabac et alcool

Une femme fumeuse active ¹⁵ a plus de risque de développer un cancer du sein qu'une femme qui subit du tabagisme passif. De plus, une femme subissant du tabagisme passif a plus de risque de développer un cancer du sien qu'une femme pas du tout exposée au tabac.

La consommation d'alcool augmente significativement le risque de cancer du sein à partir d'un verre par jour. 17% des cancers du sein sont dû à la consommation d'alcool.

2.8 Facteurs génétiques

L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein chez la mère, la sœur ou la fille multiplie par un facteur 2 à 3 le risque de cancer du sein.

Les femmes porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2, des gènes suppresseurs de tumeur, ont un risque élevé de développer un cancer du sein. Ces mutations ne sont présentes que chez une personne sur mille environ, et ne sont retrouvées que dans 2 à 5 % de l'ensemble des cancers du sein. Parmi les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, l'existence de mutations sur ces gènes à haut risque reste également très minoritaire.

IV. Diagnostic

1. Symptômes

1.1 Masse palpable dans le sein

C'est une masse¹⁶, en général non douloureuse, et le plus souvent de consistance dure et présentant des contours irréguliers. Elle apparaît par ailleurs comme **fixée** dans le sein. Elle est palpable à travers la peau et peut être détectée par **l'auto-examen des seins**.

1.2 Ganglions durs au niveau de l'aisselle

Une ou plusieurs masse(s) dures à l'aisselle signifient parfois qu'un cancer du sein s'est propagé aux ganglions axillaires. Les ganglions restent toutefois indolores.

1.3 Modifications de la peau du sein et du mamelon

On peut observer une modification de la peau autour du sein : rétraction, rougeur, œdème ou aspect de peau d'orange.

Une modification du mamelon ou de l'aréole (zone qui entoure le mamelon) peut-être un symptôme : rétraction, changement de coloration, suintement ou écoulement.

1.4 Changement de la taille ou de la forme du sein

Une rougeur, un œdème et une chaleur importante au niveau du sein peuvent être le signe d'un cancer du sein inflammatoire.

De plus, un changement de forme du sein peut-être un symptôme évocateur du cancer.

1.5 Les autres symptômes

Si le cancer n'est pas diagnostiqué dès l'apparition des premiers symptômes, la tumeur peut grossir et se propager vers d'autres parties du corps, entraînant ainsi d'autres symptômes dits tardifs, tels que :

- Des douleurs osseuses
- Des nausées, une perte d'appétit, une perte de poids et une jaunisse
- Un essoufflement, une toux et un épanchement pleural
- Des maux de tête, une vision double et une faiblesse musculaire

2. Consultation avec l'oncologue

2.1 Entretien

Le cancérologue pose des questions à propos des symptômes actuels, des facteurs de risque (tabac, alcool, contraception, ménopause...) et les événements ou troubles médicaux que la patiente a pu éprouver dans le passé.

Les antécédents médicaux de la famille proche (grands-parents, parents, frères et sœurs) sont utilisés pour établir un diagnostic et pointer un éventuel terrain particulier de susceptibilité au cancer.

L'entretien permet également d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur car on détermine le temps qui s'est écoulé entre l'apparition des symptômes et la présence de signes inflammatoires locaux (rougeur, chaleur).

La présence d'un ou de plusieurs troubles ou pathologies existants par ailleurs ainsi que les traitements en cours doivent être également signalés.

Si une forme familiale est suspectée, on peut orienter la patiente vers une **consultation d'oncogénétique**.

2.2 L'examen clinique

Après avoir recueilli ces informations, l'oncologue exécute un examen clinique. Celui-ci permet de réaliser une étude de la tumeur grâce à un examen détaillé des seins qui prend en compte les éléments suivants :

- La taille de la tumeur
- La mobilité de la tumeur
- La localisation précise de la tumeur
- L'aspect de la peau
- La forme du mamelon et de l'aréole
- La palpation des ganglions
- La recherche des signes d'extension de la maladie distance du sein malade (douleurs osseuses par exemple)

Ces informations permettent de classer la tumeur en fonction du classement TNM. L'oncologue prescrit un bilan complet pour confirmer ou non le diagnostic du cancer du sein ainsi que pour préciser ces caractéristiques.

3. La mammographie

C'est l'examen de référence pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein¹⁷.

Une mammographie est une radiographie des seins, c'est donc un examen pratiqué par un radiologue. A l'aide de rayon X, on obtient des images de l'intérieur du sein, et donc cela permet de repérer des possibles anomalies. Une mammographie peut être réalisée soit dans le cadre d'un dépistage du cancer du sein (mammographie de **dépistage**) soit en présence de symptômes (mammographie de **diagnostic**).

La mammographie est programmée pendant la première partie du cycle menstruel (idéalement entre le 8^{ème} et le 12^{ème} jour après le début des règles). Les seins sont à ce moment-là plus faciles à examiner et moins douloureux. Il n'y a pas de préparation préalable à cet examen, de même il n'est pas obligé d'être à jeun. Afin d'obtenir des images de bonnes qualités, il est recommandé de ne pas utiliser de produits cosmétiques, de parfum et de ne pas mettre de bijoux. Si une mammographie a déjà été faite, il est nécessaire de présenter les anciens clichés afin de faire une comparaison.

La mammographie se fait position debout, torse nu. Chaque sein est successivement comprimé entre deux plaques pour bien étaler le sein afin d'obtenir des images de bonne qualité. La sensation de compression du sein est désagréable pour certaines femmes, mais

cela ne dure que quelques secondes. On réalise conventionnellement deux clichés par sein avec un angle différent. La mammographie peut durer de 10 à 15 min.

Mammographie

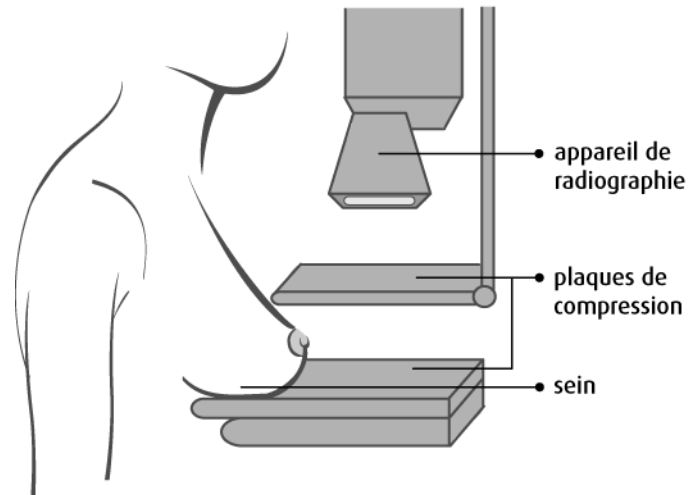


Figure 4 : Schéma mammographie (cancer.ca)

On utilise le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) pour classer les images mammographiques en 6 catégories :

- ACR 0 : classification en attente
- ACR 1 : mammographie normale
- ACR 2 : anomalies bénignes (kyste...) qui ne nécessitent ni surveillance ni examen complémentaire
- ACR 3 : anomalie probablement bénigne contrôlée dans les 3 à 6 mois
- ACR 4 : anomalie indéterminée ou suspecte
- ACR 5 : anomalie évocatrice d'un cancer

Si la mammographie est classée ACR 4 ou 5, des examens approfondis seront pratiqués pour vérifier l'origine cancéreuse ou non.

4. L'échographie mammaire

L'échographie mammaire utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein¹⁸.

Elle est indolore. Une échographie mammaire est souvent réalisée en complément d'une mammographie car elle permet de définir la nature liquide ou solide des nodules palpés ou découverts sur la mammographie.

Une échographie mammaire peut être effectuée :

- A la suite d'une mammographie lorsque celle-ci a mis en évidence une anomalie : permet d'analyser cette anomalie
- Lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une mammographie de qualité : chez la femme jeune ou la femme allaitante
- Chez les femmes enceintes car les rayons X utilisés pour la mammographie sont contre indiqués
- Pour guider le radiologue lorsqu'il réalise un prélèvement (à l'aide d'une aiguille) de l'anomalie. Pour s'assurer qu'il prélève au bon endroit, il s'aide le plus souvent de l'échographie qui le guide en temps réel.

Cet examen est réalisable à n'importe quel stade du cycle menstruel et ne nécessite ni d'être à jeun ni d'arrêter les médicaments. Il est recommandé d'avoir la peau propre.

Le radiologue applique un gel hypoallergénique afin de favoriser le contact entre la sonde et la peau. Il examine systématiquement tous les secteurs du ou des seins tout en prenant des photographies des anomalies ou des zones intéressantes pour faire un compte rendu. Dans certains cas l'échographie dure de 5 à 10 minutes. Selon l'anomalie détectée et son apparence suspecte, le médecin décide de réaliser d'autres examens comme une biopsie qui lui permettront de confirmer ou non le diagnostic de cancer.

5. IRM

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est un examen réalisé grâce à un appareil produisant des ondes électromagnétiques qui sont projetées sur la zone du corps que l'on veut observer¹⁹.

L'IRM du sein ne fait pas parti des examens préconisés pour dépister le cancer du sein. Il est utile :

- Pour différencier une anomalie bénigne d'une anomalie cancéreuse ou confirmer une anomalie cancéreuse
- Pour guider un prélèvement par biopsie
- Pour évaluer la réponse aux thérapeutiques néoadjuvantes
- Pour la recherche de récurrence locale après la chirurgie conservatrice
- Pour vérifier l'état d'implants mammaires
- Pour le bilan d'extension afin de mettre en évidence des métastases

L'appareil à IRM effectuant le dépistage du cancer du sein est aménagé de sorte que l'examen soit facilité. En effet, dans la table où la patiente s'allonge sur le ventre se trouve deux trous permettant de mettre les seins à l'intérieur. Des bobines encadrent les seins de la patiente. Les bobines émettent et reçoivent des ondes radioélectriques ce qui permet à l'ordinateur de former des images nettes de l'intérieur des seins.

L'IRM est une forme de dépistage sensible ce qui implique une détection de toutes lésions ou anomalies présentes dans le sein. Pour confirmer le caractère cancéreux ou non de ses anomalies, on pratique la biopsie.

6. Biopsie

6.1 Percutanée

Une biopsie percutanée consiste à prélever des fragments de tissus au niveau d'une anomalie du sein²⁰. Elle est réalisée par un radiologue qui prélève à l'aide d'une aiguille des échantillons. Les tissus prélevés sont ensuite analysés au microscope afin de faire un bilan anatomopathologique. Selon le diamètre de l'aiguille utilisée, on parle de microbiopsie (3 à 5 millimètres, durée 20 minutes) ou de macrobiopsie (5 à 10 millimètres, durée 30 minutes).

Caractéristiques :

- La biopsie percutanée est plus rapide, moins invasive et moins coûteuse qu'une biopsie chirurgicale
- Elle est aussi efficace qu'une biopsie chirurgicale pour établir un diagnostic
- Elle ne provoque pas de cicatrice visible sur la peau et n'entraîne pas de modification de l'aspect du sein lors des mammographies suivantes
- Elle évite une intervention chirurgicale lorsque l'analyse montre que l'anomalie est bénigne
- Si la lésion est cancéreuse, l'analyse permet de déterminer le meilleur traitement

La patiente doit signaler ses traitements et ses allergies, notamment médicamenteuses ou au sparadrap et venir avec une peau propre et sans produit cosmétique, ainsi que sans bijou.

Le radiologue réalise une petite incision au niveau du sein afin de faire pénétrer l'aiguille, l'action nécessite donc une anesthésie locale. Les aiguilles sont actionnées par un appareillage automatique (un pistolet) sous le contrôle de radiographies afin de s'assurer du positionnement de l'aiguille par rapport à la lésion. On prélève entre 10 à 20 échantillons à travers la même aiguille.

Lors d'une macrobiopsie, on peut prélever l'ensemble de la tumeur et donc la rendre indétectable sur radiographie. Le médecin profite donc de l'installation pour poser un marqueur

métallique appelé **clip** afin de pouvoir retrouver l'emplacement de la tumeur si une chirurgie est programmée.

6.2 Biopsie stéréotaxique

Une biopsie stéréotaxique du sein est une biopsie effectuée sous mammographie afin de guider avec précision l'aiguille jusqu'à la lésion pendant le prélèvement à travers la peau²¹. Cette technique est employée lorsque la **lésion est très petite et non palpable** ou non visible sous échographie. Le déroulement de la biopsie est d'une heure environ mais nécessite pour la patiente de rester longtemps à l'hôpital. On recommande un accompagnant pour effectuer le trajet en voiture.

La patiente est allongée sur le ventre, torse nu sur une table d'examen comportant une ouverture permettant le passage du sein. Le sein est maintenu comprimé entre deux plaques comme lors d'une mammographie. Le sein est désinfecté et la procédure est la même que pour la biopsie percutanée classique. Si l'anomalie est constituée de microcalcifications, les prélèvements sont radiographiés pour vérifier la présence de celles-ci. On peut poser un **clip** lors de cette procédure.

6.3 Biopsie chirurgicale

Une biopsie chirurgicale permet de retirer une partie ou l'entièreté de l'anomalie préalablement repérer par échographie ou mammographie²². C'est un acte rare, il est pratiqué seulement si la biopsie percutanée n'a pas permis de poser un diagnostic. Il est réalisé par un chirurgien et la patiente doit être sous anesthésie générale. La biopsie chirurgicale nécessite habituellement une hospitalisation de 3 ou 4 jours.

Si l'anomalie n'est pas palpable, on pratique un repérage mammaire qui consiste à marquer l'anomalie par un fil métallique posé à l'aide d'une aiguille (clip).

6.4 Biopsie échoguidée

Une biopsie échoguidée du sein est une biopsie réalisée sous échographie par un radiologue²³. Cette technique est utilisée lorsque la lésion est **très petite et non palpable** ou **qu'elle n'est pas bien visible à l'échographie**. L'examen dure 20 à 30 minutes. Il suit le même protocole que la biopsie percutanée.

On peut poser un clip lors de cette intervention.

7. Ponction cytologique

Une ponction cytologique consiste à prélever des cellules au niveau d'une lésion du sein²⁴. Les cellules sont ponctionnées par prélèvement percutané à l'aide d'une seringue et d'une aiguille fine. La ponction peut aussi être effectuée directement dans les ganglions axillaires. Cependant, cette technique est de plus en plus abandonnée au profit de la biopsie car elle n'est pas suffisante pour déterminer le statut cancéreux d'une lésion.

Partie 2 : Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

I. Traitement chirurgical

1. Chirurgie conservatrice

Cette chirurgie permet de retirer toute la tumeur tout en conservant le maximum de tissus sain autour²⁵.

La chirurgie peut être :

- **Tumorectomie** : extraction d'une petite lésion palpable
- **Zonectomie** : retrait d'une zone autour d'une anomalie découverte par radio
- **Quadractomie** : extraction d'une zone plus grande du sein autour de la lésion

Cette intervention est envisagée si la tumeur est relativement petite et que la marge de tissus sain restante est suffisante. De plus, l'aspect esthétique est pris en compte avec la patiente afin d'obtenir un résultat satisfaisant.

En fonction du volume de la tumeur, l'oncologue peut prescrire une **chimiothérapie néoadjuvante** à base de **chimiothérapie** ou d'**hormonothérapie** afin d'en réduire suffisamment la taille pour réaliser une chirurgie conservatrice plutôt qu'une chirurgie non conservatrice.

Au préalable, souvent lors de la biopsie, un marquage sous forme de clip métallique ressortant du sein est mis en place afin de repérer facilement l'anomalie et donc permettre au chirurgien de laisser suffisamment de tissus sains. Dans une moindre mesure, ce marquage peut prendre la forme d'un simple marquage à l'encre.

Le chirurgien enlève donc la tumeur ainsi qu'une portion de tissus sains autour de la tumeur : **la marge de sécurité**. Le mamelon et l'aréole sont conservés, sauf si ceux-ci sont directement touchés par la tumeur.

Durant l'intervention, le chirurgien peut implanter des agrafes radio-opaques afin de repérer facilement le lieu de la lésion pour administrer la radiothérapie. De plus, l'opération permet l'exérèse des ganglions sentinelles. Ceux-ci seront analysés pour déterminer le caractère infiltrant ou non du cancer.

L'aspect du sein après intervention dépend de la quantité de tissus enlevé mais il reprend sa forme et sa texture d'origine après quelques jours.

La chirurgie conservatrice s'accompagne toujours d'une radiothérapie.

2. Mastectomie

Cette intervention consiste à retirer le sein dans son entièreté. Il existe de type de mastectomie : la **mastectomie totale** et la **mastectomie radicale modifiée**²⁶.

On préconise la mastectomie dans les cas suivant :

- La tumeur est trop grosse par rapport à la taille du sein pour réaliser une chirurgie conservatrice et un traitement néoadjuvant qui pourrait en diminuer le volume n'est pas envisageable
- La forme de la tumeur ou l'endroit où elle se trouve rend impossible une chirurgie conservatrice : il resterait peu de tissu mammaire ou le sein serait déformé
- Plusieurs tumeurs dans le même sein.

Après l'intervention, on propose aux femmes ayant subi celle-ci des solutions telles que la reconstitution ou le port de prothèse externe.

Si la reconstruction mammaire est choisie, elle peut être réalisée au cours de la même intervention ou être différée. Bien entendu, si une radiothérapie est programmée, la reconstitution sera différée. Il n'y a aucune obligation de reconstitution, le choix final revient à la patiente.

Mastectomie totale :

- On retire : le sein, le mamelon ainsi que le fascia du muscle pectoral
- On laisse les ganglions lymphatiques, les nerfs et les muscles du thorax.

Indication : cancer découvert à un stade très précoce, cancer in situ sans ganglions atteints.

Mastectomie radicale modifiée :

- On retire : le sein, le mamelon ainsi que le fascia du muscle pectoral, les ganglions sentinelles afin de les analyser pour déterminer le degré d'extension.
- On laisse les ganglions lymphatiques, les nerfs et les muscles du thorax.

3. Exérèse ganglion sentinelle

C'est une intervention durant laquelle le premier ganglion de la chaîne de ganglion axillaire est retiré afin d'être analysé par le laboratoire d'anatomopathologie pour déterminer s'il est atteint et donc déterminer le degré d'envahissement ganglionnaire²⁷. En effet, si le premier est sain, les autres le seront. En revanche s'il est atteint, il sera nécessaire de pousser l'investigation. L'analyse permet donc de préciser le ou les traitements à poursuivre. Elle permet d'éviter le curage axillaire et de réserver cette intervention aux tumeurs la nécessitant.

Indication : petite tumeur infiltrante sans adénopathie maligne, cancer canalaire in situ étendu ou palpable après mastectomie.

Pour localiser la chaîne ganglionnaire, un colorant appelé bleu patenté ou un produit radioactif : le Technétium 99m sont utilisés. Parfois, on utilise une combinaison des deux.

Le colorant ou le Technétium 99m se retrouve dans les vaisseaux lymphatiques et circule jusqu'aux ganglions sentinelles.

En fonction du choix de la substance de localisation, le chirurgien repère le ganglion à l'œil nu si c'est le colorant et grâce à une scintigraphie si c'est le produit radioactif.

Après repérage, le chirurgien retire un ou deux ganglions sentinelles. Ceux-ci sont analysés de manière extemporanée ou après l'intervention.

Si l'examen fait sur le moment est positif, le chirurgien peut pratiquer directement le curage axillaire.

Dans tous les cas un examen définitif est réalisé après l'intervention. Si celui-ci est positif le curage axillaire peut-être programmé.

Résultat après examen anatomopathologique :

- Positif : le ganglion contient des cellules cancéreuses, le curage axillaire est donc envisagé et programmé si nécessaire
- Négatif : le ganglion ne contient pas de cellule cancéreuse

4. Le curage axillaire

Le curage axillaire permet de retirer toutes les cellules cancéreuses allant atteints les ganglions lymphatiques axillaires²⁸. De ce fait, cette intervention permet de prévenir les risques de récurrences ainsi que les risques de métastases et de propagation du cancer.

Indication : cancers infiltrants avec atteinte d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles.

On retire 8 à 10 ganglions car retirer l'entièreté de la chaîne ganglionnaire entraîne un risque d'augmenter les effets secondaires tels que les œdèmes et la douleur.

Les ganglions sont examinés afin de déterminer les caractéristiques des cellules cancéreuses potentiellement présentes dedans. Ces analyses permettent de déterminer la suite du traitement à appliquer à la patiente.

II. Radiothérapie

1. Externe

C'est une technique pour traiter localement le cancer et dont le but est de détruire les cellules cancéreuses au moyen de rayons réunis en faisceau dirigé spécifiquement sur la tumeur et/ou la zone autour, traversant la peau et produits par un accélérateur de particules²⁹.

On réalise un scanner avant le traitement afin d'avoir une vue de l'ensemble de la zone à traiter. Grâce à l'image en trois dimensions obtenue, l'oncologue détermine précisément la cible ainsi que les organes alentours à protéger des rayons, en l'occurrence le cœur et les poumons. Le point à viser est marquée par un tatouage directement sur la peau afin de cibler toujours au même endroit. La patiente devra prendre exactement la même position à chacune des séances grâce à des contentions spéciales.

Après le repérage de la zone à traiter, une réunion pluridisciplinaire entre l'oncologue radiothérapeute, le physicien et le dosimétriste est organisée afin de déterminer la dimension des faisceaux, leurs orientations ainsi que la distribution de la dose de rayons sur la cible. Il s'agit de trouver l'équilibre entre le traitement et la conservation des tissus sains adjacents. Cette étape permet d'obtenir un plan de traitement détaillant la dose à administrer, les modalités ainsi que le nombre et la fréquence des séances.

Le traitement dure :

- 5 semaines s'il y a eu chirurgie conservatrice : on administre 50 Gy (Gray) en 25 fractions de 2 Gy à raison de 5 séances par semaine
- 3 semaines si on applique un schéma hypofractionné
- Si besoin d'une dose supplémentaire (en général 16 Gy), elle est administrée en 1 à 2 semaines et est appelé surimpression ou boost.

La patiente est installée dans la position déterminée pendant le marquage. Les rayons convergent spécifiquement vers la zone à traiter. Le temps pour l'opération totale est de 15 minutes mais l'irradiation elle-même dure quelques minutes seulement. L'irradiation est invisible et insensible.

Durant la première ou la deuxième séance et à chaque changement de dose, il est obligatoire de pratiquer une dosimétrie in vivo. En effet, cela permet de vérifier s'il y a une différence significative entre la dose prescrite et la dose administrée.

2. Curiethérapie

La curiethérapie est une technique qui combine la radiothérapie avec l'utilisation de radioisotope directement installé au contact de la zone à traiter³⁰.

La curiethérapie est utilisée :

- Après chirurgie conservatrice
- Pour une surimpression ou un boost
- Après radiothérapie externe de la glande mammaire

On utilise l'**iridium 192** comme radioisotope car ses rayonnements énergétiques sont faibles et donc rapidement absorbés par les tissus cibles. La perte vers les tissus adjacents est donc minime. Il est inséré dans la zone grâce à des cathéters spéciaux sous forme de billes ou de petits fils.

On pose les cathéters à l'aide de deux plaques de plastique perforées placées de chaque côté du sein. Les trous servent d'indicateur pour l'injection de l'anesthésiant et pour l'insertion des cathéters. Ceux-ci traversent le sein et ressortent par les trous de la plaque de l'autre côté. Le nombre de cathéter inséré dépend de la taille de la tumeur. Après insertion, les cathéters restent dans le sein jusqu'à la fin du traitement. Les trous sont laissés apparents d'un côté et bouché de l'autre. Grâce à un repère radio-opaque se trouvant dans les cathéters, on effectue une radiographie parfois additionnée d'un scanner pour contrôler le positionnement des cathéters.

Comme pour la radiothérapie classique, on calcule la dosimétrie afin de faire un plan de traitement comprenant les modalités et la durée du traitement par curiethérapie. Il y a trois types de curiethérapie applicable aux cancers du sein, les deux premières sont les plus utilisées.

Curiethérapie à bas débit de dose continu :

Pour cette thérapie, on insère de très fins fils d'Iridium 192 recouverts de platine dans les cathéters. Ils restent en place dans les cathéters le temps de délivrer la dose prescrite (entre deux et cinq jours). La patiente reste hospitalisée le temps du traitement dans une chambre protégée. Elle ne pourra pas sortir de la chambre et le traitement sera interrompu pendant les visites.

Curiethérapie à bas débit pulsé :

Pour ce traitement, on utilise une seule source d'Iridium 192 qui se déplace dans les cathéters en fonction d'une séquence prévue et programmée en avance. Cela équivaut à une curiethérapie à bas débit de dose continu, c'est-à-dire que la même dose est délivrée durant la même période mais différemment. Entre les périodes de traitement, la source est stockée dans un conteneur en plomb relié aux cathéters par des gaines. La patiente peut donc se déplacer et recevoir de la visite entre deux traitements.

Curiethérapie à haut débit de dose :

Ce traitement consiste à délivrer une dose ponctuelle une à deux fois par jour grâce à une source à très haut débit.

III. Chimiothérapie

1. Molécules utilisées

1.1 Anthracyclines

1.1.1 Doxorubicine/ doxorubicine liposomale (Adriblastine®, Caelyx®)

C'est un agent intercalant qui inhibe les topoisomérases et donc empêche la réplication de l'ADN et donc la croissance tumorale.

	Doxorubicine	Doxorubicine liposomale
Indications	Cancer du sein métastatique en association avec le cyclophosphamide	Cancer du sein diagnostiqué au stade métastatique
Posologie	40 à 75 mg/m ² /cycle, cycle de 1 à 3 jours toutes les 3 à 4 semaines sans dépasser 550 mg/m ²	50 mg/m ² toutes les 4 semaines
Voie d'administration	Perfusion IV ou voie veineuse centrale	Perfusion IV
Effets indésirables	Toxicité cardiaque aigue, toxicité cardiaque cumulative entre les différentes anthracyclines et dose dépendante, nausée, vomissement, alopecie, dépression médullaire, atteinte des ongles	
Contre-indications	Allergie, cardiopathies avec insuffisance cardiaque ou dysfonctionnement vasculaire gauche, déficit en G6PD, grossesse, allaitement	

Tableau 5 : Pharmacologie Anthracycline³¹

1.1.2 Epirubicine (Farmorubicine®)

C'est un agent intercalant qui inhibe les topoisomérases et donc empêche la réplication de l'ADN et donc la croissance tumorale³¹.

Indications	Cancer du sein métastatique
Posologie	40 à 100 mg/m ² /cycle
Voie d'administration	Perfusion IV lente
Effets indésirables	Toxicité cardiaque aiguë, toxicité cardiaque cumulative entre les différentes anthracyclines et dose dépendante, dépression médullaire, alopecie, nausées, vomissement
Contre-indications	Cardiopathie avec insuffisance cardiaque, grossesse et allaitement

Tableau 6 : Pharmacologie Epirubicine

1.2 Taxanes

1.2.1 Docétaxel (Taxotere®)

C'est un inhibiteur, dérivé de l'if, de la dépolymérisation de la tubuline. Cette action permet de diminuer la réplication cellulaire³².

Indications	Cancer du sein opéré en TTT adjuvant en association avec l'adriamycine et au cyclophosphamide ou avec trastuzumab si HE+ Cancer du sein métastatiques
Posologie	100 mg/m ² toutes les 3 semaines
Voie d'administration	Perfusion IV en 1h
Effets indésirables	Toxicité cardiaque aiguë, toxicité cardiaque cumulative entre les différentes anthracyclines et dose dépendante, dépression médullaire, alopecie, nausées, vomissement, onycholyse
Contre-indications	Allergie, insuffisance hépatique sévère, polynucléaire neutrophiles < 1500/mm ³ grossesse et allaitement

Tableau 7 : Pharmacologie Doxétaxel

1.2.2 Paclitaxel (Taxol®)

C'est un inhibiteur, dérivé de l'if, de la dépolymérisation de la tubuline. Cette action permet de diminuer la réplication cellulaire³¹.

Indications	Cancer du sein en TTT adjuvant en cas d'envahissement des ganglions Cancer du sein localement avancé ou métastatiques
Posologie	175 à 225 mg/m ² toutes les 3 semaines
Voie d'administration	Perfusion IV en 3h
Effets indésirables	Allergie, myélodépression dose dépendante, neuropathie périphérique, nausée, vomissement, onycholyse
Contre-indications	Allergie, insuffisance hépatique sévère, polynucléaire neutrophiles < 1500/mm ³ grossesse et allaitement

Tableau 8 : Pharmacologie Paclitaxel

1.3 Alcaloïdes de la pervenche

Ce sont des poisons du fuseau se fixant sur la tubuline et bloquant les cellules en métaphase et donc bloquer la réplication cellulaire³¹.

Molécules	Vinorelbine (Navelbine®)	Vinblastine (Velbe®)	Vincristine (Oncovin®)	Vindésine (Eldisine®)
Indications	Cancer du sein métastatique	Cancer du sein		
Posologie	25 à 30 mg/mm ² /semaine en IV 60 à 80 mg/m ² /semaine en VO	4 à 18.5 mg/m ² par semaine	1.4 mg/m ² par semaine	3 mg/m ² tous les 7 à 15 jours
Voie d'administration	Perfusion IV Voie orale (capsule molle)	Perfusion IV		
Effets indésirables	Granulopathie dose dépendante, toxicité neurologique, nausées, diarrhée	Toxicité neurologique cumulative et d'apparition progressive, toxicité hématologique dose dépendante	Toxicité neurologique cumulative et d'apparition progressive, bronchospasme	Toxicité neurologique (paresthésie...), granulopénie dose dépendante
Contre-indications	Allergie, insuffisance hépatique sévère, grossesse, allaitement	Allergie, infection non contrôlée, neutropénie non liée à la maladie, grossesse et allaitement	Allergie, neuropathie périphérique sévère, grossesse et allaitement	Allergie, infection non contrôlée, neuropathie périphérique sévère, neutropénie ou thrombocytopénie sévères, grossesse et allaitement

Tableau 9 : Pharmacologie des alcaloïdes de la pervenche

1.4 Eribuline (Halaven®)

C'est un inhibiteur des microtubules qui empêche la phase de croissance de ceux-ci et piège la tubuline dans des agrégats inutiles³³.

Indications	Cancer du sein localement avancé ou métastatique en monothérapie en 3 ^{ème} intention
Posologie	1.23 mg/m ² à J1 et J8 dans les cycles de 21 jours
Voie d'administration	Voie IV en 2 à 5 minutes
Effets indésirables	Neutropénie, leucopénie, anémie, fatigue
Contre-indications	Allergie, grossesse et allaitement

Tableau 10 : Pharmacologie Eribuline

1.5 Antipyrimidiques

1.5.1 5-Fu (Fluoro-uracile)

C'est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques. Il inhibe la synthèse de l'ADN par inhibition de la thymidilate-synthétase ce qui empêche la synthèse de la base thymine et donc l'élongation³¹.

Indications	Adénocarcinome du sein
Posologie	400 à 600 mg/m ² /jour 3 à 6 jour par mois en monothérapie 300 à 600 mg/m ² /jour 2 à 5 jours par cycle de 3 ou 4 semaines en association
Voie d'administration	Perfusion IV de 1h
Effets indésirables	Stomatite, nausée, vomissement, diarrhée, cardiotoxicité
Contre-indications	Allergie, hypoplasie médullaire, infection, déficit connu en dihydropyrimidine-déshydrogénase, grossesse et allaitement

Tableau 11 : Pharmacologie Fluoro-uracile

1.5.2 Capécitabine (Xeloda®)

C'est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques. La capécitabine est une prodrogue du 5-Fu qui est métabolisé au niveau hépatique puis au niveau tumoral. Elle possède ensuite la même activité que le 5-Fu³⁴.

Indications	Cancer du sein localement avancé ou métastatique en monothérapie ou en association au docétaxel
Posologie	1000 à 1250 mg/m ² 2 fois par jour pendant 14 jours tous les 21 jours
Voie d'administration	Voie orale (comprimé)
Effets indésirables	Dose dépendante : syndrome main-pieds, diarrhée, nausées, stomatite, vomissement
Contre-indications	Allergie au médicament ou au 5-Fu, grossesse et allaitement, insuffisance hépatique sévère, leucopénie, neutropénie ou thrombopénie sévère, déficit en dihydropyrimidine-déshydrogénase, insuffisance rénale sévère

Tableau 12 : Pharmacologie Capécitabine

1.5.3 Gemcitabine (Gemzar®)

C'est un antimétabolite métabolisé par des nucléotides kinases intracellulaires en nucléosides diphosphates, et triphosphates ce qui entraîne une inhibition de la synthèse de l'ADN et donc une apoptose par une accumulation des nucléosides cytotoxiques³¹.

Indications	Cancer du sein métastatique après échec d'une chimiothérapie par anthracyclines
Posologie	1250 mg/m ² aux J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours
Voie d'administration	Perfusion IV de 30 minutes
Effets indésirables	Anémie, neutropénie, nausées et vomissements, cytolyse hépatique
Contre-indications	Allergie, association avec une radiothérapie, grossesse et allaitement

Tableau 13 : Pharmacologie Gemcitabine

1.6 Agents alkylants

1.6.1 Cyclophosphamide (Endoxan®)

C'est une moutarde à l'azote qui a un effet immunodépresseur. Il forme des liaisons covalentes avec l'ADN ce qui le modifie et empêche donc la transcription et la réplication de l'ADN³¹.

Indications	TTT adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes
Posologie	500 à 4000 mg/m ² toutes les 3 à 4 semaines
Voie d'administration	Perfusion IV
Effets indésirables	Alopécie, nausée et vomissement, leucopénie, toxicité vésicale, toxicité cardiaque
Contre-indications	Insuffisance rénale sévère, allergie, insuffisance médullaire sévère, porphyrie hépatique, infection urinaire aigue, cystite hémorragique présente, grossesse et allaitement

Tableau 14 : Pharmacologie Cyclophosphamide

1.6.2 Ifosfamide (Holoxan®)

C'est une moutarde à l'azote qui a un effet immunodépresseur. Il forme des liaisons covalentes avec l'ADN ce qui le modifie et empêche donc la transcription et la réplication de l'ADN³⁵.

Indications	Cancer métastatique du sein
Posologie	1.5 à 3 g/m ² par jour en cycle de 3 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines
Voie d'administration	Voie IV lente
Effets indésirables	Alopécie, nausée, vomissement, cystite hémorragique, encéphalopathie
Contre-indications	Allergie, insuffisance rénale sévère, porphyrie hépatique, insuffisance médullaire sévère, infection urinaire aiguë, grossesse et allaitement

Tableau 15 : Pharmacologie Ifosfamide

1.6.3 Melphalan (Alkeran®)

C'est une moutarde à l'azote qui a un effet immunodépresseur. Il forme des liaisons covalentes avec l'ADN ce qui le modifie et empêche donc la transcription et la réplication de l'ADN. Il est peu utilisé car il est leucémogène³⁶.

Indications	IV : seul ou en association dans l'adénocarcinome VO : stade avancé ou en complément d'un TTT chirurgical
Posologie	IV : 100 à 240 mg/m ² sur 2 à 3 jours VO : 0.15 mg/kg/jour ou 6 mg/m ² /jour en cure de 4 à 6 jours toute les 6 semaines
Voie d'administration	Perfusion rapide IV Voie orale (comprimé)
Effets indésirables	Toxicité hématologique importante dose dépendant, nausée, vomissement
Contre-indications	Allergie, grossesse, allaitement

Tableau 16 : Pharmacologie Melphalan

1.6.4 Mitomycine (Amétycine®)

C'est un agent alkylant qui forme un adduit avec l'ADN et bloque les phases G1 et S ce qui entraîne l'apoptose³¹.

Indications	Adénocarcinome du sein et de leur métastase
Posologie	10 à 15 mg/m ² toutes les 4 à 8 semaines
Voie d'administration	Voie IV
Effets indésirables	Nausée, vomissement, toxicité hématologique dose-dépendante
Contre-indications	Allergie, sondage traumatique, grossesse et allaitement

Tableau 17 : Pharmacologie Mitomycine

1.6.5 Thiotépa (Thiotépa®)

C'est un agent alkylant, cytostatique, antinéoplasique, proche des moutardes azotées, qui provoque des lésions de l'ADN. La synthèse des désoxyribonucléoprotéines, indispensables à la mitose, est inhibée³¹.

Indications	Cancer du sein métastatique
Posologie	8 et 12 mg/m ² par jour toute les 4 à 6 semaines
Voie d'administration	Voie IV et IM
Effets indésirables	Toxicité hématologique dose dépendante, nausée, vomissement
Contre-indications	Grossesse, allaitement, allergie

Tableau 18 : Pharmacologie Thiotépa

2. Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés

(Annexe 1 à 3)

Principaux protocoles	Posologie	Durée
AC	Doxorubicine IV : 60 mg/m ² à J1 Cyclophosphamide IV : 600 mg/m ² à J1	Tous les 21 jours 4 cycles
CMF	Cyclophosphamide IV : 600mg/m ² à J1 et J8 Méthotrexate IV : 40 mg/m ² à J1 et J8 Fluorouracile IV : 600 mg/m ² à J1 et J8	Toutes les 3 à 5 semaines 6 cycles
FEC	Fluorouracile IV : 500 mg/m ² à J1 et J2 Doxorubicine IV : 50 mg/m ² à J1 et J2 Cyclophosphamide VO : 500 mg/m ² à J1	Toutes les 3 semaines 6 cycles
FEC 100	Fluorouracile IV : 500 mg/m ² à J1 Epirubicine IV : 100 mg/m ² à J1 Cyclophosphamide IV : 500 mg/m ² à J1	Toutes les 3 semaines 6 cycles
DAC	Doxorubicine IV : 50 mg/m ² à J1 Cyclophosphamide IV : 500 mg/m ² à J1 Docétaxel IV : 75 mg/m ² à J1	Tous les 21 jours 6 cycles
DC	Docétaxel IV : 100 mg/m ² Cyclophosphamide IV : 500 mg/m ²	Tous les 21 jours 4 cycles

Tableau 19 : Principaux protocoles de chimiothérapies utilisés dans le cancer du sein³⁷

IV. Hormonothérapie

1.1 Antiœstrogènes

1.1.1 Fulvestrant (Faslodex®)

C'est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes (RE) dont il bloque les effets sans effets agonistes³⁸.

Indications	En monothérapie cancer du sein localement avancé ou métastatiques RE + chez les femmes ménopausées
Posologie	500 mg une fois par mois avec dose supplémentaire de 500 mg 2 semaines après la première injection
Voie d'administration	Injection IM
Effets indésirables	Bouffées de chaleur, nausées, diarrhée
Contre-indications	Allergie, insuffisance hépatique sévère, grossesse allaitement

Tableau 20 : Pharmacologie Fulvestrant

1.1.2 Tamoxifène (Nolvadex®)

C'est un antagoniste compétitif des récepteurs à l'œstrogène, il inhibe donc les effets des œstrogènes dans certains tissus, notamment dans le sein³⁹.

Indications	Traitement adjuvant Forme évoluée du cancer du sein local ou métastatique
Posologie	20 mg par jour en une ou deux fois (jusqu'à 40mg/jour si forme évoluée)
Voie d'administration	Voie orale (comprimés)
Effets indésirables	Bouffées de chaleur, saignements vaginaux, risque accru de cancer de l'endomètre
Contre-indications	Intolérance au galactose, déficit en lactose, grossesse et allaitement

Tableau 21 : Pharmacologie Tamoxifène

1.1.3 Toremifène (Fareston®)

C'est un antagoniste des RE. Il inhibe l'action des œstrogènes sur les seins mais il a un effet agoniste sur les récepteurs à l'œstrogène présents sur les os et garde l'action de synthèse des graisses³¹.

Indications	Cancer du sein métastatique RE + chez la femme ménopausée
Posologie	60 mg par jour
Voie d'administration	Voie orale (comprimés)
Effets indésirables	Bouffées de chaleur, sueurs, nausées, leucorrhée
Contre-indications	Hyperplasie de l'utérus, insuffisance hépatique grave

Tableau 22 : Pharmacologie Toremifene

1.2 Inhibiteur de l'aromatase

1.2.1 Anastrozole (Arimidex®)

C'est un inhibiteur compétitif et sélectif de l'aromatase. Il diminue ainsi la transformation de l'androstènedione en estrone qui normalement est converti en œstradiol. Cela permet ainsi de diminuer sa concentration dans le sang ce qui est bénéfique pour la femme ayant un cancer du sein³¹.

Indications	Cancer du sein avancé RH (récepteur hormonaux œstrogène ou progestérone) + Cancer du sein précoce RH+ en TTT adjuvant pendant 5 ans ou en relais du tamoxifène pendant 2 à 3 ans
Posologie	1 mg par jour
Voie d'administration	Voie orale (comprimés)
Effets indésirables	Arthralgie, asthénie, céphalées
Contre-indications	Allergie, femme non ménopausée

Tableau 23 : Pharmacologie Anastrozole

1.2.2 Exemestane (Aromasine®)

Le mode d'action et l'intérêt sont identiques à ceux décrits pour l'anastrozole durant le chapitre précédent³¹.

Indications	Cancer sein hormonodépendant à un stade précoce ou avancé après tamoxifène pendant 5 ans
Posologie	25 mg par jour
Voie d'administration	Voie orale (comprimés)
Effets indésirables	Arthralgie, asthénie, céphalées
Contre-indications	Allergie, femme non ménopausée

Tableau 24 : Pharmacologie Exemestane

1.2.3 Létrozole (Femara®)

Le mode d'action et l'intérêt sont identiques à ceux décrits pour l'anastrozole durant le chapitre précédent⁴⁰.

Indications	Cancer du sein RH+ 5 ans Prolongation du TTT adjuvant par tamoxifène
Posologie	2.5 mg par jour
Voie d'administration	Voie orale (comprimés)
Effets indésirables	Arthralgie, asthénie, céphalées
Contre-indications	Allergie, grossesse et allaitement

Tableau 25 : Pharmacologie Létrozole

1.3 Progestatifs

Ce sont des progestatifs de synthèse freinant la prolifération du cancer du sein hormonodépendant par son effet anti-œstrogène³¹.

	Médroxyprogestérone (Depo-prodasone®)	Mégestrol (Megace®)
Indications	Cancer du sein métastatique hormonodépendant en dernière intention	Cancer du sein métastatique hormonodépendant en dernière intention Traitement palliatif du carcinome du sein
Posologie	500 mg/jour pendant un mois puis 500 à 1000 mg/semaine	160 mg/jour en une prise
Voie d'administration	Injection IM	Voie orale (comprimés)
Effets indésirables	Accidents thrombo-embolique, hypertension artérielle (HTA) modérée, prise de poids, hyperglycémie	
Contre-indications	Allergie, antécédents ou manifestation thrombo-embolique, HTA sévère non contrôlée, fonction hépatique altérée, hémorragie génitale, grossesse, allaitement	

Tableau 26 : Pharmacologie progestatifs

1.4 Agonistes de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone)

Ce sont des molécules entraînant la stimulation initiale de la sécrétion des hormones gonadotropes puis entraîne une inhibition correspondant à une castration chimique³¹.

	Goséréline (Zoladex®)	Leuropéline (Enantole®)	Triptoréline (Decapeptyl®)
Indications	Cancer du sein métastatique hormonodépendant chez la femme préménopausée		Traitement adjuvant du cancer du sein hormonosensible
Posologie	3.6 mg tous les 28 jours	3.75 mg par mois	3 mg par mois
Voie d'administration	Injection en sous cutané	Voie IM ou sous cutané	Voie IM
Effets indésirables	Bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, baisse de la libido et augmentation du risque d'ostéoporose		
Contre-indications	Allergie, ostéoporose grave, grossesse et allaitement		

Tableau 27 : Pharmacologie GnRH

V. Thérapies biologiques ciblées

1. Anticorps monoclonaux humanisés

1.1 Trastuzumab (Herceptin®)

C'est un anticorps monoclonal ciblant la protéine HER2 (récepteur 2 au facteur de croissance épidermique humain)³¹. Cette protéine présente à la surface des cellules permet de favoriser la croissance des cellules.

Dans 12 à 20 % des cancers du sein, la tumeur surexprime à sa surface la protéine HER2 : la tumeur est donc HER2 positive. On détermine ce statut grâce à l'examen anatomopathologique de la biopsie.

En ciblant ce récepteur, on supprime un des moyens de reproduction cellulaire de la tumeur. Ce médicament est administré par perfusion intraveineuse de 90 minutes pour commencer puis en cession de 30 minutes chaque semaine ou toutes les 3 semaines.

Indications	Cancer du sein métastatique HER2+ en monothérapie après traitement par anthracycline et taxane ou cyclophosphamide
Posologie	4 mg/kg puis 2 mg/kg/semaine
Voie d'administration	Perfusion IV
Effets indésirables	Toxicité cardiaque, neutropénie, allergie, syndrome pseudo-grippal
Contre-indications	Cardiopathies, neutropénie sévère, allergie, dyspnée

Tableau 28 : Pharmacologie Trastuzumab

1.2 Trastuzumab + emtasine (Kadcyla®)

Cette association possède une double action : anti HER2 et cytotoxique. L'emtasin inhibe l'assemblage des microtubules au sein des cellules de la tumeur ce qui bloque la division cellulaire et entraîne donc l'apoptose³¹.

Indications	Cancer du sein métastatique HER2+ en monothérapie après traitement par trastuzumab seul et une taxane
Posologie	3.6 mg/kg toutes les 3 semaines
Voie d'administration	Perfusion IV
Effets indésirables	Neutropénie, thrombopénie, fièvre, dyspnée
Contre-indications	Grossesse, allaitement, allergie

Tableau 29 : Pharmacologie Trastuzumab + emtasine

1.3 Bévacicumab (Avastin®)

C'est un anticorps monoclonal qui cible la protéine VEGF qui est un facteur de croissance endothélial vasculaire permettant de créer des vaisseaux sanguins⁴¹.

Le bévacizumab est utilisé pour certains cancers du sein métastatiques, en association avec des médicaments de chimiothérapie. Il est administré par perfusion intraveineuse.

Indications	Cancer du sein métastatique HER2+ en monothérapie après traitement par anthracycline et taxane ou cyclophosphamide
Posologie	10 mg/kg tous les 14 jours ou 15 mg/kg tous les 21 jours
Voie d'administration	Perfusion IV
Effets indésirables	Toxicité cardiaque, neutropénie, allergie
Contre-indications	Cardiopathies, neutropénie sévère

Tableau 30 : Pharmacologie Bévacicumab

1.4 Pertuzumab (Perjeta®)

C'est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur de croissance HER2 et donc bloque la liaison entre la protéine et le récepteur, empêchant la multiplication cellulaire. De plus, il agit comme médiateur dans l'ADCC (cytotoxicité cellulaire anticorps dépendantes)³¹.

Indications	Cancer du sein métastatique HER2+ en monothérapie ou en association au trastuzumab
Posologie	840 mg en perfusion de 60 min puis 420 mg toutes les 3 semaines en 30 à 60 min
Voie d'administration	Perfusion IV
Effets indésirables	Toxicité cardiaque, allergie
Contre-indications	Grossesse, allaitement, allergie, insuffisance hépatique grave

Tableau 31 : Pharmacologie Pertuzumab

2. Inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6

2.1 Palbociclib (Ibrance®)

C'est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines hautement sélectif et réversible⁴². Ainsi, on bloque une multitude de voies de signalisation conduisant à la prolifération cellulaire.

Indications	Cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2+ en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fluestrant après hormonothérapie
Posologie	125 mg par jour pendant 21 jours suivi par 7 jours de pause, le cycle se poursuit tant que des bénéfices sont observés
Voie d'administration	Voie orale (gélule)
Effets indésirables	Infections, neutropénie, appétit diminué, stomatite
Contre-indications	Allergie, millepertuis

Tableau 32 : Pharmacologie Palbociclib

2.2 Abémaciclib (Verzenios®)

C'est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines puissant et sélectif. Il cible particulièrement le complexe cycline D1/CDK4⁴³. Ce médicament empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb) et bloque donc la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S : arrêt de la croissance tumorale.

Indications	Cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fluevstrant
Posologie	150 mg deux fois par jour tant que des bénéfices sont observés
Voie d'administration	Voie orale (comprimé)
Effets indésirables	Infections, neutropénie, appétit diminué, diarrhée, vomissements
Contre-indications	Allergie

Tableau 33 : Pharmacologie Abémaciclib

2.3 Ribociclib (Kisqali ®)

C'est un inhibiteur spécifique des kinases cyclines dépendantes (CDK 4 et 6). Il empêche la multiplication cellulaire et donc la croissance tumorale⁴⁴.

Indications	Cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fluevstrant
Posologie	600 mg par jour pendant 21 jours suivi par 7 jours de pause, le cycle se poursuit tant que des bénéfices sont observés
Voie d'administration	Voie orale (comprimé)
Effets indésirables	Infections, neutropénie, appétit diminué, céphalées, dyspnée, toxicité hépatobiliaire, allongement de l'espace QT
Contre-indications	Allergie à la substance, au soja ou à l'arachide

Tableau 34 : Pharmacologiz Ribociclib

3. Inhibiteur de la tyrosine kinase : Lapatinib (Tyverb®)

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR et HER2⁴⁵. Il inhibe donc la croissance des cellules tumorales dépendantes de ces récepteurs.

Indications	Cancer du sein HER2- en association : + capécitabine si avancée ou métastatique + trastuzumab si RH – + anti-aromatase si métastase et RH +
Posologie	1250 mg par jour si avec capécitabine 1000 mg si avec trastuzumab 1500 mg si avec inhibiteur aromatase
Voie d'administration	Voie orale (comprimé)
Effets indésirables	Infections, anorexie, insomnie, céphalées, bouffée de chaleur, diarrhée
Contre-indications	Allergie

Tableau 35 : Pharmacologie Lapatinib

4. Inhibiteur sélectif de mTOR : Evérolimus

C'est un inhibiteur sélectif de mTor qui est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est différente lors d'un cancer³¹. Il permet d'interférer dans la synthèse des protéines impliquées dans le cycle cellulaire, la glycolyse et l'angiogénèse.

Indications	Cancer du sein avancé RH+ et HER2-
Posologie	10 mg par jour
Voie d'administration	Voie orale (comprimé)
Effets indésirables	Infections, anémie, hyperglycémie, dysgueusies céphalées, pneumopathie, stomatite
Contre-indications	Allergie à la substance active et aux autres dérivés de la rapamycine

Tableau 36 : Pharmacologie Evérolimus

Partie 3 : Les effets indésirables

Le cancer du sein étant une lourde pathologie, son traitement présente de nombreux effets indésirables. Le pharmacien d'officine doit être présent pour accompagner la patiente durant cette épreuve. Son rôle consiste à informer la patiente des symptômes à surveiller, dépister et conseiller lorsque l'effet indésirable est déclaré.

I. Effets indésirables chirurgie

1. La reconstruction mammaire

La chirurgie plastique fait partie de la prise en charge globale du cancer du sein⁴⁶. Elle consiste en une reconstruction esthétique du sein après une chirurgie mammaire dans le but d'améliorer l'intégrité physique de la patiente ainsi que sa qualité de vie post opératoire. La plupart des patientes ayant subi une intervention chirurgicale, surtout non conservatrice (mastectomie), ne peuvent pas accepter de ne plus avoir de sein et ressentent le besoin de le faire reconstruire. De plus, les patients traités avec une chirurgie conservatrice peuvent bénéficier d'une reconstruction mammaire si elles ne sont pas satisfaites par les résultats esthétiques :

- déformation du sein traité
- différence de forme
- volume différent entre les deux seins.

La reconstruction du sein peut être réalisée immédiatement après la chirurgie mammaire. En revanche, si la tumeur est volumineuse ou si une radiothérapie doit être réalisée par la suite, la reconstruction ne se fera pas immédiatement après la chirurgie mais uniquement après la fin du traitement. Ce délai permet à la patiente de se concentrer sur son traitement, de discuter avec son chirurgien des techniques disponibles de reconstruction mammaire puis de décider de se faire reconstruire le sein ou non. Le chirurgien esthétique adapte la technique à utiliser en fonction du choix de la patiente, des traitements réalisés et de la morphologie du sein.

La reconstruction mammaire nécessite le plus souvent deux à trois interventions :

- En premier lieu : reconstruction du volume du sein
- En deuxième lieu : harmonisation de la forme et de la symétrie des deux seins
- En dernier lieu : reconstruction de l'aréole et du mamelon

1.1 Prothèses mammaires internes

C'est une technique de reconstruction simple⁴⁷, fiable et fréquemment utilisée. Elle utilise une prothèse interne ou implant mammaire. C'est une enveloppe en silicone souple contenant du gel de silicone ou du sérum physiologique. Cette technique n'est pas recommandée chez des patientes qui ont reçu ou recevront une radiothérapie du sein ou du thorax car les rayonnements ionisants peuvent provoquer des changements cutanés. La prothèse est insérée sous le muscle de la paroi thoracique, en incisant la cicatrice de la chirurgie mammaire réalisée. En revanche, la reconstruction par implant mammaire nécessite une bonne qualité de peau. Si la peau et les tissus de la paroi thoraciques sont tendus et minces, le chirurgien esthétique peut choisir de poser une prothèse d'expansion afin d'étirer la peau et de faire de l'espace pour poser l'implant mammaire. Le chirurgien insère un sac vide muni d'une valve. Le sac est rempli au fur et à mesure par du sérum physiologique. Au bout de 2 à 3 mois, la prothèse d'expansion est remplacée par une prothèse définitive ou est laissée comme prothèse permanente. Comme pour toute intervention, il peut y avoir des complications telles que :

- un suintement ou rupture
- un déplacement de l'implant
- des douleurs ou un durcissement important au niveau du sein.

En revanche, cette technique expose à un faible risque de lymphome anaplasique à grande cellules du sein. Au bout de quelques années, la prothèse mammaire interne peut s'altérer et doit donc être changée. Il est important de faire un suivi médical régulier.

1.2 Reconstruction par lambeau

Le sein peut être reconstruit en utilisant d'autres parties du corps en particulier le dos et l'abdomen⁴⁸ : c'est une reconstitution **autologue**. D'un point de vue esthétique, cette technique de reconstruction donne un rendu plus naturel que la technique de l'implant mammaire. Cependant, l'intervention est longue, complexe et crée une nouvelle cicatrice là où le lambeau a été prélevé.

Les complications possibles sont :

- Une infection
- Un hématome
- Une accumulation de liquide (lymphorrhée) là où le tissu a été enlevé ou remplacé

1.2.1 Lambeau du muscle grand dorsal

Le chirurgien prélève quasiment la totalité du muscle grand dorsal ainsi que la peau dont il a besoin. Le lambeau reste relié à une artère, un nerf et une veine de l'aisselle pour qu'il reste en vie. Il est introduit par le chirurgien à travers l'aisselle, glisse sous la peau du thorax jusqu'au sein à reconstruire. Si le volume prélevé est insuffisant par rapport au volume de l'autre sein, le chirurgien rajoute un implant mammaire afin de finir la reconstruction. Le prélèvement du muscle grand dorsal assure une reconstruction de bonne qualité malgré les possibilités de douleurs dorsales et de différence de couleur au niveau du buste et du sein.

1.2.2 Lambeau du muscle grand droit de l'abdomen

Cette technique de reconstruction, appelé également **TRAM**, est plus difficile à réaliser que la technique du grand dorsal car le chirurgien doit prélever le muscle grand droit de l'abdomen et la peau allant du nombril au-dessus du pubis. Il fait glisser sous la peau de l'abdomen ce lambeau musculo-cutané jusqu'au sein à reconstruire. Cette intervention est plus complexe mais permet d'obtenir un sein plus naturel car la quantité prélevée est suffisante pour reconstruire le volume du sein sans avoir besoin d'ajouter un implant mammaire. De plus, cette technique est recommandée chez les femmes en surpoids ayant un excès de graisse au niveau de l'abdomen.

Cette méthode comporte des problèmes :

- une cicatrice supplémentaire au niveau de l'abdomen
- une grande fragilité abdominale pouvant mener à l'éventration.

Afin de pallier ces effets secondaires, d'autres techniques fonctionnant sur le même principe de reconstruction peuvent être proposées, notamment de la technique appelée **DIEP** (deep inferior epigastric perforator). Cette technique consiste à prélever une partie de la peau et de la graisse de l'abdomen mais en conservant le muscle grand droit de l'abdomen. C'est une très bonne alternative à la technique TRAM.

1.3 Harmonisation des seins

La reconstruction du volume du sein peut être suivie par deux autres opérations ayant pour objectif d'harmoniser les deux seins et de reconstruire une aréole et un mamelon⁴⁹. Ces deux opérations ne sont pas obligatoires et sont le choix de la patiente.

L'harmonisation consiste à intervenir sur le sein non atteint pour obtenir une symétrie satisfaisante.

Elle peut consister en :

- L'augmentation à l'aide d'une prothèse ou la diminution du volume du sein
- La correction de la forme du sein

L'aréole est refaite grâce à :

- Un tatouage
- Une greffe de peau prélevée en haut de l'intérieur de la cuisse ou dans la région génitale car ce sont des zones où la peau est plus foncée
- Une greffe de fragments de l'aréole de l'autre sein

Le mamelon est reconstruit par :

- Une greffe de la moitié du mamelon de l'autre sein
- L'utilisation de la peau du sein reconstruit
- Une greffe d'autres zones du corps par exemple un petit fragment de l'oreille

Un sein reconstruit ne retrouve pas les sensations d'un sein naturel : l'aspect esthétique est retrouvé mais les sensations ne seront plus les mêmes.

2. Hématome

Si une patiente se plaint d'un hématome à l'officine, il faut vérifier qu'il ne subsiste pas trop longtemps⁵⁰. Dans le cas suivant, le pharmacien d'officine doit prévenir l'hôpital car une deuxième intervention pour drainer l'hématome peut être requise.

3. Raideurs de l'épaule

Une raideur, une faiblesse, une mobilité réduite du bras ou de l'épaule peut apparaître du côté opéré à la suite d'une chirurgie mammaire ou ganglionnaire⁵⁰. Une rééducation grâce à un kinésithérapeute est mise en place dès le lendemain de l'opération.

4. Cicatrices

Les patientes sortant d'une intervention chirurgicale ont des cicatrices au niveau de la zone opérée⁵⁰. Pour diminuer l'aspect des cicatrices et retrouver une souplesse cutanée, le pharmacien d'officine peut conseiller à la patiente d'appliquer une crème réparatrice telle que : Cicaplast®, Cicalfat®, Cicaderma® ou de l'huile d'amande douce matin et soir au niveau de celles-ci. Si la cicatrice comporte des signes infectieux tels qu'un prurit ou des rougeurs, le pharmacien conseillera à la patiente de désinfecter la plaie et de consulter son médecin traitant pour une prescription éventuelle d'antibiotiques.

5. Lymphœdème

5.1 Définition

Le curage axillaire provoque un ralentissement de la circulation lymphatique, ce qui entraîne l'accumulation de la lymphe au niveau des espaces interstitiels et provoque par conséquent un **lymphœdème**⁵¹. D'après la Société Française de Lymphologie, 15 à 28 % des patientes ayant subi un curage axillaire développent un lymphœdème dans les semaines qui suivent l'opération contre 2.5 à 6.9 % chez les patientes traitées par la technique du ganglion sentinelle. Les patientes ont un œdème commençant au niveau du coude ou de l'aisselle, parfois il se localise directement sur la main. Cet œdème est associé à une sensation de lourdeur mais la douleur est souvent absente.

La complication du lymphœdème est une infection cutanée : **érysipèle**. C'est une infection caractérisée par des signes locaux telle que sensation de chaleur, douleur, rougeur et adénopathie satellite.

5.2 Prise en charge

Le lymphœdème est pris en charge par un drainage lymphatique manuel en kinésithérapie. L'objectif est de diminuer le volume du bras et de retrouver sa mobilité. Le drainage peut se faire par un kinésithérapeute manuellement ou par la pose d'un bandage ou un manchon de compression. Il existe le manchon Mobiderm® de la marque Thuasne®. Les manchons existent avec mitaine, pouce attenant, doigt attenant ou simple. Le pharmacien d'officine fait les mesures du tour de poignet, de tour de coude et de tour de bras au niveau axillaire.

5.3 Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut conseiller à la patiente des mesures de précautions :

- Ne pas porter de charges lourdes
- Faire des mouvements répétitifs longtemps
- Ne pas porter de vêtements serrés ou de bijoux sur les mains ou les poignets
- Eviter les prises de sang, de tension et les injections au niveau du bras
- Désinfecter immédiatement les blessures ou piqûres au niveau du bras
- Eviter de s'exposer aux sources de chaleur (soleil, bains)
- Ne pas porter de sac à main ou de sac à dos du côté opéré
- Continuer l'activité physique

6. Perte du sein

La perte ou la déformation d'un sein⁵² après une chirurgie mammaire modifie souvent l'image corporelle et la perception que la patiente a d'elle, ce qui impacte sa féminité et sa sexualité. Après la mastectomie, la patiente peut vouloir recréer la forme naturelle de son sein en portant dans son soutien-gorge une **prothèse mammaire externe** ou grâce à une prothèse adhérente. Celle-ci peut être utilisée dès que la plaie est assez cicatrisée et que l'œdème s'est atténué, soit environ un à deux mois après l'intervention. Durant ce laps de temps, il est possible de porter une **prothèse transitoire**.

Il existe différents types de prothèses⁵³ :

- Les **prothèses externes transitoires en textile non adhérentes** : ce sont des prothèses à mettre dans un soutien-gorge prévu à cet effet. Elles sont remboursées intégralement à hauteur de 25€
- Les **prothèses externes en silicone** :
 - Les **prothèses en silicone modèle standard** : elles sont non adhérentes et se mettent donc dans le soutien-gorge. Elles sont remboursées intégralement à hauteur de 180€
 - Les **prothèses en silicone modèle technique** : elles sont adhérentes ou non et peuvent être portées à partir du 15^{ème} mois après l'opération. Elles sont remboursées à hauteur de 240€ si elles sont prescrites par le médecin et si des symptômes sont associés tels qu'un œdème, desdouleurs... si une patiente veut ces prothèses en particulier sans les symptômes associés, elles ne sont remboursées qu'à hauteur de 180€.

En France, les prothèses mammaires externes sont distribuées par les laboratoires Amonea® et Thuasne®.

Le pharmacien d'officine est amené à prendre les mesures pour la prothèse externe. Il détermine la taille du soutien-gorge en mesurant le tour complet du buste en dessous de la poitrine et la profondeur du bonnet en mesurant le demi-tour de la poitrine (du sternum jusqu'au milieu de la colonne vertébrale) qu'il multiplie par deux.

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

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

Figure 5 : Tableau de correspondance entre la taille du soutien-gorge et les prothèses

II. Effets indésirables de la radiothérapie

1. Définition

La radiothérapie⁵⁴ entraîne des effets indésirables à cause des radiations ionisantes qui touchent les cellules saines à proximité de la zone irradiée. Ces effets varient en fonction de l'état général et la sensibilité au traitement de la patiente, mais aussi en fonction de la zone irradiée (glande mammaire, paroi du thorax, ganglions), de la dose de rayons délivrée et de la technique (curiethérapie ou radiothérapie).

Certains effets indésirables sont précoces et apparaissent pendant le traitement ou dans les semaines qui suivent et sont temporaires. Les effets tardifs apparaissent plusieurs mois après la fin de la radiothérapie et peuvent entraîner des complications irréversibles.

2. Effets indésirables précoces

2.1 Toxicité cutanée

L'effet indésirable précoce le plus fréquemment observé est la toxicité cutanée. Il s'agit le plus souvent d'un érythème cutané dont les symptômes sont une rougeur et des brûlures au niveau de la zone irradiée. Il apparaît généralement à partir de la 3^{ème} semaine de traitement puis disparaît lentement au bout de quelques semaines. Il est souvent associé à un œdème ou une desquamation de la peau au niveau de la zone située en dessous du sein (sillons sous mammaire).

2.2 Conseils hygiéno-diététiques et homéopathie

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

- Laver la peau avec un savon doux ou un pain dermatologique sans savon
- Sécher en tapotant sans frotter
- Eviter les bains chauds et les douches chaudes
- Eviter d'appliquer sur la zone irradiée des produits tels que le parfum, l'alcool ou le déodorant
- Hydrater la peau en appliquant entre les séances une crème hydratante tel que Hydrance® d'Avène ou Toleriane® de La Roche Posay en laissant un créneau de 4h avant la prochaine séance
- Appliquer une crème apaisante telle que Biafine® 2 à 3 fois par jour dès la première séance et jusqu'à disparition de l'érythème
- Eviter l'exposition au soleil pendant la radiothérapie

Les souches recommandées lors de traitement par radiothérapies⁵⁵ sont :

- *Radium bromatum* 5CH : 2 granules de chaque 3 fois par jour dès la première séance
- *X-ray* 5CH et *Kalium bromatum* 5CH : 2 granules de chaque 3 fois par jour de chaque

3. Effets indésirables tardifs

Les complications tardives induites par la radiothérapie sont :

- Une atteinte cutanée ou **radiodystrophie** dont les symptômes sont : dépilation, troubles de pigmentation, rougeurs ou télangiectasies, atrophie et sécheresse cutanée
- Une **radiodermite** dont les symptômes sont : sclérose tissulaire associée à une déformation du sein et des douleurs intenses
- Une **radionécrose** dont les symptômes sont des ulcérations profondes et douloureuses
- Une **toxicité cardiaque** dont les symptômes sont une péricardite chronique, une ischémie coronarienne ou une insuffisance cardiaque
- Une toxicité pulmonaire dont le symptôme est essentiellement une fibrose pulmonaire
- Un œdème du membre supérieur
- Un risque de récurrence surtout chez les patientes de plus de 40 ans

III. Les effets indésirables des chimiothérapies

1. Nausées et vomissements

1.1 Définition

La nausée se caractérise par une sensation d'écoeurement et/ou une envie de vomir. Le vomissement est caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche. Il est souvent précédé de la nausée (Annexe 4).

Ces troubles digestifs sont caractéristiques des traitements anticancéreux et peuvent commencer à n'importe quelles étapes de prise en charge du cancer et représente souvent l'un des effets indésirables, avec l'alopécie, les plus redoutés par les patientes.

1.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer par le pharmacien pour adapter la vie quotidienne et éviter cet effet indésirable⁵⁶ :

- Boire beaucoup de boissons entre les repas : eau, infusion, jus de pomme, soda...
- Utiliser une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites quantités et éviter les odeurs fortes
- Manger lentement
- Fractionner l'alimentation : faire 6 à 8 repas et/ou collation par jour
- Privilégier des aliments faciles à digérer et des repas froids pour éviter les fortes odeurs
- Maintenir une position assise pendant 30 min après le repas

1.3 Antiémétiques

Il existe plusieurs traitements sur ordonnance recommandés contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie³⁵ :

Molécules	Mécanisme d'action	Voie d'administration/ posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Aprépitant (Emend®)	Antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P neurokinine 1 humaine	VO (gélules) 125mg le premier jour puis 80mg le matin à J2 et J3	Hoquet, augmentation ALAT	Allergie, association avec le pimozide, la terféndine, l'astémizole ou le cisapride
Sétron (Ondansétron, granisétron...)	Antagoniste sélectif des récepteurs 5HT3 à la sérotonine	IV ou VO (comprimés)	Céphalées, constipation, allongement espace QT	Allergie croisée entre les sétrons
Métoclopramide (Primpéran®)	Antagoniste de la dopamine	IM, IV ou VO (comprimés) 5 à 10g 3/j	Diarrhée, asthénie, somnolence	Allergie, dyskinésie aux neuroleptiques, hémorragie
Dompéridone (Motilium®)		VO (comprimés orodispersible ou solution buvable) 1 à 2 prises par jour	Allongement de l'espace QT	Allergie, insuffisance hépatique modérée à sévère, affection cardiaque
Alizipride (Plitican®)		IV, IM ou VO (comprimés) 2 à 5mg/kg/j	Somnolence, diarrhée	Allergie, dyskinésie dû aux neuroleptique, grossesse
Corticoïdes (prednisone)	Effet agoniste des glucocorticoïdes	VO (comprimés)	Euphorie, insomnie, excitation	Viroses, troubles psychiques sévère

Tableau 37 : Pharmacologie Antiémétiques sur ordonnance

Le **métopimazide** (Vogalib® ou vogalène®) est disponible sans ou avec ordonnance³⁵. C'est un antagoniste de la dopamine.

Posologie	2 à 4 lyophilisats oraux 2 gélules par jour 2 ampoules par jour
Voie d'administration	VO ou IV ou IM
Effets indésirables	Somnolence, réaction cutanée
Contre-indications	Allergie, glaucome, rétention urinaire

Tableau 38 : Pharmacologie métopimazide

1.4 Homéopathie

Les souches recommandées⁵⁷ lors des nausées et vomissements sont :

- *Ipeca* 7CH : 3 granules 3 à 4 fois par jour
- *Iris versicolor* 9CH : 3 granules 3 fois par jour
- *Nux vomica* 9 CH : 3 granules matin et soir

1.5 Phytothérapie

Le **gingembre**⁵⁸ (*Zingiber officinale*) est recommandé dans le cas de nausée ou vomissement. Il existe sous plusieurs formes telle que la tisane, les comprimés ou les gélules. La recommandation pour la plupart des produits est de deux gélules par jour (Arkogélule, Naturactive). Le rhizome de gingembre contient des gingérols et des shogaols ayant des actions sur la sécrétion de salive et de sucs gastrique serait responsable des propriétés anti-nauséuses.

Le gingembre est contre indiqué en cas d'obstruction de calcul biliaire.

Il existe des huiles essentielles recommandées dans le cas de nausée et/ou vomissements telles que l'huile essentielle de menthe poivrée, mandarine ou gingembre⁵⁹.

2. Diarrhée

2.1 Définition

La diarrhée correspond à une émission de selles plus fréquentes (plus de 3 fois par jour) et plus liquide qu'usuellement. La patiente étant considérée comme fragile, le risque principal est la déshydratation. Elle peut causer aussi une perforation digestive (Annexe 5).

Les molécules de chimiothérapies concernées sont : fluoro-uracile, la lapatinib et la capécitabine.

2.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer pour prévenir l'apparition de diarrhée ou aider à la calmer lorsque présente :

- Absorber beaucoup de liquides (3L par jour) : bouillons, sodas dégazés, potages...
- Eviter les jus de fruits, les fruits crus, les laitages, les œufs, les aliments riches en fibres, les pruneaux...

- Manger du riz, des légumes et des fruits riches en pectine tel que la pomme cuite, de la banane...
- Continuer une alimentation régulière

2.3 Médicaments conseils

Molécules	Mécanisme d'action	Voie d'administration/posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Lopéramide (Imodium®)	Ralentis le transit intestinal	VO (comprimé, lyophilisat, capsule, solution buvable) 2 mg à chaque selle, max 16mg/j	Constipation, rash cutané	Poussée aiguë de rectocolite hémorragique
Racédotril (Tiorfan®)	Antisécrétoire intestinal pur (inhibiteur enképhalinase)	VO (gélule, sachet dose) 100 mg 3/j max 7j	Céphalée, somnolence	Allergie, grossesse et allaitement
Ultra-levure® Probiotique	Aide à la reconstitution de la flore normale intestinale et empêche la colonisation par des pathogènes	VO (gélule, sachet) 200mg/j	Urticaire, prurit	Intolérance au lactose
Diosmectite (Smecta®)	Pansement digestif	VO (sachet)	Constipation, vomissement	Affections sténosantes du tube digestif

Tableau 39 : Pharmacologie antidiarrhéique sans ordonnance³⁵

2.4 Homéopathie

Il existe un médicament homéopathique contenant toutes les souches recommandées en cas de diarrhée : **Diaralia®**.

Posologie	1 comprimé 4 à 6 fois par jour
Voie d'administration	VO (comprimés)
Composition	<i>Arsenicum album</i> 9 CH 1 mg <i>China rubra</i> 5 CH 1 mg <i>Podophyllum peltatum</i> 9 CH 1 mg

Tableau 40 : Pharmacologie Diaralia⁶⁰

Il existe des huiles essentielles recommandées dans le cas de diarrhée telles que l'huile essentielle de cannelle, d'origan ou de giroflier⁵⁹.

3. Constipation

3.1 Définition

La constipation est définie par une difficulté à émettre des selles avec une fréquence de moins de 2 fois par semaine. Les complications pouvant suivre la constipation sont les hémorroïdes et l'occlusion intestinale. Les molécules de chimiothérapies concernées sont les alcaloïdes de la pervenche (vinblastine, vincristine, vindesine et vinorelbine) (annexe 6).

3.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer pour prévenir l'apparition de constipation ou aider à la calmer lorsque présente⁶¹ :

- Boire suffisamment : au moins 1,5 L d'eau par jour en privilégiant les eaux riches en magnésium
- Faire de l'exercice régulièrement
- Manger des produits riches en fibres : légumes verts, céréales complètes...
- Eviter les aliments qui constipent tels que les bananes, le riz...
- Manger à des heures régulières au calme.

3.3 Médicaments conseils

Le pharmacien conseille des laxatifs de lest ou osmotiques afin de préserver la fonction intestinale.

Molécules	Mécanisme d'action	Voie d'administration/posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Lactulose (Duphalac®)	Stimule le péristaltisme intestinal	VO (solution buvable) 1 à 3/j	Météorisme transitoire	Régime sans galactose, colopathies
Macrogol (Forlax®, Movicol®)	Augmente les liquides intestinaux ce qui stimule le péristaltisme	VO (sachet) 1 à 2/j	Diarrhée, douleurs abdominales	Allergie, colopathies inflammatoires, syndrome occlusif
Sterculia (Normacol®)	Agit par effet mécanique en quelque jour en hydratant le bol fécal	VO (sachet) 2 à 4/j	Ballonnement intestinal, allergie	Allergie, syndrome occlusif, mégacôlon, affection sténosante du tube digestif
Psyllium (Psyllia®, Transilane®)		VO (sachet) 1 à 3/j		
Ispaghul (Spagulax®)		VO (sachet) 1 à 3/j		

Tableau 41 : Pharmacologie des laxatifs sans ordonnance³⁵

3.4 Homéopathie

Les souches recommandées⁵⁷ lors de constipation sont :

- *Alumina* 4CH : 3 granules 3 4 fois par jour
- *Lycopodium clavatum* 5CH, *Bryonia alba* 4CH : 3 granules de chaque matin et soir

3.5 Phytothérapie

La **bourdaine**⁶² et le **cascara**⁶³ (*Rhamnus frangula*, *Rhamnus purshiana*) sont recommandés dans le cas de la constipation. Ils existent sous forme de préparation standardisée en fonction de la concentration en dérivés anthracéniques. La recommandation est de 10 mg par jour et le maximum est de 30 mg par jour. Ces plantes contiennent des dérivés anthracéniques qui agissent au niveau du gros intestins en inhibant l'absorption de l'eau et stimule le péristaltisme intestinal.

Ces plantes sont contre-indiquées en cas de maladie inflammatoire du colon ou de déshydratation importante.

Le **lin**⁶⁴ (*Linum usitatissimum*) est recommandé dans le cas de la constipation. Il existe sous forme de sachet de graines entières ou hachées qu'on utilise trois fois par jour accompagnées d'un grand verre d'eau. La recommandation est de 5 à 10 g par prise.

Le lin est contre-indiqué en cas de sang dans es selles ou de problèmes de motricité de l'intestin.

Le **psyllium ou ispaghul**⁶⁵ (*Plantago ovata*, *Plantago ispaghula* ou *Plantago psyllium*) est recommandé dans le cas de la constipation. Il existe sous plusieurs formes telle que les flocons, la poudre, la poudre effervescente, les gélules ou entières. La recommandation est de 10 g dans 100 ml d'eau, trois fois par jour. La cosse contient des fibres solubles qui retiennent l'eau dans le bol fécal.

Le psyllium possède les mêmes contre-indications que le lin.

La **rhubarbe de Chine**⁶⁶ (*Rheum officinale* ou *palmatum*) est recommandé dans le cas de la constipation. Elle existe sous forme de préparation standardisée en fonction de la concentration en hydroxyanthracène. La recommandation est de 1 à 2 g par jour. Cette plante contient des hydroxyanthracènes qui agissent au niveau du gros intestins en inhibant l'absorption de l'eau et stimulent le péristaltisme intestinal.

Cette plante est contre-indiquée en cas d'inflammation du colon, de forte déshydratation ou si la personne a des troubles cardiaques.

Il existe des huiles essentielles recommandées⁵⁹ dans le cas de nausée et/ou vomissements telles que l'huile essentielle de menthe poivrée, basilic, anis étoilé ou gingembre.

4. Mucites

4.1 Définition

Les mucites sont des lésions buccales caractérisée par l'inflammation de la muqueuse entraînant des aphtes, des rougeurs, des douleurs, des ulcères ou des difficultés à s'alimenter⁶⁷ (annexe 7).

Grade	Signe clinique	Douleur
1	Erythèmes, pas de prise en charge	Absence ou légère douleur
2	Erythème et ulcérations, adaptation alimentation possible si douleur	Douleurs modérées
3	Ulcère et hémorragies, alimentation liquide	Douleurs sévères
4	Nécrose et hémorragies spontanées, alimentation entérale ou parentérale	Pronostic vital engagé
5	Décès	

Tableau 42 : Description grade de la mucite

Les molécules de chimiothérapies concernées sont : le fluoro-uracile, la capécitabine, le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'épirubicine.

4.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer pour prévenir l'apparition de mucites ou les limiter :

- Consulter un dentiste avant l'instauration du traitement pour évaluer l'état buccodentaire
- Brosser les dents après chaque repas avec une brosse à dent souple
- Privilégier les dentifrices homéopathiques ou pour enfant (pas de menthol)
- Eviter les aliments favorisant la venue des aphtes tels que : le gruyère, les épices et condiments forts, les fruits acides (le citron, les agrumes, l'ananas, le kiwi et la tomate...), le chocolat et les fruits secs (noix, noisettes, amandes...)
- Préférer une alimentation froide ou à température ambiante, et mixée (compote, purée, glace...)
- Sucrer un glaçon pour diminuer la douleur et hydrater la bouche
- Pulvériser de l'eau thermale ou mâcher un chewing-gum si la bouche est sèche
- Ne pas fumer ou boire de l'alcool

4.3 Traitement et/ou prévention

On peut proposer à la patiente des bains de bouche sans alcool (Chlorhexidine, Paroex® ou à base de bicarbonate à utiliser 5 à 6 fois par jour). Il est recommandé de le prendre avant et 20 minutes après le repas avec un antifongique ajouté (Amphotéricine B, Fungizone®).

Il est possible que le cancérologue prescrive des analgésiques topiques tels que la xylocaïne en gel. Dans ce cas, il faut conseiller à la patiente de mâcher doucement afin d'éviter les fausses routes.

4.4 Homéopathie

Les souches recommandées⁵⁷ lors des mucites sont :

- *Mercurius sollubilis*, *Kalium bichromicum*, *Borax* 5CH : 3 granules de chaque 3 fois par jour
- *Calendula officinalis*, *Hydrastis canadensis* TM : 30 gouttes de chaque dans un verre d'eau et en faire un bain de bouche de 2 à 3 fois par jour.

Il existe un médicament homéopathique recommandées en cas d'aphtes : **Homeoaflyl®**.

Posologie	1 comprimé 4 à 5 fois par jour, max 5 jours
Voie d'administration	VO (comprimés)
Composition	<i>Borax</i> 5 CH 1 mg <i>Kalium bichromicum</i> 5 CH 1 mg <i>Sulfuricum acidum</i> 5 CH 1 mg

Tableau 43 : Pharmacologie Homeoafly⁶⁸

Il existe des huiles essentielles recommandées dans le cas de nausée et/ou vomissements telles que l'huile essentielle de tea tree, giroflier, ou de lavande aspic⁵⁹.

5. Alopecie

5.1 Définition

L'alopécie ou la perte des cheveux⁶⁹, est l'un des effets indésirables les plus redoutés par les patientes car elles le vivent comme un traumatisme. La perte des cheveux est une atteinte à l'image corporelle et peut avoir un impact sur le bien-être psychique et physique. Les cheveux commencent à tomber au bout de 15 jours à 3 semaines environ et repoussent après l'arrêt du traitement. Les molécules de chimiothérapies concernées sont : les anthracyclines, le cyclophosphamide, les taxanes et les alcaloïdes de pervenche (vinblastine, vincristine, vindesine et vinorelbine).

L'alopécie peut être limitée par le port d'un casque réfrigérant durant la chimiothérapie. Il est installé 15 minutes avant le début de la perfusion sur des cheveux mouillés et doit être laissé minimum 30 minutes après la perfusion. Cet outil permet de limiter la perte de cheveux car le froid possède un effet vasoconstricteur qui entraîne un débit de sang ralenti dans ces vaisseaux et donc une limitation de la propagation des molécules de chimiothérapies.

5.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer⁷⁰ pour prévenir l'alopécie ou la limiter :

- Couper les cheveux avant le début du traitement car la longueur les rend plus sensibles
- Utiliser une brosse à cheveux douces (pour bébé par exemple)
- Eviter de colorer les cheveux avec des colorations à base d'ammoniaque
- Eviter les permanentes, les brushings et les shampoings trop fréquents
- Utiliser des shampoings doux tels que ceux de la marque Klorane®.

Le pharmacien peut proposer à la patiente le port de perruque. Il faut amener le sujet délicatement car la perruque a une image négative dans la société. Les perruques sont remboursées si elles sont prescrites par un médecin et vendues par un professionnel spécialisé. Le remboursement se fait pour :

- Les perruques de classe 1 (cheveux synthétiques comprenant une zone de 15 cm² minimum de cheveux implantés manuellement) : remboursement intégral à la hauteur de 350€
- Les perruques de classe 2 (cheveux naturels sur 30 % de la perruque au minimum ou cheveux synthétiques comprenant une zone de 30 cm² minimum de cheveux implantés manuellement) : remboursement à la hauteur de 250€ avec un complément par la mutuelle allant de 0 à 450€ sachant que le prix maximal est de 700€
- Les perruques partielles : remboursement intégral à la hauteur de 125€
- Un accessoire textile en accompagnement d'une perruque
- Trois accessoires si la patiente refuse la perruque : remboursement à la hauteur de 20€ pour trois accessoires avec un complément par la mutuelle allant de 0 à 20€ sachant que le prix maximal est de 40€.
 - o accessoires textiles : turban, bonnet, foulard, casquette...
 - o couronnes capillaires
 - o textiles intégrant des fibres capillaires
 - o autres accessoires capillaires : frange, mèche...

5.3 Médicament conseils

Le minoxidil (Alopexy®) peut-être conseillé pour aider la repousse car il raccourcit la durée de l'alopecie. En revanche, ce médicament ne permet pas de prévenir cet effet indésirable.

Posologie	1mL matin et soir
Voie d'administration	Voie cutanée
Effets indésirables	Céphalées, dyspnée, eczéma de contact
Contre-indications	Allergie au principe actif ou aux excipients

Tableau 44 : Pharmacologie minoxidil³⁵

5.4 Homéopathie

La souche recommandée⁵⁵ lors de l'alopecie est *Thallium aceticum* 5CH 2 granules 3 fois par jour.

6. Manifestations unguéales et péri-unguérales

6.1 Définition

La chimiothérapie⁷¹ peut entraîner une modification de la couleur et de la qualité de l'ongle (fragilisation) : ceux-ci deviennent cassant, striés, ondulés et peuvent finir par tomber. Il peut y avoir une atteinte du repli péri-unguéal avec un aspect de panaris. Les molécules de chimiothérapies concernées sont : la doxorubicine et les taxanes (surtout le docétaxel).

6.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer pour prévenir l'atteinte des ongles ou la limiter :

- Porter des gants doublés de coton pour les activités pouvant causer des traumatismes (ménage, bricolage, jardinage)
- Porter des chaussures confortables
- Limer les ongles mais ne pas les couper
- Garder les ongles courts et propre

Pour réduire l'apparition de manifestations unguéales et péri-unguérales, le pharmacien peut conseiller une solution filmogène anti-UV Evonail® contenant du lithium, du strontium, et du manganèse, à appliquer sur l'ongle et son pourtour une fois par jour durant la chimiothérapie et pendant 2-3 mois après. Il faut retirer l'excédent une fois par semaine en trempant les ongles dans de l'eau tiède savonneuse ou en utilisant du dissolvant doux sans acétone. S'il y a une onycholyse, le pharmacien peut conseiller un vernis transparent ou coloré à base de silice et anti-UV (La Roche Posay®). La patiente doit appliquer 1 à 2 couches durant la chimiothérapie et peut continuer 5 à 6 semaines après arrêt du traitement. Il est à retirer 1 fois par semaine avec un dissolvant sans acétone.

6.3 Homéopathie

Les souches recommandées⁵⁵ lors d'une atteinte aux ongles sont :

- *Graphites* : 9CH, 3 granules matin et soir
- *Silicea* : 9CH, 3 granules matin et soir
- *Thuja* : 9CH, 3 granules matin et soir

7. Syndrome mains-pieds

7.1 Définition

C'est un trouble caractérisé par une altération de la peau au niveau des mains et des pieds avec des caractéristiques différentes en fonction des grades⁷² (annexe 8). Les molécules de chimiothérapies concernées sont : le **docétaxel**, le **fluoro-uracile**, la **capécitabine** et la **doxorubicine**.

Grade	Signe clinique
1	Modification légère de la peau ou dermatite légère (érythème, hyperkératose...) Pas de douleurs
2	Modifications cutanées (exfoliation, bulles...) Incapacité à faire des activités instrumentales quotidiennes Douleurs
3	Modifications cutanées sévères (exfoliation, bulles, saignement, hyperkératose...) Incapacité à faire des activités quotidiennes élémentaires Douleurs

Tableau 45 : Symptômes du syndrome mains-pieds

7.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer pour prévenir la survenue du syndrome main-pieds ou la limiter :

- En prévention :
 - o Ramollir les callosités puis utiliser une pierre ponce et appliquer une crème émollissante (ictyane®, xémose®...)
 - o Utiliser des topiques kératolytiques à base d'urée (20-40%) une fois par jour ou à base de vaseline salicylée (5-15%) une fois par semaine
 - o Hydrater les zones à risque à base de crème émollissante
- Pour la toilette quotidienne :
 - o Préférer un gel douche surgras hypoallergénique (Lipikar®, ictyane®...)
 - o Ne pas utiliser de gant ni de fleur de douche
 - o Bien sécher les mains et les pieds
 - o Préférer les douches tièdes courtes aux bains chauds
- Protection de la peau :
 - o Porter des gants et des chaussettes en coton
 - o Ne pas marcher pieds nus

- Ne pas utiliser des pansements adhésifs
- Protéger les mains avec des gants lors des travaux ménagers ou de jardin
- Astuces pour limiter les traumatismes et les frottements :
 - Porter des chaussures souples, larges et confortables avec des semelles absorbants les chocs
 - Limiter les activités ayant un risque de choc aux mains ou aux pieds
 - Eviter les longues marches ou les longues stations debout
 - Appliquer du froid sur les zones pour soulager le patient
- Eviter la chaleur

7.3 Spécialités conseillées en fonction des grades

Grade	Prise en charge
1	Crèmes émollientes (Dexeryl®, Lipikar®, Cold Cream) Crèmes kératolytiques (Xerial® 30 ou 50, Eucerin®, vaseline salicylée)
2	Antalgiques, gel anti-brûlure, demi-dose jusqu'à retour au grade 0 ou 1 Émollient sous occlusion nocturne Dermocorticoïdes classe III ou IV (Diprosone®, Dermoval®)
3	Rendez-vous chez le podologue : si absence de lésions inflammatoires : retrait à la lame des lésions hyperkératosiques et prescription de semelles de décharge orthopédique Dermocorticoïdes Cicatrisants : Cicalfate®, Biafine®

Tableau 46 : Spécialités conseillées en fonction des grades

Les dermocorticoïdes agissent de manière locale et possèdent une activité anti-inflammatoire, antiallergique, antiprurigineux et avec un effet cytotatique sur les kératinocytes et les fibroblastes.

Molécules	Voie d'administration/posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Hydrocortisone (Hydrocortisone®)	Voie cutanée 1 fois par jour	Brulure au point d'application	Infections cutanées bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires Acné, allergie
Denoside (Locapred®, Tridesonit®)	Voie cutanée 1 fois par jour		
Bétaméthasone dipropionate ou valérate (Diprosone®, Betneval®)	Voie cutanée 1 fois par jour		
Clobetasol propionate (Dermoval®)	Voie cutanée 1 fois par jour		

Tableau 47 : Pharmacologie des dermocorticoïdes locaux³⁵

8. Neutropénie

8.1 Définition

La neutropénie se définit par une baisse des polynucléaires neutrophiles (PNN) qui participe à la défense de l'organisme. Elle se caractérise par une concentration de PNN inférieure à 2 G/L et survient généralement entre le 8^{ème} et 12^{ème} jour après le début du traitement. Une neutropénie sévère (concentration inférieure à 0,5 G/L) est souvent observée avec les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer du sein tels que le protocole FEC (Cf : partie 2, III.2). La conséquence majeure de la diminution des PNN est une fragilisation des mécanismes de défense immunitaires et donc à un risque augmenté d'infections.

8.2 Conseils

Le pharmacien d'officine doit alerter la patiente sur les symptômes pouvant évoquer une infection avec de la fièvre et l'inciter à consulter un médecin si elle les ressent. En effet, derrière chaque fièvre peut se cacher une infection bactérienne pouvant être mortelle.

Les signes sont :

- Fièvre : frissons, sueurs, hyperthermie, température supérieure à 38°C...
- Infections : toux, gêne respiratoire...

Si la patiente vient demander des conseils au pharmacien d'officine en présentant ces symptômes, celui-ci doit penser à une neutropénie induite par la chimiothérapie et doit immédiatement orienter la patiente vers une consultation médicale. Le médecin pourra

interrompre le traitement jusqu'à stabilisation ou alors prescrire un traitement pour lutter contre la neutropénie.

Le pharmacien doit par ailleurs rappeler à la patiente la nécessité de réaliser un bilan sanguin avant chaque cure et d'éviter le contact avec des personnes atteintes de pathologies infectieuses durant la totalité du traitement.

8.3 Médicaments prescrits

Les médicaments spécifiques sont des facteurs de croissances granulocytaires (GCSF). Ils agissent en stimulant les progéniteurs des PNN.

Molécules	Voie d'administration / posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Filgrastim (Neupogen®)	5 µg/kg/jour jusqu'à normalisation IV ou SC	Douleurs osseuses, asthénie, fièvre, céphalée, nausées	Allergie, neutropénie congénitale sévère avec anomalies cytogénique
Lénograstim (Granocyte®)	150 µg/m ² /jour jusqu'à normalisation IV ou SC		
Lipegfilgrastim (Loquex®)	Seringue préremplie de 6mg SC		
Pegfilgrastim (Neulasta®)	Seringue préremplie de 6mg SC		

Tableau 48 : Pharmacologie des facteurs de croissances granulocytaires³⁵

Le médecin peut prescrire une antibiothérapie orale à large spectre en cas de fièvre comprenant : amoxicilline associé à l'acide clavulanique et une ciprofloxacine.

9. Thrombopénie

9.1 Définition

La thrombopénie se définit par une baisse des thrombocytes qui sont impliqué dans l'hémostase. Elle se caractérise par une concentration de plaquettes inférieure à 150 G/L et survient généralement entre 2 et 4 semaines après le début du traitement. La thrombopénie entraîne un risque d'hémorragies.

9.2 Conseils

Le pharmacien d'officine doit alerter la patiente sur les symptômes pouvant évoquer une hémorragie et l'inciter à consulter un médecin si elle les constate.

Les signes sont :

- Hématomes
- Saignements de gencives
- Epistaxis

Le pharmacien d'officine doit lui aussi être vigilant si la patiente présente des signes lorsqu'elle vient à la pharmacie.

Le médecin peut décider d'interrompre provisoirement le traitement ou de réaliser une transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie sévère (inférieur à la concentration 20 G/L). il doit rappeler à la patiente de faire le bilan sanguin avant la cure.

10. Anémie

10.1 Définition

L'anémie se définit par une baisse des globules rouges qui sont impliquées dans le transport de l'oxygène entre les organes. Elle se caractérise par une concentration inférieure à 110 G/L chez la femme et 120 G/L chez l'homme et survient généralement quelques jours après le début du traitement. L'anémie diminue la distribution de l'oxygène et peut ainsi provoquer des symptômes de fatigue et d'essoufflement.

10.2 Conseils

Le pharmacien d'officine⁷³ doit rappeler à la patiente qu'il est nécessaire de réaliser un bilan sanguin avant le début de chaque traitement et qu'elle doit apprendre à reconnaître les signes pour aller consulter un médecin en cas de suspicion d'anémie.

Les signes sont :

- Une grosse fatigue
- Un essoufflement à l'effort
- Une pâleur des muqueuses

Le médecin peut décider d'interrompre provisoirement la chimiothérapie ou peut prescrire un traitement de support pour lutter contre l'anémie :

- Si elle est sévère (< 90 G/L) : transfusion de culots globulaires

- Si elle est modérée (entre 90 et 110 G/L), le traitement de référence est l'érythropoïétine recombinante (EPO).

10.3 Médicaments

Le traitement spécifique est l'érythropoïétine recombinante (EPO) qui est un facteur de croissance spécifique à la lignée des globules rouges. Elle agit en stimulant les progéniteurs des érythrocytes.

Molécules	Voie d'administration/posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Epoetine alpha (Binocrit®)	150 UI/kg 3 fois par semaine	Augmentation de la tension ou aggravation, diarrhée, vomissement, céphalées	Tension artérielle haute, allergie, grossesse
Epoetine beta (Neocromon®)	ou 452 UI/kg 1 fois par semaine		
Epoetine zeta (Retacrit®)	SC		
Darbépoetine alpha (Aranesp®)	2.25 µg/kg 1 fois par semaine Ou 6.75 µg/kg toutes les 3 semaines SC		

Tableau 49 : Pharmacologie des différentes érythropoïétines recombinante³⁵

11. Cardiotoxicité

11.1 Définition

Il est nécessaire de réaliser un bilan cardiaque⁷³ avant le début de chaque cure comprenant une ou plusieurs de ces molécules :

- Les anthracyclines (doxorubicine et epirubicine)
- Le fluoro-uracile
- Le cyclophosphamide
- Le paclitaxel
- Le trastuzumab

Le bilan comprend un examen clinique et une évaluation de la fonction cardiaque par une échographie ou scintigraphie cardiaque associé à un électrocardiogramme. La toxicité cardiaque peut être potentialisée en cas d'antécédents cardiaques ou d'hypertension artérielle.

11.2 Conseils

Le pharmacien d'officine doit informer les patientes traitées par une chimiothérapie cardiotoxique qu'elles doivent réaliser un bilan cardiaque avant chaque cure. De plus, il doit lui rappeler les signes de toxicité cardiaque devant amener à une consultation médicale :

- Essoufflements
- Dyspnées
- Augmentation de la fréquence cardiaque.

11.3 Médicaments

Si le protocole de chimiothérapie comprend une anthracycline, la patiente aura un traitement protecteur du myocarde : la Dexrazoxane (Cardioxane®). C'est un analogue de l'EDTA (Éthylènediaminetétraacétique) qui est hydrolysé au niveau du myocarde en chélateur d'ions métalliques ce qui empêche la création de radicaux libre à ce niveau. Il a donc un effet cytoprotecteur.

Posologie	10 fois la dose d'anthracycline
Voie d'administration	Perfusion IV
Effets indésirables	Augmentation leucopénie et thrombopénie, coloration noir ongles, phlébites
Contre-indications	Allergie, grossesse et allaitement

Tableau 50 : Pharmacologie de la dexrazoxane³⁵

12. Neurotoxicité

Les molécules de chimiothérapie utilisées dans le traitement du cancer du sein pouvant entraîner une toxicité neurologique sont les taxanes et les alcaloïdes de pervenche.

La toxicité neurologique se manifeste par des neuropathies périphériques qui dont les symptômes sont des sensations :

- d'engourdissements
- de fourmillement
- de picotements au niveau des mains et des pieds.

Le pharmacien d'officine doit orienter la patiente vers une consultation médicale en cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces signes cliniques et lui apprendre à reconnaître ces signes.

IV. Les effets secondaires de l'hormonothérapie

1. Bouffée de chaleur

C'est une sensation soudaine et passagère de chaleur qui s'étend à tout le corps, particulièrement à la poitrine, au visage, au cou et à la tête et durant entre quelques secondes et une heure (annexe 9). Cette sensation peut s'accompagner d'une rougeur, de transpiration et se terminer par des frissons. Elles apparaissent en premier la nuit puis toute la journée. Les bouffées de chaleur sont le signe de la modification de la production d'œstrogènes durant la pré- et la ménopause. Elles sont liées aux changements d'émotions et de température extérieure. Elles sont imprévisibles, incontrôlables et d'intensité variable.

Cet effet secondaire s'atténue en général au fur et à mesure du traitement et disparaît après la fin du traitement.

1.1 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer par le pharmacien pour adapter la vie quotidienne et éviter cet effet indésirable :

- Prendre le traitement le matin car les bouffées apparaissent plutôt la nuit
- Porter plusieurs couches de vêtements légers pour pouvoir retirer couche par couche lors d'un accès de chaleur
- Baisser la température intérieure ou utiliser un ventilateur
- Eviter la consommation d'alcool, de café et les plats trop chauds ou épicés mais boire régulièrement
- Utiliser un brumisateur d'eau pour diminuer l'effet de la bouffée
- Utiliser une méthode de relaxation à l'approche de la bouffée

1.2 Traitements médicamenteux en vente libre

Abufène® (*bêta-alanine*) est un acide aminé pur. Il inhibe les bouffées de chaleur en agissant sur la vasodilatation périphérique. Son action est non-hormone dépendante.

Posologie	1 à 2 comprimés par jour (max 3) Cure de 5 à 10 jours
Voie d'administration	VO (comprimé de 400mg)
Effets indésirables	Gastralgies, paresthésie
Contre-indications	Allergie au gluten, allergie au produit

Tableau 51 : Pharmacologie de la bêta-alanine³⁵

1.3 Homéopathie

Acthéane® est un comprimé homéopathique comprenant plusieurs souches et ayant une action sur les bouffées de chaleur.

Posologie	2 à 4 comprimés à sucer par jour à répartir en fonction des symptômes
Voie d'administration	VO (comprimés)
Composition	<i>Actaea racemosa</i> 4 CH 0,5 mg <i>Arnica montana</i> 4 CH 0,5 mg <i>Glonoinum</i> 4 CH 0,5 mg <i>Lachesis mutus</i> 5 CH 0,5 mg <i>Sanguinaria canadensis</i> 4 CH 0,5 mg

Tableau 52 : Pharmacologie Acthéane⁷⁴

D'autres souches homéopathiques (9 à 15 CH, 5 granules matin et soir) ont une action sur les bouffées de chaleur⁷⁵ :

- *Aurum muriaticum* : bouffées de chaleurs avec syndromes congestifs
- *Sepia officinalis* : bouffées de chaleur partant du bassin
- *Sulfur* : bouffées de chaleur entraînant une sueur excessive
- *Thuja occidentalis* : bouffées de chaleur avec sueurs malodorantes.

1.4 Phytothérapie

La sauge officinale⁷⁶ : elle contient des phyto-œstrogènes qui pallie la diminution de ceux-ci, permettant ainsi une action contre les bouffées de chaleur nocturne

Le Houblon⁷⁷ : il contient des phyto-œstrogènes tels que la 8-prénylnaringénine et agit donc de la même manière que la sauge sur les bouffées de chaleur

L'aubépine⁷⁸ : elle agit sur la pression sanguine en la régulant et donc agit sur les bouffées de chaleur.

Ces plantes ne sont cependant pas recommandées en association avec le traitement du cancer du sein par hormonothérapie.

Il existe des huiles essentielles recommandées dans le cas de bouffées de chaleurs⁵⁹ :

- Huile essentielle sauge sclérée
- Huiles essentielles de cyprès toujours vert, citron et menthe poivrée

Cependant, les huiles essentielles ne sont pas recommandées pour les femmes avec antécédant ou ayant un cancer du sein hormonodépendant.

2. Douleurs musculaires et articulaires

2.1 Définition

La douleur est une sensation corporelle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle d'intensité variable. Dans le cas des effets secondaires dus à l'hormonothérapie, elle peut être musculaire et articulaire. Sa localisation est souvent symétrique, et touche les mains et les poignets, les genoux, le rachis lombaire, les épaules et les hanches.

2.2 Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut prodiguer à la patiente quelques conseils pratiques pour prévenir les douleurs articulaires et musculaires :

- Absorber suffisamment de calcium (environ 1 g/jour) : si la patiente ne consomme aucun produit laitier, on peut conseiller l'utilisation d'une eau riche en calcium
- Privilégier les mouvements lents et progressifs
- Prendre une douche chaude en insistant sur les zones douloureuses
- Utiliser une bouillotte pour les zones douloureuses afin de les réchauffer
- Conseiller à la patiente un rhumatologue, un kinésithérapeute
- Proposer à la patiente une prise en charge psycho-sociale
- Evaluer l'impact sur la vie professionnelle
- Recommander une activité physique adaptée

2.3 Traitements médicamenteux en vente libre

Molécules	Paracétamol (doliprane®)	Ibuprofène (Advil®)	Acide acétylsalicylique (aspirine®)
Posologie	4g/24h en 4 prises espacées de 6h	200 à 400 mg par prise au repas espacées de 6h	4g/24h en 4 prises espacées de 6h
Propriétés	Analgésique/antipyrétique	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Analgésique/antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire
Voie d'administration	VO (comprimé, gélule, sachet)	VO (comprimé)	VO (comprimé, sachet)
Effets indésirables	Atteinte hépatique, allergie	Gastralgies, nausées, vomissement, diarrhée	Gastralgie, allergie, favorise hémorragie, syndrome de Reye
Contre-indications	Insuffisance hépatocellulaire, allergie	Allergie, ulcère gastro-duodéal, insuffisance hépatique ou rénale sévère, lupus, grossesse et allaitement	Allergie, ulcère gastro-duodéal, patient à risque hémorragique, grossesse

Tableau 53 : Pharmacologie des analgésiques³⁵

Si les douleurs ne sont pas calmées par ces molécules, on peut orienter la patiente vers son cancérologue pour une prescription d'antalgique tel que la codéine, le tramadol et des dérivés morphiniques.

2.4 Homéopathie

Les souches recommandées⁵⁷ sont :

- *Rhus toxicodendron* : utile contre les douleurs articulaires. On débute avec la dilution en 5 CH avec 3 granules matin et soir et on augmente la dilution jusqu'à 30 CH si les douleurs persistent.
- *Ruta graveolens* : dilution 5CH et 3 granules matin et soir.
- *Arnica montana* : dilution 9 CH et 3 granules matin midi et soir.

2.5 Phytothérapie

L'harpagophyton⁷⁹ (*Harpagophytum procumbens*) peut être utilisée sous forme de plante sèche pour les infusions, en gélules, en extrait sec ou liquide, en gel, en crème ou en pommade. Les racines de cette plante contiennent des harpagosides ayant un effet antiinflammatoire et donc sont utiles pour les douleurs articulaires.

Il est contre indiqué en cas de reflux gastro-œsophagien.

L'ortie dioïque⁸⁰ (*Urtica dioica*) peut être utilisée sous forme de plante sèche pour les infusions, de gélule, de poudre, d'extrait sec ou liquide (traditionnellement elle était directement frottée à l'articulation douloureuse). Les feuilles d'orties contiennent de nombreuses molécules dont des flavonoïdes qui seraient à l'origine de l'activité anti inflammatoire. La posologie est de 3 cuillères dans de l'eau bouillante par jour.

Elle est contre indiqué en cas de troubles cardiaques ou reinaux.

Le saule blanc⁸¹ (*Salix alba*) peut être utilisé sous forme de plante sèche pour les infusions, de gélule, d'extrait sec ou liquide. L'écorce contient des flavonoïdes ayant des effets anti-inflammatoires. Il contient aussi de la salicyline qui se transforme en acide salicylique et qui a des propriétés anti-inflammatoire et antalgique. Les chatons femelles du saule contiennent des phyto-œstrogènes et sont donc contre-indiqués dans le cas d'une hormonothérapie. La posologie est de 2 à 3 grammes par jour.

Il est contre-indiqué en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, d'allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aux médicaments de la famille des salicylates et de risque hémorragique.

Le cassis⁸² (*Ribes nigrum*) peut être utilisée sous forme de plante sèche pour les infusions, de gélule, de poudre, d'extrait sec ou liquide. On utilise les baies et les feuilles séchées qui contiennent des proanthocyanidols ayant des propriétés anti-inflammatoires. La posologie est de 20 à 50 grammes infusée dans un litre d'eau par jour.

Il n'a pas de contre-indication.

Les huiles de menthe, romarin, niaouli, gaulthérie et de lavandin peuvent être utilise dans le cas douleurs articulaires et/ou musculaire en application cutanée sur la zone douloureuse⁵⁹.

3. Céphalées

3.1 Définition

Les céphalées sont des douleurs à la tête siégeant sur la voûte crânienne, en excluant le cou et la face. C'est un effet indésirable courant lors de la prise d'une hormonothérapie qui s'atténuera au fur et à mesure que le corps s'adapte au médicament. Toute céphalée soudaine et intense devra être rapportée à l'équipe soignante durant le traitement.

3.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer par le pharmacien pour minimiser l'apparition de céphalées :

- Avoir un bon rythme de repos et dormir 8h par nuit
- Eviter la lumière et le bruit
- S'hydrater correctement

3.3 Traitements médicamenteux en vente libre

Ce sont les mêmes que ceux décrit pour le traitement des douleurs articulaires et musculaires.

3.4 Traitements médicamenteux sous ordonnance

Molécules	Triptans (sumatriptan, zolmitriptan)	Ergotamine (Associée à la caféine)	Dihydroergotamine
Posologie	Sumatriptan : 10 à 20mg (max 80mg/j) Zolmitriptan : max 5mg/j	1 à 2 mg à répéter si la douleur n'a pas disparu au bout de 30min	1 pulvérisation dans chaque narine Injection de 1 mg
Voie d'administration	VO (orodispersible, comprimé)	VO (comprimé)	Nasale IV lente ou SC
Propriétés	Vasoconstricteur de la circulation artérielle carotidienne		
Effets indésirables	Somnolence, vertige, faiblesse	Nausées, paresthésie, douleurs, vasoconstriction extrémité	
Contre-indications	Enfants, trouble du rythme, insuffisance hépatique sévère	Grossesse, enfant, syndrome Raynaud, insuffisance rénale ou hépatique sévère	

Tableau 54 : Pharmacologie des anti-migraineux³⁵

3.5 Phytothérapie

Comme décrit précédemment, **le saule blanc**⁸¹ peut être utilisé en cas de céphalées.

Les huiles de menthe poivrée, romarin, gaulthérie et de lavandin peuvent être utilisées dans le cas de céphalées en application cutanée sur la zone douloureuse (tempes, front et nuque)⁵⁹.

4. Asthénie

4.1 Définition

L'asthénie ou fatigue, est un symptôme fréquent dans la vie courante. Il devient problématique à partir du moment où malgré le sommeil et le repos, cela perdure. Elle peut être réactionnelle ou d'origine psychique. Parfois, elle est liée à un changement du rythme de vie, à la prise de certains médicaments ou à une maladie.

La fatigue démotive et peut nuire au sommeil et à la vie quotidienne. Elle a pour origines des raisons diverses dont la perte d'appétit, la prise de certains médicaments, l'hypothyroïdie, les maladies psychologiques telle que la dépression ou la production de substances toxiques lorsque des cellules cancéreuses meurent en relâchant leurs contenus dans la circulation. La fatigue peut s'atténuer avec le temps ou se maintenir parfois au-delà de l'arrêt de la prise du médicament.

4.2 Conseils hygiéno-diététiques

Le pharmacien peut prodiguer à la patiente quelques conseils pratiques pour prévenir la fatigue :

- Manger équilibré, toute les classes d'aliment en quantité suffisante.
- Boire 1.5 L d'eau par jour
- Faire une activité physique adaptée durant la journée comme marcher pendant 20 à 30 minutes
- Prendre le temps de se reposer durant de courte période pour ne pas obtenir l'effet inverse
- Dormir suffisamment la nuit (8h)
- Limiter le café, l'alcool, les boissons énergisantes et le tabac
- Remettre au lendemain les tâches non essentielles pour préserver l'énergie

4.3 Compléments alimentaires

Pour traiter l'asthénie lorsque les conseils ne sont pas suffisants, on peut proposer un complément alimentaire vitaminique tel que Bion 3® et Alvityl® contenant des vitamines et des minéraux. On peut proposer de la vitamine C Acérola® car la vitamine C combat l'asthénie.

4.4 Homéopathie

Les souches recommandées⁵⁷ sont :

- *Avena sativa* : en teinture mère, 20 gouttes dans un verre d'eau deux fois par jour.
- *Alfalfa* : 6DH, trois le matin et trois le soir
- *Kalium phosphoricum* : 15Ch 3 granules trois fois par jour si de la fatigue intellectuelle s'ajoute

4.5 Phytothérapie

Le **ginseng**⁸³ (*Panax ginseng*) peut être utilisée sous forme de poudre (en gélule) de racine entière pour les décoctions. Les racines de cette plante contiennent des substances dont l'action spécifique n'est pas totalement expliquée à ce jour. La posologie est de 0.5 à 2 grammes par jour.

Il est contre indiqué en cas de troubles cardiaques, d'HTA ou de diabète.

Il existe des huiles essentielles recommandées dans le cas de bouffées de chaleurs :

- Huile essentielle de sauge sclarée
- Huiles essentielles de cyprès toujours vert, citron et menthe poivrée

Cependant, les huiles essentielles ne sont pas recommandées pour les femmes avec antécédant ou ayant un cancer du sein hormonodépendant⁵⁹.

5. Ostéoporose

5.1 Définition

L'ostéoporose se définit par l'accélération pathologique du remodelage osseux ce qui entraîne une perte excessive de la masse osseuse, une diminution de la densité osseuse et une modification de son architecture. La finalité est donc une diminution de la résistance osseuse et donc un risque de fracture augmentée.

L'ostéoporose touche souvent les femmes après la ménopause mais aussi les hommes de plus de 65 ans. Lors de la mise en place d'un traitement par hormonothérapie, le médecin peut prescrire un examen d'ostéodensitométrie afin d'avoir une valeur de base pour la comparer avec celle des examens de suivi.

5.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer par le pharmacien pour prévenir l'installation de l'ostéoporose⁸⁴ :

- Avoir une alimentation suffisamment riche en calcium
- Avoir une consommation suffisante en vitamine D et/ou prendre une supplémentation
- Arrêter le tabac et l'alcool
- Pratiquer un exercice physique adaptée afin de stimuler l'activité osseuse
- Prévenir les chutes
- Faire attention à sa manière de se tenir pour éviter un mauvais travail des os

5.3 Traitement médicamenteux

Les molécules de références⁸⁵ sont les biphosphonates ou diposphonates. Ces molécules inhibent la résorption osseuse en bloquant l'activité des ostéoclastes sans changer leur recrutement ou leur fixation.

Molécules	Acide alendronique (Adavance®, Fosavance®)	Acide risédronique (Actonel®)	Acide zolédronique (Aclasta®)
Posologie	70mg par semaine en dehors du repas	5 mg par jour ou 35 mg par semaine ou 75 mg par jour deux jours dans le mois	5 mg une fois par ans
Voie d'administration	VO (comprimés)	VO (comprimés)	IV
Effets indésirables	Douleurs abdominale, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, ostéonécrose de la mâchoire		Pyrexie, myalgie, arthralgie
Contre-indications	Allergie, insuffisance rénale sévère, hypocalcémie		Allergie, insuffisance rénale sévère, hypocalcémie, grossesse, allaitement

Tableau 55 : Pharmacologie des biphosphonates

La molécule en deuxième intention est le dénosumab (Prolia®)⁸⁶. C'est un anticorps monoclonal dirigé contre les ostéoclastes : il bloque une interaction permettant la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes.

Posologie	60 mg une fois tous les 6 mois
Voie d'administration	SC dans la cuisse, abdomen ou haut du bras
Effets indésirables	Douleurs musculosquelettique, ostéonécrose de la mâchoire, douleurs aux extrémités
Contre-indications	Allergie, hypocalcémie

Tableau 56 : Pharmacologie du dénosumab

Les médicaments traitant la ménopause ou agissant sur les œstrogènes ne sont pas conseillés.

5.4 Homéopathie

Les souches pouvant être données⁷⁵ sont :

- *Calcarea fluorica* 15 CH : une dose par semaine
- *Calcarea phosphorica* 15 CH : une dose par semaine
- *Calcarea carbonica* 15 CH : une dose par semaine

6. Sécheresse vaginale

6.1 Définition

La sécheresse vaginale est définie par un défaut d'humidification du vagin. Cette humidité est due à des sécrétion de la muqueuse vaginale et du col de l'utérus lors de l'ovulation. Différents facteurs peuvent modifier ses sécrétions :

- Facteur hormonal : ménopause, allaitement, règles
- Toilette intime inadaptée
- Prise de médicaments : pilule, traitement hormonal
- Stress, alcool, fatigue...

6.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer par le pharmacien pour prévenir ou soulager les sécheresses :

- Se laver avec des savons dermatologiques surgras tel que Lipikar®
- Porter des sous-vêtements en coton
- Eviter les pantalons serrés
- Utiliser des lubrifiants ou des hydratants vaginaux (ovule, crème ou gel)

7. Risque de maladie thromboembolique

7.1 Définition

La maladie thromboembolique résulte de la formation d'un caillot ou thrombus dans la circulation sanguine. Il existe deux formes de cette maladie :

- La thrombose veineuse profonde ou phlébite
- L'embolie pulmonaire qui peut être une complication de la première si le caillot migre des membres inférieurs vers la circulation pulmonaire

7.2 Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils à prodiguer par le pharmacien pour prévenir ses maladies sont :

- Porter des bas ou des collants de contention
- Faire un sevrage tabagique
- Apprendre à reconnaître les signes évocateurs d'une thrombose tels que la douleur, la chaleur ou un œdème

7.3 Homéopathie

Les souches pouvant être données sont⁵⁷ :

- *Aesculus hippocastanum* : 4CH, 3 granules 3 fois par jour
- *Hamamelis virginiana* : 5CH, 3 granules 3 fois par jour
- *Vipera redi* : 7CH, 3 granules matin et soir.

7.4 Phytothérapie

La vigne rouge⁸⁷ (*Vitis vinifera*) peut être utilisée sous forme de poudre, de gélules, d'extraits secs ou liquides et de crèmes. Les feuilles de la vigne rouge contiennent des anthocyanosides, des polyphénols et des flavonoïdes qui ont un effet protecteur et stimulant sur les veines et les petits vaisseaux sanguins et une capacité à réduire les œdèmes. L'utilisation systémique n'est pas conseillée car la peau de raisin de la vigne contient des équivalents aux œstrogènes déconseillé pendant l'hormonothérapie.

Il n'y a pas de contre-indication formelle à cette plante.

L'hamamélis⁸⁸ (*Hamamelis virginiana*) peut être utilisé sous forme de feuilles ou d'écorce sèches, d'extraits sec ou liquide, de bains de bouche, de gel ou de distillat a utilisé en local.

Les infusions se font avec une dose 5 à 10 g dans un litre d'eau bouillante. La feuille et l'écorce ont des propriétés vasculoprotectrices, anti-inflammatoires et antiseptiques.

Il n'y a pas de contre-indication formelle à cette plante.

Le marronnier d'inde⁸⁹ (*Æsculus hippocastanum*) existe sous forme de plante sèche mais il est recommandé d'utiliser un produit fini qui a un taux contrôlé d'æsculine. Ces produits existent sous forme de gel local ou de gélules pour la voie orale. Les graines et l'écorce du marronnier d'Inde contiennent de l'æscine et de l'æsculoside qui ont un effet protecteur et stimulant sur les vaisseaux sanguins et réduisent les œdèmes et l'inflammation.

Il n'y a pas de contre-indication formelle à cette plante.

Le petit-houx⁹⁰ (*Ruscus aculeatus*) peut être utilisé en poudre sous forme de gélule ou en crème pour la voie locale. Les recommandations sont de 7 à 11 mg de ruscogénine (350 mg de poudre). Le rhizome contient des flavonoïdes tels que : la ruscogénine, la néoruscogénine, la ruscine et la ruscoside qui ont des propriétés vasoconstrictrices et vasculoprotectrices ainsi que anti-inflammatoires.

Il n'y a pas de contre-indication formelle à cette plante.

Les huiles d'hamamélis, de vigne rouge, de cassis, de menthe et de cyprès peuvent être utilisés sur les jambes lourdes en massage afin de stimuler la circulation sanguine des membres inférieurs⁵⁹.

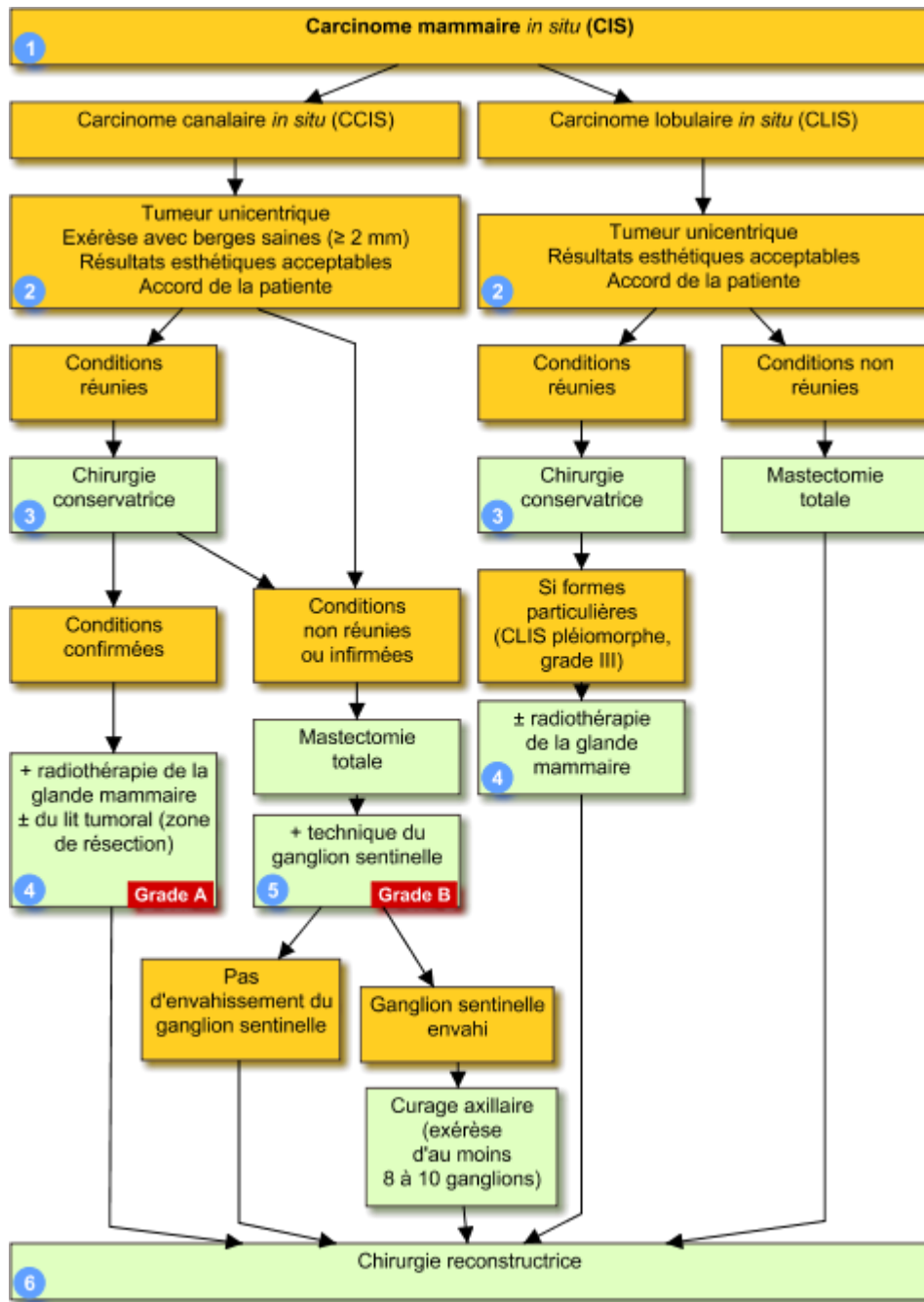
Conclusion

Cette thèse a pour objectif de résumer les connaissances sur le cancer du sein et surtout du traitement des effets secondaires du cancer du sein afin que pharmacien d'officine puisse assurer une prise en charge complètes de ses effets. Le cancer du sein est une pathologie traitée surtout en milieu hospitalier mais le pharmacien d'officine joue un rôle fondamental dans la prise en charge de la maladie. En effet, il a un rôle de prévention en sensibilisant les femmes au dépistage et en leur permettant d'identifier et de combattre les facteurs de risques. Il a un rôle dans l'éducation thérapeutique des patientes lors de la dispensation. Il doit être présent pour la patiente et constituer un soutien psychologique. En ce qui concerne les effets secondaires, il doit être capable de sensibiliser la patiente aux symptômes à surveiller, faire preuve de vigilance vis-à-vis de ses mêmes symptômes et être capable de conseiller la patiente sur les moyens de faire face à ses effets.

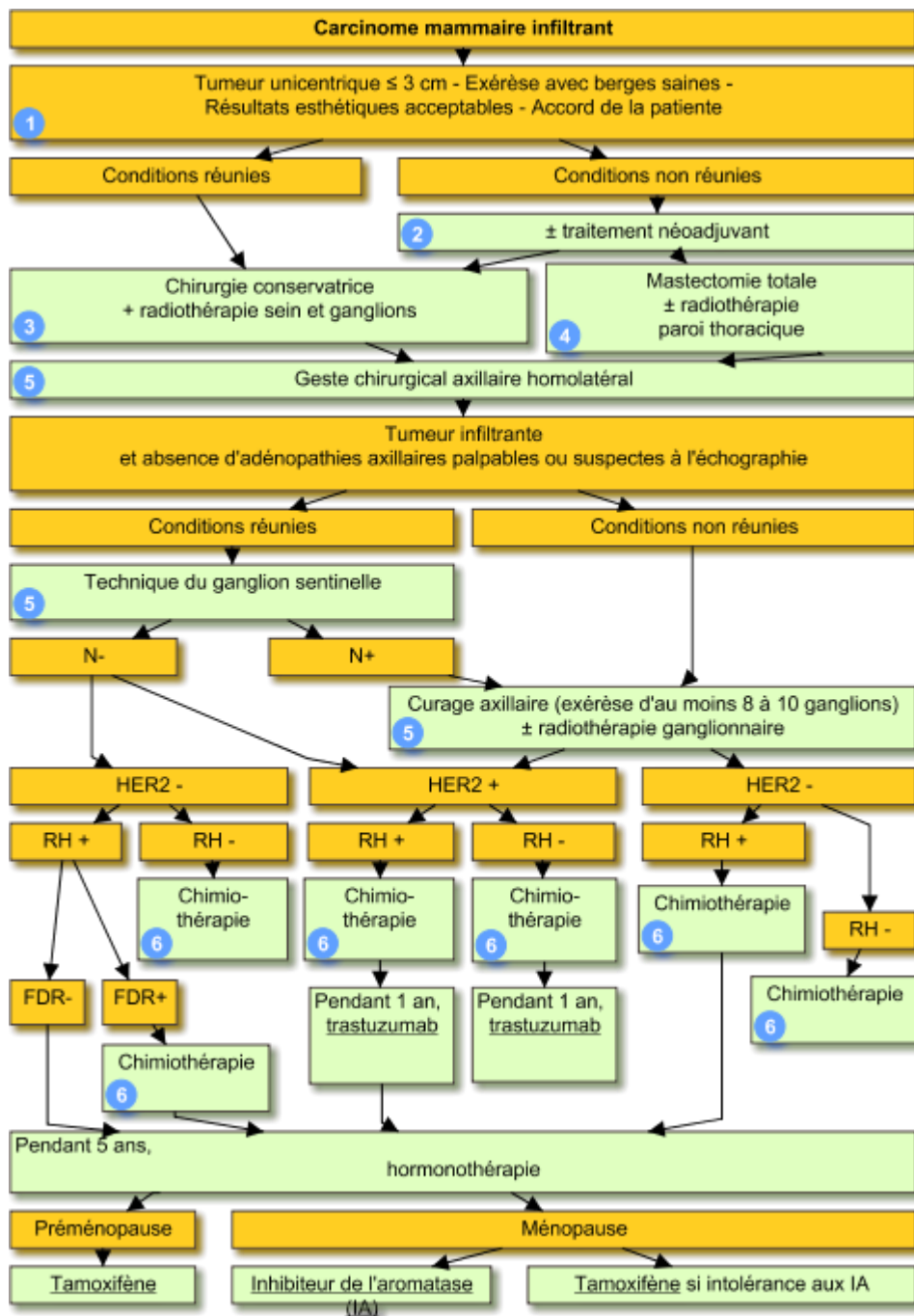
La prise en charge évoluant constamment en fonction des avancées de la médecine, le pharmacien d'officine se doit de se tenir informer concernant la pathologie, les traitements et évidemment les effets secondaires en résultant. La mise à disposition de fiche conseil dans les officines devrait être une norme afin de faciliter la vie de la patiente.

Annexes

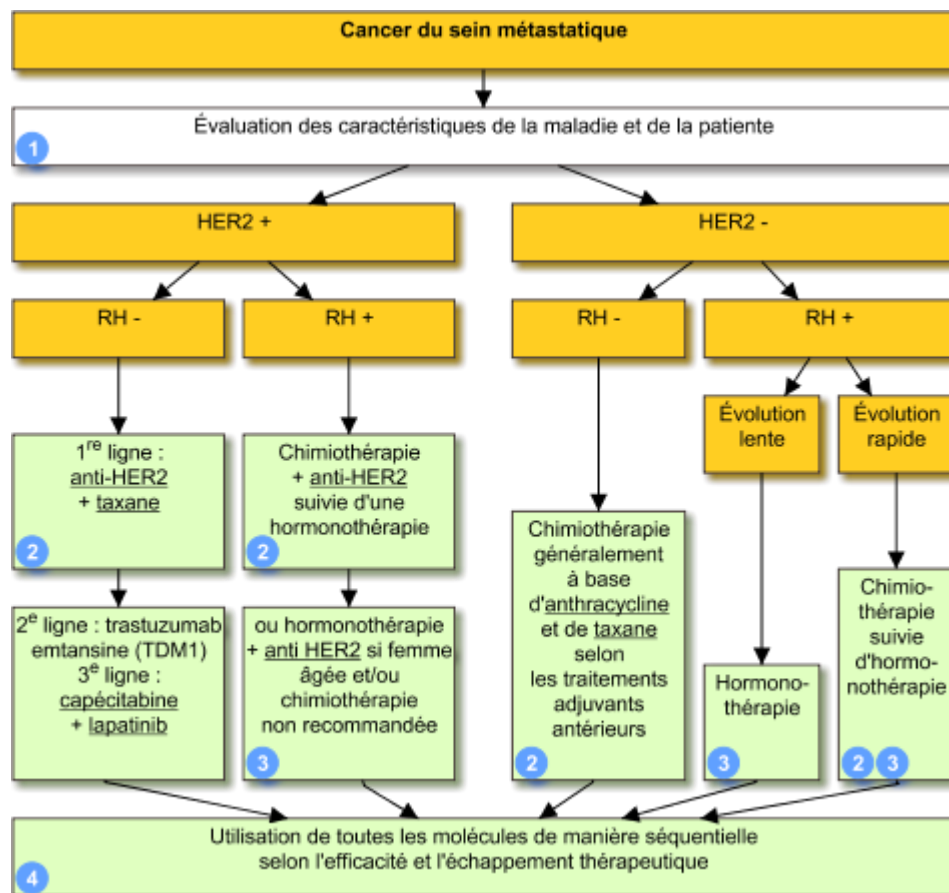
Annexe 1 : Stratégie thérapeutique pour le cancer du sein in situ (vidal.fr)⁹¹



Annexe 2 : Stratégie thérapeutique du cancer du sein infiltrant (Vidal.fr)⁹¹



Annexe 3 : Stratégie thérapeutique du cancer du sein in situ (Vidal.fr)⁹¹



Nausées et Vomissements

Comment les reconnaître ?

Nausée : trouble caractérisé par une sensation d'écoeurement et/ou une envie impérieuse de vomir entraînant une perte d'appétit

Vomissement : trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche

A faire



Fractionner l'alimentation : 6 à 8 petits repas et/ou collations par jour

Privilégier des petits repas froids pour éviter les fortes odeurs

Privilégier des aliments faciles à digérer

Essayer de manger lentement

Boire beaucoup de boissons entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, soda...

Utiliser si besoin, une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs

Maintenir une position assise pendant 30 min après le repas

A éviter



Les aliments riches en graisse

Les odeurs

Le tabac



Le café

Le lait

L'alcool

Traitement

Consulter votre oncologue

Diarrhée	
Comment la reconnaître ?	
Diarrhée : émission de plus de 3 fois par jours de selles plus liquide qu'usuellement	
A faire	
Absorber beaucoup de liquides (3L par jour) : bouillons, sodas dégazés, potage Manger du riz, des légumes et des fruits riches en pectine tel que la pomme cuite, de la banane Continuer une alimentation régulière	
A éviter	
Jus de fruits Fruits crus Laitages Œufs Aliments riches en fibres Pruneaux	
Traitement	
Diaralia® en homéopathie Diosmectine, Probiotique ou racédotril sans ordonnance Demander conseil au pharmacien avant utilisation.	

Constipation

Comment la reconnaître ?

Constipation : émission de moins de 2 fois par semaine de selles

A faire



Boire suffisamment : au moins 1,5 L d'eau par jour en privilégiant les eaux riches en magnésium

Faire de l'exercice régulièrement

Manger des produits riches en fibres : légumes verts, céréales complètes

Manger à des heures régulières au calme.

A éviter



Les bananes

Le riz



Les carottes cuites

La viande rouge

Traitement

Laxatifs sans ordonnance : Lactulose, macrogol, psyllium, ispaghul

Demander conseil au pharmacien avant utilisation.

Mucites	
Comment les reconnaître ?	
Mucites : lésions buccales caractérisée par l'inflammation de la muqueuse entraînant aphtes, rougeurs, douleurs, ulcères ou difficultés à s'alimenter	
A faire	
Consulter un dentiste avant traitement pour évaluer l'état buccodentaire Brosser les dents après chaque repas avec une brosse à dent souple Privilégier les dentifrices homéopathiques ou pour enfant (pas de menthol) Préférer une alimentation froide ou à température ambiante, et mixée (compote, purée, glace...) Sucer un glaçon pour diminuer la douleur et hydrater la bouche Pulvériser de l'eau thermale ou mâcher un chewing-gum si la bouche est sèche	
A éviter	
Le gruyère Les épices et condiments forts Les fruits acides (le citron, les agrumes, l'ananas, le kiwi et la tomate...) Le chocolat Les fruits secs (noix, noisettes, amandes...) Ne pas fumer ou boire de l'alcool	
Traitement	
Bain de bouche sans alcool (Chlorhexidine, Paroex® ou à base de bicarbonate à utiliser 5 à 6 fois par jour) Homeoaflyl® en homéopathie Demander conseil au pharmacien avant utilisation	

Syndrome mains-pieds

Comment le reconnaître ?

Syndrome mains-pieds : altération de la peau au niveau des mains et des pieds (dermatites, hyperkératose...)

A faire



Ramollir les callosités puis utiliser une pierre ponce et appliquer une crème émolliente (ictyane®, xémose®...)

Utiliser des topiques kératolytiques à base d'urée (20-40%) une fois par jour ou à base de vaseline salicylée (5-15%) une fois par semaine

Hydrater les zones à risque à base de crème émolliente

Préférer un gel douche surgras hypoallergénique (Lipikar®, ictyane®...)

Bien sécher les mains et les pieds

Préférer les douches tièdes courtes aux bains chauds

Porter des gants et des chaussettes en coton

Protéger les mains avec des gants lors des travaux ménagers ou de jardin

Porter chaussures souples, larges, confortables avec des semelles absorbants chocs

Appliquer du froid sur les zones

A éviter



La chaleur

Les gants et les fleurs de douche

Marcher pieds nus



Utiliser des pansements adhésifs

Les activités ayant un risque de choc aux mains ou aux pieds

Les longues marches ou les longues stations debout

Traitement

Consulter votre oncologue

Bouffées de chaleur	
Comment les reconnaître ?	
Sensation soudaine de chaleur qui s'étend à tout le corps, particulièrement à la poitrine, au visage, au cou et à la tête qui peut s'accompagner d'une rougeur, de transpiration et se terminer par des frissons, dure de quelques secondes à une heure et leur fréquence est variable d'une personne à l'autre	
A faire	
Prendre le traitement le matin car les bouffées apparaissent plutôt la nuit Porter plusieurs couches de vêtements légers pour pouvoir retirer couche par couche lors d'un accès de chaleur Baisser la température intérieure ou utiliser un ventilateur Utiliser un brumisateur d'eau pour diminuer l'effet de la bouffée	
A éviter	
L'alcool Les boissons chaudes Les aliments chauds ou épicés Ne pas trop chauffer la maison	
Traitement et conseils	
Le sport et la méditation peuvent réguler les bouffées de chaleur Actheane® en homéopathie Demander conseils à votre pharmacien	

Bibliographie

1. Espié, M. & Cutuli, B. *Le sein*. (Éditions Eska, 2020).
2. Anatomie de la glande mammaire. 21.
3. *Le cancer du sein*. (2007).
4. Les agents mutagènes chimiques.
<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/00objectif/mfmutagen/chemie.html>.
5. Les agents mutagènes physiques.
<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/00objectif/mfmutagen/physikal.html>.
6. Les agents mutagènes viraux.
<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/00objectif/mfmutagen/virale.html>.
7. Espié, M. *Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce*. (Springer Paris, 2012). doi:10.1007/978-2-8178-0253-4.
8. Romana, S. & Malan, V. Cytogénétique moléculaire. 25.
9. Guide HAS Cancer du sein.
10. Les grades du cancer - Cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>.
11. Les stades du cancer - Cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-stades-du-cancer>.
12. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>.
13. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>.

14. Cancer du sein. /maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein.
15. Tabac, alcool et surpoids - Facteurs de risque. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Tabac-alcool-et-surpoids>.
16. Espié, M. *Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce*. (Springer Paris, 2012). doi:10.1007/978-2-8178-0253-4.
17. Mammographie - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie>.
18. Echographie mammaire - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire>.
19. IRM - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM>.
20. Biopsie percutanée - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-percutanee>.
21. Biopsie stéréotaxique - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-stereotaxique>.
22. Biopsie chirurgicale - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-chirurgicale>.
23. Biopsie échoguidée - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-echoguidee>.
24. Ponction cytologique - Diagnostic. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Ponction-cytologique>.
25. Tumorectomie et quadrantectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie). <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie>.

26. Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie). <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>.
27. Exérèse du ganglion sentinelle - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie). <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>.
28. Curage axillaire - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie). <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Curage-axillaire>.
29. Radiothérapie externe - Radiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Radiotherapie-externe>.
30. Curiethérapie - Radiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Curietherapie>.
31. Vital Durand, D., Le Jeune, C. & Dorosz, P. *Guide pratique des médicaments*. (Maloine, 1979).
32. TAXOTERE 80 mg/4 ml sol diluer p perf. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/taxotere-80-mg-4-ml-sol-diluer-p-perf-96959.html>.
33. HALAVEN 0,44 mg/ml sol inj. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/halaven-0-44-mg-ml-sol-inj-106376.html>.
34. XELODA 150 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/xeloda-150-mg-cp-pellic-17896.html>.
35. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
36. ALKERAN 2 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/alkeran-2-mg-cp-pellic-63226.html>.

37. Recommandations Cancer du sein - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-sein-4034.html#prise-en-charge>.
38. FASLODEX 250 mg sol inj. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/faslodex-250-mg-sol-inj-68167.html>.
39. NOLVADEX 20 mg cp enr. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/nolvadex-20-mg-cp-enr-11913.html>.
40. FEMARA 2,5 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/femara-2-5-mg-cp-pellic-6638.html>.
41. AYBINTIO 25 mg/ml sol diluer p perf. VIDAL
<https://www.vidal.fr/medicaments/aybintio-25-mg-ml-sol-diluer-p-perf-215738.html>.
42. IBRANCE 125 mg gé. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/ibrance-125-mg-gel-175939.html>.
43. VERZENIOS 150 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/verzenios-150-mg-cp-pellic-195750.html>.
44. KISQALI 200 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/kisqali-200-mg-cp-pellic-183880.html>.
45. TYVERB 250 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/tyverb-250-mg-cp-pellic-79634.html>.
46. Reconstruction mammaire - Cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire>.
47. Prothèses mammaires internes - Reconstruction mammaire. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Protheses-mammaires-internes>.

48. Reconstruction par lambeau - Reconstruction mammaire. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Reconstruction-par-lambeau>.
49. Harmonisation des seins - Reconstruction mammaire. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Harmonisation-des-seins>.
50. Effets secondaires - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie). <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Effets-secondaires>.
51. Prise en charge du lymphœdème secondaire du membre supérieur après un cancer du sein - AFSOS. *Association Francophone des Soins Oncologiques de Support* <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-lymphoedeme-secondaire-membre-superieur-apres-cancer-sein/>.
52. Prothèses mammaires externes - Cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Protheses-mammaires-externes#toc-les-diff-rents-types-de-proth-se-externes>.
53. Remboursement de la prothèse mammaire par la sécurité sociale - Oncovia. <https://www.oncovia.com/blog/expert/remboursement-de-la-prothese-mammaire-par-la-securite-sociale/>.
54. Effets secondaires - Radiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie/Effets-secondaires>.
55. Roux, D. & Quémoun, A.-C. *Phytothérapie et homéopathie: conseils et associations possibles*. (2016).
56. Nausées | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/que-faire-en-cas-de-naus-es>.

57. Ferey, D. & Ivernois, J.-F. d'. *Conseils du pharmacien en homéopathie, phytothérapie, aromathérapie, nutrithérapie*. (Éditions Maloine, 2017).
58. Phytothérapie : Gingembre. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
59. Baudoux, D. *Aromathérapie*. (Dunod, 2017). doi:10.3917/dunod.baudo.2017.01.
60. Diaralia®. Boiron <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-medicaments/diaralia>.
61. La prévention de la constipation. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/prevention.html>.
62. Bourdaine - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
63. Cascara - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
64. Lin - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
65. Psyllium - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
66. Rhubarbe de Chine - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
67. Médicale, O. Mucites. <https://www.oncoelic.fr/manuel/i/19134881/mucites>.
68. Homeoaftyl®. Boiron <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-medicaments/homeoaftyl>.
69. Chimiothérapie : la chute des cheveux (alopécie) et troubles cutanés - Chimiothérapie : quels effets indésirables possibles ? <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Chute-des-cheveux>.
70. Perruque - Prendre soin de ses cheveux. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Image-corporelle/Prendre-soin-de-ses-cheveux/Perruque>.
71. Effets secondaires - Chimiothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires#toc-modification-de-la-couleur-et-une-fragilisation-des-ongles>.

72. Syndrome main-pied | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires/syndrome-main-pied>.
73. Les effets indésirables des chimiothérapies sur le sang. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
74. Acthéane[®]. Boiron <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-medicaments/actheane>.
75. Besnard-Charvet, C. & Rocher, C. *Homéopathie en gynécologie*. (Elsevier, 2015).
76. Sauge officinale - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
77. Houblon - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
78. Aubépine - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
79. Harpagophyton - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
80. Ortie dioïque - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
81. Saule blanc - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
82. Cassis - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
83. Ginseng - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
84. Les fiches pratiques sur l'ostéoporose. <http://www.grio.org/espace-gp/fiches-pratiques-osteoporose.php>.
85. Ostéoporose - symptômes, causes, traitements et prévention. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
86. PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/prolia-60-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-99478.html>.
87. Vigne rouge - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
88. Hamamélis - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
89. Marronnier d'Inde - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
90. Petit-houx - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.

91. Recommandations Cancer du sein. *VIDAL*

<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-sein-4034.html>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.