



HAL
open science

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein : bénéfices de l'activité physique adaptée dans la gestion des effets indésirables des traitements de chimiothérapies

Agnès Marie Drouilhet

► To cite this version:

Agnès Marie Drouilhet. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein : bénéfices de l'activité physique adaptée dans la gestion des effets indésirables des traitements de chimiothérapies. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04006659

HAL Id: dumas-04006659

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04006659>

Submitted on 27 Feb 2023

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.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2023

Thèse n°42

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par DROUILHET Agnès, Marie

Née le 3 décembre 1996 à MONT-DE-MARSAN

Le 9 février 2023

RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN : BENEFICES DE L'ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE DANS LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS DE CHIMIOETHERAPIES

Sous la direction de : Jean-Paul LASSERRE

Membres du jury :

Dr. DECENDIT Alain

Dr. LASSERRE Jean-Paul

Dr. LEMARQUIS Paul

Dr. PASSAGNE Isabelle

Maitre de Conférences Universitaires

Maitre de Conférences Universitaires

Docteur en Pharmacie

Maitre de Conférences Universitaires

Président du jury

Directeur de thèse

Membre du jury

Membre du jury

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier **Monsieur Jean-Paul LASSERRE**, maître de conférences, d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de m'avoir accompagné, pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils. Un grand merci pour votre bienveillance, votre patience et pour le temps que vous avez accordé à ce travail. Je vous en suis très reconnaissante.

Je souhaiterai aussi remercier **Monsieur Alain DECENDIT**, maître de conférences, d'avoir accepté de présider mon jury. Je réalise la chance que j'ai de vous compter parmi le jury.

Je remercie également **Monsieur Paul LEMARQUIS**, Docteur en Pharmacie, d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Ton professionnalisme, ton engagement et ta bienveillance sont remarquables, c'est donc un honneur pour moi de te compter dans mon jury.

Je tiens également à remercier **Madame Isabelle PASSAGNE**, maître de conférences, d'avoir accepté de faire partir de ce jury. C'est un honneur pour moi de vous compter dans mon jury.

Puis merci,

A l'**UFR Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux** pour la qualité des études de pharmacie, des enseignants et intervenants. Merci de m'avoir fait vivre mes meilleures années étudiantes.

A la **pharmacie BROUCA-LAYRIS** qui m'a accueilli lors de mon premier stage en officine et m'a permis de découvrir le métier de pharmacien d'officine.

A la **pharmacie CARRERE** de m'avoir suivi durant tous mes autres stages et de m'avoir fait confiance durant les emplois saisonniers. Merci aussi de m'avoir poussé tout le long de mes études jusqu'à aujourd'hui pour la rédaction de ma thèse. Un grand merci à vous Mademoiselle Carrere et à votre équipe.

A la **pharmacie LEMARQUIS, Paul, Philippe et Françoise**, merci d'avoir accepté que je réalise mon stage de 6^{ème} année chez vous, de m'avoir encadré, de m'avoir accompagnée et formée. Merci de m'avoir transmis votre vision du métier de pharmacien et pour votre bienveillance. Et enfin, un grand merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir accueilli dans votre équipe.

A **la Holi** et à **l'association cancer en réseau**, merci de m'avoir aidé à transmettre les questionnaires.

A **mes parents**, merci pour votre amour, merci de m'avoir permis de réaliser les études que je souhaitais et du soutien que vous m'avez apporté, et que vous m'apportez encore. Grâce à vous, j'ai eu une enfance formidable, un frère et une sœur que j'adore et un métier que j'aime. Je vous serai toujours reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci à toi, maman, pour la relecture de ma thèse. Enfin, merci pour la famille que vous nous avez offert, je ne vous le dis pas souvent à tous les quatre, mais je vous aime profondément.

A **mon frère**, merci d'avoir été là depuis le début, pour ton soutien, ta bienveillance et pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu as toujours été un exemple pour moi et tu le seras toujours.

A **ma sœur**, merci de m'avoir accompagné lors des concours, pour la relecture de ma thèse et d'être toujours là. Merci de ton soutien, pour tout ce que tu as fait et que tu fais pour moi. Toi aussi, tu es un exemple pour moi. Tout le monde n'a pas la chance d'avoir des frères et sœurs comme vous.

A **Mélanie et Paul-Adrien**, ma belle-sœur et mon beau-frère, merci d'apporter de la joie à mon frère et ma sœur, pour votre soutien, pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A **Zélie**, ma nièce, merci du bonheur que tu nous apportes chaque jour.

A **mes grands-parents**, papi André et mamie Yvette, (ainsi qu'à mamie Dédée, papi Maurice et mamie Guitte qui sont là-haut) merci d'être là, et merci pour l'enfance que nous avons eue. Je vous en serai toujours reconnaissante et vous aime très fort. Puis, merci à toute ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines, merci de votre soutien.

A **Laura et Camille**, merci pour notre amitié qui dure depuis la maternelle. Malgré l'éloignement durant nos études, rien n'a changé, vous êtes toujours là et je réalise la chance que j'ai de vous avoir comme amies. Merci pour tout, tout simplement.

A **Camille, Chloé, Julie** les copines de fac géniales que je n'oublierai jamais. Nous nous sommes connus il y a seulement quelques années et pourtant j'ai l'impression que cela fait bien plus. Merci pour ces années passées avec vous, et les moments à vivre encore ensemble.

A **Charles, Jean-Baptiste, Lucas et Valentin**, pour tous ces moments passés ensemble et ceux encore à vivre. Vous êtes de merveilleux copains et je réalise la chance que j'ai de vous avoir rencontré.

A **Carole et Julie**, le quartier (et au Congel Night Club), merci pour tous les étés et autres moments passés ensemble. Merci à notre amitié qui est toujours présente encore aujourd'hui et pour longtemps je l'espère. Merci à toi Carole, pour toutes les randonnées faites ensemble et celles à venir, en espérant ne plus se tromper de chemin.

Aux **copines du basket et à mes copines en général** (tu vois Dudu je ne vous ai pas oublié !) merci de m'avoir permis de me vider la tête que ce soit durant la PACES, les études de pharmacie ou encore aujourd'hui. Merci pour ces bons moments dans la victoire comme dans la défaite.

A **Eva et Salomé**, merci pour votre amitié, les moments passés ensemble, vous êtes deux personnes superbes et je suis ravi de vous avoir rencontré et de vous avoir comme amies.

A **Albane et Johan**, pour les années PACES, qui ont été plus faciles grâce à vous. Vous m'avez aidé à réussir et j'espère que notre amitié durera.

A **mes collègues**, Nathalie, Isabelle, Nadège, Sandrine, Annabel, Estelle, Capucine, Claire et Frédéric, merci de m'avoir accueilli parmi vous lors de mon stage, de m'avoir aidé, accompagné et pour toute la bienveillance que vous avez eue envers moi.

Et enfin, à **Thibault**, merci d'avoir été là depuis le début de mes études, de m'avoir soutenu dans les moins bons moments, de m'avoir encouragé. Merci d'avoir été compréhensif durant toutes mes études et lors de la rédaction de ma thèse. Tu as participé à la réussite de mes études et je t'en serai toujours reconnaissante.

Sommaire

Remerciements	2
Liste des figures	7
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	10
Introduction	12
Partie 1 : Le cancer du sein	14
I. Physiopathologie	14
A. Le sein.....	14
B. La cancérogenèse	15
C. Types de cancer	17
D. Les sous-types de cancer du sein	20
II. Epidémiologie	22
A. En France	22
B. Dans le monde.....	23
III. Facteurs de risques.....	25
A. Facteurs héréditaires.....	25
B. Facteurs hormonaux.....	26
C. Facteurs environnementaux	27
IV. Dépistage et diagnostic	29
A. Dépistage.....	29
B. Diagnostic	34
V. Facteurs pronostiques	40
A. Classification TNM	40
B. Age de survenue	42
C. Grade histopronostique	42
D. Présence d’embolies vasculaires et/ou envahissement ganglionnaire	43
E. Récepteurs hormonaux et récepteurs HER2	43
VI. Prise en charge	44
A. Stratégie thérapeutique	44
B. Gestions des effets indésirables.....	75
C. Suivi	79
Partie 2 : L’activité physique adaptée	81
I. Définitions	81

A.	Métabolisme énergétique	81
B.	Activité physique	82
C.	Le sport.....	88
D.	Sédentarité et inactivité physique.....	88
E.	Activité physique adaptée (APA).....	89
II.	Recommandations en termes d'activité physique.....	94
A.	Enfants.....	94
B.	Adultes de 18 à 64 ans	95
C.	Adultes de 65 ans et plus	95
III.	Plans et stratégies nationaux	96
A.	Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024 (123)	96
B.	Programme National Nutrition Santé 2019-2023 (125).....	96
C.	Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030.....	97
IV.	Activité physique et cancer du sein.....	97
A.	Impact de l'activité physique dans la genèse du cancer – Prévention primaire.....	97
B.	Impact de l'activité physique sur le risque d'apparition, de récurrence et de la mortalité par cancer	101
C.	Prévention et/ou correction du déconditionnement physique	102
D.	Impact de l'activité physique sur la composition corporelle	104
E.	Amélioration de la qualité de vie globale (QDVG)	104
F.	Diminution des effets indésirables des traitements	107
G.	Freins à l'activité physique – Contre-indications - Précautions	110
V.	Exemple d'associations pour les patients atteints de cancer incluant l'APA.....	113
A.	Dragon Ladies	113
B.	CAMI Sport & Cancer (154,155)	113
C.	La Holi	114
	Partie 3 : Place du pharmacien d'officine.....	115
I.	Le pharmacien d'officine : un acteur clé de santé publique	115
A.	Loi HPST et convention nationale.....	115
B.	Un professionnel de santé de proximité	115
C.	Développement de Mon espace santé.....	116
II.	Place du pharmacien d'officine dans la prévention du cancer et l'accompagnement du patient	117
A.	Prévention du cancer du sein	117
B.	Prise en charge à l'officine d'un patient cancéreux	120
C.	Coopération entre le pharmacien et les autres professionnels de santé	126

III. Enquête auprès des pharmaciens d'officine et des patientes atteintes de cancer du sein sur la prise en charge du patient et l'activité physique adaptée	127
A. Objectif	127
B. Matériel et méthode	127
C. Résultats	128
D. Discussion	143
IV. Informer le patient sur l'activité physique adaptée	148
Conclusion	150
Perspectives	151
Bibliographie.....	152
Annexe	163
SERMENT DE GALIEN	164

Liste des figures

Figure 1 - La structure du sein.....	14
Figure 2 - Les ganglions lymphatiques	15
Figure 3 - Les étapes de la cancérogenèse.....	16
Figure 4 - Les différents types morphologiques des CCIS	17
Figure 5 - Les différents grades des CCIS.....	18
Figure 6 - Cancer canalaire in situ et infiltrant.....	20
Figure 7 – Taux d’incidence et de mortalité par cancer du sein en France entre 1990 et 2018 (28) ...	23
Figure 8 - Estimation du taux d'incidence dans le monde du cancer du sein en 2020	24
Figure 9 - Estimation du taux de mortalité dans le monde par cancer du sein en 2020	24
Figure 10 - Taux de participation du dépistage organisé du cancer du sein par âge entre 2005 et 2020	31
Figure 11 - Masse dense à contours irréguliers avec spicules courts partant du bord de la masse (40)	37
Figure 12 - La chambre à cathéter implantable	47
Figure 13 – Cathéter central à insertion périphérique	48
Figure 14 - Cibles des anticancéreux (56)	48
Figure 15 - Molécule du 5-FUTP	49
Figure 16 - Voies de métabolisation du 5-FU (59).....	50
Figure 17 - Mécanisme d'action de la gemcitabine (59)	53
Figure 18 - Types d'alkylations (66).....	55
Figure 19 - Les étapes de la mitose (70,71).....	60
Figure 20 - Exemple de stratégies d'inhibition de la voie HER2.....	72
Figure 21 – Schéma du parcours de santé centré sur la prescription d’activité physique chez l’adulte (HAS).....	93
Figure 22 - Influences de l'activité physique et du surpoids (et obésité) sur différents facteurs pro- et antitumoraux (109)	101
Figure 23 - Questionnaire de Girerd	123
Figure 24 - Répartition du nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein allant à la pharmacie par mois.....	128
Figure 25 - Répartition des pharmaciens participant à la campagne d'Octobre Rose.....	128
Figure 26 – Répartition de la prévention et du dépistage du cancer du sein sur une année par le pharmacien.....	129
Figure 27 – Répartition de la réalisation d'entretien pharmaceutique chez les patientes ayant un cancer du sein.....	129
Figure 28 – Répartition du nombre d'entretien pharmaceutique réalisé par mois par le pharmacien	130
Figure 29 - Répartition du nombre de pharmaciens ayant déjà entendu parler de l'activité physique adaptée.....	130
Figure 30 - Représentation des patientes demandant des renseignements sur l'activité physique adaptée à l'officine	131
Figure 31 - Répartition des pharmaciens abordant l'activité physique adaptée lors des entretiens pharmaceutiques chez les patientes atteintes de cancer du sein	131
Figure 32 - Avis des pharmaciens sur leur importance dans l'accompagnement des patientes atteintes de cancer du sein.....	132

Figure 33 - Répartition des domaines dans lesquels les pharmaciens se sentent les plus impliqués	132
Figure 34 - Avis des pharmaciens sur leur formation au sujet des traitements et gestion des effets indésirables des patientes atteintes de cancer du sein	133
Figure 35 - Avis des pharmaciens sur leur formation pour encadrer les patientes atteintes de cancer du sein sur l'activité physique adaptée	133
Figure 36 - Répartition des pharmaciens proposant des produits de soin, hygiène, produits cosmétiques, activités aux patientes	134
Figure 37 - Histogramme montrant comment les pharmaciens proposent les solutions pour leurs patientes atteintes de cancer du sein	134
Figure 38 - Avis des pharmaciens sur leur motivation pour promouvoir l'activité physique adaptée	135
Figure 39 - Répartition des femmes atteintes ou ayant eu un cancer du sein selon l'âge	135
Figure 40 - Répartition des femmes ayant déjà entendu parler de l'activité physique adaptée	136
Figure 41 - Répartition des femmes ayant pratiquées une activité physique durant leur traitement	136
Figure 42 - Répartition des activités physiques réalisées	137
Figure 43 - Fréquence par semaine des activités physiques réalisées par les femmes pratiquantes	137
Figure 44 - Temps consacré en moyenne à l'activité physique	138
Figure 45 - Répartition des bienfaits de l'activité physique	138
Figure 46 - Causes de non activité physique	139
Figure 47 - Répartition des femmes souhaitant ou non des informations sur l'activité physique adaptée	139
Figure 48 - Histogramme indiquant par qui les femmes auraient aimé être renseignées sur l'APA	140
Figure 49 - Avis des femmes sur la place du pharmacien	140
Figure 50 - Répartition de l'implication des pharmaciens selon les femmes dans la prise en charge du cancer du sein	141
Figure 51 - Répartition des femmes ayant fait un entretien pharmaceutique	141
Figure 52 - Diagramme montrant le souhait des femmes de réaliser d'avantage d'entretien pharmaceutique pour celles en ayant déjà fait	142
Figure 53 - Diagramme représentant le souhait de participer à un entretien pharmaceutique	142
Figure 54 - Représentation de l'avis des femmes au sujet d'une éventuelle plaquette sur l'activité physique et le rôle du pharmacien disponible à l'officine	143

Liste des tableaux

Tableau 1 - Grade de Carcinome Canalaire In Situ	18
Tableau 2 - Evaluation de la densité mammaire de A à D	30
Tableau 3 - Situations familiales ayant une probabilité d'au moins 10% de détection d'une prédisposition génétique BRCA1 ou BRCA2	32
Tableau 4 - Score d'Eisinger pour l'indication d'une consultation d'oncogénétique	33
Tableau 5 - Classification BIRADS.....	36
Tableau 6 - Classification TNM.....	41
Tableau 7 - Stade pronostique du cancer du sein.....	42
Tableau 8 - Classification d'Elston et Ellis	43
Tableau 9 - Les principaux protocoles de chimiothérapie IV	74
Tableau 10 - Adaptations de l'alimentation, nausées et vomissements chimio-induits	76
Tableau 11 - Adaptations de l'alimentation : diarrhées.....	77
Tableau 12 - Adaptations de l'alimentation : anorexie	78
Tableau 13 - Classement des activités physiques selon leur intensité (111).....	84
Tableau 14 - Bénéfices de l'activité physique (113).....	87
Tableau 15 - Tableau des interventions en fonction des professionnels et des limitations (118)	91
Tableau 16 - Recommandations de l'OMS d'activité physique chez les moins de 5 ans.....	94
Tableau 17 - Situations nécessitant des précautions particulières pour la pratique d'activité physique	112

Liste des abréviations

ACR : American College of Radiology
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
ALAT : Alanine aminotransférase
ALD : Affection longue durée
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AP : Activité physique
APA : Activité physique adaptée
APS : Activité physique et sportive
ATP : Adénosine triphosphate
ATM : Ataxia telangiectasia mutated
ASAT : Aspartate aminotransférase
ATC : Anatomical Therapeutic Chemical
AVC : Accident vasculaire cérébral
BCRL : Breast cancer treatment-related lymphedema
BI-RADS : Breast Imaging-Reporting And Data System
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
BRCA : Breast cancer
CCI : Carcinome canalaire infiltrant
CCIS : Carcinome canalaire *in situ*
CISH : Chromogenic in situ hybridization
CLIS : Carcinome lobulaire *in situ*
CTL : Cytotoxic T lymphocyte
CPTS : Communauté professionnelle territoriale de santé
DET : Dépense énergétique totale
DGS : Direction générale de la santé
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DPD : Dihydropyrimidine deshydrogenase
dUMP : Désoxyuridine monophosphate
EGF : Epidermal growth factor
ERO : Espèce réactive à l'oxygène
FCmax : Fréquence cardiaque maximale
FCR : Fréquence cardiaque de réserve
FISH : Fluorescence *in situ* hybridization ou Hybridation *in situ* par fluorescence
FSPF : Fédération des syndicats pharmaceutiques de France
5-FU : 5-Fluorouracile
FdUMP : 5-fluorodésoxyuridine 5'-monophosphate
GGT : gamma-glutamyl transférase

Gy : Gray
HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
HER-2 : Human epidermal growth factor receptor 2
IC : Insuffisance cardiaque
IGF-1 : Insulin growth factor 1
IGFBP-3 : Insulin growth factor binding protein 3
IHC : Immunohistochimie
IMC : Indice de masse corporelle
INR : Rapport normalisé international
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase
MET : Metabolic equivalent of task
MNT : Maladie non transmissible
MSP : Maison de santé pluriprofessionnelle
NFS : Numération formule sanguine
NK : Natural killer
NPCI : Neuropathies périphériques chimio-induites
NVCI : Nausées vomissements chimioinduits
OMEDIT : Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAL : Phosphatases alcalines
PNNS : Programme National Nutrition Santé
PPS : Plan personnalisé de santé
PTEN : Phosphatase and TENsin homolog
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
SERD : Selective estrogen receptor down-regulator
SERM : Selective estrogen receptor modulator
SHBG : Sex hormone binding globulin
SOD : Superoxyde dismutase
STK11 : Serine/threonine kinase 11
TNF- α : Tumor necrosis factor- α
TGF- β : Transforming growth factor- β
THS : Traitement hormonal substitutif
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie
UNOCAM : Union nationale des organismes complémentaire d'assurance maladie
UNPF : Union nationale des pharmacies de France
USPO : Union de syndicats de pharmaciens d'officine
TP53 : Tumor protein 56
VEGF : Vascular endothelial growth factor

Introduction

En France, tout comme dans l'Union européenne et aux Etats-Unis, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Actuellement, il touche une femme sur 8 et dans les trois quarts des cas, se développe chez les femmes de plus de 50 ans. Il est la première cause de décès par cancer chez les femmes. Cependant, dépisté à un stade précoce, il est un cancer généralement de bon pronostic dont le taux de survie reste stable (1,2). Le dépistage à un stade précoce permet de traiter plus facilement mais aussi de limiter les séquelles liées à certains traitements. Pour favoriser la détection précoce, des actions sont mises en place : la mammographie de dépistage tous les deux ans entre 50 et 74 ans (sans symptômes ni facteurs de risque), l'examen clinique tous les ans à partir de 25 ans, une consultation chez un médecin en cas de grosseur ou de changement au niveau des seins. Les traitements peuvent provoquer des effets secondaires considérables pour la personne. Il est nécessaire de prévenir ces effets indésirables que ce soit par des thérapies médicamenteuses ou non.

De plus, en adoptant des modes de vie plus sains, 40 % des cancers pourraient être évités. Chaque année, environ 20 000 cancers du sein pourraient être écartés en modifiant les habitudes de vie, soit près d'un tiers des nouveaux cas de cancer pour l'année 2018 (3). Améliorer la prévention, réduire les séquelles de la maladie, intensifier la lutte contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que le progrès bénéficie à tous sont les principaux objectifs de la stratégie décennale de lutte contre le cancer. Ainsi, surveiller son poids, bouger, manger équilibré et varié, diminuer la consommation d'alcool, arrêter le tabac, sont des actions de prévention sur lesquelles agir afin d'essayer de diminuer l'apparition des cancers et notamment celui du sein.

L'activité physique adaptée fait partie intégrante des soins de support en oncologie. Dans le cancer, l'activité physique est le seul moyen de lutter contre la fatigue. Elle a aussi des effets favorables sur l'amélioration de la qualité de vie, la prise de poids, l'amélioration du moral, le bien-être, ainsi que sur les douleurs liées à la maladie ou aux traitements. Aussi, elle entraîne une augmentation de l'effet des traitements et une diminution du risque de récurrence. L'APA est nécessaire pendant et après le cancer, en tenant compte de trois facteurs : durée, intensité et fréquence. En 2011, la Haute Autorité de Santé indiquait que l'activité physique est une thérapie non médicamenteuse. Bien que l'APA face partie intégrante des soins de support en oncologie, de nos jours en France, l'APA n'a pas encore trouvé une place systématique au sein de ces soins de support. Or, les bénéfices de l'APA ne sont plus à prouver.

Il paraît important d'introduire le rôle du pharmacien d'officine dans ce nouveau mode de prise en charge du patient. En effet, grâce à sa disponibilité et son accessibilité, il est un acteur de santé clé dans le parcours du patient. Le pharmacien accompagne les patients atteints de cancer grâce notamment au développement d'entretien pharmaceutique chez les patients sous anticancéreux oraux. Aussi, le pharmacien est là pour aider le patient dans la prévention et la prise en charge des effets indésirables. Le pharmacien paraît être un acteur important dans la promotion de l'APA, pour repérer les patient(es), les diriger vers le médecin traitant ou des associations développant l'APA.

L'objet de cette thèse est de montrer les bénéfices de l'APA pendant et après le traitement du cancer du sein. L'APA est bénéfique et ne présente que peu de contre-indications. Les patientes pratiquent alors une activité physique personnalisée, encadrée par des professionnels et adaptée à leur état de santé, âge, pathologie et aux éventuelles contre-indications. Dans un contexte où les individus sont de plus en plus sédentaires, il paraît d'autant plus nécessaire d'insister sur les bienfaits de l'APA lors de maladies chroniques et notamment dans les cancers.

Dans un premier temps, nous détaillerons le cancer du sein, de sa physiopathologie à sa prise en charge. Ensuite, la deuxième partie sera orientée sur l'activité physique adaptée, les différentes activités physiques, les recommandations et l'impact de l'activité physique adaptée sur le cancer du sein. Enfin, dans une troisième partie nous parlerons de la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patientes atteintes de cancer du sein et comment le pharmacien peut être utile dans la promotion de l'APA.

Partie 1 : Le cancer du sein

I. Physiopathologie

A. Le sein

1. Anatomie du sein

Le sein, qui est un organe pair et dont le but est la production de lait, est situé en avant et en haut du thorax. C'est une glande exocrine hormono-dépendante qui se compose de plusieurs éléments recouverts par la peau : la glande mammaire, l'aréole et le mamelon, le tissu de soutien avec les ligaments de Cooper et des vaisseaux puis le tissu adipeux. Le muscle pectoral se trouve entre le sein et le muscle intercostal (Figure 1) (4).

La glande mammaire est composée de quinze à vingt compartiments entourés de tissus graisseux : les lobes. Ces lobes sont composés de lobules. Chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles ou acini reliés à des canaux intralobulaires. Les lobules sont drainés par des canaux interlobulaires (5). Pendant l'allaitement, la production de lait est assurée par les lobules puis les canaux galactophores transportent le lait des lobes vers le mamelon.

Deux types de cellules épithéliales sont présentes, les cellules luminales à activité sécrétoire et les cellules basales ou myoépithéliales ayant des propriétés contractiles qui facilitent la lactation (6).

L'aréole, ronde, rosée à brunâtre, est située extérieurement, au centre du sein. Elle possède des glandes sudoripares permettant de sécréter de la sueur, notamment lors de l'allaitement (jouant le rôle de lubrifiant). Des glandes sébacées, les tubercules de Morgagni, sont aussi présentes au niveau de l'aréole. Lors de la grossesse, ces glandes seront plus volumineuses et apparentes portant alors le nom de tubercules de Montgomery. Elles sécréteront des odeurs caractéristiques de la mère, permettant d'attirer le nouveau-né lors de l'allaitement. Au centre de l'aréole, se trouve le mamelon, expulsant le lait (7).

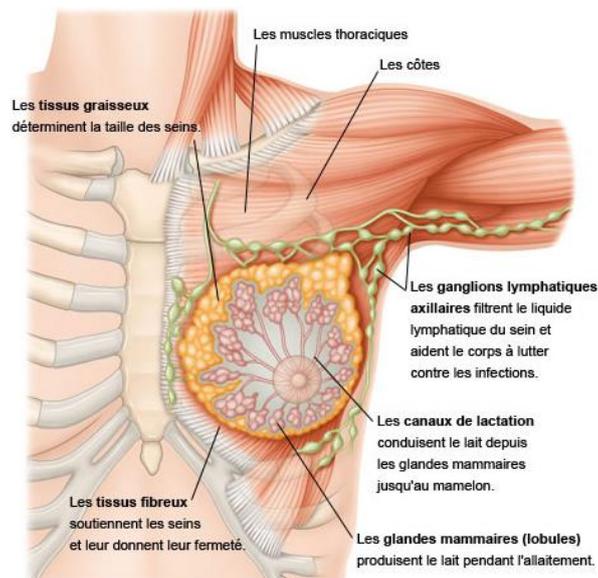


Figure 1 - La structure du sein

Dans le sein, des vaisseaux sanguins et lymphatiques sont également présents. Trois types d'artères assurent la vascularisation du sein : l'artère axillaire, l'artère thoracique interne et les artères intercostales.

Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques permettent de protéger le corps contre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein se situent soit au niveau des aisselles et sont appelés ganglions axillaires, soit au-dessus ou au-dessous de la clavicule et sont appelés respectivement ganglions sus et sous claviculaires ou encore au niveau du thorax appelés ganglions mammaires internes (Figure 2) (4).

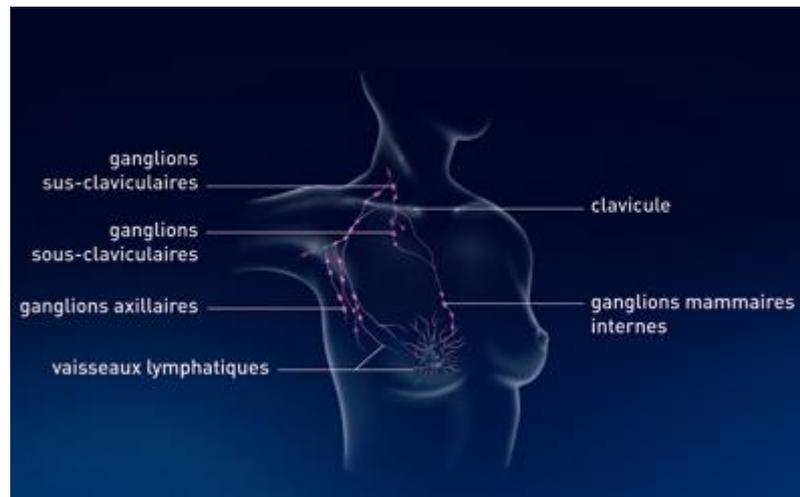


Figure 2 - Les ganglions lymphatiques

2. Développement de la glande mammaire

Comme indiqué précédemment, le sein est une glande exocrine hormono-dépendante. En effet, les œstrogènes et la progestérone, hormones sexuelles fabriquées par les ovaires, permettent le développement de la glande mammaire :

- Les **œstrogènes** sont responsables du développement des seins lors de la puberté, de l'augmentation du volume de l'utérus, du vagin, des organes génitaux externes, de l'élargissement du bassin, des menstruations. Les œstrogènes participent au maintien de la solidité de l'os en ayant une action sur la formation des ostéoblastes et sur la diminution des ostéoclastes.
- La **progestérone** joue un rôle dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel. Elle prépare l'utérus à une éventuelle grossesse en agissant sur la densification et le développement de la vascularisation de la muqueuse de l'utérus. (4,6)

Le lait est lui produit par la sécrétion hypophysaire d'ocytocine et de prolactine.

B. La cancérogenèse

Le cancer du sein est un amas de cellules cancéreuses qui se développe au niveau du sein. C'est une prolifération cellulaire anarchique associée à une rupture de l'homéostasie cellulaire aboutissant à une destruction de l'architecture du tissu d'origine. Cette modification architecturale est suivie par une atteinte des tissus voisins pour finir avec la formation de métastases touchant les tissus et organes distanciels (8,9). Une cellule cancéreuse présente plusieurs caractéristiques :

- **Potentiel réplcatif illimité**
- **Indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance** : les cellules cancéreuses n'ont pas besoin de la transduction du signal pour se diviser, elles sont indépendantes du cycle cellulaire. De plus, elles sont insensibles aux signaux inhibiteurs de croissance.
- **Perte de l'inhibition de contact** : cela entraîne une perte de l'architecture tissulaire appelée dysplasie.
- **Absence ou échappement à l'apoptose.**
- **Capacité d'angiogenèse et d'invasion** : formation de nouveaux vaisseaux afin d'oxygéner et alimenter la tumeur. L'angiogenèse participe aussi à la formation des métastases.

Le passage d'une cellule normale à une cellule cancéreuse se fait en 3 étapes : initiation, promotion et progression.

1. Initiation

C'est lors de l'initiation que vont se produire les premières anomalies génétiques. Ces anomalies peuvent être induites par des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux ou des virus. Parmi les facteurs environnementaux, nous trouvons le tabac, l'alcool, les radiations, les produits chimiques, les médicaments, ... (C. Facteurs environnementaux, p27)

Ces anomalies entraînent une prolifération continue de la cellule. Ces anomalies sont transmissibles aux cellules filles. Cependant, ceci ne suffit pas à l'apparition d'une tumeur (Figure 3) (8).

2. Promotion

Lors de cette deuxième phase, la cellule échappant à l'apoptose va se transformer en une cellule précancéreuse acquérant des modifications cellulaires leur permettant de proliférer de manière non contrôlée et infinie. Au cours de cette étape, il y a une expansion clonale de la cellule initiale (Figure 3) (10).

3. Progression

La progression correspond à la prolifération aboutissant à la tumeur cliniquement détectable. L'instabilité génétique augmente et la cellule acquiert une capacité invasive, c'est-à-dire qu'elle est capable de métastaser (8,10). Il y a deux voies de dissémination : la voie lymphatique et la voie hématogène. Selon les tissus d'origine des cellules tumorales, ces voies n'auront pas la même importance. Par exemple, dans le cancer du sein, la voie prépondérante est la dissémination lymphatique (Figure 3).

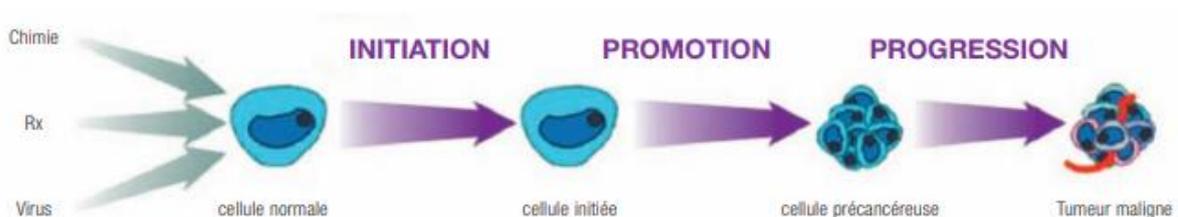


Figure 3 - Les étapes de la cancérogenèse

C. Types de cancer

Différents types de cancers du sein existent, les plus fréquents étant les adénocarcinomes. En effet, ils représentent 95 % des cas (11). Un adénocarcinome est une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

1. Adénocarcinome *in situ*

Les cancers *in situ*, non infiltrants sont des cancers qui ne franchissent pas la membrane basale, ni le tissu conjonctif. Il n'y a pas de propagation au-delà de leur emplacement d'origine. Selon la localisation de la prolifération cellulaire, nous distinguons deux types de carcinomes *in situ* : le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) et le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS).

a) Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) se caractérise par une prolifération de cellules malignes à l'intérieur des canaux galactophoriques, sans franchissement de la membrane basale (Figure 6). Il n'y pas de dissémination dans d'autres tissus. Les carcinomes canauxaires *in situ* représentent environ 15 % de tous les cancers du sein. Ils sont, en général, de bon pronostic avec une survie globale supérieure à 95%. L'âge médian de survenue de ces cancers est de 55 ans environ (soit 3 à 5 ans inférieur à celui des cancers du sein infiltrants). Plus de 90 % des cancers canauxaires *in situ* sont diagnostiqués à la mammographie de dépistage avec la présence dans 80-85% de foyers de microcalcifications. En effet, la grande majorité des CCIS sont asymptomatiques. Le carcinome canalaire *in situ* est plus fréquent que le carcinome lobulaire *in situ*. En effet, 8 à 9 cancers *in situ* sur 10 sont canauxaires (12,13).

Les cancers canauxaires *in situ* peuvent avoir des types architecturaux différents. Les plus fréquents sont : le type plein ou solide (La lumière du canal est remplie par les cellules cancéreuses), le type cribriforme (Des trous sont visibles au sein de la prolifération cancéreuse), le type papillaire ou micropapillaire ou le type comédocarcinome (Avec une nécrose centrale) (Figure 4) (14).

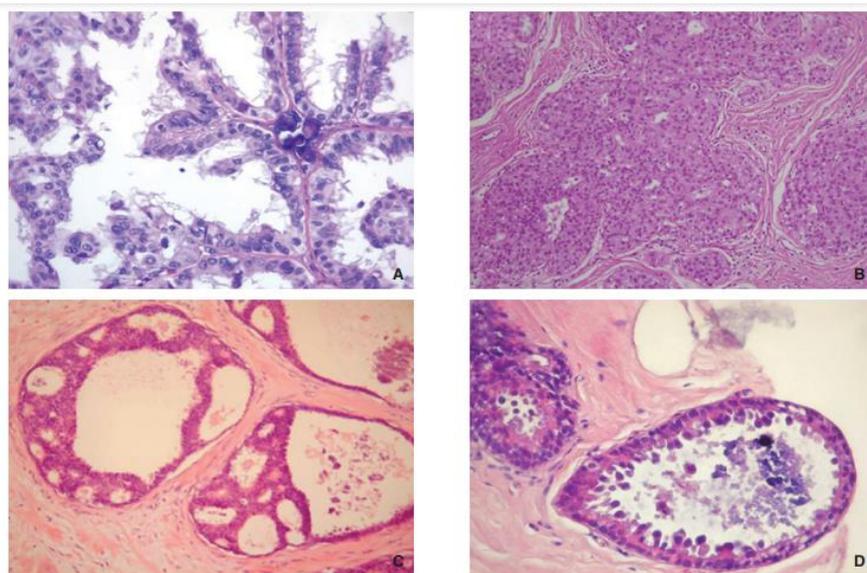


Figure 4 - Les différents types morphologiques des CCIS
A. Type papillaire / B. Plein / C. Cribriforme / D. Comédocarcinome

Les CCIS sont classés par grade, basé sur la différenciation des cellules cancéreuses, l'apparence du noyau et la présence de cellules nécrosées (Figure 5 et Tableau 1).

Tableau 1 - Grade de Carcinome Canalaire In Situ

Grade	Description
CCIS de bas grade 18% des CCIS	Noyaux polarisés de petite taille, forme régulière, nucléoles peu évidents, mitoses rares, nécrose absente ou rare
CCIS de grade intermédiaire 31% des CCIS	Atypies modérées, variation en taille et en forme, petits nucléoles, chromatine compactée, mitoses rares, nécrose présente
CCIS de haut grade 51% des CCIS	Atypies marquées, contours nucléaires irréguliers, nucléoles proéminents, chromatine éparse, mitoses présentes, nécrose souvent présente

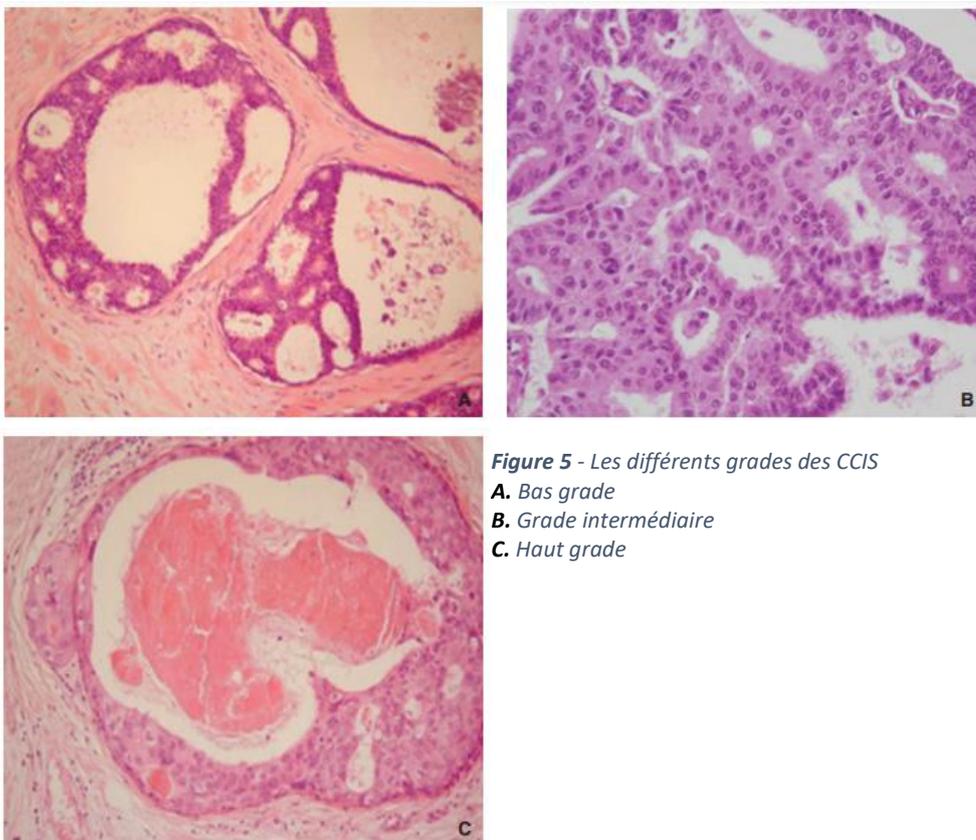


Figure 5 - Les différents grades des CCIS

A. Bas grade

B. Grade intermédiaire

C. Haut grade

b) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

En 1941, Foote et Stewart sont les premiers à donner le nom de carcinome lobulaire *in situ*, forme rare de cancer du sein. Plus tard, dû à des différences du CLIS par rapport aux autres carcinomes, le CLIS devient néoplasie lobulaire intra-épithéliale (15).

Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) se distingue du CCIS par la localisation de la prolifération des cellules cancéreuses. Le CLIS est localisé au niveau des lobules, glandes mammaires qui produisent le lait (Figure 1). Tout comme le CCIS, il n'y pas de franchissement de la membrane basale. Le carcinome lobulaire est dû à une mutation ou une extinction du gène codant la E-cadhérine impliquée dans l'adhésion entre les cellules. Le pronostic est favorable (16).

2. Adénocarcinome infiltrant

Le cancer infiltrant quant à lui, dépasse la membrane basale et envahi le tissu mammaire : Il s'en suit alors un détachement des cellules cancéreuses de la tumeur atteignant les ganglions puis d'autres parties du corps, formant ainsi de nouvelles tumeurs, les métastases.

Les cancers canaux infiltrants sont plus fréquents que les cancers lobulaires infiltrants. (12)

Ces formes infiltrantes ont un très fort facteur de risque de récurrences, d'où un risque d'évolution défavorable. C'est pour cela qu'elles seront traitées par des médicaments.

a) Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent. Il représente plus de 70 % des carcinomes infiltrants. Dans environ 30 % des cas, il se présente par une masse unilatérale et palpable. A l'examen macroscopique, la lésion est dure et se caractérise par une couleur blanchâtre avec des contours irréguliers et étoilés. Au niveau microscopique, les cellules sont de forme et de taille variables. Il y a formation de canaux et de tubules qui s'infiltrent dans le parenchyme mammaire de soutien (Figure 6). Les CCI sont classés en fonction du degré d'atypie cellulaire, du niveau d'activité mitotique et de l'étendue de la formation des tubules (17,18).

b) Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

A la différence du CCI, le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est plus rare. Il représente environ 5 à 15% des cancers infiltrants. Le CLI est caractérisé par des cellules uniformes de petite taille qui envahissent le parenchyme mammaire de soutien. Les cellules non cohésives se disposent en ligne (19).

Sa découverte est difficile tant sur le plan clinique que radiologique. L'évolution entraîne des disséminations, notamment au niveau du péritoine, du système gastro-intestinal, des ovaires, entraînant des surveillances renforcées de ces zones-là (18).

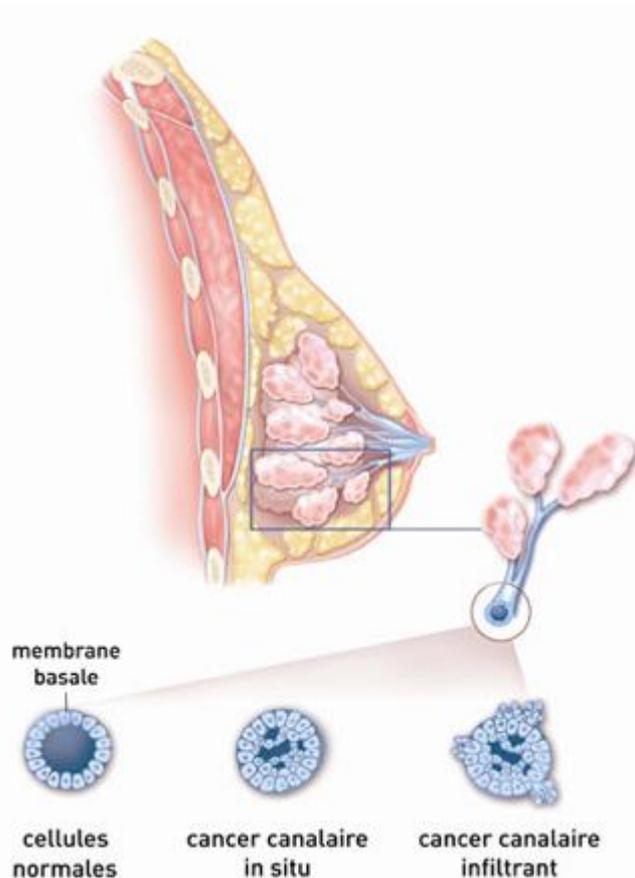


Figure 6 - Cancer canalaire in situ et infiltrant

3. Autres formes de cancers infiltrants

D'autres types de carcinomes infiltrants existent mais sont moins fréquents, comme (20):

- Le carcinome tubuleux se développe en général chez les femmes de 55 ans et plus. C'est un cancer de petite taille, qui est plutôt de bon pronostic. Bien qu'il soit classé parmi les cancers invasifs, il ne s'étend que rarement (19,20).
- Le carcinome mucineux, appelé aussi colloïde, est un cancer qui se développe plus tardivement que le carcinome tubuleux, chez les femmes de 60 à 70 ans. C'est un cancer assez rare.
- Le carcinome médullaire représente environ 1 à 5 % des cancers du sein. Il se retrouve chez les femmes plutôt jeunes, qui ont moins de 50 ans ainsi que chez les patientes présentant une mutation dans le gène BRCA1.
- Le cancer inflammatoire a une forme différente. Il se présente par un sein rouge et enflé dû au blocage des vaisseaux lymphatiques par les cellules cancéreuses. Ce cancer est rare mais agressif.

D. Les sous-types de cancer du sein

A partir des années 2000, cinq sous-types moléculaires de cancer du sein ont été identifiés (21). Parmi ces sous-types, deux sont hormono-dépendants, le « Luminal A » et le « Luminal B ». Les trois autres sous-types se nomment « HER-2 », « Basal-like » ou « triple négatif » et « Normal breast-like ». Dans

ces cas-là, la prolifération des cellules n'est pas due aux hormones. Ces cinq sous-types de cancers du sein ont des pronostics différents.

1. Cancers « Luminal A » et « Luminal B »

Les cancers luminaux sont les cancers du sein les plus fréquents. Ils représentent 70 à 80 % des cancers du sein. (6). Un cancer hormono-dépendant se définit par la présence de récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone à la surface d'au moins 10 % des cellules cancéreuses. Ces cellules captent ces hormones et stimulent leur croissance (22).

Ils se nomment luminaux du fait du développement à partir des cellules épithéliales luminales (lumière des canaux galactophores ou des lobules du sein). Dans les deux cas, il y a présence des récepteurs aux œstrogènes, et cette présence les distingue des autres cancers. La différence entre ces deux sous-types se fait par une expression de gènes dont les protéines sont impliquées dans la prolifération, notamment Ki67 qui sert de marqueur (inférieure à 14% chez le luminal A), et par une faible expression du récepteur à la progestérone chez le luminal B (23). Les cancers luminaux A sont des cancers de bon pronostic et d'évolution lente. Les cancers luminaux B sont de moins bon pronostic par rapport aux cancers luminaux A (24). Certains peuvent être associés à une surexpression du gène HER-2 avec une expression de la protéine nucléaire Ki67 basse.

S'il n'y a pas une surexpression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, l'hormonothérapie n'aura aucun intérêt.

2. Cancers « HER-2 »

Les cancers HER-2 se caractérisent par une amplification et une surexpression du gène HER-2. Le gène HER-2, naturellement présent dans l'organisme, est responsable de la formation du récepteur HER-2 à la surface des cellules épithéliales. Il permet de réguler la prolifération cellulaire. Dans les cancers HER-2, les cellules cancéreuses présentent à leur surface un nombre de récepteurs HER-2 augmenté entraînant une prolifération importante des cellules cancéreuses. En effet, sur ces récepteurs se fixent le facteur de croissance épidermique (EGF). Ces cancers sont agressifs, de mauvais pronostic et représentent environ 20% à 30% des cancers du sein (24).

La surexpression et/ou l'amplification de la protéine HER-2 est identifiée par IHC (immunohistochimie) ou FISH (Hybridation *In Situ* par Fluorescence) qui sont des techniques de biologie moléculaire. L'IHC est une mesure semi-quantitative. La détermination est subjective parce qu'elle évalue la quantité de la protéine HER-2 en se basant sur l'intensité de la réaction colorée. La FISH détermine le nombre exact de copies du gène HER2 en ciblant une séquence du gène HER-2 (25).

Pour l'IHC, l'échelle se présente de 0 à 3+ (23,26) :

- **0 ou 1+** : la tumeur est HER-2 négative, le taux de HER-2 est normal,
- **2+** : une FISH doit être faite pour confirmer le statut HER-2 qui est légèrement surexprimé,
- **3+** : la tumeur est HER-2 positive.

La FISH donne des résultats positif ou négatif. Lorsque le taux de HER-2 dans les cellules est normal, la tumeur est HER-2 négative, le résultat est alors négatif. S'il y a présence d'au moins 4 copies du gène HER-2 dans les cellules, la tumeur est HER-2 positive et donc le résultat est positif. La FISH est utilisée si à l'IHC, le résultat est 2+.

En fonction des résultats de l'IHC et de la FISH, une thérapie ciblée par anticorps monoclonal bloquant le récepteur HER-2 pourra être proposée ou non.

3. Cancers « Triple négatif »

Dans les cancers basal-like ou triple négatif, il n'y pas de récepteurs hormonaux ni de surpression HER-2. Ces cancers, retrouvés en particulier chez des femmes jeunes, sont une maladie très agressive et de mauvais pronostic (24).

4. Cancers « Normal breast-like »

Les cancers « Normal breast-like » ont un profil triple négatif avec expression de gènes présents dans le tissu mammaire et adipeux normale.

II. Epidémiologie

A. En France

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents et la première cause de décès par cancer chez la femme (12 146 décès par cancer du sein en 2018 en France métropolitaine), devant le cancer du poumon (10 300 décès en 2018) et le cancer colorectal (7 900 décès en 2018 en France métropolitaine).

Environ une femme sur 8 développe un cancer du sein au cours de sa vie (2). En France métropolitaine, en 2018, l'incidence du cancer du sein estimée est de 58 459 nouveaux cas, devant le cancer colorectal (20 100 cas en 2018) et le cancer du poumon (15 100 cas en 2018). L'âge médian au diagnostic étant de 63 ans et l'âge médian de décès de 74 ans.

Entre 1990 et 2018, le taux d'incidence a presque doublé, passant de 29 970 à 58 400 cas annuels, soit +1,1 % par an en moyenne (Figure 7) (1,3). Le nombre annuel de cas augmente, dû entre autres, à l'augmentation des dépistages et au vieillissement de la population.

De 2010 et 2018, le taux de mortalité a diminué de 1,6 % par an en moyenne grâce à l'amélioration des traitements et du dépistage organisé mis en place et permettant de prendre en charge les cancers du sein à des stades précoces.

La survie à 5 ans s'améliore. Elle passe de 80 % pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993 à 87 % pour les femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015.

Chez l'homme, le cancer du sein est rare mais existe (moins de 1 %) (27).

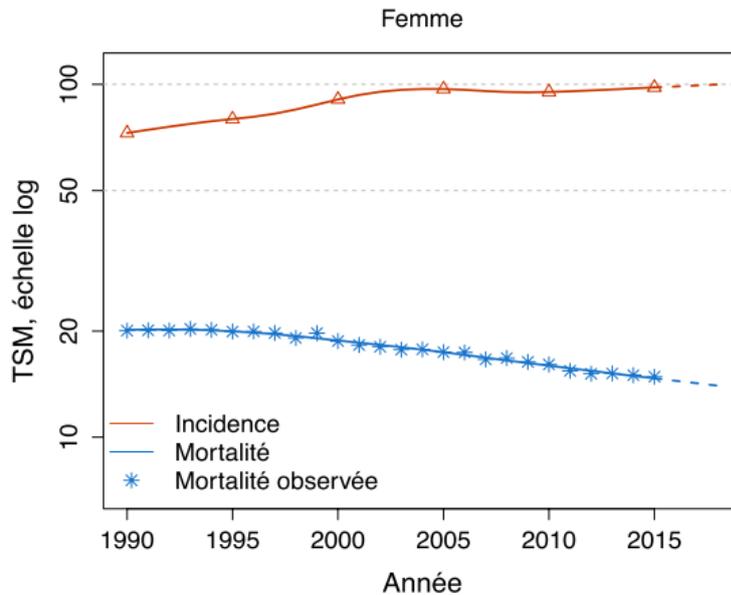


Figure 7 – Taux d’incidence et de mortalité par cancer du sein en France entre 1990 et 2018 (28)

B. Dans le monde

Avec 2 261 419 nouveaux cas et 684 996 décès dans le monde (12,5 % des cancers hommes et femmes confondus) estimés en 2020, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité par cancer chez la femme (29). Environ une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie.

Les taux d’incidence les plus élevés sont observés en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l’Ouest, et en Australie (Figure 8) (29,30). En revanche, c’est dans les pays les moins développés que nous observons les taux de mortalité les plus élevés (Figure 9). Les disparités sont considérables entre les pays à revenu élevé et ceux à revenu faible. En effet, les taux de survie à cinq ans sont très distincts. Ce taux est supérieur à 90 % dans les pays à revenu élevé contre 66 % en Inde et seulement 40 % en Afrique du Sud (28).

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, all ages

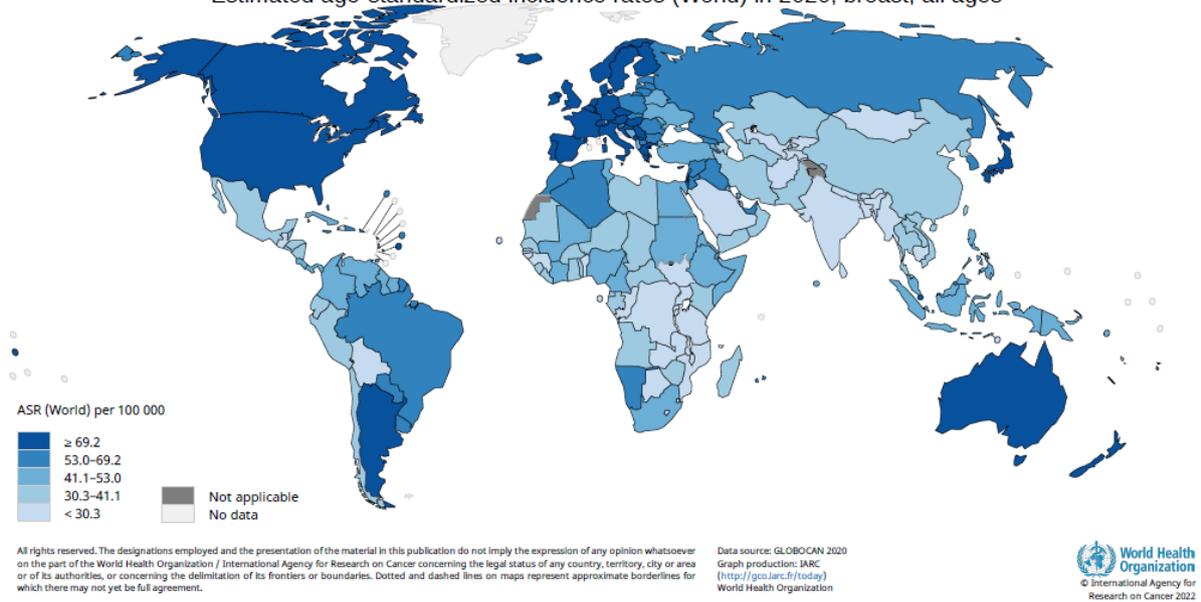


Figure 8 - Estimation du taux d'incidence dans le monde du cancer du sein en 2020

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, breast, all ages

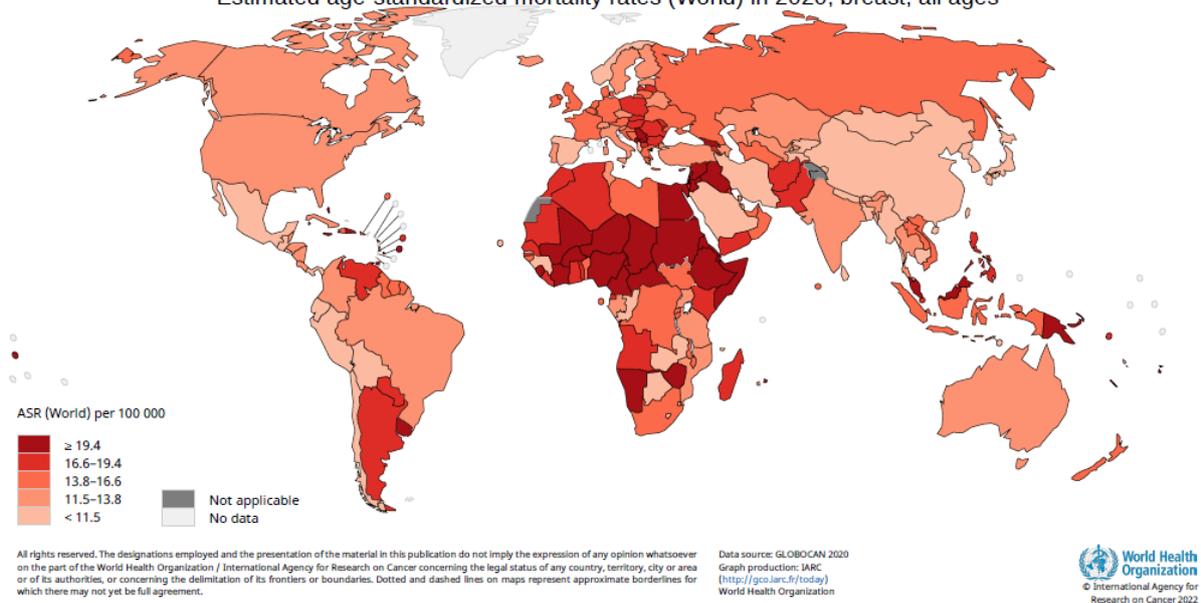


Figure 9 - Estimation du taux de mortalité dans le monde par cancer du sein en 2020

III. Facteurs de risques

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Beaucoup de facteurs entrent en jeu sur le risque de survenue de ce cancer, ce qui rend sa prévention complexe. En effet, plusieurs études réalisées dans le monde, ont mis en évidence un lien entre le cancer du sein et des facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels (31).

A. Facteurs héréditaires

1. Sexe

Le cancer du sein est essentiellement diagnostiqué chez la femme (99% des cancers du sein). Chez l'homme, il est extrêmement rare, moins de 1% des cancers du sein (27).

2. Age

L'âge est un des principaux facteurs de risque avec les antécédents personnels et familiaux de cancer et les prédispositions génétiques (32).

80 % des cancers du sein sont diagnostiqués chez les femmes ayant plus de 50 ans. En effet, le risque de cancer augmente avec l'âge. Les personnes atteintes d'un cancer du sein avant 50 ans représentent environ 20 % des cas. Chez les moins de 35 ans, cela représente 10%.

Le risque augmente entre 50 et 75 ans, il représente près de deux tiers des cancers du sein. D'où le dépistage organisé du cancer du sein par la mammographie à partir de 50 ans à réaliser tous les deux ans jusqu'à 74 ans.

3. Prédispositions personnelles

Les femmes ayant déjà eu un cancer du sein sont plus à risque d'en développer un autre. On estime le risque de trois à quatre fois plus élevé qu'une femme du même âge (27). C'est pourquoi un suivi régulier est important.

4. Prédispositions familiales et génétiques

Les femmes dont une parente (mère, sœur, fille) a eu un cancer du sein, sont exposées à un risque plus élevé de développer un cancer du sein. Ce risque est d'autant plus élevé que le diagnostic est posé avant l'âge de 50 ans chez la parente. Toutefois, seulement 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires, c'est-à-dire attribuable à une mutation génétique transmissible (32).

Plusieurs mutations génétiques peuvent entraîner un cancer du sein. Le plus souvent, on les retrouve sur les gènes BRCA1 (pour BREast CANcer 1) et BRCA2 (pour BREast CANcer 2) (27). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs dont les mutations prédisposent au cancer du sein et des ovaires. Les protéines BRCA sont impliquées dans de nombreux processus cellulaires essentiels notamment dans la réparation de l'ADN. De plus, elles protègent le génome en participant au maintien de la stabilité chromosomique (33). Les mutations BRCA1 et BRCA2 sont à transmission autosomique dominante

(34). Cependant, la présence d'une mutation sur l'un de ces gènes n'entraîne pas systématiquement un cancer du sein mais augmente le risque de survenue. On appelle cela, une prédisposition génétique.

D'autres mutations au niveau de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ou dans l'apoptose des cellules en cas de lésion au niveau de l'ADN peuvent être retrouvées dans les cancers du sein mais sont plus rares. Il a été montré que des mutations au niveau des gènes TP53 (gène suppresseur de tumeur responsable du syndrome de Li-Fraumeni), ATM (gène responsable de la réparation de l'ADN impliqué dans l'ataxie télangiectasie, AT), PTEN (gène suppresseur de tumeur responsable du syndrome de Cowden) et STK11 (gène suppresseur de tumeur responsable du syndrome de Peutz-Jeghers) faisaient augmenter le risque de cancer du sein (35).

B. Facteurs hormonaux

1. Facteurs endogènes

a) Age précoce des premières menstruations

La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. La puberté correspond au moment où les ovaires commencent à produire les œstrogènes. En effet, une puberté précoce entraîne une exposition prolongée aux œstrogènes tout au long de la vie (32). Ce risque diminuerait de 10% pour chaque deux ans de retard à la puberté (36).

b) Ménopause tardive

Lors de la ménopause, les ovaires arrêtent de produire des œstrogènes. Ainsi, une ménopause tardive entraîne une exposition plus longue aux œstrogènes, ce qui augmente le risque de développer un cancer du sein (32). Les femmes ayant la ménopause après 50 ans ont alors un risque plus accru de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire par rapport à l'âge présumé de ménopause (31).

c) Age de première grossesse et multiparité

L'âge et le nombre de grossesse peuvent être soit des facteurs protecteurs soit des facteurs de risque de cancer du sein. Le risque de cancer du sein augmente juste après la grossesse pour diminuer et devenir un facteur protecteur par la suite (37). A la suite d'une grossesse, le risque de cancer du sein est augmenté parce que la grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide l'épithélium pouvant être à l'origine d'anomalies cellulaires. Cependant, le risque de cancer après une grossesse reste rare.

De plus, plus la grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente. En effet, les femmes ayant eu une grossesse avant l'âge de 30 ans présentent un risque diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (31). Le nombre de grossesse est aussi à prendre en compte. Plus le nombre d'enfants augmente, plus l'effet protecteur augmente avec une diminution du risque de cancer d'environ 8 % par enfant. En effet, la grossesse réduit le nombre de cycles menstruels. Durant la grossesse et l'allaitement maternel, l'exposition des cellules mammaires aux œstrogènes est diminuée.

Or, le risque de cancer du sein augmente en fonction de la durée totale d'exposition aux œstrogènes sanguins. Ainsi, plus le nombre de grossesse augmente, plus l'exposition des cellules mammaires aux œstrogènes diminue. D'où un risque réduit de cancer du sein.

d) Allaitement

Le bénéfice de l'allaitement sur la diminution du risque de cancer du sein est assez controversé dû à une faible diminution du risque lors d'un allaitement moyen. Cependant, l'allaitement sur une longue période diminuerait le risque de cancer du sein. La diminution serait significative à partir de 12 mois d'allaitement (31).

Des études ont montré une diminution du risque de 33 % chez les femmes ayant allaité pendant 25 mois ou plus en comparaison à des femmes n'ayant jamais allaité (37). L'effet protecteur de l'allaitement est plus notable chez les femmes jeunes.

En fait, la lactation entraîne une baisse d'œstrogènes diminuant ainsi la durée d'exposition aux œstrogènes. De plus, elle entraîne aussi une augmentation de la production de prolactine et diffère la reprise de l'ovulation réduisant ainsi le nombre de cycles ovulatoires.

2. Facteurs exogènes

a) Contraceptifs oraux

Les femmes sous contraceptifs oraux ont un risque augmenté d'environ 25% de cancer du sein. Ce risque chute dès l'arrêt du contraceptif pour disparaître complètement dix ans après l'arrêt. Inversement, l'utilisation de contraceptifs oraux tardive entraîne une augmentation du risque de cancer (31).

Ce risque ne varie pas en fonction de la durée d'utilisation, ni selon le type d'œstrogène ou de progestatif utilisé (37).

b) Traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause

Les femmes sous THS ont un risque augmenté de développer un cancer du sein en comparaison aux femmes n'en ayant jamais utilisé. Ce risque augmente avec la durée du traitement. En effet, le risque est augmenté de 26% à 35% chez les femmes sous THS depuis cinq ans ou plus. Le risque augmente avec un traitement sous oestro-progestatif par rapport à un traitement par œstrogène seul. Toutefois, ce risque diminue dès l'arrêt du traitement (31,37).

C. Facteurs environnementaux

1. Tabac

La consommation de tabac est la principale cause de cancer dans le monde et le premier facteur de risque évitable de cancer en France. Au cours du XX^e siècle, le niveau de consommation du tabac chez les femmes a augmenté pour se rapprocher de celui des hommes.

Bien que le cancer du sein ne soit pas un des cancers imputés à la consommation de tabac, d'après plusieurs études, le risque de sa survenue augmente avec le tabagisme. Les femmes exposées au

tabagisme passif ont un risque de cancer du sein moindre que celles exposées au tabagisme actif. Cependant, ce risque est plus élevé que les femmes non exposées au tabac (32).

2. Alcool

La consommation d'alcool augmente le risque de survenue de cancers dont le cancer du sein. Cette augmentation de risque est significative dès un verre par jour (32). Ainsi, les femmes atteintes d'un cancer du sein et consommant au moins un verre d'alcool par jour ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% par rapport à des celles ne buvant pas d'alcool (31).

Le fait de consommer de l'alcool augmenterait les taux d'œstrogène, hormone jouant un rôle dans le développement des cellules cancéreuses. De plus, l'alcool réduirait certaines vitamines protégeant des dommages cellulaires dont la vitamine A, certaines vitamines du groupe B, et la vitamine C (35).

3. Obésité

Chez les femmes ménopausées, l'obésité correspondant à un IMC supérieur à 30 kg/m², augmenterait d'environ 50% le risque de cancer du sein. Ce risque est sûrement lié à une augmentation des concentrations d'œstradiol. Bien que le risque soit augmenté lors de la ménopause, il n'est pas majoré chez les femmes avant la ménopause.

Cependant, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de 18 ans ont un risque multiplié par deux après la ménopause (31). De plus, des études ont rapporté que le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes dont le poids à la naissance est élevé (37).

4. Activité physique

Une activité physique modérée, 30 à 60 minutes 4 fois par semaine, réduirait le risque de cancer de sein d'environ 35%, notamment chez les femmes ménopausées. Cela peut s'expliquer par une diminution de la production d'œstrogènes. De plus, l'activité physique permet de prévenir la prise de poids, en particulier après la ménopause. Or, il a été mentionné dans le paragraphe ci-dessus (3. Obésité) que la prise de poids est un facteur de risque chez les femmes ménopausées (31,37).

Le bénéfice de l'activité physique est d'autant plus visible si elle est maintenue tout au long de la vie.

5. Radiations ionisantes

Les femmes ayant eu des radiothérapies du thorax répétées avant l'âge de 30 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein. De plus, les femmes qui, pendant leur enfance, ont eu une radiographie utilisant des doses de rayons importantes ont aussi un risque plus élevé (32).

Avant l'âge de 40 ans, l'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes entraîne un risque multiplié par 3 de développer un cancer du sein. Cette augmentation s'explique par des dommages à l'ADN dû aux radiations (31).

Des incertitudes existent encore à propos des effets de très faibles doses de rayonnement y compris les expositions professionnelles et de diagnostic médical (37).

6. Expositions à des produits chimiques et perturbateurs endocriniens

De nombreux perturbateurs endocriniens tels que les pesticides organochlorés type dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et polychlorobiphényles (PCB), les dioxines, les composés utilisés dans l'industrie (phtalates, bisphenol A, alkylphénols) sont suspectés d'augmenter le risque de cancer du sein. Cependant, aucune étude n'a permis de conclure sur un réel lien entre cette exposition et un risque augmenté de cancer du sein (32).

7. Travail de nuit

Le travail de nuit serait susceptible d'augmenter le risque de cancer du sein, associant une modification des rythmes circadiens et une durée longue de travail. La perturbation du rythme biologique et la sécrétion de mélatonine entraînerait une augmentation de la synthèse d'œstrogènes (32).

IV. Dépistage et diagnostic

A. Dépistage

1. Dépistage organisé

Afin de favoriser une détection précoce du cancer, des actions ont été mise en place, notamment le dépistage organisé. Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein a été mis en place en 1994 par la Direction Générale de la Santé (DGS) et généralisé par la suite dans toute la France en 2004 (38). L'objectif du dépistage est de diminuer le nombre de décès causés par le cancer du sein. En diagnostiquant le cancer le plus tôt possible afin de bénéficier de traitements moins lourds, moins longs et plus efficaces.

Selon les études, les programmes de dépistage du cancer du sein permettent de réduire de 15 à 21 % la mortalité par cancer du sein. Grâce au dépistage, 100 à 300 décès par cancer du sein sont évités pour 100 000 femmes participant de manière régulière au dépistage (pendant 7 à 10 ans).

Le dépistage concerne les femmes entre 50 et 74 ans. Sans de facteur de risque (hormis l'âge) et sans symptômes, une mammographie est recommandée tous les deux ans, complétée si besoin par une échographie. Les femmes ayant entre 50 et 74 ans reçoivent donc tous les deux ans un courrier d'invitation à la réalisation d'une mammographie et d'un examen clinique chez un radiologue agréé (liste des radiologues agréées du département jointe dans le courrier). Ces examens sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie, sans avance de frais (39).

La mammographie ou radiographie des seins permet de dépister des cancers précoces, de petites tailles avant l'apparition de symptômes en obtenant des images des seins grâce aux rayons X. Lors de la mammographie, la personne est en position debout, torse nu. Les seins sont placés l'un après l'autre entre deux plaques qui les compriment pendant quelques secondes. Si les seins ne sont pas bien comprimés, cela peut masquer l'anomalie. Deux clichés sont réalisés par sein, un de face et un en

oblique. Une mammographie dure environ 10 à 15 minutes. Lors de la mammographie, la densité mammaire est mesurée de A à D. Plus le sein est dense, plus l'analyse est difficile (40).

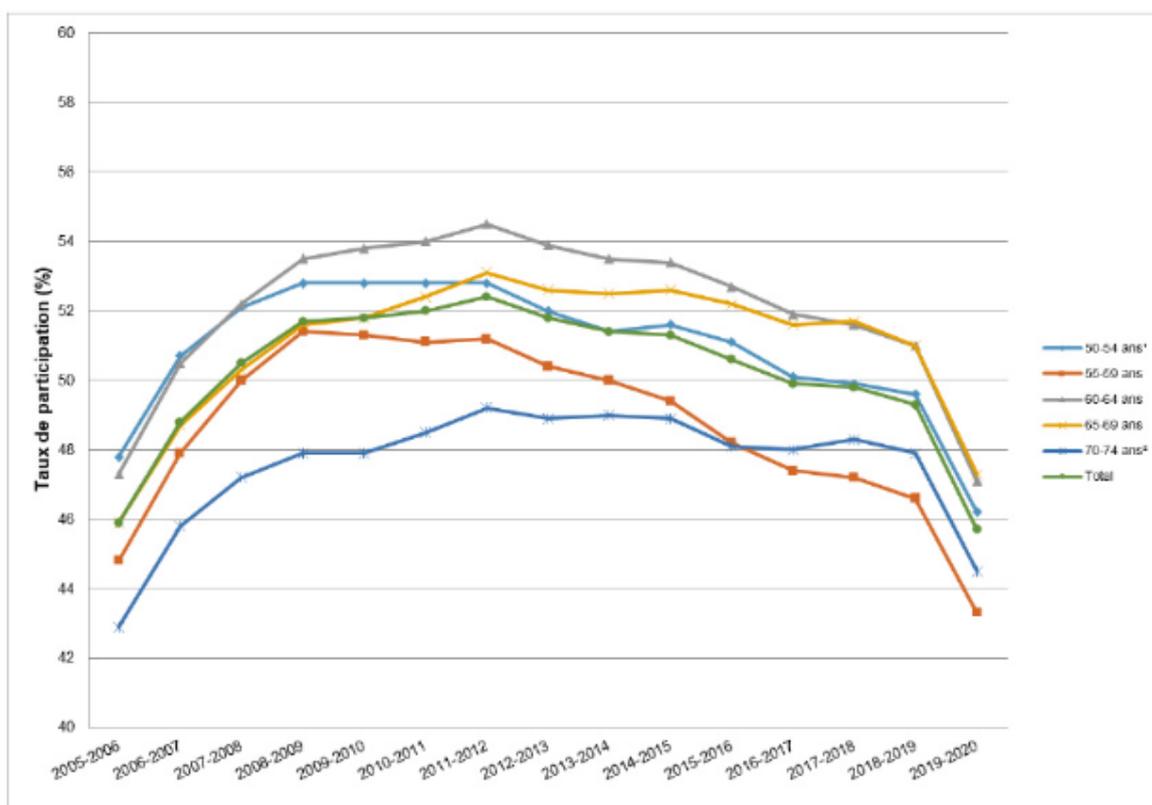
Tableau 2 - Evaluation de la densité mammaire de A à D

Type A	Sein presque entièrement graisseux Graisseux homogène
Type B	Reliquats fibroglandulaires éparses Graisseux hétérogènes
Type C	Seins denses hétérogènes
Type D	Seins denses homogènes

Les résultats de la mammographie sont donnés dès la fin de la consultation. A chaque mammographie, une deuxième lecture est effectuée par sécurité par un second radiologue. Il y a environ 6% des cancers du sein qui sont identifiés lors de cette seconde lecture. Les résultats de la seconde lecture, définitifs, seront envoyés par courrier. Il est important de garder ces résultats pour les prochaines mammographies afin de comparer les anciens et les nouveaux clichés. Si une anomalie est détectée, le résultat est directement communiqué à la patiente. Le radiologue peut prescrire des examens complémentaires tels qu'une échographie, une IRM ou une biopsie.

La mammographie peut être ensuite complétée par une échographie. C'est le cas lorsque que la densité des seins ne permet pas d'interpréter correctement la mammographie (seins trop denses). A la différence de la mammographie, l'échographie n'est pas prise à 100 % par l'assurance maladie mais prise en charge dans les conditions habituelles de remboursement.

Au cours de l'année 2020, 2,5 millions de femmes ont participé au dépistage organisé correspondant à un taux de participation de 42,8%. Ce taux relève une baisse importante par rapport aux années précédentes. La baisse s'observe pour toutes les tranches d'âge et dans toutes les régions de France. Elle peut s'expliquer par la crise sanitaire du Covid-19 (Figure 10) (41).



¹ Les femmes de < 50 ans sont incluses dans cette tranche d'âge.

² Les femmes de > 74 ans sont incluses dans cette tranche d'âge.

2019-2020 : Calculé sur 98 départements.

Figure 10 - Taux de participation du dépistage organisé du cancer du sein par âge entre 2005 et 2020

Entre deux mammographies de dépistage, certains cancers peuvent apparaître. C'est pourquoi, il est important de surveiller les seins en allant au moins une fois par an faire un examen clinique des seins. Avant l'âge de 50 ans, il n'est pas nécessaire de recourir à un dépistage de cancer du sein, sauf si le niveau de risque est considéré comme élevé ou très élevé. Cependant, à partir de 25 ans, et quel que soit le niveau de risque, un examen clinique des seins consistant à une palpation par un professionnel de santé est recommandé tous les ans. Cet examen est rapide et indolore. Il peut être effectué par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme (42).

2. Dépistage individualisé

Le dépistage individualisé est mis en place lorsqu'il y a des antécédents de cancer du sein.

Si une femme a eu un cancer du sein ou un carcinome canalaire *in situ*, un examen clinique doit être réalisé tous les 6 mois pendant les 2 ans qui suivent la fin du traitement puis tous les ans ainsi qu'une mammographie annuelle suivi éventuellement d'une échographie.

Si une femme présente une prédisposition génétique BRCA1 et/ou BRCA2, un examen clinique mammaire doit être réalisé tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans. Ensuite, à partir de 30 ans, tous les ans, une mammographie suivie ou non d'une échographie, et une IRM mammaire devront être effectuées (43).

Si une femme a un antécédent d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, de carcinome lobaire *in situ*, une mammographie annuelle pendant 10 ans doit être réalisée en association éventuelle d'une échographie. Au terme de ces 10 ans, qu'elle ait 50 ans ou moins, une mammographie devrait être faite tous les deux ans (34).

Certaines prédispositions génétiques comme les mutations familiales BRCA1 et BRCA2 exposent les femmes à un risque « très élevé » de cancer du sein. C'est pourquoi, il est possible que ces femmes soient orientées vers une consultation d'oncogénétique.

3. Consultation d'oncogénétique

Entre 5 et 10% des cancers sont liés à la présence d'une altération génétique héréditaire. Dans ces cas-là, une anomalie génétique est présente depuis la naissance dans les cellules de l'organisme et est transmissible à la descendance. Le score d'Eisinger (Tableau 4) permet aux médecins d'orienter vers une consultation d'oncogénétique.

Cette consultation peut être proposée par l'oncologue s'il suspecte une prédisposition (Tableau 3). Cela peut être le cas lorsqu'une femme développe un cancer à un âge précoce, si l'analyse de la tumeur a montré la présence d'une altération génétique pouvant avoir une origine héréditaire, s'il y a atteinte de plusieurs cancers successivement ou simultanément ou s'il y a de nombreux cas de cancers dans la famille (en fonction du type de cancer).

Pour ces femmes-là, le dépistage organisé n'est pas possible. Elles seront orientées vers un dépistage spécifique pour les femmes à très haut risque.

Tableau 3 - Situations familiales ayant une probabilité d'au moins 10% de détection d'une prédisposition génétique BRCA1 ou BRCA2

Au moins 3 cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez une parenté de 1 ou 2^{ème} degré si la transmission est par un homme
2 cas de cancer du sein chez une parenté du 1^{er} degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans
2 cas de cancer du sein chez une parenté du 1^{er} degré dont au moins un cas est un homme
2 cas chez une parenté dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire
Association d'un cancer du sein et d'un cancer primitif de l'ovaire
Cancer du sein chez un homme
Cancer du sein avant l'âge de 35 ans

Tableau 4 - Score d'Eisinger pour l'indication d'une consultation d'oncogénétique

Situations	Score
Mutation de BRCA1 ou BRCA2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3
<u>Interprétation :</u>	
Score ≥ 5 : indication de consultation d'oncogénétique	
Score entre 3 et 4 : possible indication de consultation d'oncogénétique	
Score < 2 : pas d'utilité d'une consultation oncogénétique	

4. Auto-examen des seins

L'auto-examen ou autopalpation mammaire consiste à examiner les seins afin de détecter des modifications pouvant orienter vers un diagnostic de cancer. Quel que soit l'âge, il est important d'observer et connaître ses seins afin d'observer un éventuel changement, en incluant les mamelons, les aisselles et la clavicule.

Les gestes de l'autopalpation sont les suivants, à répéter pour les deux seins :

- Debout, devant un miroir, inspectez les deux seins afin de vérifier qu'il n'y ait pas d'anomalies visibles telles qu'un écoulement, une rétraction du mamelon, des crevasses, plis etc...
- Ensuite, levez le bras puis avec les trois doigts de la main gauche, palpez le sein droit fermement et activement. Commencez par la partie externe et parcourez le sein en effectuant des petits cercles avec les bouts des doigts jusqu'à l'intérieur du sein.
- La troisième étape consiste à chercher toute grosseur ou induration anormale sous le bras mais aussi entre le sein et l'aisselle.
- Enfin, pressez le mamelon délicatement et vérifiez qu'aucun écoulement ne se produit. Si c'est le cas, il est nécessaire de le mentionner sans tarder au médecin traitant (44).

Il est nécessaire de consulter un médecin si un changement au niveau d'un sein est notable tel que l'apparition d'une grosseur visible ou palpable dans le sein ou au niveau de l'aisselle, un changement de la forme ou du volume du sein, une modification de la peau (rétraction, changement de couleur, rougeur, œdème, formation de creux ou plissements, aspect de peau d'orange, épaissement, sensation de chaleur localisée, ulcération ou plaie, apparition de veine), une modification du mamelon ou de l'aréole (rétraction, changement de coloration ou d'apparence, suintement ou écoulement)(45).

En France, l'autopalpation n'est pas considérée comme une méthode de dépistage. En effet, les études scientifiques n'ont pas démontré l'efficacité de l'autopalpation dans le diagnostic précoce du cancer du sein. Cependant, elle est encouragée par les professionnels de santé parce qu'elle reste un élément important pour permettre de détecter un cancer à un stade précoce. Le mieux est d'effectuer l'auto-

examen des seins une fois par mois pour toutes les femmes de plus de 20 ans, de préférence le premier jour après la fin des menstruations (46).

B. Diagnostic

Un cancer du sein est recherché lorsque la mammographie de dépistage présente une ou plusieurs anomalies, lorsqu'il y a présence d'une symptomatologie mammaire ou lorsque le médecin soupçonne un cancer après avoir effectué un examen clinique.

1. Examen clinique des seins

Lorsque la mammographie de dépistage organisé présente une anomalie ou lorsqu'il y a des symptômes, l'orientation vers un médecin spécialisé est effectuée. Cette consultation comprend un entretien puis un examen clinique des seins.

Lors de cet entretien, le médecin demande des précisions sur les symptômes mais aussi questionne sur des éventuels traitements oestroprogestatifs ou progestatifs, des pathologies préexistantes ainsi que sur les facteurs de risques et antécédents médicaux de la famille proche. C'est à ce moment-là que peut être proposée une consultation d'oncogénétique, si le médecin suspecte une forme familiale de cancer (36).

A la suite de l'entretien, le médecin procède à l'examen des seins. Le médecin évalue différents éléments qui sont :

- La taille de la tumeur si elle est palpable. L'évaluation de la taille est plus facile lorsque la personne est allongée sur le dos, le bras relevé. Les seins étant plus étalés, la palpation sera plus facile à réaliser.
- La mobilité.
- La localisation.
- L'aspect de la peau.
- La forme du mamelon et de l'aréole. Le médecin identifie s'il y a un changement, une rétraction, une ulcération ou un écoulement.
- La palpation des ganglions. Lors de l'examen, il est indispensable de rechercher les ganglions anormaux en palpant au niveau des creux axillaires.
- Recherche d'autres signes montrant l'extension de la maladie.

2. Examens d'imagerie

a) Mammographie de diagnostic

La mammographie de diagnostic est réalisée s'il y a présence de symptômes faisant penser à un cancer tel qu'un écoulement du mamelon, un changement d'aspect de peau, une masse dans le sein etc... Elle comprend une mammographie de base ainsi que des images complémentaires centrées sur les zones suspectes. C'est un examen qui permet d'orienter le médecin dans son diagnostic. La mammographie permet d'éclairer sur le type d'anomalie (masse, distorsion, asymétrie de densité ou foyer de microcalcifications), sur la localisation, la taille et les caractéristiques de l'anomalie (40).

Il est conseillé de réaliser la mammographie lors de la première partie du cycle menstruel, aux alentours du 8^{ème} et 12^{ème} jour après le début des règles. C'est à ce moment-là que les seins sont plus faciles à examiner et moins douloureux. Afin d'obtenir des images mammographiques de bonne qualité, il est nécessaire de ne pas appliquer de produits cosmétiques sur la peau le jour de l'examen (47).

Le système BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'American College of Radiology (ACR) permet de classer les images obtenues en 6 catégories (Tableau 5) (48) :

Tableau 5 - Classification BIRADS

<p>ACR 0 : Classification d'attente, des investigations complémentaires sont nécessaires</p> <p>Nécessité de comparer avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, ...</p> <p>C'est une classification « d'attente » qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant une classification définitive.</p>
<p>ACR 1 : Mammographie normale</p>
<p>ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes, sans gravité, ne nécessitant pas de surveillance ni d'examen complémentaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) • Ganglion intramammaire • Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie • Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) • Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture • Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) • Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques (aspect carré ou rectangulaire de face, losangiques ou trapézoïdales de profil, à étudier sur des agrandissements) • Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses
<p>ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme (3, 6 mois) est conseillée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé • Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcifications d'adénofibrome • Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie • Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse
<p>ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales • Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses • Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses • Image(s) spiculée(s) sans centre dense • Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume • Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable • Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)
<p>ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées • Groupements de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique • Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité • Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes • Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers • Opacité spiculée à centre dense (Figure 11)

Si les images de la mammographie sont classées ACR4 ou ACR5, des prélèvements par biopsie percutanée sont réalisés (47).



Figure 11 - Masse dense à contours irréguliers avec spicules courts partant du bord de la masse (40)

b) Echographie mammaire

L'échographie est une imagerie médicale indolore, sans irradiation qui utilise les ultrasons. Les ultrasons se propagent dans les liquides et se réfléchissent sur les organes internes : le signal de retour permet de produire une image. Lors de l'échographie, le radiologue dépose un gel aqueux sur la peau au niveau de la zone à étudier. Le gel permet d'avoir une bonne adhérence de la sonde à la peau. L'image est obtenue en temps réel. Des photographies sont prises lors de l'échographie des zones anormales ainsi que des zones normales.

Dans le diagnostic du cancer du sein, l'échographie permettra d'obtenir une image de l'intérieur du sein afin de voir la nature (liquidienne, solide, mixte) du ou des nodules découverts à la mammographie ou palpés ainsi que l'aspect homogène ou au contraire hétérogène. La nature de la lésion est identifiée grâce à l'échogénicité qui est anéchogène (avec renforcement postérieur) lorsque c'est plutôt de nature liquidienne et hypoéchogène (avec cône d'ombre postérieur) lorsque la lésion est plutôt de nature solide (40).

L'échographie permet aussi de préciser différentes caractéristiques de la masse, notamment :

- La forme et les contours,
- La taille en mm,
- La localisation,
- L'axe par rapport au plan cutané (parallèle ou perpendiculaire),
- Le respect ou non des structures périphériques.

Une image hypoéchogène, hétérogène et irrégulière est souvent le résultat d'une masse tumorale.

L'échographie est effectuée lorsque la mammographie a mis en évidence une anomalie, lorsque la densité des seins ne permet pas d'avoir une image de qualité lors de la mammographie, ou alors chez les femmes enceintes où les rayons X sont contre-indiqués (46).

De plus, le radiologue peut réaliser un prélèvement de l'anomalie grâce à l'échographie qui le guide. Cependant, l'échographie ne permet pas d'assurer la présence ou non de cancer. En effet, des anomalies détectées ne sont pas forcément cancéreuses. C'est pourquoi, des examens complémentaires (comme la biopsie) permettront de confirmer ou non la présence de cancer (47).

c) IRM

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est une imagerie médicale sans irradiation fonctionnant avec un puissant électroaimant. Le champ magnétique créé fait vibrer les protons des molécules d'eau présente dans le corps. Ces vibrations dont les vitesses sont variables en fonction du type de tissu vont être recueillies afin de construire des images en 2D ou 3D. Plus le tissu contient d'eau, plus le point obtenu sur l'image sera blanc.

Un produit de contraste (notamment à base de dérivés gadolinés) peut être injecté afin d'améliorer la détection des anomalies et la visibilité de certains organes.

Chez la femme non ménopausée, l'IRM doit idéalement être effectué, comme pour la mammographie, entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour du cycle pour limiter l'imprégnation hormonale (40).

L'IRM n'est pas un examen systématique du diagnostic du cancer du sein. Il ne substitue pas la mammographie, ni l'échographie (47). Il peut être employé dans certaines situations comme :

- Pour faire la différence entre une anomalie bénigne et une anomalie cancéreuse dans le cadre du dépistage des femmes à haut risque de cancer (BRCA1/2, mutation P53, irradiation thoracique avant 30 ans, ...), (46)
- Lorsque la mammographie et l'échographie n'ont pas conclu avec certitude à l'absence de malignité,
- Pour guider un prélèvement par biopsie,
- Dans le cadre du bilan d'extension,
- Pour évaluer la réponse aux chimiothérapies néoadjuvantes,
- Pour rechercher une récurrence locale après une chirurgie conservatrice,
- Lors d'une suspicion de rupture d'implant mammaire.

3. Diagnostic histologique

a) Biopsie

A partir du stade ACR4, une analyse par biopsie doit être faite (en cas d'images ACR3, la biopsie est discutée). La biopsie permet de diagnostiquer avec certitude le cancer du sein grâce à l'examen anatomopathologique réalisé après la biopsie (40). Le but est de prélever un petit échantillon puis d'analyser au microscope des cellules ou des tissus de l'organe prélevé afin de confirmer le diagnostic histologique de cancer *in situ* ou invasif, de lésions à risques ou bénignes (47). Cela permet d'évaluer l'étendue et de définir le type et le stade du cancer. De plus, l'examen anatomopathologique identifie les caractéristiques des cellules cancéreuses comme la présence de récepteurs hormonaux, du gène HER2 notamment.

Un examen anatomopathologique est réalisé à deux reprises lors de la prise en charge d'un cancer. Tout d'abord au moment du diagnostic, après une biopsie, puis après la chirurgie, lorsqu'il est demandé un examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Il y a différents types de biopsie choisis en fonction de la masse identifiée et réalisés par un radiologue. La microbiopsie et la macrobiopsie se distinguent par le diamètre de l'aiguille utilisée et donc par la grosseur de la masse à analyser. En effet, la microbiopsie utilise une aiguille de calibre 14 G (Gauge) tandis que la macrobiopsie utilise le plus souvent une aiguille de 10 G (40). La microbiopsie est réalisée pour les masses ou les adénomégalies. Au contraire, la macrobiopsie est effectuée pour les foyers de microcalcifications, les petites masses, les asymétries de densité, etc...

Biopsie percutanée :

Au niveau de l'anomalie et à l'aide d'une aiguille traversant la peau, des fragments de tissus sont prélevés. Plusieurs prélèvements successifs sont effectués (10 à 20 environ). Les prélèvements sont aspirés à l'intérieur de l'aiguille, qui elle, reste en place durant tous les prélèvements (47).

La biopsie percutanée est une biopsie rapide à mettre en œuvre, moins invasive et moins coûteuse que d'autres biopsies. En effet, elle est réalisée sous anesthésie locale, en ambulatoire (tout comme les biopsies stéréotaxique et échoguidée).

A la fin de la biopsie, un clip repère peut-être placé afin de retrouver l'anomalie. La pose est réalisée lorsque l'anomalie n'est pas palpable ou si la totalité de la lésion a été prélevée par la même aiguille du prélèvement. Cette pose est indolore. Le repère permet au chirurgien, s'il est nécessaire d'effectuer une opération, de retrouver facilement la lésion et d'enlever le moins de tissu mammaire possible (47).

Biopsie percutanée stéréotaxique :

La biopsie stéréotaxique est réalisée sous mammographie. Cela permet de guider l'aiguille avec précision jusqu'à l'anomalie pour effectuer le prélèvement. La biopsie stéréotaxique est réalisée lorsque que la lésion est très petite, non palpable et peu visible à l'échographie (47).

Biopsie percutanée échoguidée :

En comparaison avec la biopsie stéréotaxique, la biopsie échoguidée est réalisée sous échographie dans le même but, de guider au mieux l'aiguille pour le prélèvement. Elle est réalisée dans le cas où la lésion est bien visible à l'échographie (47).

Biopsie chirurgicale :

La biopsie chirurgicale est plus rarement effectuée par rapport à la biopsie percutanée du fait de sa réalisation. En effet, elle est plus longue à mettre en œuvre notamment parce qu'elle nécessite une anesthésie générale. C'est pour cela qu'elle n'est réalisée que lorsque la biopsie percutanée n'a pas permis de faire le diagnostic de cancer (47).

Le principe est de prélever une partie ou la totalité de la lésion par chirurgie, identifiée au préalable par mammographie et échographie.

b) Prélèvements cytologiques

La ponction cytologique est un prélèvement de cellules au niveau d'une anomalie du sein. Les cellules prélevées sont analysées par la suite au microscope afin de déterminer la nature de la lésion. Le prélèvement s'effectue grâce à une seringue et une aiguille fine sans anesthésie locale par le radiologue, le gynécologue ou le chirurgien.

Cette ponction peut aussi être plus rarement réalisée au niveau des ganglions de l'aisselle lorsqu'il y a suspicion de cancer (40,47).

De nos jours, la ponction cytologique est de moins en moins réalisée au profit des biopsies percutanées. Les biopsies permettent d'établir plus facilement un diagnostic par rapport à la ponction qui peut s'avérer insuffisante.

V. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques sont des facteurs qui permettent de prédire la survie. Ils permettent d'apprécier le risque de rechute et donc d'adapter la thérapeutique à la situation clinique. Au contraire, les facteurs prédictifs, sont des facteurs qui permettront de prédire la réponse à un traitement.

A. Classification TNM

La classification TNM, « Tumor, Nodes, Metastasis » est utilisée pour les tumeurs solides (Tableau 6). Cependant, elle est propre à chacune des tumeurs. Elle permet de classer les tumeurs en reposant sur 3 critères :

- « T » pour taille (allant de Tx à T4),
- « N » pour envahissement (allant de Nx à N3),
- « M » pour présence ou non de métastases à distance (allant de Mx à M1).

La classification clinique TNM (cTNM) est déterminée lors de l'examen clinique, en pré-thérapeutique, avant la chirurgie. Quant à la classification pathologique (pTNM), elle est définie lors de l'examen anatomopathologique, c'est-à-dire après la chirurgie. Le stade du cancer sera défini en fonction de cette classification.

Du stade I à IIB, le cancer est considéré comme localisé, donc de bon pronostic. Les stades III sont les stades localement avancés, de pronostics intermédiaires. Le stade IV correspond au stade métastatique (49). C'est après la classification en stade que la stratégie thérapeutique est mise en place.

Tableau 6 - Classification TNM

Catégories		Critères
T	Tx	La tumeur primaire ne peut être évaluée
	T0	Pas de tumeur primaire
	Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
	Tis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous-jacente (en cas de lésion sous-jacente, le T correspondant à ladite lésion)
	T1	Tumeur ≤ 20 mm
	T1mi	Tumeur ≤ 1 mm
	T1a	Tumeur > 1 mm et ≤ 5 mm (de 1,1 à 1,9 mm, arrondir à 2 mm)
	T1b	Tumeur > 5 mm et ≤ 10 mm
	T1c	Tumeur > 10 mm et ≤ 20 mm
	T2	Tumeur > 20 mm et ≤ 50 mm
	T3	Tumeur > 50 mm
T4	Extension à la paroi thoracique ou à la peau, quelle que soit la taille	
T4a	Extension à la paroi thoracique (atteinte seule du muscle pectorale exclue)	
T4b	Ulcération ou œdème/peau d'orange ou nodule macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe de sein inflammatoire	
T4c	T4a + T4b	
T4d	Carcinome inflammatoire (œdème/érythème ≥ 1/3 du sein)	
cN	cNx	Evaluation ganglionnaire régionale non réalisable (chirurgie antérieure)
	cN0	Absence de métastase ganglionnaire
	cN1	Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
	cN1mi	Micrométastase (< 0,2 mm et ≤ 2 mm), rare mais possible en cas de ganglion sentinelle avant la chirurgie du sein
	cN2	Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II
	cN2a cN2b	Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire
cN3	Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux	
cN3a	Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire	
cN3b cN3c	Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux	
pN	pNx	Evaluation ganglionnaire régionale non réalisable
	pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
	pN0 (i+)	Cellules tumorales isolées (≤ 0,2 mm)
	pN0 (mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
	pN1	Micrométastases (environ 200 cellules soit > 0,2 mm et ≤ 2 mm)
	pN1mi	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
	pN1a	Métastases > 0,2 mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
	pN1b pN1c	Association de pN1a et pN1b
	pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm
	pN2a pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	Métastases dans ≥ 10 ganglions axillaires dont au moins une > 2 mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)	
pN3a	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b	
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b	
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale	
M	Mx	Aucune information
	M0	Pas de métastases retrouvées
	M1	Présence de métastases

Tableau 7 - Stade pronostique du cancer du sein

Stade pronostique « anatomique »	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0-1	N1mi	M0
IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

La huitième édition de la classification TNM comprend de nouveaux paramètres de classification. En effet, dû à de meilleures connaissances, de nouvelles caractéristiques entrent en compte afin de définir le stade de cancer : ce sont les caractéristiques biologiques intrinsèques qui comprennent notamment le grade histologique, le phénotype, les signatures moléculaires. Il est donc possible que le stade pronostique soit modifié de part ces caractéristiques intrinsèques (Tableau 7) (49).

B. Age de survenue

En général, une femme développant un cancer avant l'âge de 35 ans a un plus mauvais pronostic qu'une femme plus âgée et ménopausée. La tumeur est dans la plupart des cas agressive et de haut grade. De plus, ces femmes-là ont un risque plus élevé de rechute (50).

C. Grade histopronostique

L'examen anatomopathologique permet de définir le grade du cancer, mais aussi déterminer le type exact de cancer. Le grade histopronostique ne s'applique pas aux carcinomes *in situ*. A l'examen microscopique, trois paramètres morphologiques vont être évalués :

- **La forme et la taille du noyau** : détermine le degré d'atypie cellulaire,
- **L'architecture tumorale** : moins les cellules sont reconnaissables, plus le cancer est de mauvais pronostic,
- **Le nombre de mitoses** : reflètent la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se développent.

Plus une cellule cancéreuse se développe rapidement, plus le risque de métastases augmente.

Le grade du cancer est calculé en fonction des résultats de ces trois critères. Cela correspond au grade histopronostique d'Elston-Ellis. Le grade I correspond aux tumeurs peu agressives, le grade II moyennement agressives et le grade III équivaut aux tumeurs très agressives. Le grade III implique un traitement par chimiothérapie systématique. Cette classification auparavant appelée classification Scarff-Bloom-Richardson fut modifiée par Elston et Ellis (Tableau 8) (51).

Tableau 8 - Classification d'Elston et Ellis

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

D. Présence d'embolies vasculaires et/ou envahissement ganglionnaire

L'invasion des vaisseaux vasculaires et lymphatiques est un facteur de mauvais pronostic par rapport à un cancer qui n'entraîne pas d'invasion. En effet, la présence d'embolies vasculaires ou l'envahissement ganglionnaire entraîne un risque élevé de métastases et de récurrence. De plus, en fonction du nombre de ganglions lymphatiques atteints, le risque de récurrence sera plus important (50).

E. Récepteurs hormonaux et récepteurs HER2

Les tumeurs étant récepteurs hormonaux positifs sont communément de bon pronostic. Ces tumeurs sont moins agressives et de bas grade. De plus, la propagation et la formation de métastases est moins importante en comparaison avec les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs.

Les tumeurs HER2 positifs étaient considérées comme des tumeurs de moins bons pronostics car elles étaient considérées comme plus agressives. En effet, un cancer du sein HER2 positif est plus à risque de propagation par rapport à un cancer HER2 négatif. Le risque de récurrence est lui aussi plus important dans un cancer du sein HER2 positif (50). Cependant, grâce aux thérapies ciblées, la survie des patientes a été améliorée. Cette surexpression qui était considérée comme de mauvais pronostic est, aujourd'hui, de meilleur pronostic grâce aux nouvelles stratégies thérapeutiques.

Toutefois, les récepteurs hormonaux et HER2 peuvent être considérés comme des facteurs prédictifs de réponse au traitement. En effet, si ces récepteurs sont surexprimés, la thérapeutique pourra être adaptée avec soit une hormonothérapie, soit un traitement par anticorps anti-HER2.

VI. Prise en charge

A. Stratégie thérapeutique

Les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique sont la guérison, la prolongation et l'amélioration de la survie (notamment réduire le risque de récurrences), la prévention des complications liées au traitement ainsi que la minimisation des séquelles thérapeutiques, l'accompagnement de la patiente et de son entourage. Tout cela, en tenant compte de la qualité de vie de la patiente.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). La RCP se compose de plusieurs médecins de spécialités différentes (dont un chirurgien, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute, un radiologue, ...). Un pharmacien peut aussi assister à la RCP. Sur le plan local, la RCP va décider de la mastectomie (localisée, totale), de la radiothérapie (rayons, quantité, localisation). Sur le plan systémique, en fonction des caractéristiques de la tumeur et des antécédents de la patiente, la stratégie thérapeutique sera décidée ainsi que le choix de la chimiothérapie. Il y a différents traitements possibles pour traiter un cancer, à savoir la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Lors des RCP, tous les patients sont présentés les uns après les autres. En effet, il est nécessaire de discuter du traitement entre les spécialistes avant le début de la prise en charge mais aussi lorsqu'un traitement déjà mis en place nécessite une modification.

A l'issue de la RCP, la stratégie thérapeutique est décidée, on parle alors de Programme Personnalisé de Soins (PPS). Ce programme, comprenant le dérouler de la prise en charge, est expliqué au patient. Afin de commencer le traitement, le patient devra donner son accord.

1. Chirurgie

Il y a deux types de chirurgie : la chirurgie partielle ou conservatrice et la chirurgie non conservatrice. La chirurgie conservatrice est la chirurgie indiquée dès que possible : on parle de mastectomie partielle (ou segmentectomie ou tumorectomie). La mastectomie partielle consiste en une exérèse chirurgicale avec un curage axillaire si des ganglions sont palpables. La chirurgie conservatrice sera toujours suivie d'une radiothérapie. Cependant, en fonction de la tumeur, une mastectomie partielle ne sera pas réalisable et nécessitera une mastectomie totale (chirurgie non conservatrice).

La mastectomie non conservatrice consiste à retirer en totalité le sein (dont aussi l'aréole et le mamelon). La mastectomie totale ne doit être réalisée qu'en cas de contre-indication à la mastectomie partielle. Elle peut être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante afin d'obtenir une réduction de la tumeur. Si la patiente doit subir une mastectomie totale, elle devra être informée des conditions de la reconstruction mammaire. Le seul cancer du sein où la chirurgie en première intention est contre-indiquée est le cancer du sein inflammatoire.

En présence d'un cancer infiltrant, la chirurgie mammaire est accompagnée d'une exérèse d'un ou des ganglions axillaires homolatéraux. En présence d'une tumeur de petite taille (moins de 3 cm), unifocale et en l'absence d'adénopathie axillaire palpable ou suspecte à l'échographie, la « technique du ganglion sentinelle » sera utilisée. Elle consiste à identifier le ou les premiers ganglions recevant le drainage lymphatique axillaire du sein (d'où le nom de ganglion sentinelle) et à les retirer. Si le ganglion sentinelle est envahi, que la taille de la tumeur est supérieure à 5 cm, ou qu'elle soit multifocale, le curage ganglionnaire axillaire complet sera indiqué (52). Le curage ganglionnaire permet de réduire le risque de récurrence (53).

2. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à détruire les cellules cancéreuses en dirigeant des rayonnements ionisants de façon précise sur la zone à traiter. Ces rayonnements entraînent des cassures simple et double brins au niveau de l'ADN entraînant la mort cellulaire. Le but est d'irradier la tumeur tout en préservant au mieux les tissus sains et les organes qui se trouvent à proximité.

Il y a deux sortes de radiothérapie : la radiothérapie externe et la curiethérapie. La deuxième est rarement utilisée dans le cancer du sein. La radiothérapie externe consiste à diriger des rayonnements à travers la peau, grâce à une source externe, vers la zone à traiter. Une étape de préparation est nécessaire avant chaque radiothérapie afin de calculer les doses à délivrées.

Lorsque la chirurgie est partielle, la radiothérapie est systématique. En effet, après chirurgie conservatrice, la glande mammaire ainsi que le lit tumoral (endroit où se trouvait la tumeur avant la chirurgie) peuvent être traités par radiothérapie. En général, le schéma thérapeutique de référence lors d'une mastectomie partielle est d'une dose de 50 Gy environ délivrée en 25 séances de 2 Gy (1,8 à 2,2 Gy), 5 jours par semaine pendant 5 semaines. Ce schéma peut être accompagné d'une dose additionnelle en fonction des facteurs de risque de récurrence (52).

Lors d'une chirurgie non conservatrice, une radiothérapie de la paroi thoracique est possible. Elle est indiquée dans un cancer infiltrant en présence de facteur de risque de récurrence. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée au niveau des ganglions de la chaîne mammaire interne et sus-claviculaires.

Lorsqu'une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvante sont recommandées, la chimiothérapie sera faite généralement en premier (54).

La radiothérapie devra être débutée au maximum 6 mois après la chirurgie et 5 semaines après la chimiothérapie. La radiothérapie est importante, elle permet, en effet, de diminuer le risque de récurrence locale.

Lors de l'irradiation, des tissus sains sont automatiquement altérés, entraînant des effets secondaires. Ces effets varient en fonction de plusieurs facteurs dont l'étendue de la zone à traiter, la zone en elle-même, la dose de rayons délivrée, l'état général de santé, ...

La radiothérapie peut entraîner des toxicités aiguës mais aussi des toxicités d'apparition tardive. Tout d'abord, les premières réactions observées sont un érythème cutané, une asthénie, un œdème du sein et du bras. L'érythème peut être comparé à une brûlure du second degré ou à un coup de soleil. Pour limiter cet effet secondaire, il est recommandé d'utiliser un savon surgras, d'utiliser une crème hydratante entre les séances mais jamais avant une séance, de se sécher sans frotter, de porter

des vêtements en coton. Il faut éviter les douches ou bains trop chauds, de frictionner la zone irradiée, de s'exposer au soleil durant la première année qui suit la fin du traitement.

Les rayonnements peuvent avoir des réactions plus tardives à savoir des troubles cutanés, une douleur, une lymphœdème du bras, une modification de l'apparence du sein, des troubles cardiaque ou pulmonaire, une raideur de l'épaule, ... (54).

La radiothérapie est contre-indiquée dans certains cas, notamment si le patient présente des antécédents cardiaques, une insuffisance respiratoire, des antécédents de radiothérapie thoracique, si la cicatrisation après chirurgie n'est pas terminée ou en cas de grossesse. Une adaptation de la radiothérapie est nécessaire en présence d'une altération de l'état général, d'une anomalie de la formule sanguine ou en présence de fièvre.

3. Chimiothérapie

a) Généralités

La chimiothérapie est un traitement à base de médicaments ayant une action sur différentes étapes de la division cellulaire. Ce traitement peut être administré par perfusion mais aussi par voie orale. La chimiothérapie par voie orale est de plus en plus développée.

La chimiothérapie est un traitement qui agit de façon systémique, touchant les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines entraînant les effets indésirables. La chimiothérapie est indiquée lorsque les examens clinique et anatomopathologique dénoncent un risque de récurrence important. Elle a pour but de réduire ce risque et d'améliorer les chances de guérison.

La chimiothérapie est appelée adjuvante lorsqu'elle est administrée après le traitement locorégional, c'est-à-dire après la chirurgie et/ou la radiothérapie lorsque les examens montrent un risque de récurrence important. Dans les cancers infiltrants, une chimiothérapie néoadjuvante peut être nécessaire, c'est-à-dire avant la chirurgie. Elle est indiquée pour réduire la taille de la tumeur, trop volumineuse pour pouvoir être opérée, ou afin de permettre une chirurgie conservatrice. Enfin, lors d'un cancer métastasé, une chimiothérapie est proposée afin de stabiliser l'évolution de la tumeur. On parle de traitement palliatif.

Le traitement par chimiothérapie est réalisé 3 à 6 semaines après la chirurgie. Habituellement, le protocole de chimiothérapie comprend 4 à 6 cures espacées généralement de 21 jours. Avant chaque cure, un bilan standard est obligatoire. Il comprend un examen clinique et un hémogramme. L'examen clinique analyse le poids, la taille, la surface corporelle, la température, l'état général, l'examen de l'abord veineux, la mesure de la pression artérielle et un examen cutané. De plus, en fonction de certaines molécules, des examens supplémentaires seront réalisés (52,55).

b) Dispositifs utilisés pour la chimiothérapie

Hormis les chimiothérapies par voie orale, la chimiothérapie nécessite la pose d'un cathéter au niveau d'une grosse veine appelée voie veineuse centrale. En effet, l'administration des traitements de chimiothérapie au niveau de petites veines comme celles du bras n'est pas possible, d'une part parce que les veines du bras sont fragiles mais aussi parce que cela peut être douloureux et qu'il y a un risque

d'extravasation abimant ensuite les tissus. Au niveau central, plusieurs dispositifs sont disponibles dont le port-à-cath® (ou PAC) communément appelé chambre implantable ou le cathéter PICC-Line®.

Le dispositif PAC est composé de la chambre implantable, se présentant comme un boîtier, et d'un cathéter placé au niveau de la veine cave (Figure 12). Il se trouve en sous-cutané, distinct au toucher, généralement en sous clavière (ou en intrapéritonéal pour les enfants et les personnes très maigres), se pose et se retire sous anesthésie locale. L'avantage est qu'il peut rester en place plusieurs années et surtout qu'il préserve le capital veineux des patients. Après l'anesthésie, une radiographie du thorax est réalisée permettant d'apprécier si le dispositif est correctement placé. Lors de la chimiothérapie, les médicaments seront injectés à travers la peau dans la chambre implantable. Dans le but de diminuer la douleur de l'injection, un patch anesthésiant type EMLAPATCH® pourra être appliqué avant la chimiothérapie. L'entretien de la chambre est très important et nécessite des rinçages, qu'elle soit ou non utilisée. Lorsqu'elle est utilisée, il faut la rincer avant et après utilisation avec du sérum physiologique stérile avec des seringues d'un volume supérieur à 10 mL pour éviter la surpression qui pourrait endommager la chambre. Lorsqu'elle n'est pas utilisée, il faut tout de même l'entretenir en la rinçant régulièrement (55). Lorsque les patients sont porteurs d'une PAC, l'ultra-levure est contre-indiquée, les levures pouvant coloniser la chambre implantable.

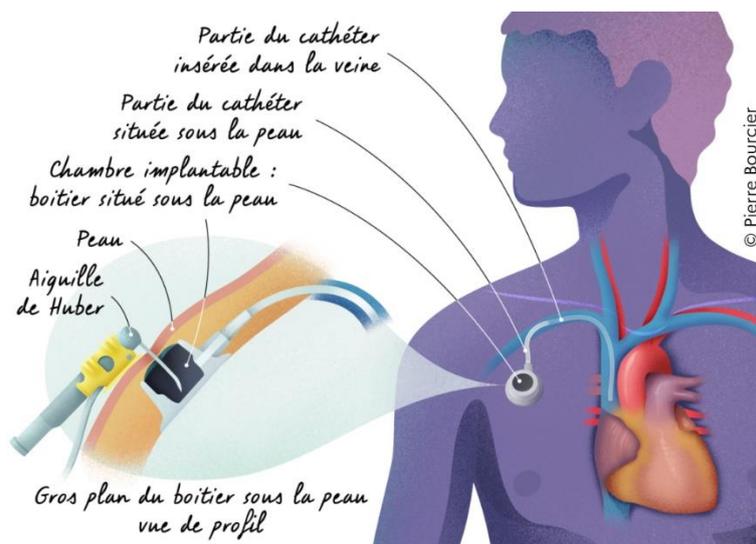
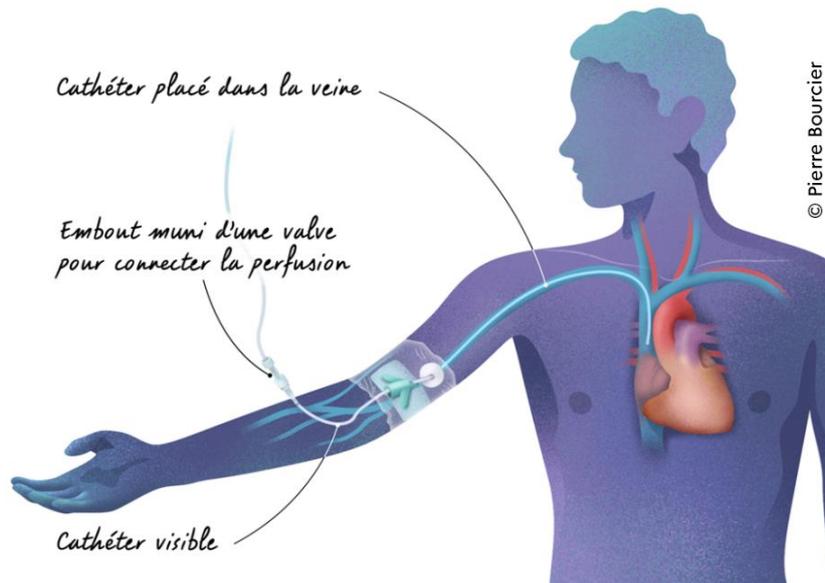


Figure 12 - La chambre à cathéter implantable

Le cathéter PICC-Line® est quand-à-lui est un cathéter central à insertion périphérique (Figure 13). Il est inséré à partir d'une veine périphérique du bras au-dessus du coude, en général la veine humérale ou céphalique. Le cathéter remonte la veine pour aller jusqu'à la veine cave. Sa pose se fait en condition d'asepsie et sous échographie, le patient reste conscient. Le cathéter PICC-Line est utilisé pour des administrations de moyen à long terme et maximum jusqu'à 6 mois.



© Pierre Bourcier

Figure 13 – Cathéter central à insertion périphérique

c) Molécules utilisées lors des protocoles de chimiothérapie : les antinéoplasiques cytotoxiques

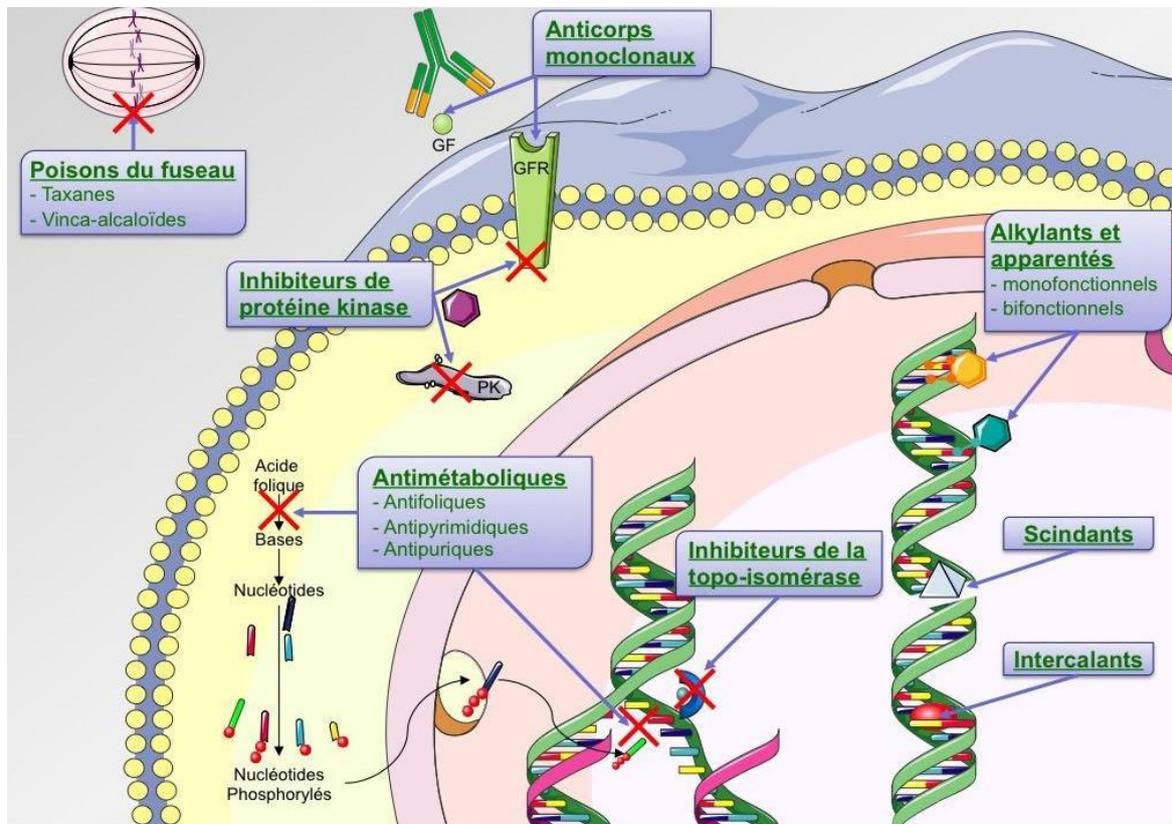


Figure 14 - Cibles des anticancéreux (56)

GF : Growth Factor = Facteur de croissance, GFR : Growth Factor Receptor = Récepteur au facteur de croissance, PK : Protéine Kinase

i) Antipyrimidiques

Les antipyrimidiques appartiennent à la classe des antimétabolites. Les antimétabolites inhibent la synthèse de l'ADN. Leur action se fait en amont de l'ADN en s'incorporant dans l'ADN et l'ARN à la place des nucléotides naturels entraînant l'interruption de la synthèse des acides nucléiques et donc l'arrêt de la division cellulaire (Figure 14).

5-Fluorouracile 5-FU® :

Indication :

Le 5-FU a une AMM (Autorisation de mise sur le marché) dans les adénocarcinomes mammaires après un traitement locorégional ou après une rechute.

Mécanisme d'action :

Plusieurs mécanismes vont permettre au 5-FU de produire des dommages au niveau de l'ADN et de l'ARN pour induire une apoptose et donner l'activité antitumorale.

Tout d'abord, le 5-FU est transformé en 5-FU triphosphate (5-FUTP) qui va être incorporé dans l'ARN à la place de l'uracile pour produire des dommages (Figure 15). L'uracile joue un rôle fondamental dans les tissus à croissance rapide. Il est transformé en thymine par la thymidylate-synthase, base nécessaire à la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléotide). Son autre caractéristique est qu'il entre dans la composition des ARNs (acides ribonucléotides) qui permettent la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires. Le 5-FU, s'incorporant dans les ARNs à la place de l'uracile, sera à l'origine d'ARN frauduleux qui entraînera des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse protéique et enzymatique. Ces erreurs de lecture conduiront à un arrêt de la division cellulaire (Figure 16).

Ensuite, le 5-FU est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) et va avoir une action inhibitrice sur la thymidylate synthase. Le 5-FU se comporte comme un leurre pour l'enzyme en remplaçant le dUMP naturel, bloquant la synthèse de thymidine, base indispensable à la survie cellulaire. En effet, le 5-FdUMP va faire comme le dUMP, c'est-à-dire, une liaison covalente avec le cofacteur N5,N10-méthylène-tétrahydrofolate et la thymidylate synthase formant un complexe ternaire mais qui sera, à la différence du complexe ternaire avec le dUMP, non dissociable, empêchant la synthèse de thymidine. Le 5-FdUMP est ensuite métabolisé en 5-FdUTP et va être incorporé dans l'ADN bloquant ainsi la synthèse d'ADN. Ces deux mécanismes entraînent un arrêt de la division cellulaire. (57–59).

Pour que le 5-FU fonctionne, il est nécessaire d'avoir présence du cofacteur CH₂-THF. En effet, comme le 5-FU forme un complexe ternaire non dissociable, il n'y aura plus de CH₂-THF entraînant une résistance liée au mécanisme d'action. Afin de contrecarrer cette résistance, le traitement sera supplémenté par de l'acide folinique LEDERFOLINE®. La supplémentation va permettre une augmentation de la réponse tumorale et une protection des cellules saines vis-à-vis de la carence folique.

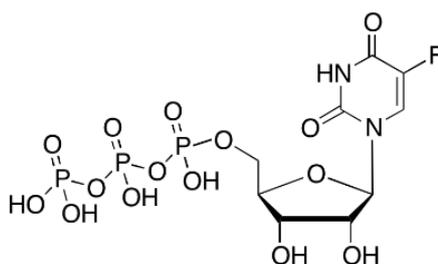


Figure 15 - Molécule du 5-FUTP

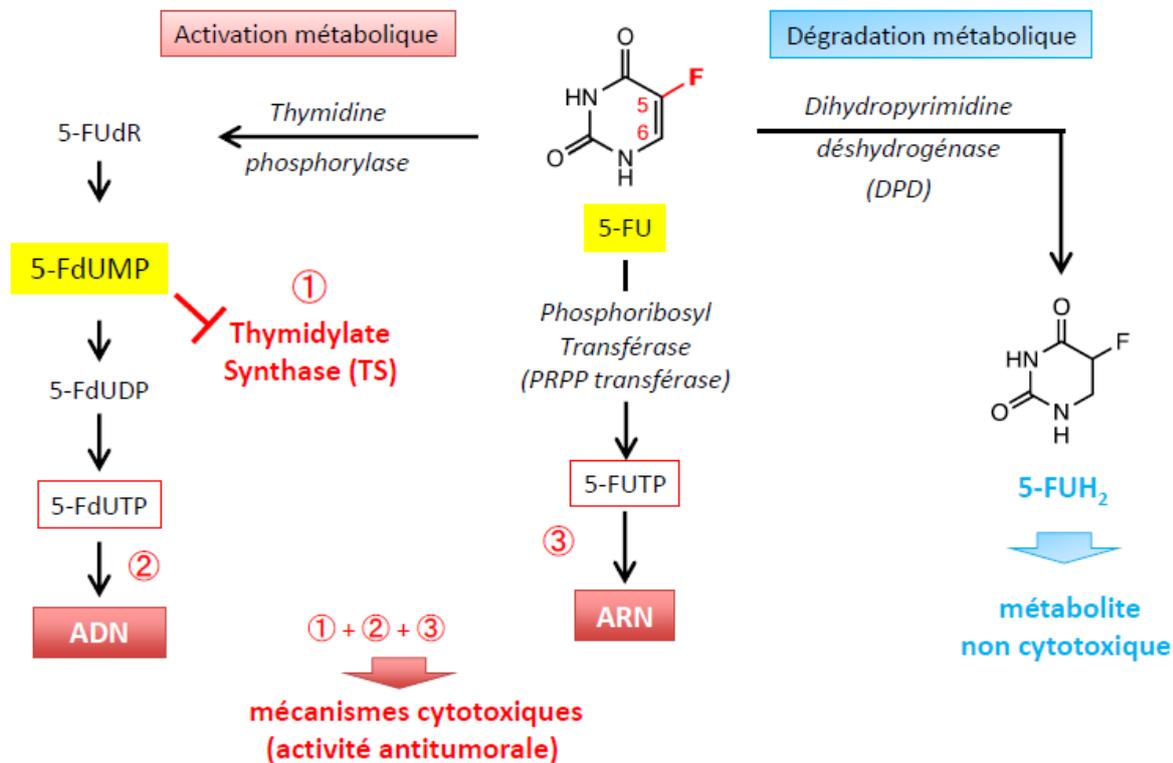


Figure 16 - Voies de métabolisation du 5-FU (59)

Modalités d'administration :

Il est administré uniquement par perfusion intraveineuse (IV). En monothérapie, la dose varie de 400 à 600 mg/m² par jour, en perfusion d'une heure environ, sur une durée de 3 à 6 jours par mois. Si le 5-FU est associé à d'autres cytotoxiques, la dose est de 300 à 600 mg/m² par jour, 2 à 5 jours par cycle de 3 ou 4 semaines. Il a une faible liaison aux protéines plasmatiques d'où une diffusion très rapide principalement dans les tissus tumoraux et ceux à croissance rapide comme la moelle osseuse et l'intestin. Il a aussi une bonne distribution expliquant ses effets thérapeutiques comme ses effets indésirables.

Le 5-FU est principalement métabolisé dans le foie. En cas d'un trouble de la fonction hépatique, une réduction de dose devra être envisagée. Il est important de savoir que le 5-FU est catabolisé en dihydro-5-fluorouracile, métabolite moins toxique, par l'enzyme dihydro-pyrimidine déshydrogénase (DPD). La DPD participe à la dégradation des pyrimidines. Un déficit de cette enzyme peut entraîner une diminution de l'élimination du 5-FU et donc un risque de toxicité augmenté avec, notamment des diarrhées profuses. En effet, au sein de la population caucasienne, entre 3 et 8 % des personnes présentent un déficit partiel et entre 0,05 et 0,1 % un déficit total de l'enzyme DPD. Afin de savoir si la mutation n'est pas présente, il est indispensable, avant toute instauration de fluoropyrimidine, de faire une prise de sang afin de doser l'uracilémie. Ensuite, le prescripteur doit mentionner sur la prescription « résultats uracilémie pris en compte » et le pharmacien doit, avant toute première dispensation, vérifier que la mention est bien présente. Une fois ce dosage fait, il n'est pas nécessaire de le reconstrôler à chaque cycle de chimiothérapie. (57,60,61).

Contre-indications :

Le 5-FU est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, de déficit complet en DPD, de grossesse ou allaitement, de dénutrition, d'une hypoplasie médullaire, d'infections. Il est contre-indiqué avec les vaccins vivants atténués (contre la rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, tuberculose, varicelle, zona, rotavirus) et durant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie et avec les traitements à base de brivudine (antiviral analogue des nucléosides actif contre le VZV, le HSV1 et contre certains virus de la famille des *Herpes viridae*) dans les quatre semaines avant ou après le traitement par 5-FU.

De plus, il est déconseillé de l'associer avec des antivitamines K (AVK) de par l'augmentation du risque hémorragique. Si l'association ne peut pas être évitée, il est nécessaire de contrôler régulièrement l'INR (indicateur de qualité de la coagulation sanguine) et d'adapter l'AVK pendant le traitement par 5-FU.

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables des fluoropyrimidines (5-FU, Capécitabine) sont une myélodépression (leucopénie surtout, thrombopénie, anémie), des diarrhées, une toxicité cutanée avec un érythème palmo-plantaire appelé syndrome « main-pied » (VI.B.5 - Syndrome main-pied), une photosensibilisation et une possible hyperpigmentation par augmentation de mélanine. Si un syndrome « main-pied » est présent, la conduite à tenir sera différente en fonction des grades. Le traitement peut aussi causer des nausées, vomissements, des mucites, une anorexie. De plus, un autre effet indésirable avec le 5-FU est la toxicité cardiaque avec une cardiotoxicité aiguë (nécrose myocardique voire insuffisance cardiaque sévère ou infarctus du myocarde). Si le patient ressent une douleur angineuse, le traitement doit être immédiatement arrêté.

La formule sanguine doit être contrôlée régulièrement au début du traitement puis toutes les semaines ou tous les quinze jours en entretien. Chez les patients ayant des antécédents cardiaques, il sera nécessaire de contrôler la fonction cardiaque au cours des 3 premières cures de 5-FU.

Prescription et délivrance :

Au sujet des conditions de prescription et de délivrance, le 5-FU est un médicament liste I qui est à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. La prescription et la délivrance sont conditionnées par les résultats du dépistage d'un déficit en DPD. Le médecin doit mentionner sur la prescription « résultats uracilémie pris en compte » et le pharmacien doit le vérifier lors de la dispensation.

Capécitabine Xeloda® :

Indication :

La capécitabine possède une AMM dans les tumeurs mammaires localement avancées ou métastatiques, en monothérapie après échec d'un traitement par taxane et à une chimiothérapie avec une anthracycline ou alors en association avec le docétaxel après un échec de chimiothérapie avec une anthracycline (60,62).

Mécanisme d'action :

La capécitabine appartient à la classe des antipyrimidiques, c'est une prodrogue du 5-FU. L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU est la thymidine-phosphorylase, enzyme présente en quantité plus élevée dans les tissus tumoraux par comparaison aux tissus sains.

Modalités d'administration :

Sa posologie initiale est de 1250 mg/m², matin et soir durant 14 jours suivis d'une semaine de repos, un cycle étant de trois semaines. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les écraser, ni les couper, avec de l'eau dans les 30 minutes qui suivent un repas afin de limiter les effets indésirables digestifs. Pour les patients sous capécitabine et docétaxel, une prémédication avec un corticoïde oral (dexaméthasone, par exemple) doit être commencée avant l'administration de docétaxel.

Contre-indications :

La capécitabine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou au fluorouracile, ou en cas de déficit complet en DPD. Si l'analyse de sang révèle une leucopénie, une neutropénie ou une thrombocytopénie, le traitement ne peut pas être administré. De plus, une insuffisance rénale ou hépatique sévère contre-indique l'utilisation de capécitabine. Une grossesse, un allaitement, ou un traitement récent ou concomitant par la brivudine ne permettent pas l'administration de capécitabine.

Effets indésirables :

La toxicité de la capécitabine est semblable à celle du 5-FU avec une majoration de la fréquence des diarrhées et des syndromes main-pied. Chez les patients ayant une réaction cutanée sévère pendant le traitement, la capécitabine doit être arrêtée définitivement. Comme pour le 5-FU, la recherche d'une mutation de la DPD est indispensable avant toute instauration de traitement par capécitabine. La mention « résultats de l'uracilémie pris en compte » doit également être notée par le prescripteur et vérifiée par le pharmacien.

Prescription et délivrance :

La capécitabine est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie, oncologie médicale. Ce médicament nécessite, comme tous les médicaments anticancéreux, une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour toutes les chimiothérapies orales, les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau sans les couper, les écraser, les mâcher, les croquer. Après chaque manipulation de ces médicaments, les patients doivent se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon. Les comprimés non utilisés ainsi que les emballages ne doivent en aucun cas être jetés à la poubelle mais ramenés à la pharmacie. En cas d'oubli, il ne faut pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante mais prendre la dose le jour suivant et noter l'oubli. En cas de vomissement, il ne faut pas reprendre de comprimés.

Gemcitabine Gemzar® :

Indication :

La gemcitabine est indiquée, en association avec le paclitaxel, dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie. La chimiothérapie antérieure doit avoir utilisée une anthracycline sauf si contre-indication (63).

La gemcitabine est une molécule peu utilisée dans le cancer du sein de par son action très radiosensibilisante. Cela est problématique dans le cancer du sein où l'utilisation de la radiothérapie est fréquente. Il faut laisser au moins une fenêtre de 4 semaines entre la radiothérapie et la gemcitabine.

Mécanisme d'action :

La gemcitabine, 2',2'-difluoro-désoxycytidine (dFdC), est un analogue des bases pyrimidiques, analogue de la 2'-désoxycytidine. La gemcitabine bloque la division cellulaire par plusieurs actions. Elle va traverser les membranes cellulaires grâce à des transporteurs nucléotidiques spécifiques. Une fois dans le milieu intracellulaire, elle va être métabolisée par une kinase en nucléoside diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) qui vont entraîner l'arrêt de la division cellulaire. Tout d'abord, la dFdCDP va inhiber la ribonucléotide réductase, enzyme permettant le passage de la forme ribonucléotide à la forme désoxyribonucléotide (Figure 17). La forme triphosphate va s'intégrer de façon frauduleuse dans la chaîne d'ADN entraînant l'arrêt de la polymérisation et donc l'arrêt de la synthèse d'ADN (59).

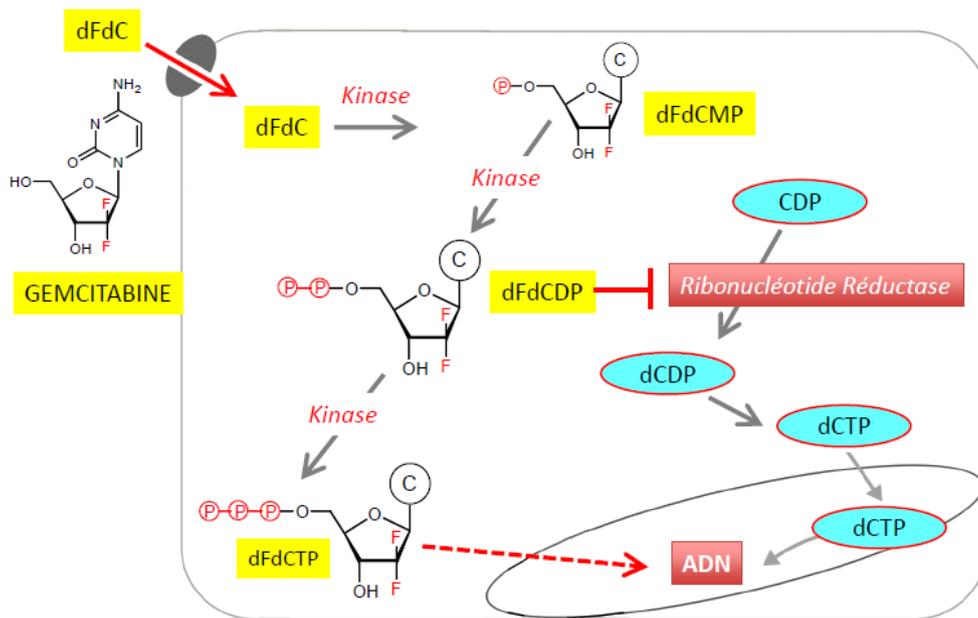


Figure 17 - Mécanisme d'action de la gemcitabine (59)

Modalités d'administration :

Il est recommandé d'administrer le paclitaxel à une dose de 175 mg/m² à jour 1 en perfusion intraveineuse d'environ 3 heures suivi de la gemcitabine à une dose de 1250 mg/m² en perfusion intraveineuse de 30 min aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. L'administration de gemcitabine nécessite de faire venir le patient à J1 et J8, ce qui peut être un frein à l'utilisation de cette molécule lors des traitements anticancéreux.

Avant l'administration de cette chimiothérapie, il sera nécessaire d'administrer au moins 1500x10⁶ granulocytes/L.

Contre-indications :

La gemcitabine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas de grossesse et d'allaitement.

Effets indésirables :

Les effets indésirables de la gemcitabine rejoignent les effets indésirables communs aux anticancéreux comme une toxicité hématologique regroupant une leucopénie, une thrombopénie, une anémie. Elle

peut être à l'origine de troubles digestifs tels que des nausées, vomissements, diarrhées, mucites. Des symptômes grippaux avec une fièvre, des céphalées, asthénie, anorexie, toux peuvent être retrouvés.

Prescription et délivrance :

La gemcitabine est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. C'est un médicament, comme tous les anticancéreux, qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (63).

ii) Agents alkylants

Parmi les agents alkylants, la classe des moutardes azotées ou oxazaphosphorines est la classe qui sera utile dans le traitement du cancer du sein. Ils agissent sur l'ADN en formant des liaisons covalentes ou des adduits avec l'ADN entraînant un arrêt de la division cellulaire. Les adduits covalents sont des fixations très solides sur les brins d'ADN, bloquant le passage des ADN polymérase et bloquant ainsi la division cellulaire.

Cyclophosphamide Endoxan® :

Indication :

Le cyclophosphamide est l'agent alkylant majoritairement utilisé. Il possède une AMM dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.

Mécanisme d'action :

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de type oxazaphosphorines (ou moutardes azotées). C'est un agent alkylant bifonctionnel, c'est-à-dire qu'il va pouvoir faire des adduits (alkylations) simples, et des ponts intra-caténaire (mono-brin) et inter-caténaire (double-brin) (Figure 18). Il va former ces liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles qui se trouvent sur l'ADN, l'agent alkylant étant électrophile. Ces modifications entraînent une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN pour finir par la destruction cellulaire (64).

Les oxazaphosphorines sont inactives au moment de l'administration, elles agissent après transformation dans l'organisme. Ce sont des prodrogues. Il va falloir qu'elles subissent une activation métabolique par les enzymes du cytochrome P450, les oxydases hépatiques, afin de donner un métabolite actif : c'est une activation métabolique oxydative. Le cyclophosphamide donne deux métabolites, le premier ayant l'activité thérapeutique, la « moutarde phosphoramidate », et le deuxième, l'acroléine, ayant une toxicité vésicale importante. La stagnation vésicale de l'acroléine altère la muqueuse vésicale entraînant cystite amicrobienne, fibrose vésicale, voire cancer iatrogène vésical (65).

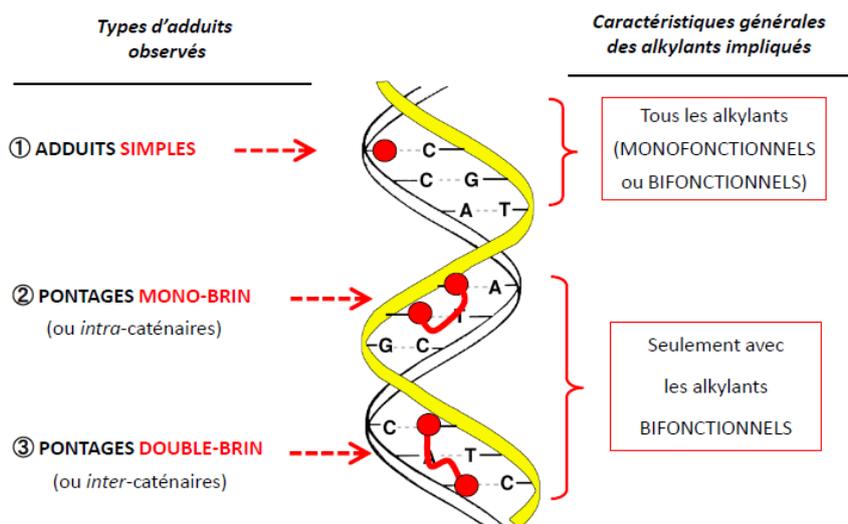


Figure 18 - Types d'alkylations (66)

Modalités d'administration :

La posologie de cyclophosphamide varie entre 500 et 4000 mg/m², toutes les 3 à 4 semaines. Il est administré soit sur 1 à 3 jours à chaque cycle, soit en deux injections à 7 jours d'intervalle.

La voie d'administration est généralement la voie veineuse, en perfusion courte (30 min à 2 heures). L'administration doit être lente afin de limiter les effets indésirables. Pour la voie orale, la prise s'effectue le matin à jeun avec de l'eau. La durée de cycle varie de 1 à 14 jours répétée toutes les 2 à 4 semaines ou en traitement prolongé sans interruption, à des doses plus faibles.

Pour éliminer l'acroléine, du Mesna ou Mercapto Ethane Sulfonate de Sodium (Uromitexan) doit être administré à partir de 600 mg/m²/j de cyclophosphamide. L'acroléine est peu soluble dans l'eau. En rajoutant le Mesna, un composé thioéther est formé. Ce composé nouvellement formé est soluble, permettant son élimination dans les urines. L'hyperhydratation (2-3L de sérum physiologique) peut aussi être utilisée en prévention de la toxicité vésicale pour augmenter l'élimination du médicament. Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale dans certains protocoles de chimiothérapie. Les comprimés doivent être pris le matin à jeun avec une quantité suffisante de boisson au moment de l'administration et immédiatement après afin d'augmenter la diurèse et de prévenir le risque de toxicité urinaire.

Contre-indications :

Le cyclophosphamide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients, en association avec le vaccin contre la fièvre jaune, en cas d'insuffisance médullaire sévère, d'infection urinaire aiguë, de cystite hémorragique préexistante, ou d'obstruction des voies urinaires. Les femmes en âges de procréer n'ayant pas recours à une contraception efficace ne peuvent pas avoir recours au cyclophosphamide tout comme en cas de grossesse ou d'allaitement.

Effets indésirables :

Hormis la toxicité vésicale, le cyclophosphamide peut entraîner une alopécie, des troubles digestifs dont des nausées et vomissements, des mucites, une toxicité cutanée avec une hyperpigmentation

(par augmentation de la synthèse de mélanine). Comme tous les anticancéreux, une myélosuppression touchant plus particulièrement les polynucléaires neutrophiles peut être observée.

Prescription et délivrance :

Le cyclophosphamide par voie IV est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Une surveillance particulière durant le traitement est nécessaire. Le cyclophosphamide par voie orale est un médicament Liste I n'ayant pas de condition de prescription particulière et disponible en pharmacie de ville.

D'autres agents alkylants peuvent être utilisés dans le cancer du sein. L'**ifosfamide (HoloXan®)** est indiqué dans le cancer du sein métastatique. Il est administré par perfusion intraveineuse. L'ifosfamide entraîne lui aussi une toxicité vésicale. Pour la diminuer, il est nécessaire d'administrer du Mesna en association et d'avoir une hydratation suffisante. Le **melphalan (Alkeran®)** peut être indiqué en intraveineux dans l'intensification du traitement de l'adénocarcinome mammaire. Par voie orale, il est indiqué dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical (60).

La **mitomycine C (Amétycine® IV)** et le **thiotépa (Thiotépa® IV)** sont des apparentés aux agents alkylants appartenant au groupe des aziridines. Ils possèdent un mécanisme d'action identique aux agents alkylants mais sans avoir de groupement alkyle dans leur formule chimique. Ces deux molécules sont réservées aux situations métastatiques.

iii) Les Anthracyclines

Les anthracyclines sont des inhibiteurs de topoisomérases II appelées aussi agents intercalants. Elles ont une action sur l'ADN en stabilisant le complexe formé par la topoisomérase II et l'ADN. La topoisomérase II désenroule l'ADN et effectue des coupures. L'ADN sera alors stabilisé en position coupé, ce qui entraînera un arrêt de la division cellulaire. Les molécules ayant une AMM dans le cancer du sein sont la doxorubicine (ainsi que ses formes liposomales) et l'épirubicine. La forme liposomale de la doxorubicine est utilisée lorsque le cancer est au stade métastatique.

Doxorubicine = Adriamycine Adriblastine® / Caelyx® :

Indication :

La doxorubicine sous forme chlorhydrate est indiquée dans les carcinomes du sein. Sa forme liposomale pégylée a une indication différente. Le Caelyx® composé du chlorhydrate de doxorubicine encapsulé dans les liposomes comprenant en surface du méthoxypolyéthylène glycol (MPED) et augmentant la présence de la molécule dans le sang, est indiqué en monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique avec un risque cardiaque augmenté (60,67).

Mécanisme d'action :

Les anthracyclines ont une structure plane qui leur permet de s'intercaler entre les deux brins d'ADN empêchant la progression de l'ADN polymérase et de l'ARN polymérase d'où une inhibition de la réplication et de la transcription. De plus, elles forment des radicaux libres formant des cassures de l'ADN et inhibent la topoisomérase II causant un arrêt du cycle cellulaire.

Modalités d'administration :

La doxorubicine est principalement administrée par voie intraveineuse stricte (risque de nécrose tissulaire en cas d'extravasation). La voie intravésicale peut être utilisée dans le cas de cancer de la vessie. La dose peut être administrée différemment, soit en dose unique, soit sur 3 jours successifs ou alors à J1 et J8, chaque cycle étant répété toutes les 3 à 4 semaines si le patient tolère bien le traitement. La dose de doxorubicine varie entre 40 et 75 mg/m² par cycle sans dépasser 550 mg/m². Cette posologie peut être réduite en cas d'association à d'autres cytostatiques augmentant la toxicité. Le Caelyx® est administré par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/m² une fois toutes les 4 semaines tant que le cancer ne progresse pas et que le traitement est bien toléré.

Contre-indications :

La doxorubicine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas de grossesse et d'allaitement. Il ne faut pas associer la doxorubicine avec les vaccins vivants atténués durant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, du fait du risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce traitement est contre-indiqué en cas de myélosuppression persistante, d'insuffisance myocardique, d'insuffisance hépatique sévère et de traitement antérieur par anthracycline.

Effets indésirables :

Les anthracyclines sont à l'origine d'une cardiotoxicité chronique cumulative avec une possible insuffisance cardiaque dans l'année qui suit le début du traitement voire plus d'un an après le traitement. La cardiotoxicité est commune aux anthracyclines mais moindre avec l'épirubicine ou l'anthracycline liposomale et réduite par le dexrazoxane, la fragmentation de la dose ou la prolongation de la durée de perfusion. Le Caelyx peut être administré lorsqu'il y a un risque cardiaque parce qu'il limite l'apport d'anthracycline au niveau cardiaque en étant plus sélectif du tissu cancéreux. Les autres effets indésirables fréquents sont une myélosuppression avec surtout une neutropénie et donc un risque d'infection, des nausées, vomissements, mucites, diarrhées, une alopecie réversible quasi constante (moins fréquente avec l'épirubicine). Une toxicité cutanée notamment une photosensibilisation est possible. Une coloration de l'urine en rouge est possible pendant 1 à 2 jours après l'administration du traitement.

Mécanisme de cardiotoxicité :

Le risque cardiotoxique est majeur à partir de 550 mg/m² de doses cumulées pour la doxorubicine (non liposomale). La cardiotoxicité est expliquée par la formation de radicaux libres cytotoxiques. Cette cardiotoxicité est majorée par l'association à d'autres anticancéreux (cyclophosphamide, taxanes, 5-FU), à la radiothérapie locale et par un état cardiaque initialement perturbé (âge, hypertension artérielle, ...).

Pour prévenir cette cardiotoxicité, il y a une surveillance de l'électrocardiogramme (ECG) pendant la perfusion lente, du volume d'éjection systolique (échoscintigraphie), du volume cardiaque (échocardiographie), de la force de contraction (échetomographie) et aussi une surveillance des doses cumulées.

Le **dexrazoxane (Cardioxane®)** est utilisé en perfusion préventive avant l'anthracycline. C'est un analogue de l'EDTA (acide éthylène diamino-tétra-acétique), chélateur de Fe²⁺, empêchant le complexe nocif Fe³⁺-anthracycline de former par oxydoréduction des radicaux libres, ce qui limite la

toxicité cardiaque lorsque la dose cumulée est dépassée ou chez les sujets présentant déjà une défaillance cardiaque.

Prescription et délivrance :

La doxorubicine est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Le Caelyx est inscrit sur la liste de rétrocession, il ne peut être pris qu'en pharmacie hospitalière. Il doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

Epirubicine Farmorubicine®:

Indication :

L'épirubicine est indiquée dans le traitement des carcinomes mammaires.

Mécanisme d'action :

L'épirubicine est une anthracycline qui, comme la doxorubicine, s'intercale entre les deux brins d'ADN empêchant la progression de l'ADN polymérase et de l'ARN polymérase ce qui inhibe la réplication et la transcription. Elle va aussi inhiber la topoisomérase II arrêtant la division cellulaire.

Modalités d'administration :

La dose initiale recommandée est de 100 mg/m² (dose unique le jour 1) à 120 mg/m² (en deux doses, aux jours 1 et 8) en association avec du cyclophosphamide, du 5-FU et du tamoxifène si le cancer est hormonodépendant. Le traitement par épirubicine doit être espacé de 3 à 4 semaines minimum. L'administration de l'épirubicine se fait par voie intraveineuse stricte en injection lente pour éviter le risque d'extravasation. A dose élevée, l'épirubicine peut être administrée en bolus intraveineux en 3 à 5 minutes ou alors en perfusion de 30 minutes au maximum. Une dose cumulée de chlorhydrate d'épirubicine de 900 mg/m² ne peut être dépassée que si une surveillance étroite est mise en place du fait du risque de myocardiopathie (60,68).

Contre-indications :

Le médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas de dépression médullaire persistante, d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance myocardique sévère ou infarctus du myocarde récent, de troubles cardiaques sévères et instables, de traitements antérieurs avec des doses cumulatives maximales par anthracyclines. Une grossesse ou l'allaitement contre indique le traitement par épirubicine, de même que l'administration de vaccins vivants atténués.

Effets indésirables :

L'épirubicine entraîne, comme pour la doxorubicine une myélosuppression avec neutropénie prépondérante entraînant des infections, une anorexie, déshydratation, des mucites, des nausées, vomissements, diarrhées, une alopecie réversible à l'arrêt du traitement, une coloration des urines en rouge. L'épirubicine, à moindre mesure que la doxorubicine, peut entraîner une cardiotoxicité.

Prescription et délivrance :

L'épirubicine est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (68).

Autre intercalant : Mitoxantrone Novantrone® :

Il est considéré comme un analogue des anthracyclines, c'est un agent intercalant qui inhibe la topoisomérase II. Il va agir comme les anthracyclines en stabilisant le complexe de clivage constitué de la topoisomérase II et va empêcher la re-ligation. La coupure des brins d'ADN sera définitive et à l'origine de la cytotoxicité. Il est utilisé en deuxième intention dans le cancer du sein et possède une AMM dans le cancer du sein métastatique en monothérapie ou en association (60).

iv) Les Taxanes

Les taxanes sont des alcaloïdes de l'if qui appartiennent, avec les vinca-alcaloïdes, au groupe des poisons du fuseau mitotique. La cytotoxicité se fait par une action inhibitrice de la dépolymérisation de la tubuline entraînant un blocage de la mitose et donc un arrêt de la division cellulaire.

Docétaxel Taxotère® :

Indication :

Le docétaxel possède plusieurs indications dans le traitement du cancer du sein.

- En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comportée une anthracycline ou un agent alkylant,
- En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, il est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire,
- En association à la doxorubicine, il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique,
- En association au trastuzumab, il est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique avec une surexpression tumorale de HER2, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique,
- En association avec la capécitabine, il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline (69).

Mécanisme d'action :

Le docétaxel est un antimitotique de la famille des taxanes. Il est produit à partir des feuilles (aiguilles) de l'if d'Europe, *Taxus baccata*. Le docétaxel va stabiliser les microtubules en formant une liaison très stable avec la tubuline inhibant ainsi la dépolymérisation du fuseau mitotique et bloquant la mitose en métaphase (Figure 19).

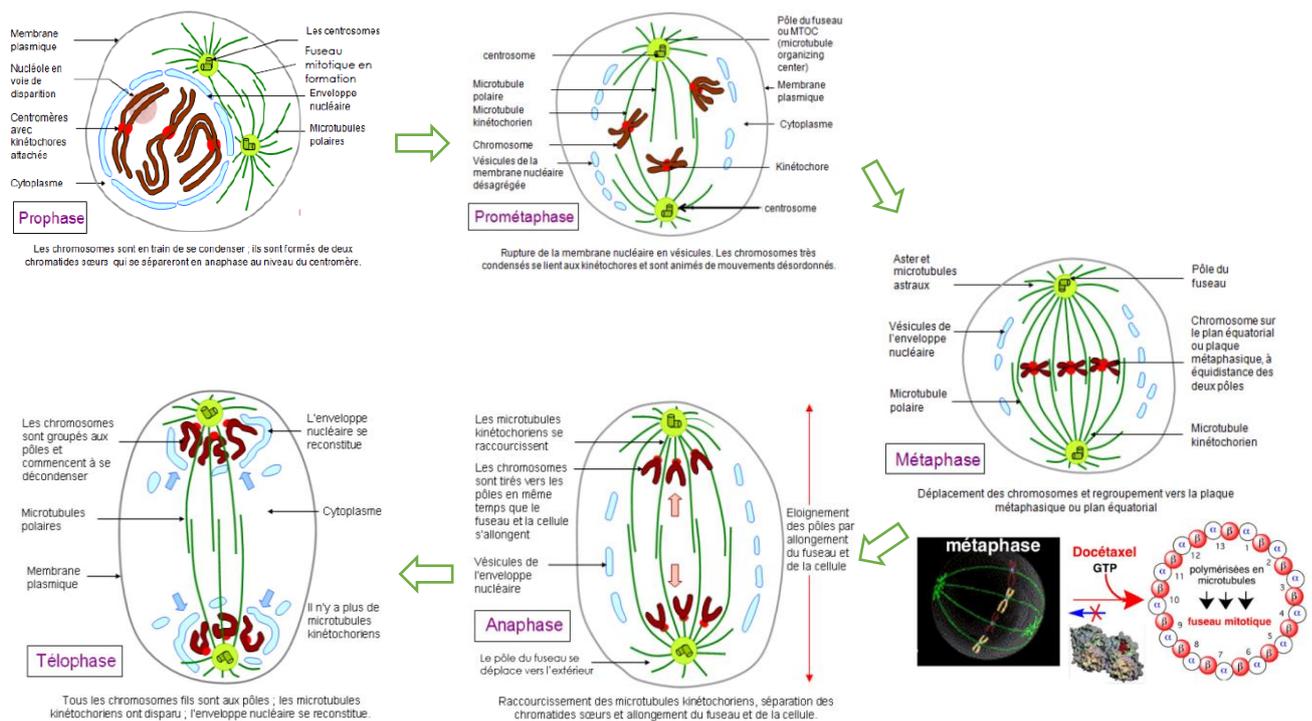


Figure 19 - Les étapes de la mitose (70,71)

Modalités d'administration :

Le docétaxel est un médicament administré par voie intraveineuse, en perfusion d'une heure toutes les trois semaines. Une prémédication par un corticoïde oral peut être utilisée comme la dexaméthasone à une posologie de 16 mg par jour pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel. Cela est donné dans le but de réduire la rétention hydrique et les réactions d'hypersensibilité. Afin de diminuer le risque de toxicité hématologique, une prophylaxie par G-CSF peut être utilisée. Les posologies de docétaxel varient en général entre 50 et 100 mg/m² en fonction du cancer et de l'association aux anticancéreux (60).

Contre-indications :

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas d'insuffisance hépatique sévère. Un patient présentant un nombre de neutrophiles inférieur à 1500/mm³ contre-indique la prise de docétaxel. De même qu'une grossesse, un allaitement ou si le patient a moins de 15 ans.

Effets indésirables :

Le docétaxel est à l'origine de plusieurs effets indésirables dont une myélosuppression avec une neutropénie prépondérante causant des infections, une anémie, une alopecie, des nausées, vomissements, stomatites, diarrhées et asthénie. Les taxanes sont aussi connues pour causer des neuropathies périphériques (nécessitant une réduction de dose) ainsi que des hypersensibilités, des éruptions cutanées (maculopapuleuses, érythémateuses, prurigineuses) et une rétention hydrique.

Prescription et délivrance :

Le docétaxel est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière, réservé aux spécialistes en cancérologie, hématologie et oncologie médicale. Il est soumis à une surveillance particulière pendant le traitement, avec une surveillance particulière sur le taux de polynucléaires neutrophiles.

Paclitaxel Taxol® :

Indication :

Le paclitaxel possède une AMM dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire et après un traitement initial par anthracycline – cyclophosphamide (protocole AC).

De plus, il peut être utilisé en cas de carcinome mammaire localement avancé ou métastatique en association avec une anthracycline, ou alors avec le trastuzumab si présence d'une surexpression HER2 classée 3+ par l'immunohistochimie et si l'usage d'une anthracycline est contre-indiqué. Enfin, il peut être administré seul dans le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec ou ne pouvant pas recevoir un traitement à base d'anthracycline (60,72).

Mécanisme d'action :

Le paclitaxel est obtenu à partir de l'écorce de l'if du Canada, *Taxus brevifolia*. C'est un antiméiotique qui appartient à la famille des taxanes. Pour exercer son action antiméiotique, il va agir sur la tubuline, plus particulièrement au niveau de la sous-unité bêta de la tubuline. Le paclitaxel va inhiber la dépolymérisation des microtubules et bloquer la mitose au stade métaphase avec pour conséquence l'arrêt de la division cellulaire.

Modalités d'administration :

Avant l'administration du paclitaxel, une prémédication à base de corticostéroïdes, antihistaminiques, et antagonistes des récepteurs H2 est nécessaire.

La dose recommandée est de 175 mg/m² administrée par voie intraveineuse sur 3 heures. Lorsque que le paclitaxel est associé avec une anthracycline, il doit être administré 24 heures après la doxorubicine, à une dose de 220 mg/m² et administré sur 3 heures. Dans le cancer du sein, lors d'une chimiothérapie à base de paclitaxel et quelle que soit l'indication, le paclitaxel est administré toutes les trois semaines.

Contre-indications :

Le paclitaxel est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1500/mm³. L'allaitement contre-indique l'usage du paclitaxel. Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf nécessité absolue.

Effets indésirables :

Le paclitaxel est lui aussi relativement toxique, à l'origine notamment des neuropathies périphériques (neurotoxicité), des alopecies réversibles, des œdèmes, une myélosuppression, des réactions d'hypersensibilités, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ainsi que des troubles articulaires (myalgies, arthralgies), cardiaques (bradycardie) et vasculaires (hypotension).

Prescription et délivrance :

C'est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

v) Les vinca-alcaloïdes ou alcaloïdes de la pervenche

Tout comme les taxanes, les vinca-alcaloïdes sont des poisons du fuseau mitotique. Ce sont des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus*. Ils agissent en inhibant la polymérisation de la tubuline. Cette inhibition bloque la migration des chromosomes entraînant un arrêt de la division cellulaire.

Vinorelbine Vinorelbine®

Indication :

La vinorelbine est une molécule indiquée en monothérapie ou en association avec d'autres anticancéreux chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique lorsqu'une chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane n'a pas fonctionné ou n'est pas possible (73).

Mécanisme d'action :

La vinorelbine est un agent antimitotique qui va se fixer à la β -tubuline et inhiber sa polymérisation en microtubules avec l' α -tubuline. La formation du fuseau mitotique est alors impossible et, par conséquent, la mitose est bloquée au stade métaphasique. De plus, il y a une déstabilisation des microtubules ayant pour conséquence une déstabilisation du fuseau mitotique.

Modalités d'administration :

Afin d'administrer la vinorelbine par voie veineuse, il est recommandé d'utiliser un cathéter veineux central ou une chambre à cathéter implantable. En effet, les vinca-alcaloïdes sont irritants pour les parois vasculaires et à l'origine de nécroses cutanées sévères en cas d'extravasation. Par voie orale, la vinorelbine doit être administrée à la fin d'un repas, sans mâcher ni sucer les capsules, et associée à un traitement prophylactique antiémétique (60).

La posologie de la vinorelbine est de 25 à 30 mg/m² par semaine par voie intraveineuse, et de 60 à 80 mg/m² par voie orale, en prise hebdomadaire unique.

Contre-indications :

L'anticancéreux est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou aux autres vinca-alcaloïdes. De plus, si le nombre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1500/mm³ ou qu'une infection grave est présente ou guérie de moins de deux semaines, le médicament est contre-indiqué. De même si le taux de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³.

L'administration est contre-indiquée avec le vaccin contre la fièvre jaune. Une femme en âge de procréer qui n'utilise pas de moyens de contraception efficaces ou l'allaitement ne permettent pas d'utiliser les vinca-alcaloïdes. Pour la vinorelbine par voie orale, elle est contre-indiquée en cas de pathologie affectant l'absorption de façon importante ou en cas d'antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle (73,74).

Effets indésirables :

Au cours du traitement par vinorelbine, une dépression médullaire peut apparaître avec principalement une neutropénie. Des troubles digestifs tels qu'une stomatite, des nausées et vomissements ainsi que des diarrhées peuvent être présents.

Une neurotoxicité sensitivomotrice est observée lors de l'usage de vinorelbine. De plus, un ralentissement du transit avec une possible constipation, une rétention urinaire, une alopécie

réversible font partis des effets indésirables observés lors d'un traitement par vinorelbine. Enfin, une fatigue, de la fièvre, des myalgies et arthralgies peuvent être retrouvés.

Prescription et délivrance :

La vinorelbine est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Une surveillance pendant le traitement est nécessaire.

Vinblastine Velbe®, **Vindésine Eldisine®**, **Vincristine Oncovin®** ont aussi une AMM dans le traitement du cancer du sein métastaté.

Eribuline Halaven®

Indication :

L'éribuline possède une AMM dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. La précédente chimiothérapie doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf si cela n'est pas réalisable.

La haute autorité de santé (HAS) considère que l'éribuline représente en troisième ligne de chimiothérapie et plus, en monothérapie une thérapie de choix dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique. Elle considère qu'elle représente aussi en deuxième ligne, une alternative aux autres monothérapies recommandées telles que la capécitabine et la vinorelbine, dans le cancer du sein HER2- localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé (60,75).

Mécanisme d'action :

L'éribuline est un agent antimittotique dont l'action est proche de celle des vinca-alcaloïdes. Il inhibe la phase de croissance des microtubules et piège la tubuline entraînant une perturbation des fuseaux mitotiques et un blocage en métaphase. Ce blocage mitotique irréversible entraîne la mort cellulaire par apoptose (76).

Modalités d'administration :

L'éribuline sous forme de solution prête à l'emploi est administrée, à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours, en injection intraveineuse de 2 à 5 minutes. La dose recommandée est de 1,23 mg/m².

Contre-indications :

L'éribuline est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ainsi qu'en cas d'allaitement. Elle ne doit pas être utilisée lors d'une grossesse sauf exception après évaluation du bénéfice risque pour la mère et le fœtus.

Effets indésirables :

Comme tous les anticancéreux, l'éribuline entraîne en général une neutropénie, une leucopénie, et une anémie. Des neuropathies périphériques peuvent apparaître ainsi que des céphalées. De plus, des troubles digestifs, des arthralgies, myalgies, une fatigue, une dyspnée et une alopécie peuvent être retrouvées.

Prescription et délivrance :

Comme tous les autres anticancéreux vu précédemment, l'éribuline est un médicament Liste I soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en oncologie. Son utilisation nécessite une surveillance particulière.

vi) Méthotrexate Ledertrexate[®], Méthotrexate[®] IV

Indication :

Le méthotrexate n'est pas indiqué en première intention dans le cancer du sein. Il est indiqué dans le traitement après rechute des adénocarcinomes mammaires et ovariens.

Mécanisme d'action :

Le méthotrexate est un antimétabolite, appartenant au groupe des antagonistes foliques, inhibant la synthèse de l'ADN. C'est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, enzyme intervenant dans la synthèse de la thymidine à partir d'uracile. En effet la dihydrofolate réductase permet de transformer la dihydrofolate nouvellement formée lors de la synthèse de thymine en tétrahydrofolate qui sera, lui-même, transformé en méthylène tétrahydrofolate (5,10-CH₂-THF) qui permettra la synthèse de nouvelle base pyrimidique. Cette inhibition entraîne un arrêt de la division cellulaire.

Modalité d'administration :

Le méthotrexate s'administre par injection intraveineuse à une dose variant entre 30 et 50 mg/m² par cure. Les intervalles entre les cures peuvent varier entre une semaine et un mois (60). Avant l'instauration du traitement, une analyse de sang avec numération formule sanguine, dosage des enzymes hépatiques, évaluation de la clairance de la créatinine est nécessaire ainsi qu'une radiographie du thorax. La dose de méthotrexate doit être adaptée à la fonction rénale.

Contre-indications :

Le méthotrexate est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas d'altération sévère de la fonction hépatique et de la fonction rénale. De plus, s'il y a présence d'une leucopénie, thrombopénie, anémie ou d'une infection grave (tuberculose, infection au VIH) le méthotrexate ne doit pas être utilisé. Des ulcères de la cavité buccale ou gastro-intestinaux contre-indiquent aussi son utilisation. L'utilisation de vaccins vivants atténués, une grossesse ou un allaitement ne permettent pas l'emploi du méthotrexate.

Effets indésirables :

Le méthotrexate peut entraîner une hématotoxicité avec neutropénie, thrombopénie et anémie. Il est aussi hépatotoxique d'où une surveillance des enzymes hépatiques. Des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, mucites) peuvent survenir dans les 24 à 48h qui suivent l'administration. Il peut aussi être à l'origine d'une atteinte pulmonaire avec des complications potentiellement dangereuses nécessitant l'arrêt du traitement si une toux sèche irritative, un essoufflement, une douleur thoracique, ou de la fièvre sont présents (77).

4. Hormonothérapie

Environ 70% des patientes atteintes d'un cancer du sein ont un cancer hormonodépendant, c'est-à-dire que les hormones féminines, à savoir l'œstrogène et la progestérone, stimulent la croissance du cancer. En effet, les cellules tumorales sont caractérisées par un nombre élevé de récepteurs œstrogéniques. Le recours à l'hormonothérapie est réservé aux tumeurs hormonodépendantes. Elle peut être indiquée en complément de la chirurgie, radiothérapie et de la chimiothérapie (78).

Afin d'enrayer cette croissance, deux choix sont possibles :

- Un traitement non médicamenteux par chirurgie (ovariectomie) ou radiothérapie entraînant un arrêt de la production d'œstrogènes,
- Un traitement médicamenteux ayant une action sur les cellules sensibles aux hormones et bloquant la production d'œstrogènes. A l'heure actuelle, le traitement médicamenteux reste le plus courant.

Chez la femme, il y a deux façons de produire des œstrogènes. La principale production est assurée par les ovaires, sous le contrôle hypothalamo-hypophysaire. Ensuite, il y a une production extra-ovarienne par l'aromatase, enzyme retrouvée dans les surrénales, le foie, les muscles, les follicules pileux, le tissu adipeux et les cellules tumorales mammaires. L'aromatase transforme les androgènes en œstrogènes. Les anti-aromatases regroupent des composés stéroïdiens et non stéroïdiens, intervenant différemment dans le blocage de la formation des œstrogènes. Ces composés ne sont actifs qu'en présence d'un taux faible d'œstrogènes circulant. C'est pour cela qu'ils seront uniquement indiqués chez la femme ménopausée (79,80).

L'hormonothérapie anticancéreuse dispose de quatre types de médicaments. On distingue les anti-œstrogènes, les anti-aromatases ou inhibiteurs de l'aromatase, les progestatifs et les agonistes de la LH-RH. Ils sont administrables soit par voie orale, soit par injection sous-cutanée ou intramusculaire et ont une action inhibitrice sur la synthèse ou l'action des œstrogènes.

Parmi les anti-œstrogènes, on retrouve les SERM (selective estrogen receptor modulator) et les SERD (selective estrogen receptor down-regulator). Les SERM sont des molécules de structure non stéroïdiennes capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques et d'inhiber de manière compétitive la liaison aux œstrogènes. En effet, la liaison du SERM modifie la conformation tridimensionnelle du récepteur, empêchant le recrutement des coactivateurs indispensables à la croissance tumorale. En fonction de la localisation, les SERM auront des propriétés différentes : une fonction d'antagoniste vis-à-vis des récepteurs des glandes mammaires et une fonction d'agoniste partiel au niveau des récepteurs de l'os et de l'endomètre (responsable d'un effet indésirable en particulier). Les SERD sont, quant-à-eux, des antagonistes purs du récepteur aux œstrogènes. Ils empêchent la dimérisation du récepteur et le neutralisent, bloquant la croissance tumorale. Les SERM regroupent le tamoxifène (Novaldex®) et le torémifène (Fareston®) administrés par voie orale et les SERD, le fulvestrant (Faslodex®) administrés par injection intramusculaire. L'avantage des SERD par rapport au SERM est que le risque de cancer de l'endomètre est diminué parce que les SERD ne possèdent pas l'activité d'agoniste partiel.

Le tamoxifène est utilisé dans le traitement du carcinome mammaire positif aux récepteurs aux œstrogènes et/ou de la progestérone, en traitement adjuvant ou en traitement des formes évoluées

avec progression locale et/ou métastatique. Pour être actif, le tamoxifène doit être métabolisé en endoxifène (ou 4-hydroxy-N-desméthyltamoxifène) par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450. C'est pourquoi, les inhibiteurs puissants du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet, terbinafine ou bupropion) doivent être évités lors du traitement par tamoxifène. Le torémifène possède une AMM en première intention dans le cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée. Le fulvestrant est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique positif aux récepteurs aux œstrogènes, en monothérapie chez les femmes ménopausées, ou en association avec le palbociclib chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (62,81,82). L'hormonothérapie est contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante.

Les anti-aromatases sont également classés en deux catégories, à savoir les anti-aromatases stéroïdiens et non stéroïdiens. L'objectif de ces médicaments est de rentrer en compétition avec l'aromatase afin d'inhiber la formation d'œstrogènes à partir des androgènes. Les composés stéroïdiens se lient sur le site d'action de l'enzyme de façon irréversible. C'est le cas de l'exémestane (Aromasine®). Les composés non stéroïdiens comme l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®) vont avoir une action inhibitrice en se liant notamment, au fer (l'aromatase possédant un groupement prosthétique, l'hème). Les indications des anti-aromatases sont les mêmes, à savoir le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs, mais quelques indications varient en fonction des molécules (60). Le létrozole est pris quotidiennement (comme tous les anti-aromatases et anti-œstrogènes par voie orale) au cours ou en dehors des repas. Si la prise est oubliée, la patiente doit prendre le médicament dès qu'elle s'en aperçoit, sauf si la prise suivante est proche, c'est-à-dire 2 à 3 heures après. Dans ce cas, la patiente attend la prise suivante. Comme le létrozole, l'anastrozole est pris une fois par jour, au cours ou en dehors des repas. La prise d'exémestane se fera de préférence après un repas afin d'augmenter sa biodisponibilité.

Au niveau des effets indésirables, les anti-œstrogènes sont responsables de bouffées de chaleur, d'asthénie, de troubles visuels type cataracte, d'un dérèglement du cycle menstruel, de douleurs articulaires, de céphalées, de nausées et d'une éventuelle prise de poids. Les anti-œstrogènes peuvent être cancérogènes au niveau de l'endomètre, imposant un contrôle annuel et une orientation chez le médecin en cas de saignement vaginal anormal. De plus, ils entraînent une augmentation du risque d'accidents thromboemboliques type AVC, embolie pulmonaire et TVP.

Concernant les anti-aromatases, ils peuvent entraîner des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des douleurs et raideurs articulaires (plus fréquentes par comparaison aux anti-œstrogènes), une fatigue ainsi qu'une diminution de la densité minérale osseuse causant une ostéoporose. C'est pourquoi, avant le début du traitement, un dépistage par ostéodensitométrie osseuse est réalisé chez les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose. Par la suite, si les anti-aromatases sont utilisés, une surveillance à intervalles réguliers est effectuée et un traitement peut être débuté si besoin (60,78,80).

Le choix du type d'hormonothérapie varie selon si la femme est ménopausée ou non. La durée de l'hormonothérapie est de 5 ans dans la majorité des cas. De manière générale, chez la femme non ménopausée, le choix sera les anti-œstrogènes pour une durée de 5 ans. Les agonistes de la LH-RH seront envisageables au cas par cas pour 3 à 5 ans. Chez la femme ménopausée, les anti-aromatases seront indiqués le plus fréquemment pour une durée de 5 ans ou alors durant 2 ans suivi d'un

traitement par tamoxifène pour une durée totale de 5 ans. Il est possible de débiter l'hormonothérapie par les anti-œstrogènes durant 2 - 3 ans suivi d'un traitement par anti-aromatase pendant 2 - 3 ans également pour une durée totale de 5 ans.

Les agonistes de la LH-RH ou GnRH vont supprimer la fonction ovarienne par hyperstimulation de l'hypophyse. L'hypophyse est une glande stimulée par la LH-RH, hormone produite par l'hypothalamus. Par la suite, l'hypophyse stimulée sécrète l'hormone LH (lutéonostimuline) qui stimule les ovaires sécrétant les œstrogènes. L'hypophyse hyperstimulée ne pourra sécréter la LH, stoppant la production d'estrogènes. Dans le cancer du sein métastatique hormonodépendant, la leuproréline (Enantone®) en injection intramusculaire ou sous-cutanée et la goséréline (Zoladex®) en implant sous-cutanée peuvent être utilisées chez la femme non ménopausée.

Les progestatifs, peu utilisés, ont un effet anti-estrogénique. Les molécules indiquées dans le cancer du sein sont la médroxyprogestérone (Depo-prodasone®) en injection et le mégestrol (Mégace®) en comprimés. En 2017, la HAS estime que le service médical rendu (SMR) est faible, entraînant le déremboursement des progestatifs. Ils peuvent être utilisés en cas d'échec par les anti-œstrogènes et les anti-aromatases ou en traitement palliatif des carcinomes du sein (60).

5. Thérapie ciblée

En oncologie, les thérapies ciblées sont des médicaments qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement ou la dissémination des cellules cancéreuses. Ces médicaments s'attaquent aux cellules cancéreuses et non aux cellules saines, causant ainsi moins d'effets indésirables que les chimiothérapies cytotoxiques. Les thérapies ciblées peuvent agir sur les facteurs de croissance, sur les récepteurs ou sur des éléments à l'intérieur des cellules. Les thérapies ciblées comprennent les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Les anticorps monoclonaux seront administrés par voie injectable et les ITK par voie orale. Pour le traitement du cancer du sein, il est possible d'utiliser, en fonction de l'expression moléculaire de la tumeur, des anticorps monoclonaux ou des ITK. Il est nécessaire d'effectuer un examen anatomopathologique afin de déterminer quel type de thérapie ciblée est utilisable (83).

a) Anticorps monoclonaux Anti-HER2

Dans 20 à 30% des cancers du sein, le récepteur HER-2 est surexprimé. C'est le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain qui participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. Il est présent à la surface des cellules normales mais la surexpression de ce récepteur entraîne une augmentation de la croissance cellulaire tumorale. En bloquant ce récepteur, la division et le développement des cellules cancéreuses sont bloqués. De plus, les anticorps anti-HER2 stimulent le système immunitaire afin de détruire les cellules cancéreuses (25).

Trastuzumab Herceptin® :

Le trastuzumab possède une indication dans le cancer du sein HER-2 positif, soit au stade métastatique, soit au stade précoce. En association à un taxane et au pertuzumab (ou en association à un inhibiteur de l'aromatase), il est le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER-2 positif (60).

Avant le début du traitement, un test HER2 doit être effectué obligatoirement. Les patients pouvant bénéficier de ce traitement doivent présenter une surexpression de HER-2 à savoir un score 3+ par IHC ou un résultat positif par FISH ou CISH. Le trastuzumab est administré en perfusion par voie intraveineuse ou sous-cutanée toutes les 3 semaines. En général, la durée du traitement par trastuzumab est d'un an. Il présente une toxicité cardiaque et peut être responsable d'une insuffisance cardiaque, parfois mortelle. L'association aux anthracyclines n'est alors pas possible et une évaluation cardiaque est nécessaire avant et pendant le traitement par trastuzumab. Un électrocardiogramme est réalisé avant la première perfusion, et une surveillance cardiaque tous les 3 à 4 mois est assurée (23). Une réaction d'hypersensibilité ou allergique peut être observée pendant la perfusion. De même, le trastuzumab peut être responsable comme avec tous les anticorps, de problèmes pulmonaires et d'infections. Des céphalées, frissons, fièvre, fatigue, des troubles digestifs et musculosquelettiques peuvent être observés. Le trastuzumab est contre indiqué en cas de dyspnée de repos sévère et en cas d'hypersensibilité à la molécule, aux protéines murines ou à l'un des excipients.

Pertuzumab Perjeta® :

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé indiqué, en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable, HER2 positif, n'ayant pas reçu d'anti-HER2 ou de chimiothérapie.

Tout comme pour le trastuzumab, le traitement par pertuzumab est possible lors d'une surexpression pour HER-2 défini par un score 3+ par IHC ou positif en FISH ou CISH. Le pertuzumab est administré par perfusion intraveineuse.

Il a pour principaux effets indésirables des diarrhées et une neutropénie fébrile. Le risque de baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, ainsi que d'hypersensibilité est plus rare qu'avec le trastuzumab. De plus, des céphalées, étourdissements, nausées, vomissements, myalgies, arthralgies, fatigue peuvent être retrouvés avec un traitement par pertuzumab (60,84).

Trastuzumab emtasine Kadcyla® (T-DM1) :

Trastuzumab emtasine allie spécificité antitumorale et activité cytotoxique. En effet, il se fixe sur les récepteurs HER2 et a, en plus, une activité cytotoxique par l'action du DM1 (dérivé de la maytansine, agent cytotoxique), inhibiteur de microtubules, au sein des cellules malignes surexprimant le récepteur HER2. Le DM1 se fixe à la tubuline inhibant sa polymérisation conduisant alors à l'arrêt du cycle cellulaire et entraînant la mort cellulaire par apoptose. Il est indiqué en monothérapie et en deuxième ligne dans les cancers du sein HER2+ métastatiques ou localement avancés non résécables après échec d'un traitement par trastuzumab et taxane, séparément ou en association. Il s'administre par perfusion toutes les 3 semaines.

En ce qui concerne les effets indésirables, il est responsable de diarrhées, de syndrome main-pied, d'une neutropénie, thrombopénie, fatigue et d'une élévation des transaminases ASAT (Aspartate transaminase) et ALAT (Alanine transaminase) (60).

Trastuzumab déruxtécán Enhertu® :

Le trastuzumab déruxtécán est un anticorps monoclonal humanisé anti-HER2 couplé au déruxtécán, un inhibiteur de la topoisomérase I. Le déruxtécán est un antinéoplasique qui entraîne des lésions au niveau de l'ADN provoquant la mort cellulaire par apoptose. Il est dix fois plus puissant que le SN-38, le métabolite actif de l'irinotécán (85).

Il est indiqué en troisième ligne et en monothérapie dans le traitement du cancer du sein HER2+ non résectable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2. Comme précédemment, les patients doivent avoir un statut hormonal HER2+ défini par un score 3+ par IHC ou positif par FISH ou CISH. Le trastuzumab déruxtécan est administré par perfusion intraveineuse.

L'enhertu est émétisant avec l'induction de nausées et/ou vomissements retardés. Cela nécessite une prémédication avant l'administration de ce médicament par une association de deux ou trois médicaments tels que la dexaméthasone avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et/ou un antagoniste des récepteurs NK1. L'enhertu est responsable d'infections, notamment des voies respiratoires supérieures avec des dyspnées, de la toux, de troubles hématologiques (neutropénie, anémie, leucopénie, thrombopénie, lymphopénie), d'hypokaliémie, de céphalées, de vertiges. Il entraîne aussi des éventuels troubles digestifs, une alopécie, une fatigue et des douleurs musculosquelettiques (60,85).

Association Pertuzumab/Trastuzumab Phesgo® :

Phesgo associe le pertuzumab et le trastuzumab, deux anticorps monoclonaux anti-HER2 vus précédemment. Il entraîne un double blocage de HER2. La HAS considère que cette association constitue, associée au docétaxel, une alternative dans le traitement du cancer du sein HER2+ métastatique ou localement récidivant, non résectable et n'ayant pas reçu de traitement par anti-HER2 ou de chimiothérapie dans leur maladie métastatique. Il est nécessaire que le statut HER2+ soit démontré par un score de 3+ en IHC ou par une positivité en FISH ou CISH.

Le phesgo s'administre par perfusion en sous-cutanée à la différence de l'administration seule de pertuzumab qui s'effectue par voie intraveineuse, et de celle du trastuzumab qui s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Cependant, avant l'administration, la fraction d'éjection ventriculaire gauche doit être évaluée ainsi que durant l'administration, à intervalles réguliers.

Les effets indésirables observés avec l'utilisation de phesgo sont une réaction à la perfusion avec une hypersensibilité, une neutropénie, leucopénie, anémie, des céphalées, des troubles digestifs, des myalgies et arthralgies, de la fatigue et de la fièvre. Une dysfonction ventriculaire gauche peut être provoquée par le phesgo, d'où la surveillance cardiaque avant et pendant le traitement (60,86).

b) Anticorps monoclonaux Anti-VEGF

Bevacizumab Avastin® :

Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé ayant pour cible le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). En effet, il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales. Le VEGF est une protéine qui intervient dans l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins). En bloquant l'action du VEGF, cela permet la régression et la normalisation des vaisseaux tumoraux ainsi que l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux conduisant à l'inhibition de la croissance tumorale.

Le bevacizumab possède une AMM en association avec le paclitaxel ou la capécitabine, dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique triple négatif (HER-, RE- et RP-) lorsqu'une chimiothérapie par taxanes ou anthracyclines n'est pas appropriée. Il s'administre en perfusion intraveineuse toutes les 2 ou 3 semaines.

Les principaux effets indésirables du bévacizumab sont une hypertension artérielle, des hémorragies, une perforation gastro-intestinale, des événements thrombo-emboliques, des diarrhées, une fatigue

ou une protéinurie. Les patients ayant des antécédents récents d'hémorragie pulmonaire ou d'hémoptysie ne peuvent pas être traités par bévécizumab. D'autre part, il est possible qu'il altère la cicatrisation. C'est pourquoi, son administration ne peut se faire que 28 jours après la chirurgie et seulement si la plaie est cicatrisée (60).

c) Inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)

Les ITK sont des petites molécules administrées par voie orale qui traversent la membrane cellulaire pour se lier au niveau du domaine tyrosine kinase, ce qui entraîne un blocage des cascades en aval et notamment la prolifération et la croissance cellulaire. La tyrosine kinase est une enzyme impliquée dans la signalisation et la régulation cellulaire. Les ITK ciblent spécifiquement les cellules tumorales (87). Ces médicaments sont contre-indiqués pendant la grossesse, l'allaitement et nécessitent une contraception efficace tout le long du traitement.

Lapatinib Tyverb® :

Le lapatinib est, après le trastuzumab, la seconde thérapie ciblée anti-HER2 à être développée. Ce médicament est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (= HER-1 ou ErbB1) et HER-2 (ErbB2) (Figure 20). En inhibant les récepteurs HER-1 et HER-2, il entraîne une inhibition de la croissance tumorale. Il est indiqué en deuxième ligne dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique avec surexpression du récepteur HER-2, en association à la capécitabine ou au trastuzumab ou enfin à un inhibiteur de l'aromatase (récepteurs hormonaux positifs). Le lapatinib est indiqué après un premier traitement par anthracycline, taxane ou trastuzumab (87).

La posologie de lapatinib varie en fonction du traitement associé, de quatre à six comprimés en prise unique par jour, en continu (la prise ne doit pas être divisée). Les comprimés doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas et devra être prise à la même heure. Si oubli, la dose ne doit pas être prise, et la dose suivante devra être prise comme prévu.

Les principaux effets indésirables sont une toxicité cardiaque avec une diminution de la FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) et un allongement du QTc, des diarrhées, des réactions cutanées dont des rashes, un syndrome main-pied. Ensuite, le lapatinib peut être la cause d'une fatigue, céphalées, des insomnies, de douleurs musculo-squelettiques, de troubles pulmonaires tels qu'une toux, une dyspnée, des pneumopathies interstitielles. La toxicité cardiaque est surveillée tout au long du traitement et avant l'administration du traitement. De plus, les patients devront être surveillés afin de détecter une éventuelle toxicité pulmonaire (60,88). Il est important d'éviter une association avec des inhibiteurs du CYP3A4 et CYP3A5 qui augmente la toxicité du lapatinib.

Tucatinib Tukysa® :

Le tucatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif de HER2 moins connu et moins utilisé que le lapatinib. Il permet d'inhiber la prolifération cellulaire induisant la mort des cellules tumorales stimulées par l'HER2 (89). Il est indiqué en association avec le trastuzumab et la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 positif, ayant reçu précédemment au moins deux traitements anti-HER2.

L'administration se fait en continu, deux fois par jour à 12 heures d'intervalle et à heure fixe, au cours ou en dehors des repas. Comme les autres ITK, si oubli ou vomissement, une dose supplémentaire n'est pas recommandée.

Les effets indésirables rapportés sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, stomatites), une érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied), des troubles hépatiques (élévation des transaminases et la bilirubine sanguine), des troubles cutanés, des épistaxis et des arthralgies. L'association avec les inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp est déconseillée (toxicité augmentée du tucatinib). Avant et durant le traitement, des analyses doivent être effectuées afin de détecter une toxicité (60).

Palbociclib Ibrance® :

Le palbociclib est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK 4/6). Ces kinases dont l'activation dépend des cyclines sont impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et sont anormalement actives dans certaines cellules cancéreuses. Le cycle cellulaire est composé de quatre phases : la phase G1, S, G2 puis la phase M. Le passage d'une phase à une autre se produit sous le contrôle de points de transition ou check-point, qui sont sous le contrôle de protéines notamment les CDK. Ainsi, en inhibant les CDK4/6, le palbociclib induit une inhibition de la croissance tumorale en bloquant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire (90).

Il est indiqué dans le cancer du sein localement avancé positif aux récepteurs hormonaux (RH+) et négatif aux récepteurs HER2, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie. Il est recommandé différemment selon si la femme est ménopausée ou non. Chez la femme ménopausée, il constitue le traitement le première ligne en association au létrozole en cas de cancer au stade avancé ou de progression tardive (plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant), et en association au fulvestrant en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant). Au contraire, chez les femmes non ménopausées, il fait partie des traitements de deuxième ligne (60).

L'administration de palbociclib se fait tous les jours pendant 21 jours au cours d'un repas et à la même heure, suivis d'une période de 7 jours sans traitement. Les gélules ne doivent pas être broyées, mâchées ou ouvertes. Si oubli ou vomissement, il ne faut pas reprendre une dose mais attendre la suivante à l'heure habituelle.

Le palbociclib peut entraîner une leucopénie et neutropénie, des infections, une alopécie, des diarrhées, nausées, stomatites, une fatigue. Une toxicité hépatique et pulmonaire peuvent être observées. Une surveillance de la numération formule sanguine et de l'électrocardiogramme (ECG) doit être faite avant le début du traitement puis au début de chaque cycle et au jour 15 du premier et deuxième cycle (90).

L'association avec les inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) est déconseillée puisqu'ils augmentent la toxicité du palbociclib.

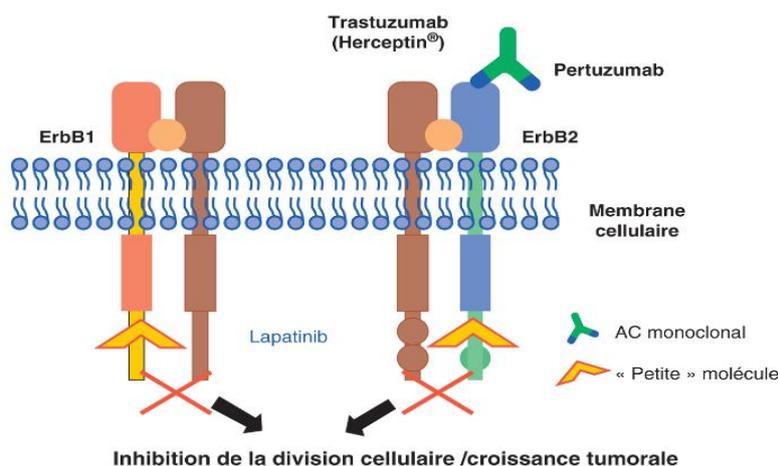


Figure 20 - Exemple de stratégies d'inhibition de la voie HER2

Abémaciclib Verzenio® :

Tout comme le palbociclib, l'abémaciclib est un inhibiteur des CDK4/6 indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant (60).

Les comprimés d'abémaciclib se prennent deux fois par jour, à la même heure, avec ou sans nourriture. L'association avec des inhibiteurs et des inducteurs enzymatiques du CY3A4 est déconseillée en raison du risque de modification de l'efficacité du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des diarrhées et nausées, une neutropénie, une leucopénie, une thrombopénie, de la fatigue, des toxicités hépatiques et pulmonaires (90). La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent, elle apparaît dans le premier mois de traitement et s'estompe avec le temps. C'est pourquoi il est important d'associer avec le traitement un anti-diarrhéique tel que le lopéramide à prendre dès les premières selles molles et de ne pas oublier de s'hydrater.

Tout comme le palbociclib, une surveillance de la numération formule sanguine, du bilan hépatique et de l'ECG est réalisée avant et, durant le traitement, tous les débuts de cycle et le 15^{ème} jour durant les deux premiers cycles (90).

Ribociclib Kisqali® :

Le ribociclib est lui aussi un inhibiteur des CDK4/6. Il a une AMM dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant ou chez les femmes auparavant traitées par hormonothérapie (60).

Il est administré pendant 21 jours suivis d'une interruption de 7 jours. Les comprimés doivent être pris en une fois à la même heure, pendant ou en dehors des repas. Ils ne doivent pas être machés, broyés, écrasés et un oubli ou un vomissement ne doit pas être suivi d'une prise supplémentaire.

Les effets indésirables sont les mêmes que pour le palbociclib et l'abémaciclib plus des vomissements et un allongement du QTc (90). La surveillance est la même que pour l'abémaciclib.

Olaparib Lynparza® :

Olaparib et talazoparib sont deux inhibiteurs sélectifs des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases (PARP) (60). Les PARP permettent la réparation des cassures simple brin de l'ADN. Ils sont utilisés dans le cancer du sein HER2- avec mutation des gènes BRCA. Cette inhibition entraîne une inhibition de la croissance tumorale des cellules présentant cette mutation (60). Olaparib est un inhibiteur des enzymes PARP-1, PARP-2 et PARP-3, ce qui bloque le processus de réparation de l'ADN. Il dispose d'une

AMM en monothérapie ou en association à une hormonothérapie, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- et ayant des mutations germinales BRCA1/2, ayant auparavant reçu un traitement par anthracycline et/ou taxane (sauf inéligibilité) (91).

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Concernant les effets indésirables, l'olaparib est responsable de troubles hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie), de céphalées, vertiges, toux, dyspnée, troubles digestifs (vomissements, diarrhées, nausées, stomatite) et de perte d'appétit.

Tout comme les autres ITK vus précédemment, l'association d'olaparib (et la talazoparib) à des médicaments ayant des effets sur les CYP3A4 ou P-gp doit être évitée.

Talazoparib Talzena® :

Le talazoparib est un inhibiteur des PARP-1 et PARP-2. Il est indiqué dans le traitement des cancers du sein localement avancé ou métastatique HER2- et présentant des mutations germinales BRCA1/2, ayant reçu auparavant un traitement par anthracycline et/ou taxane.

La prise se fait une fois par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas.

Les effets indésirables du talazoparib sont communs avec l'olaparib hormis l'alopécie, retrouvée dans le traitement par talazoparib (92).

d) Inhibiteurs de m-Tor

Everolimus Afinitor® :

L'éverolimus est un inhibiteur sélectif de m-TOR, une sérine-thréonine kinase qui a une activité anormale dans de nombreux cancers. Il inhibe la croissance et la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires (60).

Il est indiqué en traitement de deuxième ligne dans le cancer du sein avancé RH+ et HER2-, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées, précédemment traitées par inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Il doit être pris tous les jours, à la même heure, une fois par jour, avec ou sans nourriture. Les comprimés ne doivent être ni écrasés, mâchés et si oubli, une dose supplémentaire n'est pas recommandée. L'association avec des médicaments ayant une action sur le CYP3A4 et la P-gp, le pamplemousse ou le millepertuis est déconseillée.

Concernant les effets indésirables, il entraîne une altération de la cicatrisation des plaies, une pneumopathie non infectieuse, des infections, une anémie, une thrombopénie, des troubles métaboliques et nutritionnels tels qu'une hyperglycémie, une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie et une anorexie. De plus, il peut être à l'origine de dyspnée, toux, diarrhée, vomissement, nausée, mucite, stomatite, de troubles cutanés et de troubles généraux tels qu'une asthénie, une perte de poids et des céphalées (60).

e) Autres

Sacituzumab govitecan Trodelvy® :

Le sacituzumab govitecan est un médicament disponible dans le cadre d'un accès précoce, le médicament ne bénéficiant pas, à l'heure actuelle, d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce (93). Le sacituzumab govitecan est un anticorps conjugué dirigé contre l'antigène de surface cellulaire trophoblastique 2 (Trop-2) surexprimé dans certaines cellules

cancéreuses. Une fois lié, il est internalisé et libère le SN-38, un métabolite actif qui inhibe la topoisomérase I, entraînant la mort cellulaire par apoptose.

Dans le cancer du sein, il est indiqué dans le traitement, en monothérapie, des patients ayant un cancer du sein triple négatif non résecable, ayant préalablement reçu deux lignes de traitements systémiques ou plus, comprenant au moins l'une d'entre elles au stade avancé (93).

Il est administré par perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle, un cycle durant 21 jours. La posologie est de 10 mg/kg de poids corporel. Un traitement préventif par antipyrétiques, antihistaminiques ou corticoïdes afin d'éviter les réactions liées à la perfusion ainsi qu'un traitement pour les nausées et vomissements chimio-induits sont prescrits.

Les effets indésirables qu'il peut provoquer sont des réactions d'hypersensibilité sévères, des diarrhées, vomissement, constipation, douleurs abdominales, des troubles hématologiques (neutropénie, anémie), une fatigue, de la toux et une alopecie (60).

6. Protocoles de chimiothérapie

La pratique de combiner plusieurs médicaments date de plusieurs siècles et s'est, entre autre, inspirée de la médecine chinoise qui combinait plusieurs plantes pour soigner les malades. Dans le traitement des cancers et, en particulier du cancer du sein, la polychimiothérapie est utilisée. En effet, elle a démontré des taux de réponse plus élevés que la chimiothérapie en monothérapie. Le but étant d'augmenter l'efficacité du traitement ainsi que de diminuer la toxicité en réduisant la dose.

Selon le type de cancer du sein, la chimiothérapie administrée sera différente. Le traitement traditionnel était d'associer le cyclophosphamide avec le méthotrexate et le 5-FU. De nos jours, les schémas thérapeutiques les plus fréquemment utilisés contiennent des anthracyclines et/ou des taxanes mais il existe d'autres associations utilisées en fonction du cancer et des patients. Le tableau 9 indique les principaux protocoles de chimiothérapie utilisés (23,60,94).

Tableau 9 - Les principaux protocoles de chimiothérapie IV

Intitulé des principaux protocoles de traitements adjuvants	Nombre de cycles	Durée des cycles (semaines)
AC (Doxorubicine – Cyclophosphamide)	4	3
DC (Docétaxel – Cyclophosphamide)	4	3
CMF (Cyclophosphamide – Méthotrexate – FU)	6	4
FEC100 (FU – Epirubicine – Cyclophosphamide)	6	3
CEF (Cyclophosphamide – Epirubicine – FU)	6	3-4
DAC (Docétaxel – Doxorubicine – Cyclophosphamide)	6	3
FEC100 → Docétaxel	3 → 3	3 → 3
EC (Epirubicine – Cyclophosphamide) → Taxane	4 → 4	3
Doxorubicine ou Epirubicine → CMF	4 → 4	3 → 4
AC → CMF	4 → 4	3 → 4
AC → Paclitaxel Hebdo	4 → 4	3 → 3
AC dose dense → Paclitaxel dose dense	4 → 4	2 → 2
AC → Docétaxel	4 → 4	3 → 3

La chimiothérapie IV peut être associée à de la chimiothérapie par voie orale. Ensuite, ces protocoles seront associés à de l'hormonothérapie et/ou de la thérapie ciblée en fonction du type et du stade du

cancer. Lorsque le cancer est hormonodépendant, le traitement par chimiothérapie sera toujours suivi d'une hormonothérapie, généralement pendant 5 ans (voire 10 ans dans certains cas), par anti-œstrogènes si la femme est non ménopausée et par anti-aromatases si la femme est ménopausée. Comme vu précédemment dans la partie sur les traitements (Chapitre VI.A.5. Thérapie ciblée, p67), les thérapies ciblées sont des traitements initiés, en général, après des traitements par chimiothérapie, notamment par une anthracycline et/ou un taxane.

B. Gestions des effets indésirables

Le pharmacien est un acteur important dans le suivi et l'accompagnement du patient. Durant les étapes de la maladie, il l'accompagne et conseille le patient, notamment sur la gestion des effets indésirables. Nous allons voir comment diminuer ou améliorer certains des effets secondaires comme les mucites, le syndrome main-pied, les troubles digestifs. Les traitements peuvent également entraîner des bouffées de chaleur, de la fatigue, une sécheresse vaginale, des céphalées, ...

Il est important de souligner qu'avant chaque cure de chimiothérapie, il est nécessaire d'effectuer un examen clinique (poids, cardiovasculaire, neurologique, dermatologique) ainsi qu'un bilan standard (NFS, transaminases, PAL, GGT, bilirubinémie, créatininémie, clairance de la créatinine). Une fois ces examens passés, le patient pourra recevoir son traitement, si et seulement si les résultats le permettent.

1. Nausées et vomissements chimio-induits (NVCI)

Les nausées et vomissements sont un des effets indésirables redoutés par les patients débutant un traitement par chimiothérapie anti-cancéreuse. En effet, ils ont pour conséquence un retentissement néfaste sur la qualité de vie, les relations sociales, les activités quotidiennes et professionnelles. Il y a trois types de nausées et vomissements chimio-induits : anticipés (générés par l'anxiété et surviennent avant la chimiothérapie), aigus/précoces (surviennent au cours des 24 premières heures après la chimiothérapie) et enfin retardés (surviennent 24 heures après la chimiothérapie). Il peut aussi y avoir des nausées et vomissements réfractaires au traitement. Les médicaments anti-cancéreux sont classés en 4 groupes en fonction de leur potentiel émétisant : hautement émétisant, moyennement émétisant, faiblement émétisant et très faiblement émétisant. En fonction des molécules utilisées, différents antiémétiques seront prescrits en prévention (95).

a) Traitement médicamenteux

Plusieurs traitements sont possibles en fonction des types de NVCI et selon le potentiel émétisant des molécules anti-cancéreuses. Les médicaments disponibles sont les corticoïdes, les antagonistes dopaminergiques D2, les sétrons (antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine) et les anti-NK1 (antagoniste pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1, NK1, humaine). Ensuite, si ce sont des nausées et vomissements anticipés, il est possible d'administrer des benzodiazépines ou des neuroleptiques.

Les sétrons vont avoir une action pour les nausées et vomissements aigus/précoces. Les anti-NK1 vont avoir en plus une action sur les nausées et vomissements retardés.

Les sétrons présentent aussi un risque de torsades de pointes (type particulier de tachycardie ventriculaire correspondant à un tracé ECG caractéristique associé à un allongement de l'intervalle QT), c'est pourquoi, un ECG devra être réalisé avant la première cure de chimiothérapie (95).

b) Adaptations alimentaires

En complément du traitement médicamenteux, une adaptation de l'alimentation permet de diminuer les nausées et/ou vomissements et de faciliter la prise alimentaire (Tableau 10) (96).

Tableau 10 - Adaptations de l'alimentation, nausées et vomissements chimio-induits

Fractionner l'alimentation	<ul style="list-style-type: none"> - Limiter le volume des repas, faire des petites portions - Prendre plusieurs collations - Eviter de boire pendant les repas
Ecouter ses envies	<ul style="list-style-type: none"> - Privilégier les prises alimentaires selon ses envies et plaisir - Ne pas se forcer
Boire régulièrement (prévention de l'insuffisance rénale)	<ul style="list-style-type: none"> - Essayer de boire suffisamment dans le jour (1,5L par jour) - Boire lentement, par petites gorgées - Boire 1h avant ou 1h après les repas mais pas juste avant, pendant ou juste après - Possibilité de boire des eaux légèrement fraîches ou à température ambiante, citronnées, des tisanes à base de gingembre, mélisse, menthe poivrée réputées pour diminuer les nausées <p>Il est possible d'utiliser une tasse fermée munie d'une paille pour éviter les odeurs.</p>
Eviter les odeurs écœurantes	<ul style="list-style-type: none"> - Limiter les aliments chauds, privilégier les aliments froids ou tièdes - Eviter les odeurs de préparation, cuisson - Privilégier les modes de cuisson dégageant moins d'odeur : vapeur, au four
Eviter certains aliments	<ul style="list-style-type: none"> - Aliments riches en graisses cuites : beignets, frites (moins digestes) - Aliments gras - Aliments à goût forts - Aliments épicés - Boissons à base de lait
Mesures posturales	<ul style="list-style-type: none"> - Se reposer en position assise ou semi-assise après un repas et non allongée. Si le patient préfère s'allonger, s'allonger sur le côté droit pour favoriser la vidange gastrique - Ne pas se pencher en avant après un repas

2. Diarrhée (96,97)

a) Traitement médicamenteux

Une diarrhée est décrite lorsqu'il y a plus de 3 selles par jour, que les selles sont liquides et/ou qu'il y a une difficulté à se retenir. Les diarrhées s'évaluent selon un grade allant de 0 (aucune diarrhée) à 5 (décès). Les conséquences de la diarrhée sont notamment une déshydratation et une dénutrition. Il est donc important de prendre en charge en amont la diarrhée et d'adapter l'alimentation en conséquence.

Pour traiter les diarrhées, un ralentisseur du transit tel que le loperamide (Imodium®), doit être commencé dès les premiers symptômes. En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication au loperamide, un antisécrétoire, le racécadotril (Tiorfan®), peut être utilisé. Enfin, un absorbant intestinal, la diosmectite (Smecta®), peut être aussi prescrit en cas de diarrhées. De plus, pour les douleurs, il est possible d'utiliser des antispasmodiques musculotropes type Phloroglucinol (Spasfon®). En fonction des diarrhées, il sera nécessaire de suspendre le traitement, le temps que le transit se normalise et, si besoin, diminuer la dose à la reprise du traitement.

b) Adaptations alimentaires

Tableau 11 - Adaptations de l'alimentation : diarrhées

Boire régulièrement	Essayer de boire 2L d'eau par jour afin de compenser les pertes d'eau et de minéraux Boire fréquemment et par petites gorgées Eviter les eaux riches en magnésium qui améliorent le péristaltisme intestinal (Hépar, Contrex, Rozana) L'eau peut être remplacée par du thé, des tisanes, bouillons, soupes
Fractionner son alimentation	Limiter le volume des repas, prendre 2 à 3 collations
Limiter les aliments accélérateurs de transit	Aliments riches en fibres : fruits et légumes frais (les consommer pelés, cuits), fruits secs et oléagineux, légumes secs, pain et produits céréaliers complets Aliments riches en graisses : produits laitiers gras, viandes grasses, charcuteries, viandes et poissons en sauce, panées ou fumées Matières grasses crues et cuites Eviter le café, les boissons glacées, l'alcool
Privilégier les aliments ralentisseurs de transit	Pain et produits céréaliers raffinés : riz blanc, pain blanc ou biscottes Fruits et légumes pelés et cuits

3. Perte d'appétit, anorexie

La perte d'appétit est un point assez fréquent durant le traitement qui entraîne des dénutritions voire des déshydratations. Afin d'éviter ou d'améliorer la prise de nourriture, plusieurs actions peuvent être conseillées (96).

Tableau 12 - Adaptations de l'alimentation : anorexie

Fractionner son alimentation	<ul style="list-style-type: none"> - Limiter le volume des repas, faire plusieurs petits repas - Prendre des collations - Eviter de boire pendant les repas - Manger dès que l'envie de faim se ressent
« Gastronomiser l'alimentation »	<ul style="list-style-type: none"> - Ajouter des épices ou des herbes aromatiques pour relever le goût, stimuler l'appétit - Dresser une jolie table, une belle assiette - Ne pas mixer les aliments
Enrichir l'alimentation	<ul style="list-style-type: none"> - Ajouter dans les préparations du beurre, de la crème, de l'œuf - Privilégier des aliments à haute densité calorique - Si besoin, prendre des compléments alimentaires entre les repas
Pratiquer une activité physique adaptée	<ul style="list-style-type: none"> - En fonction de ses capacités et de son envie, essayer de pratiquer une activité physique modérée type marche afin de stimuler l'appétit

4. Mucites (96,98)

Les mucites correspondent à des inflammations de la muqueuse buccale et/ou du tube digestif. Elles se manifestent par des rougeurs, des aphtes et une douleur. Les mucites peuvent entraîner une dénutrition, une déshydratation, une surinfection, voire un arrêt du traitement. Il est important d'insister sur la prévention pour diminuer leur apparition et leur évolution. Cinq grades permettent de classer la mucite et de décider du traitement.

En prévention, il est nécessaire de limiter la consommation d'aliments aphtogènes comme les fruits oléagineux, les fruits et aliments secs, les fruits crus (les fraises notamment), les fromages type gruyère, emmental, comté, les aliments croquants tel que la croute de pain, les épices, les aliments acides, la caféine, l'alcool, le tabac. Les aliments à privilégier sont les aliments froids qui ont un effet apaisant sur la muqueuse, les aliments tièdes, hachés, lactés ou les plats en sauces. Une hydratation régulière est nécessaire, elle peut se faire à la paille pour limiter le contact avec les lésions, ou avec un glaçon pour l'effet apaisant.

L'hygiène dentaire est indispensable afin de prévenir les mucites : le brossage des dents doit se faire avec une brosse à dent souple (13/100^{ème}) voire très souple (7/100^{ème}), après chaque repas et avec un dentifrice sans menthol.

En cas de douleur et érythème (grade 1), les bains de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4% après chaque repas sont préconisés. Dans les mucites de grade plus sévère, des bains de bouche associant prednisolone, lidocaïne et bicarbonate ou des badigeonnages de lidocaïne peuvent être nécessaires. Cependant, il est nécessaire d'utiliser ces bains de bouche à base de lidocaïne après les repas ou 2 heures avant de manger pour éviter les risques de fausse route. Les bains de bouche à base de chlorhexidine et d'alcool ne doivent pas être utilisés. En fonction de la douleur, des antalgiques pourront être prescrits.

5. Syndrome main-pied

Le syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) se manifeste par des atteintes de la peau au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il se traduit par la présence de rougeurs, gonflement, sécheresse, ampoules, crevasses, hypersensibilité, fourmillements, et des douleurs. Le syndrome main-pied apparaît généralement dans les jours ou semaines suivant le début du traitement. Il est dose dépendant et réversible à l'arrêt du traitement (99).

Le syndrome main-pied se caractérise en trois grades :

- **Grade 1** : œdème sans douleur ou érythème, gonflement, hypersensibilité, fourmillements sans douleurs et n'ayant pas d'impact sur la vie de tous les jours. A ce grade, la posologie est maintenue.
- **Grade 2** : érythème et œdème douloureux, ampoules, crevasses, gonflement, douleurs. Il y a un inconfort dans les activités quotidiennes mais sans réel retentissement. La posologie est diminuée de 50 % pendant 15 jours avec une reprise à pleine dose par la suite si possible.
- **Grade 3** : épaissement et desquamation de la peau, ulcérations et douleurs importantes empêchant les activités quotidiennes. Arrêt du traitement pendant 7 jours, reprise à demi dose pendant 15 jours et enfin reprise à pleine dose si possible.

Des mesures préventives existent afin de diminuer les symptômes. Avant le début du traitement, il est conseillé de consulter un pédicure-podologue et d'hydrater quotidiennement la peau avec une crème hydratante non parfumée. Pendant la durée du traitement, il est préconisé de se laver avec un savon surgras, d'éviter les bains chauds, les douches chaudes et prolongés, de se sécher par tamponnement. Il est nécessaire d'éviter le contact avec des produits irritants, de porter des gants pour manipuler des détergents. De plus, l'exposition au soleil, à la chaleur ou au froid intense est déconseillée. Enfin, il faut éviter la pression ou la friction intense, les chaussures serrées ou les hauts talons et préférer des chaussures confortables. Enfin, il est conseillé d'éviter les pressions sur la peau, tels que les bandages, les bijoux serrés, la marche pieds nus, la course à pied etc.

L'hydratation est l'un des points les plus importants dans la prévention du syndrome main-pied et doit être commencée avant le début du traitement et poursuivi tout le long. Pour des lésions modérées, un topique émollissant, cicatrisant et/ou kératolytique suffit. Le topique kératolytique ne devra pas être utilisé sur les zones inflammatoires. S'il y a présence de zone inflammatoire, un dermocorticoïde pourra être indiqué. Si les mesures appliquées sont insuffisantes, il faudra arrêter ou adapter le traitement (99,100).

C. Suivi

Après un cancer du sein, un suivi médical régulier et prolongé est indispensable. Au début, un examen clinique complet est réalisé tous les 3 mois puis tous les 6 mois pendant 5 ans. Ensuite, il aura lieu tous les ans et durant tout le reste de la vie du patient. De plus, la mammographie, associée si besoin à une échographie mammaire, sera réalisée tous les ans et non tous les deux ans comme pour les dépistages organisés. Le but du suivi est de détecter au plus tôt une éventuelle rechute ou l'apparition d'un nouveau cancer, de déceler d'éventuels effets indésirables tardifs (lymphœdème du bras par exemple) ou séquelles, d'accompagner le patient dans l'après cancer et de l'aider dans sa réinsertion professionnelle mais aussi sociale (101).

Il est essentiel de consulter pour tous symptômes ou signes anormaux et de ne négliger aucuns des symptômes. De même, une bonne hygiène de vie est nécessaire dans l'après cancer. Il est primordial de conserver une alimentation équilibrée et suffisante, de réduire la consommation d'alcool, d'arrêter le tabac, de dormir suffisamment, de rester actif et de lutter contre la prise de poids et l'obésité (102).

Partie 2 : L'activité physique adaptée

I. Définitions

A. Métabolisme énergétique

Le métabolisme énergétique est l'ensemble des réactions chimiques produites au niveau des cellules de l'organisme permettant la production d'énergie (103). Le muscle squelettique est l'organe qui permet de transformer l'énergie biochimique en travail mécanique externe. Pour effectuer les mouvements, le muscle est dépendant, en fonction de l'activité, d'un apport en oxygène et en substrat énergétique afin de synthétiser l'ATP. L'Adénosine Tri-Phosphate ou ATP est le carburant permettant la contraction musculaire. L'ATP est fabriqué dans les mitochondries au cours du métabolisme oxydatif du glucose, des lipides et des protéines. Pour synthétiser l'ATP, trois grandes voies biochimiques fonctionnent ensemble dans des proportions différentes selon l'activité physique pratiquée :

- La voie anaérobie alactique (AA) : elle intervient pour des efforts courts (secondes), explosifs et d'intensité maximale. L'ATP est produite par l'hydrolyse de la phospho-créatine par la créatine phospho-kinase. Cette voie n'a pas besoin d'oxygène et ne produit pas de lactate.
- La voie anaérobie lactique (AL) : cette voie emploie comme substrat le glycogène sans présence d'oxygène et production de lactate. Elle est utilisée pour des efforts intenses de courte durée (quelques dizaines de secondes à quelques minutes). Les deux voies anaérobies sont gérées par les fibres musculaires à contraction rapide.
- La voie aérobie : elle utilise le glucose et les acides gras et se fait en présence d'oxygène. Elle se met en place dans les sports d'endurance. Ici, ce sont les fibres musculaires à contraction lente et intermédiaire qui sont recrutées.

Il est important de rappeler que notre vie et nos activités influencent l'activité du métabolisme énergétique. Il est donc aussi essentiel de rappeler que la vie est directement liée à des dépenses énergétiques regroupées sous l'appellation de dépense énergétique totale (DET). Cette dépense énergétique totale en 24 heures (exprimée en kcal) est divisée en trois parties :

- Le métabolisme de repos ou de base (activités métaboliques et mécaniques obligatoires au repos) correspond aux dépenses énergétiques minimales (repos) des organes et tissus dans des conditions bien précises : placé décubitus, inactivité physique totale, neutralité thermique (20-23°C pour un individu habillé), 11 à 18h après un repas pauvre en protéines. Il représente 60 à 70% de la DET du sujet sédentaire (104).
- La thermogenèse d'adaptation (de thermorégulation et d'alimentation) correspond à la quantité d'énergie nécessaire à la digestion des aliments, au stockage et à l'assimilation des nutriments.
- La dépense énergétique liée à l'activité physique correspond au produit de l'intensité par la durée de l'activité.

B. Activité physique

1. Généralités

L'OMS définit l'activité physique comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie supérieure à celle qui est dépensée au repos » (105). L'activité physique (AP) regroupe les activités physiques quotidiennes tels que les déplacements actifs, les mouvements de la vie quotidienne, y compris ceux effectués lors des activités de travail, les activités domestiques, et de loisirs.

L'exercice physique est une forme d'activité physique organisée ou non et répétée dont l'objectif est l'amélioration ou le maintien de la condition physique. Il n'y a pas de règles du jeu et cela peut être réalisé sans équipements spécifiques ou locaux contrairement au sport (106).

L'activité physique est caractérisée selon plusieurs points, à savoir la fréquence (en général le nombre de séances par semaine), l'intensité (Tableau 13), le type d'activité physique, la durée de l'AP, le volume ou quantité d'AP (durée multipliée par l'intensité en MET-h/semaine ou kcal/semaine) et, enfin, la progression (dépendant de l'état de santé, de la condition physique, des objectifs) (106). Certains types d'activité physique sont à privilégier et à programmer, notamment les activités développant l'aptitude cardiorespiratoire, développant les fonctions musculaires, les activités d'assouplissement, d'équilibre, de perception, de prise de conscience du corps, de motricité, à visée psychosociale, ... (107,108)

L'intensité correspond à la dépense énergétique de l'activité physique par unité de temps. Elle peut s'exprimer en METs (Metabolic Equivalent Task), en kcal/min ou par la consommation absolue d'oxygène par la personne (VO_2 en L/min). Le MET est une unité de mesure absolue de l'intensité de l'activité physique qui correspond au rapport de la dépense énergétique liée à l'activité physique, sur la quantité d'énergie dépensée au repos ou métabolisme de base. Un MET équivaut à 3,5 mL d'oxygène consommée (VO_2) par kg par minute (106).

L'intensité peut aussi être définie en valeur relative, par un pourcentage de la VO_{2max} (consommation maximale d'oxygène), de la fréquence cardiaque maximale (FCmax) ou de la fréquence cardiaque de réserve (FCR). La VO_{2max} représente le débit d'oxygène maximal que l'organisme peut consommer lors d'un effort physique, en mL/min/kg. Elle est variable en fonction des individus, du sexe, de l'âge, du poids, et peut être utilisée pour évaluer la performance physique.

Différents niveaux d'intensité d'activité physique se classent en valeur absolue. Cette valeur absolue ne rend pas compte de la variabilité des capacités fonctionnelles individuelles. En regardant ce classement, il est nécessaire d'être objectif en prenant en compte la condition physique et l'âge, les capacités cardiorespiratoires déclinant avec l'âge (109) :

- **Activités de faible intensité** : se caractérisent par un équivalent métabolique compris en 1,6 et 2,9 MET. Durant ces activités, la respiration est presque normale sans essoufflement, une conversation est possible, la fréquence cardiaque n'est pas augmentée.

La majorité des activités quotidiennes sont de faible intensité comme par exemple : marche lente, laver la vaisselle, déplacement de petits objets, repasser, bricoler, pétanque, tennis de table, jouer d'un instrument de musique, dessiner, peindre, lecture en position debout, ...

- **Activités d'intensité modérée** : se caractérisent par un équivalent métabolique compris entre 3 et 5,9 MET. Au cours de ces activités, la respiration est légèrement accélérée, l'essoufflement

est faible, une conversation est possible, les battements du cœur sont légèrement accélérés (fréquence cardiaque de 55 à 70 % de la FC max).

Les activités professionnelles exigeant une station debout prolongée accompagnée de déplacements ou d'utilisation d'objets légers sont d'intensité modérée, ainsi que d'autres activités comme la marche rapide (5 km/h) ou marche plus lente avec le port d'objet, la montée d'escaliers à vitesse lente, le lavage de vitres ou de voiture, passer l'aspirateur, la danse, le vélo à allure modérée et constante (15 km/h), aquagym, la nage de loisir, ski alpin, le tennis en double, le golf, ...

- **Activités d'intensité élevée** : correspondent à un équivalent métabolique compris entre 6 et 8,9 MET. Elles ne sont que très peu pratiquées dans la journée et sont ponctuelles. Pendant ces activités, la respiration est accélérée et l'essoufflement élevé, une conversation est difficile avec des phrases courtes, les battements du cœur sont rapides.

Ces activités sont la marche plus rapide ou avec dénivelés, randonnées en moyenne montagne, la montée rapide les escaliers, le port d'objets lourds, la course à pied (8-9 km/h), VTT ou vélo (20 km/h), saut à la corde, natation rapide, football, basket-ball, volley-ball, tennis, squash, escalade, le bêchage, ... (110). Certaines activités professionnelles permettent d'atteindre une intensité élevée comme les activités agricoles, l'utilisation d'outils ou d'objets lourds (pelles, pioches, foreuses, marteaux-piqueurs, ...), le port de charges moyennes (brique, outils) etc...

- **Activités d'intensité très élevée** : ont un équivalent métabolique supérieur à 9 MET et ne sont généralement pas maintenues plus de 10 minutes par jour. La fonction cardiaque est d'au moins 90 % de la FCmax. Le plus souvent, elles sont réalisées dans le cadre d'activités sportives à l'exception de certains emplois comme les pompiers, l'exploration sous-marine ou encore certaines activités forestières.

Tableau 13 - Classement des activités physiques selon leur intensité (111)

Intensité	Mesures objectives	Mesures subjectives	Exemples
Sédentaire	< 1,6 MET < 40 % FCmax < 20 % FCR et VO ₂ max	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'essoufflement • Pas de transpiration • Pénibilité de l'effort < 2/10 	Regarder la télévision, Lire, Ecrire, Travail en position assise
Faible	1,6 à 2,9 METs 40 à 55 % FC max 20 à 40 % FCR et VO ₂ max	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'essoufflement • Pas de transpiration • Pénibilité 2 à 4/10 	Marche < 5 km/h, Promener son chien, S'habiller, Activités manuelles ou lecture en position debout
Modérée	3 à 5,9 METs 55 à 70 % FCmax 40 à 60% FCR et VO ₂ max	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement et transpiration modérés, • Conversation possible • Pénibilité : 5 à 6/10 • Peut être maintenue 30 à 60 min 	Marche 5 à 6,5 km/h, Montée lente des escaliers, Course à pied < 8 km/h, Vélo à 15km/h, Nage de loisirs, Danse, Tennis double, Jardinage, ...
Elevée	6 à 8,9 METs 70 à 90 % FCmax 60 à 85% FCR ou VO ₂ max	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement important • Transpiration abondante • Conversation difficile • Pénibilité : 7 à 8/10 • Ne peut être maintenue plus de 30 min 	Marche rapide > 6,5 km/h, Montée rapide des escaliers, Course à pied 8-9 km/h, Vélo à 20 km/h, Tennis simple, football, escalade, ...
Très élevée	≥ 9 METs > 90 % FCmax > 85 % FCR ou VO ₂ max	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement très important • Transpiration très abondante • Conversation impossible • Pénibilité : > 8/10 • Ne peut être maintenue plus de 10 min 	Course à pied entre 9 et 18 km/h, Vélo > 25 km/h Principalement des activités sportives intenses

2. Types d'activité physique

a) *Activité d'endurance ou endurance aérobie*

Cette activité d'endurance ou endurance aérobie permet de développer et d'améliorer les capacités cardiovasculaires et respiratoires. Elle permet de maintenir dans la durée des activités motrices continues ou intermittentes (alternance de moments intenses suivis de périodes de récupération) (109). Au fur et à mesure, l'intensité et la durée augmentent.

L'aptitude cardiorespiratoire est évaluée au cours d'épreuves fonctionnelles spécifiques par différentes variables comme :

- VO₂max ou consommation maximale d'oxygène (puissance maximale aérobie),
- VO₂pic ou pic de consommation d'oxygène,
- Capacité sous-maximale d'endurance (temps maximal de maintien d'une épreuve physique d'intensité prédéterminée).

Les activités permettant de développer la capacité cardiorespiratoire sont des activités dynamiques qui mobilisent et maintiennent sur une longue durée une masse musculaire importante comme la course à pied, la marche nordique, le cyclisme, le ski de fond, l'aviron, la natation, le patinage, la montée des escaliers, ... (109)

En 2019, la HAS émet des recommandations hebdomadaires sur les activités d'aérobie, à savoir effectuer cinq jours d'activité physique aérobie à intensité modérée (30 à 60 minutes d'AP ou 150 min/semaine) ou trois jours à une intensité élevée (25 à 50 min par jour ou 75 min/semaine) ou combiner les deux. Pour les sujets très déconditionnés une activité d'intensité légère est suffisante pour débiter et sera déjà bénéfique (107). Il est important d'augmenter l'intensité petit à petit sur une durée déterminée.

b) Activité de renforcement musculaire

Afin de développer les fonctions musculaires, la force et l'endurance musculaire vont devoir être combinées (109) :

- La **force musculaire** est définie comme « la capacité à développer une tension contre une résistance. La force maximale représente la tension maximale développée sur une très courte période de quelques secondes »,
- L'**endurance musculaire**, quant-à-elle, est définie comme étant « la capacité pour un groupe musculaire à réaliser soit des contractions répétées dans le temps, soit une contraction unique, prolongée pendant 60 à 90 secondes ».

Pour développer la force musculaire, l'intensité doit être mesurée par rapport à la force maximale des groupes musculaires sollicités. Cette force est mesurée avec une charge qui ne peut être produite qu'une fois. Elle est appelée 1 RM pour une répétition maximale. Or, l'évaluation de la force maximale est difficile et peut entraîner des douleurs. Elle doit se faire avec un spécialiste. Chez les sujets déconditionnés, l'évaluation de la RM sera adaptée. La force musculaire sera améliorée pour des séries de contractions avec des charges suffisamment importantes. Des répétitions d'intensité légère, d'environ 50 % de la valeur de 1 RM, permettent d'augmenter l'endurance musculaire. Il est nécessaire d'être vigilant lors de la réalisation de ces exercices. Le port de charge n'est pas sans risque et les mouvements doivent être correctement exécutés en étant, si possible, supervisés par un spécialiste. De même, il faut être attentif pour les personnes non entraînées ou les adultes ayant une perte osseuse. Il est conseillé de ne pas effectuer deux séances de musculation deux jours consécutifs et de laisser au moins 48 heures d'intervalle entre deux séances (101).

Ces exercices peuvent être réalisées à partir d'appareils spécifiques (salle de musculation), mais aussi à partir de bandes élastiques ou d'utilisations de poids. Des exercices de la vie quotidienne type

montée-descente d'escaliers, levers de chaise augmentent également le renforcement musculaire. En effet, la charge peut être représentée par le poids du corps (flexions, pompes, abdominaux) ou utiliser des haltères, des barres ou des élastiques, des lestes pour des personnes plus entraînées (107,109).

c) Activités d'assouplissement

La souplesse est définie comme « la capacité à assurer l'amplitude de déplacement la plus complète possible des segments osseux concernés ». Elle est évaluée par l'amplitude maximale de l'articulation. Elle varie en fonction de la distensibilité de la capsule articulaire, de la viscosité musculaire et de la compliance des ligaments et des tendons (109). Les exercices de souplesse sont particulièrement recommandés aux personnes souffrant de douleurs musculaires, articulaires ou rachidiennes.

Afin d'améliorer la souplesse, des exercices d'étirements dynamiques lents ou statiques, maintenus 10 à 30 secondes peuvent être envisagés de même que des exercices d'étirements passifs à l'aide de bandes élastiques ou d'un tiers. Le yoga, le pilate sont des activités de souplesse.

d) Activités d'équilibre

L'équilibre est fondamental pour l'autonomie et la qualité de vie. En effet, l'équilibre permet de garder une bonne position du corps et de contrôler la stabilité. Il est essentiel dans le maintien des postures contre la gravité, en dynamique ou en statique et est important pour assurer les mouvements de la vie quotidienne. Les activités d'équilibre permettent aussi de prévenir les chutes. L'exercice d'équilibre permet de recentrer la gravité, notamment pour les personnes âgées, les femmes enceintes et les personnes ayant pris du poids.

Les exercices d'équilibre peuvent être réalisés chez soi ou en extérieur en marchant sur des terrains meubles, en réalisant des exercices sur une seule jambe ou au moyen de plateaux instables.

3. Bienfaits de l'activité physique

L'activité physique est associée à une baisse de la mortalité prématurée. Chez l'adulte, comme chez l'enfant, des bénéfices majeurs sont observés. Une activité même modérée est bénéfique pour la santé, le but étant de réduire la sédentarité. L'activité physique est considérée comme une thérapie non médicamenteuse à part entière.

Le manque d'activité physique ou inactivité physique est un des facteurs de risque connus pour entraîner des maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires, métaboliques, les cancers, les maladies neurologiques, rhumatismales et pathologies pulmonaires (Tableau 14). Les effets délétères de la sédentarité sont importants au-delà de 7 heures passées en position assise ou 3 heures par jour passées devant la télévision (112). Agir sur les déterminants de santé en intégrant l'activité physique dans le quotidien des patients est un axe primordial sur lequel agir. L'activité physique doit être régulière et maintenue tout au long de la vie afin de garder les effets bénéfiques sur la santé.

Tableau 14 - Bénéfices de l'activité physique (113)

Effets sur la capacité cardiorespiratoire	Amélioration de la puissance maximale aérobie : amélioration de la VO ₂ max et de la capacité aérobie
Effets sur les fonctions musculaires	Augmentation de la masse et de la puissance musculaire, des forces développées Amélioration de l'endurance musculaire et l'équilibre dynamique, diminution du risque de chute
Effets cardiovasculaires et métaboliques	Prévention de l'apparition de certaines maladies cardiovasculaires chroniques (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires) : diminution de la graisse viscérale, diminution de la pression artérielle, amélioration de la fonction endothéliale, du profil lipidique, augmentation de la sensibilité à l'insuline et amélioration du métabolisme du glucose Amélioration de la régulation de la fonction cardiovasculaire par le SNA (Système nerveux autonome) Amélioration fonctionnelle dans les insuffisances cardiaques (IC) et les coronaropathies Amélioration du pronostic fonctionnel et vital chez le sujet présentant une IC, coronarienne ou un artériopathie des membres inférieurs
Effets sur les cancers	Réduction du risque de cancers , notamment du sein et du colon Amélioration de la qualité de vie et de la fatigue liée au cancer
Effets sur le vieillissement	Augmentation de l'espérance de vie et amélioration de l'espérance de vie sans incapacité et de la qualité de vie des dernières années
Effets respiratoires	Amélioration de la fonction respiratoire par diminution de la rigidité du système vasculaire pulmonaire Traitement à part entière de la Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
Effets sur l'appareil ostéoarticulaire	Prévention du risque d'ostéoporose (augmentation de la densité minérale osseuse) Ralentissement de l'évolution de l'arthrose et diminution de son retentissement fonctionnel Amélioration fonctionnelle dans les pathologies rhumatismales
Effets neurologiques	Amélioration de la plasticité synaptique Prévention de l'apparition des maladies neurovasculaires (AVC) et amélioration fonctionnelle après un AVC Amélioration cognitive par action neuroprotectrice, notamment dans le cadre de pathologies neurodégénératives (augmentation de l'angiogenèse cérébrale et augmentation de facteurs de croissance neuronaux)
Effets visuels	Ralentissement de la progression de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
Effets cellulaires	Action cellulaire via les mitochondries sur le stress oxydatif Amélioration de la fonction chromosomique
Effets systémiques	Diminution de l'inflammation systémique, renforcement de l'immunité Effets antithrombotiques et antiplaquettaires
Effets psychologiques	Bien être psychologique : meilleure perception de soi et diminution des états anxiodépressifs
Effets sur la grossesse	Diminution de la prise de poids de la femme enceinte Lutte contre le risque de diabète gestationnel Meilleur contrôle du poids de naissance de l'enfant Amélioration du bien-être psychique : diminution de la fatigue, de l'anxiété et de la dépression post-partum Diminution de la durée du travail lors de l'accouchement

4. Les freins à l'activité physique

Bien que l'activité physique soit un acteur majeur de santé, il est nécessaire de prendre des précautions. En effet, elle peut, pour certaines personnes, présenter des contre-indications. Les contre-indications d'activité physique sont souvent relatives ou temporaires et concernent essentiellement les pathologies aiguës et non stabilisées. Néanmoins, lorsque le médecin évalue le rapport bénéfice/risque de l'activité physique pour un patient, il peut limiter ou contre-indiquer certaines activités physiques en fonction de ses pathologies, si celles-ci ne font pas lieu d'une prise en charge en rééducation/réadaptation. En effet, dans ces cas-là, le médecin pourra prescrire une activité physique adaptée sur ordonnance en mentionnant ses pathologies, les limites et/ou contre-indications d'activités, et diriger le patient vers un professionnel formé (114).

De plus, d'autres freins sont rapportés par la population, tels que le manque de temps, le manque de motivation, la fatigue, le manque de moyens financiers, le manque d'accès à des équipements, le manque d'intérêt, l'âge, la météo défavorable, la crainte des blessures, l'isolement ou le faible réseau social. Tous ces freins sont modifiables grâce à des leviers et à des campagnes sur le plaisir d'effectuer une activité physique, sur les bénéfices de l'activité physique et notamment sur l'activité physique adaptée, ainsi qu'à des nouvelles structures comme les Maisons Sport Santé mises en place afin d'accueillir le public et de diminuer les inégalités sociales. Le but étant de motiver le grand public à effectuer une activité physique et d'orienter les personnes ayant des pathologies chroniques vers les professionnels de sport formés.

C. Le sport

Le sport ou activité sportive est une forme d'activité physique qui, comme l'exercice physique, est répétée et organisée mais où les participants respectent des règles du jeu et ont un objectif commun. L'activité sportive comprend le sport de compétition en club, le sport scolaire, et les pratiques sportives de loisirs en individuel ou en groupe non affiliées à une association (106).

D. Sédentarité et inactivité physique

La sédentarité ou comportement sédentaire est définie comme une situation d'éveil en position assise ou allongée caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET (Tableau 13) (106), la dépense énergétique s'apparentant alors à celle de repos. Regarder la télévision, jouer à des jeux vidéo, lire font partie de la sédentarité. De même, le travail sur ordinateur fait partie de la sédentarité non volontaire, mais il est plutôt le fruit de l'industrialisation. Grâce aux progrès techniques, le comportement d'aujourd'hui tend plutôt vers la sédentarité. A la différence de quelques années, les tâches domestiques sont facilitées par des objets innovants qui ne nécessitent que peu d'effort (la robotisation des machines, les ascenseurs) entraînant une diminution de la dépense énergétique humaine (115).

La sédentarité est un déterminant majeur de l'état de santé et un facteur de risque de maladies non transmissibles (MNT). Dans le monde, la sédentarité est la quatrième principale cause de décès prématurés (116). La lutte contre la sédentarité a une place importante dans la prévention des maladies chroniques, des états de fragilités et dans la prévention du risque de survenue de certains

cancers (112). C'est pourquoi, il est recommandé de passer moins de huit heures par jour assis entre le lever et le coucher, et de rompre les temps passés assis au travail. Un exemple est d'effectuer des pauses en station debout et en marchant, de 1 minute toutes les heures ou de 5 à 10 minutes toutes les 90 minutes.

L'inactivité physique est à distinguer de la sédentarité. Elle fait référence à un niveau d'activité physique quotidien insuffisant d'intensité modérée à élevée, inférieur aux recommandations nationales ou internationales. En France, des enquêtes ont montré que seulement 25 à 33 % des 6 à 17 ans sont convenablement actifs et que 37 à 39 % des adultes de 18 à 74 ans ne sont pas suffisamment actifs, les filles et les femmes étant moins actives que les hommes (112). Une personne est considérée comme inactive si elle effectue moins de 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine.

E. Activité physique adaptée (APA)

1. Cadre juridique

La définition de l'activité physique adaptée est donnée dans l'article D. 1172-1 du décret n°2016-1990 du code de la santé publique (CSP) du 30 décembre 2016 : « On entend par activité physique adaptée, la pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport, ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires. La dispensation d'une activité physique adaptée a pour but de permettre à une personne d'adopter un mode de vie physiquement actif sur une base régulière afin de réduire les facteurs de risque et les limitations fonctionnelles liés à l'affection de longue durée dont elle est atteinte. Les techniques mobilisées relèvent d'activités physiques et sportives et se distinguent des actes de rééducation qui sont réservées aux professionnels de santé, dans le respect de leurs compétences ».

En avril 2011, la HAS publie un rapport d'orientation sur le développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses. Elle informe que l'activité physique est une thérapeutique non médicamenteuse à développer et souligne que les médecins et les patients ne sont que peu renseignés au sujet des thérapeutiques non médicamenteuses (117).

L'article 144 de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé permet au médecin traitant de prescrire de l'activité physique adaptée à ses patients étant en affection longue durée (ALD).

L'instruction interministérielle n°DGS/EA3/DGESIP/DS/SG/2017/81 du 3 mars 2017 a pour objectif de « donner des orientations et recommandations pour le déploiement sur le territoire national du dispositif de dispensation de l'activité physique prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection longue durée qui résulte de l'article 144 de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé et du décret n°2016-1990 du 30 décembre 2016 » (118).

Suite à la mise en place de la Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024 et en relation avec les ARS, des Maisons Sport-Santé ont été créés afin de faciliter l'accès aux personnes, de pratiquer une activité

physique adaptée (APA) sur prescription, encadrée et personnalisée. Ces structures permettent d'apporter une nouvelle relation entre les professionnels de la santé et du sport et d'inclure les personnes les plus fragilisées (107).

Enfin, dans un contexte de démocratisation du sport en France, la loi n°2022-296 du 2 mars 2022 ouvre la prescription d'APA à l'ensemble des médecins et élargit le champ d'application aux personnes atteintes d'une maladie chronique ou présentant des facteurs des risques ainsi qu'aux personnes en situation de perte d'autonomie (119).

2. Mise en pratique

Lors d'une consultation, le médecin peut juger nécessaire de procéder à une évaluation médicale minimale de l'activité physique du patient (Figure 21). En fonction du résultat et du patient, une consultation médicale d'activité physique est indiquée. Toutefois, la majorité des patients ne relèvent pas d'une consultation médicale d'AP. Les indications d'une consultation médicale dépendent du risque d'évènements cardiovasculaires graves, des risques de blessures musculosquelettiques à l'AP, de la pathologie, des comorbidités, des traitements, de l'état de santé, de l'âge, ... Au cours de la consultation médicale, des limitations et des contre-indications à l'AP sont recherchées (114).

Suite à l'évaluation minimale de l'activité physique (et si besoin à la consultation médicale), le médecin peut prescrire de l'activité physique adaptée. La prescription d'APA se fait grâce à une ordonnance et établit un lien entre le médecin et les professionnels du sport.

L'APA doit être dispensée par des professionnels formés à savoir (107,120) :

- Les masseurs-kinésithérapeutes, les ergothérapeutes et psychomotriciens,
- Les professionnels titulaires d'un diplôme dans le domaine de l'APA avec une formation universitaire en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) mention Activité Physique Adaptée-Santé (APA-S),
- Des encadrants sportifs titulaires d'un diplôme délivré par le ministère des Sports ou par une fédération sportive.

Ces personnes exercent en relation avec le médecin traitant, dans des associations ou des établissements de soins. Le médecin peut recommander des activités physiques ou en limiter certaines suivant l'état de santé, les capacités, les besoins et les objectifs du patient. Avant toute prise en charge, un bilan général est effectué afin d'évaluer la condition physique générale. A l'issue de ce bilan, le professionnel formé met en place un programme personnalisé et progressif (114). En fonction des limitations, tous les professionnels ne pourront pas intervenir. Les limitations permettent de définir les phénotypes des patients et les intervenants. Il y a 4 principaux phénotypes fonctionnels établis suivant l'altération des fonctions locomotrices, cérébrales et sensorielles et en fonction de la perception de la douleur (Tableau 15) (118) :

- Sans limitation : pas de différence avec une personne non malade,
- Minimale : les fonctions sont peu altérées, adaptation relativement facile, douleur durant l'activité physique,
- Modérée : altération assez importante avec adaptation difficile, douleurs à l'activité physique et après,

- Sévère : grande altération du tonus et des mouvements, invalidante, adaptation à l'activité difficile, douleurs constantes.

En fonction du phénotype, tous les intervenants ne pourront pas encadrer l'activité physique. Le profil est déterminé par le médecin traitant qui orientera ensuite le patient vers le professionnel adapté.

Tableau 15 - Tableau des interventions en fonction des professionnels et des limitations (118)

DOMAINES D'INTERVENTION PREFERENTIELS DES DIFFERENTS METIERS				
Limitations Métiers	Aucune limitation	Limitation minimale	Limitation modérée	Limitation sévère
Masseurs Kinésithérapeutes	+/-	+	++	+++
Ergothérapeutes et psychomotriciens (dans leur champ de compétences respectifs)	(Si besoin déterminé)	(Si besoin déterminé)	++	+++
Enseignants en APA	+/-	++	+++	++
Educateurs sportifs	+++	+++	+	Non concernés
Titulaires d'un titre à finalité professionnelle ou d'un certificat de qualification professionnelle inscrit sur l'arrêté interministériel	+++	++	+ ¹	Non concernés
Titulaires d'un diplôme fédéral inscrit sur l'arrêté interministériel	+++	++	+ ¹	Non concernés

¹ Concernés à la condition d'intervenir dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire

Afin d'aider au développement de la prescription d'activité physique adaptée, l'ARS Ile-de-France et la DRAJES (Délégation Régionale Académique à la Jeunesse, à l'Engagement et au Sport) ont mis en place le site Prescri'forme (121). Ce site met à disposition un guide de prescription à destination des médecins afin de les aider à prescrire de l'activité physique mais aussi des informations générales à destination des patients afin de pouvoir répondre à leur question.

De plus, Médicosport-santé est un dictionnaire de disciplines sportives pour aider les professionnels de santé à prescrire l'activité physique. Il est validé par la commission médicale du Comité National Olympique et Sportif Français (CNOSF) et la Société Française de Médecine de l'Exercice et du Sport (SFMES) (122). Il donne des informations générales sur les disciplines ainsi que les caractéristiques de l'activité, les bénéfices potentiels, décrit les bienfaits en prévention primaire, secondaire et tertiaire. Ensuite, il indique également les risques et si un avis médical est nécessaire (si oui, pour quelle pathologie), les adaptations de l'activité, les précautions et les contre-indications. La liste des disciplines n'est pas exhaustive mais l'objectif est d'y arriver. Les mises à jour sont fréquentes.

En oncologie, l'activité physique adaptée fait partie des soins de support (ensemble des soins et soutiens destinés aux personnes malades). Elle permet, dans certains cas, d'améliorer le pronostic de la maladie et peut dans certains cancers, réduire le risque de récurrence. L'activité physique adaptée dans le cancer contribue à améliorer la qualité de vie pendant et après le traitement. Afin de trouver une structure pour pratiquer l'APA, les patients peuvent trouver des informations auprès du Comité départemental de la Ligue contre le cancer, de la CAMI Sport & Santé, des Maisons Sport Santé, et du Comité social et économique (108).

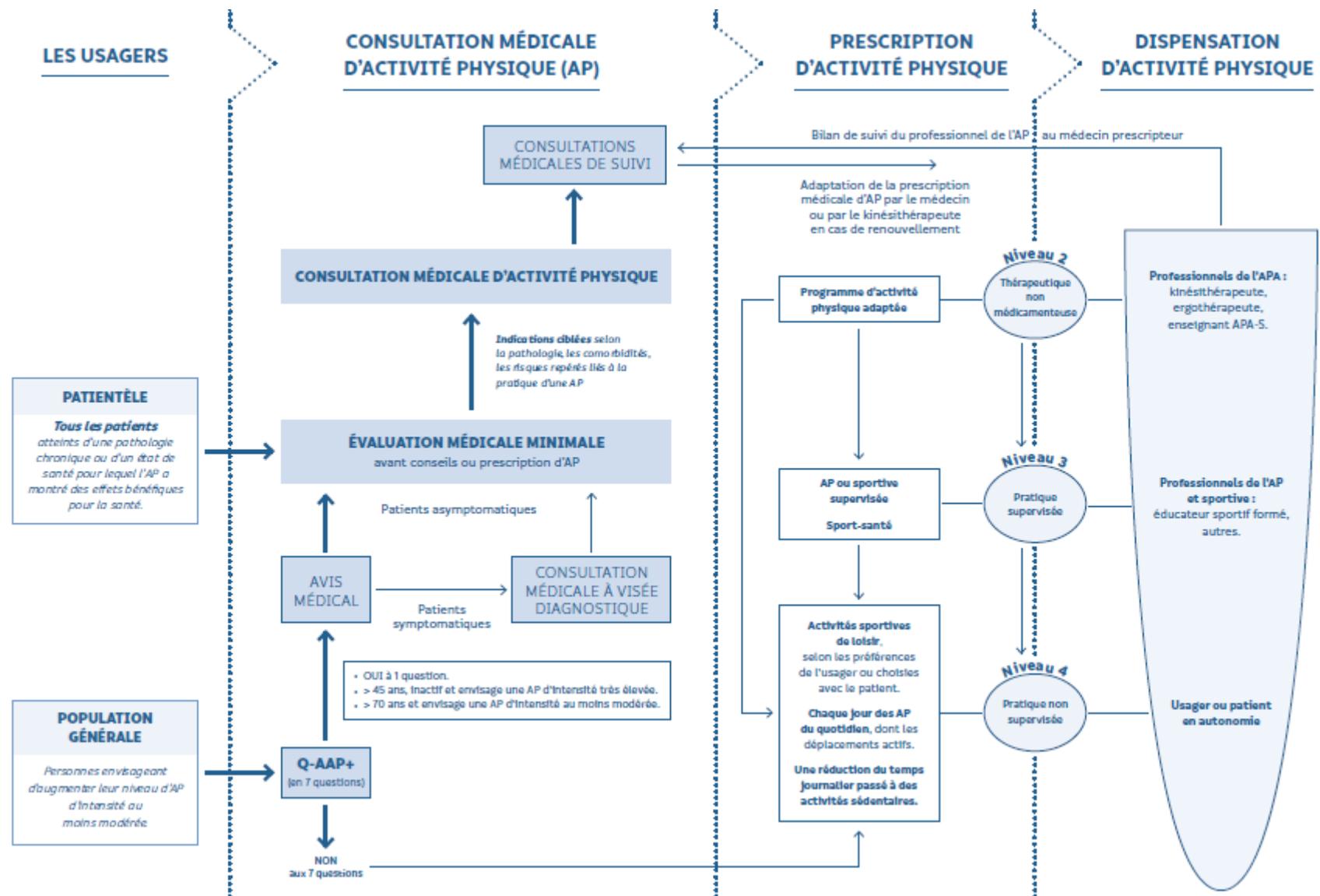


Figure 21 – Schéma du parcours de santé centré sur la prescription d'activité physique chez l'adulte (HAS)

II. Recommandations en termes d'activité physique

A. Enfants

1. Moins de 5 ans

D'après l'OMS, sur une journée de 24 heures et chez les moins de 5 ans, les recommandations diffèrent en fonction de l'âge (Tableau 16) (105).

Tableau 16 - Recommandations de l'OMS d'activité physique chez les moins de 5 ans

Nourrissons < 1 an	<ul style="list-style-type: none">• Doivent être physiquement actifs plusieurs fois par jour : jeux interactifs au sol, passage de la position couchée à plat ventre pour ceux ne se déplaçant pas encore, ...• Ne devraient pas être immobilisés plus d'une heure d'affilée dans un landau, poussette, chaise haute mis à part quand ils dorment.• Doivent dormir entre 14 et 17h (0 à 3 mois) et entre 12 et 16h (pour les 4 à 11 mois), siestes comprises• Les écrans sont déconseillés• Lors des périodes de sédentarité, privilégier la lecture ou raconter une histoire
1 à 2 ans	<ul style="list-style-type: none">• Devraient avoir au moins 180 minutes d'activité physique, d'intensité variée dont une activité à intensité modérée ou soutenue• Ne devraient pas être immobilisés plus d'une heure d'affilée, ni rester trop longtemps assis• Devraient dormir entre 11 et 14h, siestes comprises, avec des heures régulières de coucher et de lever• Les écrans ne sont pas recommandés pour les enfants d'un an ; pour les enfants de 2 ans, le temps d'écran reste déconseillé et ne doit pas dépasser 1 heure• Dans les moments sédentaires, privilégier la lecture ou raconter une histoire
3 à 4 ans	<ul style="list-style-type: none">• Devraient avoir 180 minutes d'activité physique dont 60 minutes d'une intensité modérée à soutenue• Ne devraient pas être immobilisés plus d'une heure d'affilée, ni rester trop longtemps assis• Devraient dormir entre 10 et 13h de sommeil, sieste éventuelle, avec des heures régulières de coucher et de lever• Le temps d'écran ne doit pas dépasser 1 heure (moins vaut mieux)• Dans les moments sédentaires, privilégier la lecture ou raconter une histoire

2. De 5 à 17 ans

Selon l'OMS, les recommandations chez les enfants et adolescents entre 5 et 17 ans sont les suivantes (105) :

- Pratiquer quotidiennement en moyenne **60 minutes d'activité physique** d'intensité modérée à soutenue. L'activité physique peut être réalisée sous forme de sports, de jeux ou d'activités de la vie quotidienne,

- Au moins **3 fois par semaine**, pratiquer des activités renforçant le système musculaire et les os,
- Il est important de **limiter la sédentarité** : ne pas dépasser 2 heures continues d'activité sédentaire et limiter le temps de loisir passé devant un écran.

B. Adultes de 18 à 64 ans

Chez les adultes de 18 et 64 ans, l'OMS donne les recommandations suivantes (105) :

- Pratiquer **au moins 150 à 300 minutes** par semaine d'activité physique d'intensité modérée ou **75 à 150 minutes** d'activité à intensité soutenue ou combiner les deux,
- Effectuer **2 fois par semaine** minimum des activités de renforcement musculaire. Ces activités peuvent être réalisées par les activités de la vie quotidienne ou lors d'exercice physique,
- Limiter le temps de sédentarité et rompre le temps de sédentarité toutes les 90 à 120 minutes par une marche d'environ 3 à 5 minutes accompagnée de mouvements de mobilisation musculaire,
- Des bénéfices supplémentaires pour la santé sont obtenus en dépassant ces recommandations hebdomadaires.

D'après l'ANSES, il est recommandé de pratiquer 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée et pour améliorer la fonction cardio-respiratoire au moins 5 jours par semaine en évitant d'avoir 2 jours consécutifs de pause (111). Des exercices de mobilité articulaire et assouplissement sont recommandés 2 à 3 fois par semaine.

C. Adultes de 65 ans et plus

Les adultes de 65 ans et plus ont les mêmes recommandations que pour les adultes de 18 à 64 ans c'est-à-dire :

- Pratiquer une activité physique quotidienne d'au moins 30 minutes à intensité modérée ou d'au moins 15 minutes à intensité soutenue à raison de 5 fois par semaine ou de combiner les deux,
- Pratiquer au moins 2 fois par semaine des activités de renforcement musculaire,
- Limiter le temps de sédentarité.

De plus, il est recommandé de réaliser des exercices d'équilibre au moins 2 fois par semaine afin de prévenir les chutes. Des exercices de souplesse sont préconisés au moins 2 fois par semaine. Toutefois, il est nécessaire d'instaurer l'activité physique progressivement chez des personnes ayant un comportement sédentaire afin de permettre au corps de s'adapter (105,111).

III. Plans et stratégies nationaux

A. Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024 (123)

Face à la croissance de la sédentarité et l'inactivité physique, des chercheurs ont montré l'efficacité de la pratique d'une activité physique régulière, modérée et adaptée pour prévenir l'apparition de pathologies chroniques (124). L'enjeu de santé publique est de lutter contre la sédentarité, les pathologies chroniques ainsi que les pathologies chroniques associées. C'est pourquoi, Roxana Maracineanu, ancienne ministre des Sports, et Agnès Buzin, ancienne ministre des Solidarités et de la Santé, ont mis en place une Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024. L'objectif principal est d'améliorer l'état de santé de la population en favorisant l'activité physique et sportive de chacun, au quotidien, avec ou sans pathologie, à tous les moments de la vie. Quatre axes principaux sont développés :

- **Axe 1** : La promotion de la santé et du bien-être par l'activité physique et sportive (APS),
- **Axe 2** : Le développement et le recours à l'activité physique adaptée à visée thérapeutique (APA),
- **Axe 3** : La protection de la santé des sportifs et le renforcement de la sécurité des pratiquants,
- **Axe 4** : Le renforcement et la diffusion des connaissances.

Les objectifs de ces axes vont être entre autres, d'encourager la pratique d'une APS durable et adaptée aux personnes, de sensibiliser et former les médecins sur la prescription de l'APA, de développer les aides et les prises en charges de l'APA, d'informer les acteurs sur les bonnes pratiques de l'activité physique, et de diffuser sur les bienfaits de l'activité physique au grand public afin de promouvoir l'activité physique. Le but final étant de diminuer les pathologies chroniques liées à l'inactivité physique en encourageant la pratique et en modifiant les modes de vie.

Les Maisons Sport-Santé sont une mesure phare de la Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024. En effet, l'objectif de ces structures est d'accueillir le plus grand nombre de personne afin d'intégrer à leur quotidien et de manière régulière, durable et adaptée, la pratique d'une activité physique et sportive. D'autre part, elles accueillent les personnes souffrant d'ALD, de maladies chroniques, cancers nécessitant sur prescription médicale, une activité physique adaptée sécurisée et encadrée par des professionnels (107). Elles permettent un accompagnement personnalisé par un professionnel formé, grâce au lien direct avec les médecins et à la prescription médicale d'activité physique adaptée. Enfin, elles permettent d'orienter du mieux possible les personnes vers la structure la plus adaptée à leur condition physique, état de santé, situation.

B. Programme National Nutrition Santé 2019-2023 (125)

Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) a été créé en 2001, à partir des objectifs nutritionnels de santé publique fixés par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), dans le but d'améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur la nutrition. Par le mot nutrition, on entend l'équilibre entre les apports liés à l'alimentation et les dépenses occasionnées par l'activité physique. L'objectif du PNNS-4 est de diffuser des informations simples et claires pour atteindre l'ensemble de la population, notamment grâce au site « mangerbouger.fr ».

Le PNNS se compose de plusieurs axes :

- **Axe 1** : Améliorer pour tous l'environnement alimentaire et physique pour le rendre plus favorable à la santé,
- **Axe 2** : Encourager les comportements favorables à la santé,
- **Axe 3** : Mieux prendre en charge les personnes en surpoids, dénutries ou atteintes de maladies chroniques en développant notamment l'activité physique adaptée,
- **Axe 4** : Impulser une dynamique territoriale en développant des écoles, des quartiers, entreprises, clubs sportifs, des interventions pour le grand public sur la promotion de l'alimentation et de l'activité physique,
- **Axe 5** : Développer la recherche, l'expertise et la surveillance en appui de la politique nutritionnelle.

Ces axes sont ensuite constitués de plusieurs objectifs avec les actions à mener pour améliorer l'état de santé comme réduire le surpoids et l'obésité, diminuer la sédentarité et augmenter l'activité physique, améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels, diminuer les pathologies chroniques imputables à la nutrition.

C. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030

Lors de la Journée mondiale contre le cancer le 4 février 2021, la Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 a été révélée par le président de la République. Une feuille de route à 5 ans décrit les actions qui seront mises en œuvre pendant la période 2021-2025. Les principaux objectifs étant de diminuer le nombre de cancer évitable en insistant notamment sur la prévention, d'augmenter les dépistages, diminuer les séquelles, privilégier et augmenter le financement de la recherche (126).

Cette stratégie repose sur 4 axes :

- **Axe 1** : Améliorer la prévention ; dans cet axe, il est notamment question d'encourager l'activité physique et de diminuer la sédentarité, d'améliorer les dépistages, ...
- **Axe 2** : Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie,
- **Axe 3** : Lutter contre les cancers de mauvais pronostic,
- **Axe 4** : S'assurer que les progrès bénéficient à tous.

La recherche sera un point essentiel car elle est mentionnée dans tous les axes. Il sera, entre autres, question de développer la prévention afin de modifier les comportements de la population.

IV. Activité physique et cancer du sein

A. Impact de l'activité physique dans la genèse du cancer – Prévention primaire

Selon l'OMS, la « prévention primaire réunit l'ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et donc à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas » (127).

L'activité physique influence des mécanismes pouvant diminuer le risque de cancer. En effet, l'activité physique a une action sur les mécanismes biologiques d'ordre métaboliques et hormonaux pouvant être impliqués dans l'apparition et dans le risque de récurrence des cancers ainsi que dans la survie après

cancer. Nous allons voir comment l'activité physique peut avoir un impact sur ces facteurs de risque d'apparition de cancer. Ces facteurs de risque ont un rapport avec le surpoids et l'obésité. En effet, un excès de masse grasse est caractérisé par une hypertrophie et une hyperplasie des adipocytes, a un état inflammatoire de bas grade, une insulino-résistance et à une augmentation des hormones sexuelles. Ces différents mécanismes favoriseraient l'augmentation du risque de cancer (109,128).

1. Effets sur les hormones sexuelles

Les œstrogènes circulants dans le sang sont liés à l'albumine et à la globuline liant les hormones sexuelles ou SHBG (produite par le foie). Il régule la fraction libre biologiquement active des hormones sexuelles capables de pénétrer dans les cellules des tissus hormonosensibles et de se lier aux récepteurs stéroïdiens. D'après une étude, le risque de cancer du sein augmenterait de façon significative avec l'augmentation des concentrations des hormones sexuelles. Un pourcentage élevé de masse grasse est à l'origine d'une augmentation des œstrogènes plasmatiques chez l'homme et chez la femme ménopausée. Cette augmentation est causée, d'une part par l'augmentation de la synthèse d'œstrogènes par les cellules stromales du tissu adipeux et, d'autre part, par l'augmentation de l'activité aromatasase. L'augmentation des œstrogènes peut aussi être causée par l'hyperinsulinémie et l'augmentation de la fraction d'IGF-1 qui inhibent la synthèse hépatique des protéines de liaison. Insuffisamment contrôlées, les œstrogènes sont capables d'induire la prolifération cellulaire, la formation de mutations et de carcinogenèse et inhiber l'apoptose. Par ailleurs, les œstrogènes inhibent l'expression d'adiponectine par les adipocytes, accroissant ainsi le risque de cancer (109,128).

D'après des études, l'activité physique diminuerait l'œstradiol et la diminution de l'indice de masse corporelle (IMC) augmenterait la SHBG. Chez les femmes ménopausées où les œstrogènes sont principalement produits par les tissus périphériques, notamment le tissu adipeux, l'activité physique permet de diminuer la graisse corporelle et donc de diminuer le taux d'œstrogènes produits par l'aromatase (129,130).

2. Effets sur l'insuline et l'IGF-1

L'excès de masse grasse favorise l'insulino-résistance. L'insulino-résistance entraîne une diminution de la sensibilité à l'insuline dans les tissus (principalement les muscles) métabolisant et stockant le glucose grâce à des transporteurs de glucose.

Cette insulino-résistance induit une hyperglycémie et une hyperinsulinémie :

- L'hyperglycémie augmente la disponibilité du glucose pour les cellules tumorales favorisant ainsi la croissance et la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses,
- L'hyperinsulinémie par des effets anabolisants et anti-apoptotiques de l'insuline favorise le développement tumoral.

L'intérêt de pratiquer une activité physique type aérobie est qu'elle permet d'améliorer plusieurs points, à savoir une augmentation de la sensibilité à l'insuline, une diminution de la production hépatique de glucose, l'amélioration du transport et l'utilisation du glucose dans le muscle et une diminution de l'insulino-résistance. Tout cela entraîne une baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (129,131,132).

L'hyperinsulinémie entraîne une diminution de la synthèse hépatique des protéines de liaison d'IGF-1, l'IGFBP-3 (ou Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3), ce qui augmente la fraction libre active de

l'IGF-1 dans le plasma. L'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) est un facteur de croissance dont la fonction est proche de celle de l'insuline. L'IGF-1 stimule la croissance cellulaire et notamment celle des cellules cancéreuses. De plus il diminue leur apoptose (109,128).

L'activité physique augmenterait la synthèse hépatique des protéines de liaisons, notamment IGFBP-3, limitant ainsi la disponibilité de la fraction libre de l'IGF-1. L'activité physique agit aussi sur la réduction de la masse grasse intra-abdominale qui réduit, entre autres, la production de facteur de croissance dont IGF-1 (109,115).

3. Effets sur l'inflammation

Le tissu adipeux est le siège d'un état inflammatoire de bas grade (128). L'excès de masse grasse entraîne une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires dont le TNF- α , les interleukines IL-6 et IL-1 β ayant des actions sur le développement tumoral. Elles favorisent l'apparition (en favorisant la survenue de lésions de l'ADN) et la prolifération des cellules cancéreuses et ont des effets pro-angiogéniques (109,133).

L'exercice physique a un effet anti-inflammatoire. Il permet de diminuer la masse grasse viscérale entraînant une diminution de l'inflammation de bas grade du tissu adipeux chez les personnes en surpoids ou obèse, d'induire un environnement anti-inflammatoire en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, TGF- β) et de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires (109).

4. Effets sur le système immunitaire

L'environnement inflammatoire favorisé par la tumeur entraîne un dérèglement du système immunitaire. En effet, les lymphocytes T regs modulent négativement l'activité des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et Natural Killer (NK), cellules ayant normalement une activité antitumorale (130).

D'autre part, l'activité physique améliore la fonction immunitaire en augmentant le nombre et l'activité des macrophages, des lymphocytes Natural Killer (NK) et la prolifération des lymphocytes activés (129). Il est nécessaire de rester à une intensité modérée à intense, un surentraînement prolongé pouvant causer un état d'immunodéficience (132).

5. Effets sur le stress oxydatif

Le stress oxydatif est dû à un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres, ERO) et d'antioxydants. L'augmentation des ERO favorise les dommages dans les lipides, les protéines et les acides nucléiques causant des mutations au niveau de l'ADN. Ces mutations peuvent, par exemple, inactiver des gènes suppresseurs de tumeurs ou augmenter l'expression des proto-oncogènes. De plus, les radicaux libres favorisent la croissance des vaisseaux dans l'environnement tumoral (130).

L'activité physique entraîne un stress oxydatif aigu par l'augmentation de la production d'ERO. Mais, selon des études, une activité physique régulière aurait une action antioxydante. En effet, la surproduction d'ERO engendre un stress oxydant. Lorsque ce stress oxydant induit est aigu et

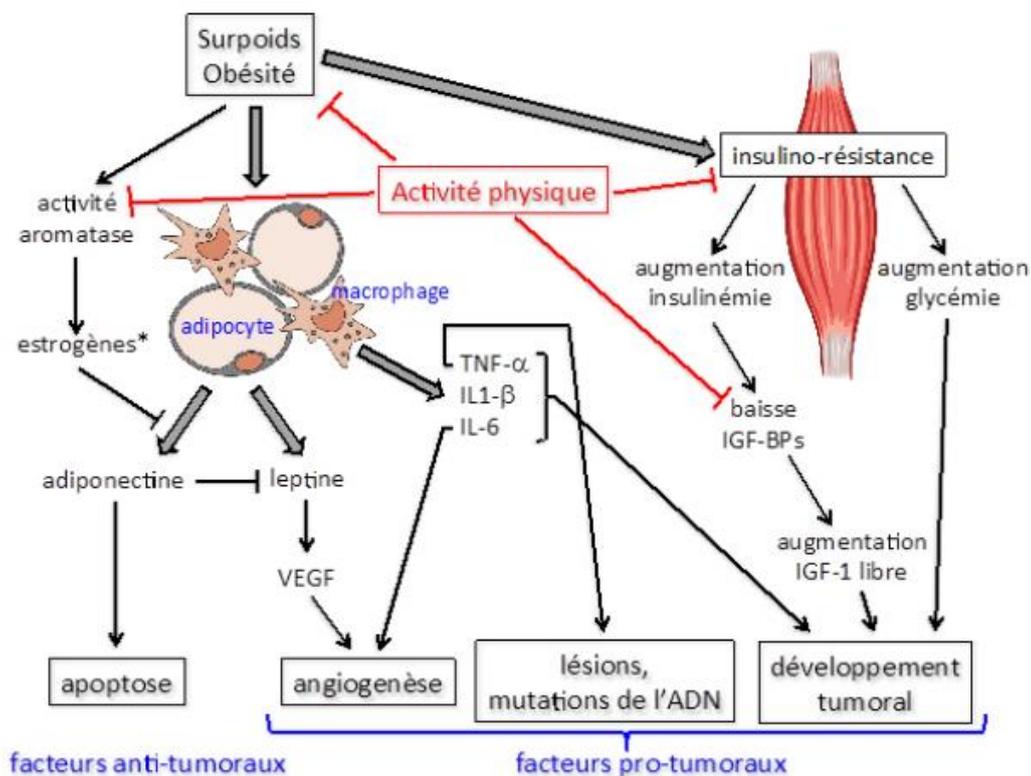
transitoire, il augmente la synthèse d'enzymes antioxydantes (107). Ainsi, l'activité physique régulière permettrait d'augmenter la résistance de l'organisme au stress oxydatif, d'augmenter les enzymes antioxydantes, notamment la superoxyde dismutase SOD, et d'améliorer le système de réparation de l'ADN (129,133).

6. Effets sur le tissu adipeux et les adipokines

L'excès de masse grasse influence la production d'hormones et cytokines pro-inflammatoires. Le tissu adipeux sécrète des adipokines dont la leptine et l'adiponectine impliquées dans le contrôle du développement tumoral (109). Les adipokines sont des hormones et/ou cytokines produites par le tissu adipeux impliquées dans le métabolisme du glucose, des lipides, et ont également une action sur la prolifération cellulaire (134).

La leptine est surexprimée dans les tumeurs mammaires. Dans les cellules cancéreuses, elle a une action pro-inflammatoire : elle stimule la croissance tumorale, potentialise l'angiogenèse via l'expression du VEGF, et régule négativement l'apoptose. Au contraire, l'adiponectine est inversement associée à l'adiposité. Elle a un effet négatif sur les cellules cancéreuses du sein : elle a un rôle antiprolifératif (elle réduit la prolifération des cellules cancéreuses), antiangiogénique (elle inhibe l'angiogenèse) et pro-apoptotique (elle induit l'apoptose) (129,132). Des études indiquent qu'elle aurait des effets anti-inflammatoires en diminuant l'effet du TNF- α . C'est pourquoi, une hyperleptinémie et une hypoadiponectinémie auraient un effet sur la croissance des cellules cancéreuses.

Une activité physique régulière permet d'améliorer le profil lipidique, d'améliorer l'oxydation des acides gras et, accompagné d'une amélioration de la nutrition, à réduire la masse grasse viscérale (109). L'activité physique augmenterait les taux sériques d'adiponectine et diminuerait ceux de leptine résultant directement de la quantité de graisse stockée au niveau abdominal (Figure 22) (129).



* dans le contexte du surpoids, les estrogènes (estradiol, estrone) sont produits par aromatisation des androgènes surrénaliens (chez la femme et chez l'homme).

Figure 22 - Influences de l'activité physique et du surpoids (et obésité) sur différents facteurs pro- et antitumoraux (109)

B. Impact de l'activité physique sur le risque d'apparition, de récurrence et de la mortalité par cancer

Dans le monde, environ 25 % des cas de cancer sont dus à un excès de poids et à un mode de vie sédentaire (129). Une partie de ce problème de santé peut être diminuée par un mode de vie actif. Après un diagnostic de cancer et pendant le traitement, il y a une détérioration de la capacité physique de l'individu et il est remarqué que les personnes ayant un cancer réduisent leur niveau d'activité physique. En effet, environ 50 à 75 % de ces patients n'atteignent pas les recommandations de l'OMS et sont physiquement inactifs (128). C'est pourquoi, les patients atteints d'un cancer ont généralement une altération de la condition physique dû au cancer, aux traitements et à un déconditionnement physique. Le déconditionnement physique est causé par une réduction de l'activité physique entraînée par les symptômes dus au cancer et aux traitements, par des facteurs psychologiques et sociaux liés à la maladie (dépression, anxiété, altération de l'estime de soi et de son image corporelle, ...). Ce déconditionnement entraîne une réduction de l'activité physique et une augmentation de la sédentarité, causant une augmentation de la fatigue et entraînant un impact négatif sur la qualité de vie. Se crée alors un cercle vicieux.

Dans les maladies chroniques et notamment lors d'un cancer, l'activité physique est reconnue pour améliorer les fonctions physiologique et psychologique (135). En oncologie, l'impact de l'activité physique a été reconnu : réduction de la fatigue, de l'anxiété, de la dépression, amélioration de

l'estime de soi, de la qualité de vie, de la force musculaire, de la capacité cardiorespiratoire, de la densité osseuse et du sommeil.

En 2005, Holmes et *al.* ont observé que les femmes qui pratiquaient plus de 3 METs-heure par semaine d'activité physique présentaient un risque relatif plus faible de décéder d'un cancer du sein contrairement aux femmes pratiquant moins de 3 MET-heure par semaine d'activité physique (136). D'autres études ont montré qu'avoir une activité physique de plus de 3 MET-heure par semaine est associée à une diminution du risque de développer un cancer, du risque de récurrence du cancer du sein et à une meilleure survie. Dans le cancer du sein, les études montrent un effet dose-réponse. D'autres ont montré que les personnes pratiquant une activité physique avaient un risque de cancer du sein diminué de 15 à 20 % (137). L'effet positif apparaît d'autant plus important que le niveau d'activité physique est élevé, mais augmenter son niveau par rapport au niveau initial (avant diagnostic) est déjà bénéfique. L'activité physique après 50 ans aurait une plus forte influence sur la réduction du risque de cancer par rapport à la pratique d'une activité physique lors de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Comme nous l'avons vu précédemment, l'activité physique regroupe l'activité professionnelle, domestique, récréative ou de loisir et l'activité de transport. L'activité récréative ou de loisir est l'activité physique qui entraîne la plus grande réduction du risque (de par sa tendance à être d'intensité plus élevée) bien que toutes soient associées à une réduction du risque de cancer du sein. Il a été rapporté que l'exercice supervisé adapté aux besoins spécifiques des femmes pendant le traitement du cancer permet aux femmes de se sentir en sécurité. Par la même occasion, l'activité physique adaptée encadrée permet d'avoir une meilleure observance (135).

Les types et sous types de cancer ont des sensibilités variables à l'exercice. Par exemple, les patientes avec un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux sont particulièrement sensibles à l'activité physique, notamment pour diminuer le risque de récurrence. A la différence des cancers présentant des antécédents génétiques, l'impact de l'activité physique est moindre (129).

Enfin, des études montrent qu'en plus de diminuer certains effets indésirables du cancer et/ou des traitements, l'activité physique adaptée et régulière pendant le traitement peut améliorer l'efficacité du traitement du cancer du sein (136). En effet, l'activité physique réduit l'hypoxie, active les cellules immunitaires, augmente la perfusion sanguine et normalise le réseau vasculaire dans le cancer améliorant l'effet curatif de la chimiothérapie (137).

C. Prévention et/ou correction du déconditionnement physique

Le déconditionnement physique, d'origine multifactorielle, est un état de diminution de la performance physique et des fonctions cardiorespiratoire et musculosquelettique (138). Il résulte d'une réduction d'activité physique en lien avec la maladie cancéreuse et ses symptômes, les traitements, les facteurs psychologiques et sociaux. D'autre part, s'ajoute à cela, les limites de l'exercice liées à l'âge et la présence de comorbidités (cardiovasculaires, respiratoires, dépression).

Généralement, dès l'annonce du cancer et au cours de la prise en charge, l'activité physique est diminuée, causant :

- Une diminution de la capacité à se mettre en mouvement dont la capacité cardiorespiratoire,
- Une augmentation des difficultés à réaliser une activité physique,
- Une diminution des capacités d'adaptation à l'effort et de récupération (désadaptation à l'effort),
- Un repli social avec ses répercussions psychiques.

En résumé, le déconditionnement aggrave la condition physique, la fatigue et altère la qualité de vie et l'estime de soi. Cette diminution de l'aptitude cardiorespiratoire et des propriétés musculaires entraînent le patient dans un cercle vicieux de déconditionnement physique (109).

L'activité physique adaptée à la condition physique et à l'état de santé du patient, pratiquée de manière régulière et maintenue sur le long terme, joue un rôle important dans la prévention et la correction du déconditionnement physique en ayant des effets favorables sur les capacités physiques et psychologiques du patient (109,128).

1. Capacité musculaire

Les patients ayant un cancer ont tendance à avoir une perte de la masse musculaire (associée ou non à une perte de tissu adipeux). Les traitements et l'inactivité physique aggravent la sarcopénie¹ et la cachexie² (128).

L'inactivité physique entraîne une perte de la masse musculaire en lien avec une altération de l'endurance musculaire, une augmentation des effets indésirables des traitements, une diminution de l'efficacité des traitements et une diminution de la survie pour les patients atteints d'un cancer de stade avancé (109).

L'activité physique effectuée pendant et/ou après les traitements permet d'augmenter la condition physique, la force et l'endurance musculaire. Les muscles sollicités sont alors plus forts et plus durables. Au sujet des femmes atteintes de cancer du sein, le renforcement musculaire pendant la chimiothérapie permet d'améliorer de plus de 30 % les performances de force musculaire et d'augmenter la masse musculaire (107,109,128).

2. Capacité cardiorespiratoire ou endurance

Au cours d'un cancer, la capacité cardiorespiratoire se détériore d'environ 30% (128). Les causes de cette baisse des capacités cardiorespiratoires étant la maladie, les traitements ainsi que le déconditionnement physique.

¹ Sarcopénie : perte progressive et généralisée de la masse et de la force musculaire squelettique avec un risque d'effets indésirables comme le handicap physique et la perte d'autonomie.

² Cachexie : syndrome métabolique complexe associé à une pathologie sous-jacente, et caractérisée par une perte de masse musculaire sévère associée ou non à une perte de tissu adipeux

Plusieurs méta-analyses ont permis de préciser les impacts positifs de l'activité physique sur la capacité cardiorespiratoire, notamment d'endurance. L'augmentation des capacités cardiorespiratoires et de la VO₂ max augmente la survie après cancer et diminue la mortalité toutes causes confondues. En effet, les femmes dont la VO₂max est inférieure à 28 mL d'O₂/kg/min ont un risque de décès par cancer du sein 3 fois plus élevé (109).

Différents types d'activité physique ont été étudiés comme la marche, le cyclisme, la musculation adaptée, le yoga, le jogging etc. L'entraînement aérobic, seul ou associé avec du renforcement musculaire, semble être plus efficace pour améliorer la fonction cardiorespiratoire que le renforcement musculaire seul (107). Les bénéfices de l'activité physique sont retrouvés pour des intensités modérées à élevées (109,131,136). Ces activités seront adaptées en fonction de l'état de santé du patient et à ses traitements.

D. Impact de l'activité physique sur la composition corporelle

En fonction du type de cancer et des traitements, il peut y avoir une perte de masse maigre, de masse musculaire au profit de la masse grasse, en particulier chez les femmes ménopausées. Dans le traitement de cancer, la surcharge pondérale a pour conséquence une augmentation des effets indésirables des chimiothérapies et peut être la cause d'une diminution du taux de réponse (115,128). L'inactivité physique est un acteur majeur contribuant à la prise de poids pendant la chimiothérapie (130).

L'activité physique régulière commencée pendant et/ou après le traitement permet de réduire la masse grasse, l'IMC, le périmètre abdominal, ainsi que de maintenir, voire d'augmenter, la masse musculaire, notamment lors des renforcements musculaires (107). De plus, l'activité physique associant activité d'aérobic et de renforcement musculaire a un effet sur la densité osseuse. Chez les femmes ménopausées, l'activité physique permet de réduire le pourcentage de masse grasse et de maintenir ou d'accroître la masse musculaire (131).

E. Amélioration de la qualité de vie globale (QDVG)

Selon l'OMS, la qualité de vie d'une personne est définie comme étant « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement » (109).

En 2010, Speck *et al.* ont montré un effet favorable de l'activité physique de type aérobic ou combinée à du renforcement musculaire, d'intensité modérée à intense sur la qualité de vie (équivalent à des séances de 30 à 45 minutes, 3 à 5 fois par semaine) (131). Puis en 2011, Duijts *et al.* ont observé l'effet direct de l'exercice physique sur la qualité de vie (136). Les résultats ont montré un effet positif de l'activité physique sur la qualité de vie. L'activité physique a une influence positive sur les facteurs psychosociaux et physiques. Pendant et après le traitement, certaines femmes peuvent avoir une

perception altérée de leur image corporelle associée à une baisse de l'estime de soi ainsi qu'une augmentation de l'anxiété, de la dépression et une peur de la récurrence du cancer.

Initiée pendant ou après les traitements, l'activité physique régulière améliore la qualité de vie globale des patients atteints de cancer. L'activité physique d'intensité modérée à intense ou même les activités plus douces comme le yoga permettent d'optimiser la qualité de vie. Toutefois, il est nécessaire de ne pas dépasser les 20 MET/h par semaine lors de la phase de traitement (effet inverse).

De plus, l'activité physique adaptée réalisée en groupe permet de rencontrer d'autres patients et peut s'avérer bénéfique pour les patients. L'impact positif de l'activité physique sur la qualité de vie est amplifié si elle est associée à des techniques cognitivo-comportementales ou des entretiens motivationnels en présentiel suivi d'un entretien téléphonique pour accompagner les patients (109,128).

1. Fatigue

D'après le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la fatigue liée aux cancers est définie comme « un sentiment inhabituel et persistant de fatigue lié au cancer ou aux traitements anticancéreux qui interfère avec le fonctionnement habituel de la personne » (109).

La fatigue est le symptôme le plus fréquemment rapporté par les patients atteints de cancer. Environ 25 à 99% des patients traités pour un cancer déclarent subir une fatigue (107). Elle peut persister de nombreux mois, voire parfois des années après la fin des traitements. Cette fatigue a un impact négatif sur les activités de la vie quotidienne altérant les capacités cardiorespiratoire et musculaire, la vie sociale, la perception de soi et la qualité de vie des patients. Le déconditionnement physique des patients atteints de cancer participe à la survenue de cette fatigue.

En 2010, Velthuis et *al.* ont montré grâce à des études, une réduction significative de la fatigue chez les personnes effectuant une activité physique à intensité modérée (136). Les programmes d'activité physique d'endurance et/ou de renforcement musculaire pratiqués pendant et après le traitement diminuent de 30 à 40 % le niveau de fatigue. Cependant, il est important que le volume d'activité physique durant le traitement reste modéré, maximum 10-12 METs-h/semaine, soit 1 heure de course ou 4 heures de marche par semaine (109,128).

Il est souvent pensé qu'il est important, chez les patients atteints de cancer et recevant des traitements, de se reposer pour soulager la fatigue et les effets liés aux traitements, mais cela va à l'encontre d'études démontrant que l'activité physique peut atténuer la fatigue liée au cancer. En effet, les activités physiques d'intensité modérée type aérobie ou mixte (activité physique aérobie et de renforcement musculaire) réduisent plus la fatigue que l'activité de renforcement musculaire seule. De plus, la recherche montre que l'activité physique adaptée pendant la chimiothérapie peut diminuer la fatigue. Dans le cadre du traitement du cancer, l'activité physique est considérée comme thérapeutique non médicamenteuse de la fatigue dont les bénéfices sont plus importants lorsque l'activité physique est proposée dès le début du traitement et qu'elle est encadrée (107,131).

2. Anxiété et dépression

Lors d'un cancer, une souffrance psychologique peut apparaître se manifestant par des symptômes isolés tels qu'une anxiété, tristesse, troubles du sommeil, de l'appétit, nausées, douleurs ou par des décompensations psychopathologiques (syndrome dépressif majeur, anxiété sévère). En effet, le diagnostic et le traitement du cancer du sein peuvent être traumatisants pour les patientes. De plus, cela a des impacts sur l'image de soi, la relation aux autres et peut avoir des impacts psychologiques (139). Les principaux troubles émotionnels retrouvés chez les patients atteints de cancer sont les troubles anxieux et la symptomatologie dépressive (109). D'après une étude, environ 38 % des patientes atteintes de cancer du sein présenteraient des symptômes dépressifs et environ 32 % des patientes seraient anxieuses (139).

Les facteurs de risque d'anxiété et de dépression sont des antécédents d'anxiété ou de trouble dépressif, un âge jeune au moment du diagnostic, un faible soutien social, la peur de la mort, l'altération de l'image corporelle, de la féminité, de la sexualité, ...

Chez les patientes atteintes du cancer du sein, l'activité physique permet de réduire légèrement les symptômes de la dépression (140). La réduction des symptômes est d'autant plus marquée pour des activités physiques aérobies ou mixtes et supervisés, d'intensité modérées à élevées, 3 à 5 fois par semaine. Les études faites ont noté que la diminution des symptômes de la dépression augmentait selon un effet dose-réponse. L'amélioration des troubles dépressifs peut être liée à la libération, durant l'activité aérobie, de neurotransmetteurs (tels que la sérotonine, dopamine, noradrénaline) et des endorphines (140,141).

De plus, des études ont montré que le yoga avait des effets bénéfiques sur l'anxiété, la dépression, et qu'il agissait sur le bien-être fonctionnel (142). Le fait de participer à un programme d'activité physique adaptée avec d'autres femmes dans la même situation diminuerait les angoisses, notamment celles liées à l'apparence. D'autre part, l'activité physique renforce la confiance en soi, améliore l'image corporelle, les syndromes dépressifs et le sommeil.

Cependant, l'ensemble des méta-analyses qui ont évalué les bénéfices de l'activité physique sur la réduction de l'anxiété ne permettent pas de conclure complètement sur les effets anxiolytiques de l'activité physique (109,141).

3. Douleurs

La douleur est définie depuis 1976 par l'association internationale pour l'étude de la douleur comme « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou décrite en terme d'un tel dommage » (143).

Les douleurs liées au cancer sont d'origine multifactorielle : somatique, viscérale, neuropathique, post-opératoire (cicatrisation, neuropathies, ...) ou iatrogène (mucites, syndrome main-pied, douleurs musculaires et articulaires, osseuses, nécroses suite à la radiothérapie, ...). Selon le type de la douleur, les antalgiques ne seraient efficaces que dans 80 % des cas (144). Les douleurs sont généralement liées à la maladie mais la fréquence et la gravité des douleurs iatrogènes seraient souvent sous-estimées (131).

D'après certaines études, il semblerait que l'activité physique réduise certaines douleurs liées aux cancers et aux traitements (109,131).

F. Diminution des effets indésirables des traitements

L'activité physique adaptée devrait être proposée à tous les patients atteints de cancer. En association aux traitements, elle permet d'optimiser le traitement et de diminuer les effets indésirables des traitements, améliorant ainsi la qualité de vie et la prise en charge du cancer (128).

1. Chirurgie et radiothérapie

Auparavant interdite, les activités physiques avec utilisation du membre supérieur du côté où la chirurgie et/ou le curage ganglionnaire a été effectué ne doivent plus l'être. L'activité physique adaptée aérobie et de renforcement diminuerait le risque d'apparition de lymphœdème. De plus, l'activité physique améliore la mobilité de l'épaule du membre opéré et diminue les douleurs (128,130).

Dans le cancer du sein, l'activité physique pratiquée pendant la radiothérapie a un impact positif sur la récupération de la mobilité de l'épaule et diminue les douleurs. De plus, elle permet de diminuer la fatigue. Une étude a évalué les effets de la pratique d'une activité physique sur la diminution de la douleur. Elle a montré que la pratique d'exercices de renforcement des muscles du haut de corps, notamment des ceintures scapulaires, de développement des capacités cardiorespiratoires et d'assouplissement des épaules, effectués trois fois par semaine, ont permis de diminuer les douleurs du bras et de l'épaule (107,109).

Malgré des études, les données sur les bienfaits de l'activité physique en pré/post-opératoire et pendant la radiothérapie restent limitées bien qu'il n'y ait pas de contre-indications mis en évidence (109).

2. Traitements médicamenteux

a) Impacts sur les conséquences des chimiothérapies et thérapies ciblées

L'activité physique pratiquée durant un traitement par chimiothérapie et/ou thérapie ciblée, réduit les effets indésirables des traitements type nausées, fatigue, toxicité cardiovasculaire, neuropathie périphérique, et permet de maintenir la masse musculaire et le poids corporel. Cette amélioration de la tolérance permise par l'activité physique permet d'augmenter les chances d'efficacité du traitement et d'augmenter l'observance des traitements (107,128). La fatigue, effet indésirable majeur des traitements anticancéreux est traitée dans le chapitre IV.E.1 Fatigue (p105).

i) Toxicité cardiovasculaire

Les effets cardiotoxiques se manifestent par une cardiomyopathie, une arythmie, une maladie valvulaire et/ou une insuffisance cardiaque. Le risque d'apparition d'une cardiotoxicité varie selon les molécules, la dose administrée et la durée du traitement. De plus, l'âge, un évènement cardiaque antérieur, des antécédents familiaux de maladie coronarienne, une hypertension, le tabagisme, l'alimentation, l'inactivité physique et le surpoids sont des facteurs de risque qui accroissent le risque de développer une cardiotoxicité à partir d'un traitement anticancéreux (130,131,145). Les femmes atteintes d'un cancer du sein ont un risque augmenté de maladie cardiovasculaire et de mortalité cardiovasculaire comparativement aux femmes de même âge.

Dans le cancer du sein, les traitements, entre autres à base d'anthracyclines et d'herceptin, peuvent être responsables de cardiotoxicité. La cardiotoxicité de l'herceptin n'est pas dose-dépendante et est souvent réversible à l'arrêt du traitement. Au contraire, les anthracyclines entraînent une cardiotoxicité qui est dose-cumulative et non réversible (130).

L'activité physique régulière est à l'origine d'une diminution des facteurs de risque cardiovasculaires, que ce soit dans la population générale ou chez les patients traités pour un cancer, notamment pour un cancer du sein (109). L'activité physique pratiquée pendant le traitement permet de prévenir les effets délétères cardiaques de ces molécules. En effet, l'activité physique entraîne des effets cardioprotecteurs grâce à l'amélioration de la capacité antioxydante dans le cœur et les vaisseaux, compensant l'augmentation du stress oxydatif engendrée par ces molécules cardiotoxiques et diminuant l'apoptose des cardiomyocytes (130). Jones *et al.* ont mis en évidence une diminution de 23% du risque d'évènements cardiovasculaires chez les femmes pratiquant une activité physique ≥ 9 MET-h/semaine (c'est-à-dire au moins 2 heures/semaine à une intensité modérée de 4,5 MET) (131).

L'American Heart Association recommande pour les patients ayant un risque cardiaque élevé dû à la chimiothérapie de suivre un programme de réadaptation individualisé. De plus, l'American College of Sports Medicine recommande aux patients atteints de cancer d'effectuer 75 minutes d'activité physique à intensité élevée, de préférence aérobie, ou 150 minutes d'activité aérobie à intensité modérée par semaine, de préférence 3 séances d'activité physique aérobie et deux séances de renforcement musculaire. Ces recommandations doivent être adaptées en fonction de l'état de santé et de la condition physique des patients. Des études montrent que la réalisation d'une séance d'activité physique 24 heures avant l'administration de la chimiothérapie entraînerait une diminution de la libération de NT-proBNP (marqueur de la fonction cardiaque) et une amélioration de la fonction systolique (145).

Malgré que les bienfaits de l'activité physique soient démontrés, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser la prescription d'activité physique, notamment en termes de fréquence, intensité, durée et type d'exercices (109,145).

ii) Neuropathies périphériques chimio-induites

Dans le traitement du cancer du sein, les chimiothérapies à base de paclitaxel et de vinca-alcaloïdes, sont responsables de neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI). La neuropathie périphérique

est un trouble fonctionnel d'un ou de plusieurs nerfs périphériques. L'incidence des neuropathies périphériques induites par les chimiothérapies neurotoxiques varie de 30 à 40 %. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'apparition de neuropathie comme le type de traitement, la dose, la durée, le schéma d'administration et la co-administration avec d'autres chimiothérapies neurotoxiques. Ces neuropathies périphériques entraînent des douleurs, des faiblesses musculaires, des baisses de réflexes, une paresthésie³ ou dysesthésie⁴, des troubles de l'équilibre altérant la qualité de vie des patients. L'apparition de neuropathie périphérique entraîne des retards de traitement, des réductions de dose et peut aller jusqu'à l'arrêt des traitements, compromettant l'efficacité du traitement (130,146).

L'activité physique (AP) adaptée aux patients avec des symptômes de NPCI est possible et permet de diminuer les symptômes. Des études ont démontré l'impact positif de l'activité physique sur les déficits moteurs induits par la neuropathie périphérique et sur le maintien de la masse musculaire. L'AP peut être bénéfique contre les NPCI grâce à ses effets modulateurs négatifs sur l'inflammation et la douleur et sur les dysfonctionnements sensoriels et moteurs. Les effets positifs sont retrouvés lorsque les activités physiques d'endurance et de renforcement musculaire sont combinées à des exercices sensorimoteurs et supervisées, et sont effectuées à intensité modérée, à une fréquence de 2 à 5 jours par semaine, avec des séances ne dépassant pas 60 minutes (130,146).

b) Impacts sur les conséquences des traitements hormonaux

L'hormonothérapie entraîne plusieurs effets indésirables dont les douleurs articulaires (arthralgies) et/ou musculaires, la fatigue, l'ostéoporose, les bouffées de chaleur, etc. Les douleurs articulaires sont principalement retrouvées dans les traitements par anti-aromatases. Les traitements hormonaux peuvent également être responsables d'une prise de poids (144). Les femmes traitées par anti-aromatases ont une densité minérale osseuse qui diminue de 2,6 % par an, soit le double de la perte de densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées en bonne santé. Ces effets indésirables dont notamment les arthralgies et la perte osseuse conduisent à l'arrêt des traitements augmentant alors les risques de récurrences (147).

Les douleurs peuvent être en partie expliquées par une diminution des taux d'œstrogènes. La diminution de la densité osseuse est aussi expliquée en partie par la diminution du taux d'œstrogènes. En effet, les œstrogènes participent à la croissance osseuse en inhibant la résorption induite par les ostéoclastes et en stimulant la synthèse par les ostéoblastes (144).

L'activité physique permet de réduire les effets secondaires de l'hormonothérapie en maintenant ou améliorant la masse, la force et l'endurance musculaire et en diminuant la perte de masse osseuse. Chez les femmes atteintes de cancer, l'activité physique combinant activité d'endurance et activité de renforcement musculaire, permettrait de prévenir la perte de la densité minérale osseuse associée à l'hormonothérapie (147). Winters-Stone et *al.* ont montré que des exercices de renforcement musculaire permettent d'augmenter la force musculaire en évitant la perte osseuse chez les patients traités par anti-aromatases (130).

³ Paresthésie : trouble de la sensibilité se traduisant par des sensations de fourmillements ou d'engourdissement.

⁴ Dysesthésie : trouble de la sensibilité se traduisant par des sensations désagréables et douloureuses de brûlures ou picotements.

Le bénéfice sur la diminution des douleurs articulaires est d'autant plus important après 12 mois d'activité physique. Bien que certaines études démontrent que l'activité physique est efficace pour améliorer l'arthralgie, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si l'activité physique améliore l'adhésion à l'hormonothérapie (148).

3. Impact sur le risque de lymphœdème

Le lymphœdème est l'accumulation de lymphe dans les tissus mous d'un membre dû à une perturbation du système lymphatique qui empêche un drainage adéquat des vaisseaux lymphatiques. Cet excès de liquide lymphatique riche en protéine peut provoquer un gonflement anormal du membre supérieur à proximité et en aval du site de traitement. Le lymphœdème entraîne des douleurs, des tensions, de la lourdeur dans le bras, une altération de la mobilité et de la fonction des membres ayant un impact négatif sur la qualité de vie et au niveau psychologique (149). Un IMC élevé est considéré comme un facteur de risque de lymphœdème non lié au traitement (130).

Le lymphœdème est un effet indésirable du traitement du cancer du sein. L'apparition fait suite à une exérèse ou un endommagement des ganglions axillaires. En effet, les femmes traitées par radiothérapie ou subissant une ablation des ganglions lymphatiques ont un risque de développer un lymphœdème lié au cancer du sein (BCRL).

Zhang et *al.* ont montré que l'activité physique et l'entraînement en résistance peuvent prévenir le lymphœdème causé par le traitement du cancer du sein, et que contrairement aux croyances, l'entraînement en résistance est sans danger pour les personnes à risque élevé de lymphœdème. De plus, la pratique de l'haltérophilie avec des poids légers et progressifs améliorerait la masse musculaire et diminuerait la gravité du lymphœdème (131). La combinaison activité physique et renforcement musculaire aurait aussi une action bénéfique. De plus, l'activité physique a révélé une amélioration de l'amplitude des mouvements de l'épaule et de la force musculaire chez les patients ayant eu une chirurgie avec curage ganglionnaire (109,150).

G. Freins à l'activité physique – Contre-indications - Précautions

1. Les freins

Plusieurs freins à la pratique de l'activité physique durant le traitement d'un cancer ont été relevés. Ces freins peuvent être d'ordre physique, psychologique, environnemental ainsi qu'organisationnel. Afin de réduire ces freins, des leviers peuvent être trouvés pour motiver les changements de comportements (107,114,135,144).

Freins d'ordre physique :

- Fatigue : peur d'augmenter la fatigue,
- Douleurs articulaires et musculaires,
- Neuropathies périphériques,
- Essoufflement,
- Perte de poids,

- Nausées,
- Lymphœdème,
- Craintes d'éventuelles blessures,
- Image de soi : changement d'apparence, alopecie, la perte d'une partie ou de la totalité du sein : freins à s'inscrire dans une activité de groupe,
- Age : trop tard pour faire du sport,
- Diminution de certaines capacités physiques et de la tolérance à l'effort entraîné par les traitements.

Freins d'ordre psychologique :

- Manque de motivation et d'intérêt,
- Peur d'effectuer des mouvements (kinésiophobie) après une chirurgie,
- Fausses croyances,
- Manque de soutien social (femmes dont la famille et les amis les encouragent à se reposer et à ne pas être actives) ; Isolement, faible réseau social,
- Dépression post-traitement,
- Manque de soutien des professionnels de santé,
- Le manque d'information et de connaissances sur l'activité physique adaptée (APA), informations contradictoires sur l'APA et le lymphœdème.

Freins d'ordre environnemental :

- Distance domicile-structure, problème d'accès,
- Météo défavorable,
- Types d'activités physiques proposées en inadéquation avec les préférences du patient.

Freins d'ordre organisationnel :

- Contraintes temporelles : manque de temps,
- Contraintes financières : accès aux transports et les coûts de l'activité physique.

2. Contre-indications

Chez les patients atteints de cancer, certaines contre-indications existent et sont à respecter. Elles sont généralement temporaires et doivent être souvent réévaluées en fonction de l'état du patient afin de ne pas freiner l'engagement dans la pratique d'activité physique (128,131):

- Fatigue extrême,
- Température > 38°C,
- Taux de plaquettes < 50 000/mm³,
- Taux de leucocytes < 1 500/mm³,
- Anémie importante avec une hémoglobine < 8 g/dL,
- Syndrome infectieux sévère en cours d'évolution,
- Suites précoces de chirurgie (risque de déhiscence de cicatrice ou d'hémorragie),
- Dénutrition sévère,
- Lésions osseuses lytiques du rachis ou des os longs,
- Métastases osseuses : éviter les activités de renforcement musculaire avec des poids lourds,
- Décompensation d'une pathologie cardiovasculaire.

Il est recommandé de ne pas faire d'activité physique si présence d'un de ces paramètres. Cependant, les soins de rééducation permettant la mobilité articulaire et l'entretien de la masse musculaire sont possibles. Si une fatigue importante est présente, il est tout de même recommandé de pratiquer 10 minutes d'activité physique par jour d'intensité faible.

3. Précautions

En fonction des pathologies, des comorbidités et des effets indésirables, l'activité physique nécessite des précautions et doit être adaptée au patient (128,131) :

Tableau 17 - Situations nécessitant des précautions particulières pour la pratique d'activité physique

Comorbidités vasculaires ou insuffisance respiratoire	Adaptation de l'intensité de l'activité physique et supervision
Ostéoporose et métastases osseuses avec risque de fracture élevé	Adaptation de l'activité physique, supervision augmentée afin de limiter le risque de fracture
Amyotrophie importante	Renforcement musculaire segmentaire très progressif
Neuropathie périphérique induite ou non par un traitement	Adapter l'activité physique : des troubles de la proprioception peuvent gêner la pratique d'AP et entraîner un risque de chute
Altération de la mobilité et de la stabilité des articulations de l'épaule	Adapter l'activité physique et associer un travail de rééducation ciblée
Lymphoœdème d'un membre	Pas de risque à la pratique d'une AP Discuter du port d'un vêtement de compression durant l'AP (selon le type d'AP et de lymphoœdème) Si modification des symptômes, gonflement des bras, réduire ou arrêter les AP du haut du corps en attendant un avis médical
Patients porteurs de cathéter à demeure ou de tubes alimentaires	Eviter les activités aquatiques : risque infectieux Eviter les exercices de renforcement musculaire impliquant des muscles dans la région de la sonde : risque de délogement
Après chirurgie	Attendre le temps de guérison avant de pratiquer une AP et avis du spécialiste
Après la radiothérapie	Pas d'activités aquatiques pendant et jusqu'à 2-3 mois après la radiothérapie : risque d'infection

V. Exemple d'associations pour les patients atteints de cancer incluant l'APA

A. Dragon Ladies

Le Dragon Boat est une embarcation ancestrale originaire de Chine où la pratique sportive est très populaire. Le Dragon Boat mesure environ 12 m de long et fait 1 m 20 de large. Il pèse 25 kg au maximum et peut accueillir 20 pagayeurs sur 2 rangées, un batteur qui donne le rythme et un barreur à l'arrière qui dirige le bateau. Le bateau est orné à l'avant de l'embarcation de têtes de dragon d'où son nom. C'est un sport international avec une épreuve de sprint sur 200 m, de vitesse sur 500 m et de fond sur 2000 m. La compétition s'effectue sur des eaux calmes avec 6 couloirs balisés. Six adversaires sont donc en opposition pour franchir le plus rapidement possible la ligne d'arrivée (151). Le Dragon Boat est une activité physique combinant activité aérobie et de renforcement musculaire.

C'est en 1996 que le premier Dragon Ladies voit le jour sous la conviction du Dr Donald McKenzie, docteur physiologiste au Canada. Il va aller à l'encontre des dires de l'univers médical en affirmant que l'activité physique adaptée est bénéfique pendant et/ou après le traitement du cancer du sein dont le curage axillaire. A l'époque, le repos était recommandé afin de limiter la sollicitation du bras pour prévenir l'apparition du lymphœdème. Donald McKenzie affirmera le contraire, l'activité physique adaptée pouvant favoriser la stimulation de la circulation lymphatique (152,153).

C'est alors à Reims, en 2009, que la pratique du Dragon Boat chez les femmes atteintes de cancer du sein se met en place grâce aux Docteurs Sylvie Cappellone, psychologue en oncologie, et Bruno Cutuli, cancérologue, avec la collaboration d'une équipe de Dragon Ladies Italienne. L'association « Ensemble pour Elles » naît et s'étend petit à petit partout en France.

Les Dragons Ladies se composent généralement d'un kinésithérapeute spécialisé dans le cancer du sein et d'un coach de préparation physique afin de permettre un suivi personnalisé (152).

Les bénéfices de la pratique du Dragon Boat sont les mêmes que ceux de l'activité physique décrit précédemment. En effet, il permet d'améliorer les capacités cardiorespiratoires et musculaires, et diminue le risque de récives. De plus, il peut aider à diminuer la fatigue et les douleurs, à réduire l'anxiété et la dépression, ainsi qu'améliorer la confiance en soi et le sommeil contribuant à l'amélioration de la qualité de vie. Le dragon boat permet de partager une activité avec les personnes atteintes de la même maladie. Cette activité physique apporte donc du soutien, de l'esprit d'équipe, du partage et améliore le bien être (153).

B. CAMI Sport & Cancer (154,155)

La CAMI Sport & Cancer est une association à but non lucratif (loi 1901) reconnue d'intérêt général, créée par Jean-Marc Descotes (ancien sportif de haut niveau) et le Dr. Thierry Bouillet (cancérologue au CHU Avicenne) en 2000.

L'objectif de la CAMI Sport & Cancer est de développer et dispenser des programmes de thérapie sportive pour prendre en charge les patients touchés par un cancer afin d'améliorer leurs chances de rémission, diminuer les risques de récive, diminuer les effets secondaires des traitements et

améliorer leur qualité de vie. L'objectif final est de développer l'AP comme une thérapie non médicamenteuse intégrée dans le parcours de soins en oncologie.

A l'heure actuelle, la CAMI Sport & Cancer est présente dans 29 départements en France, sur environ 80 lieux de soins en ville et à l'hôpital et prend en charge environ 3500 patients par semaine grâce à une trentaine de praticiens en thérapie sportive. Les praticiens en thérapie sportive de l'association sont titulaires du diplôme universitaire « Sport et Cancer » de l'Université de Paris XIII. Le diplôme a été créé en 2019 afin d'assurer une prise en charge sécurisée et cohérente. Les programmes de thérapie sportive sont mis en place, entre autres, pour lutter contre les effets secondaires des traitements comme les douleurs, la fatigue, la perte de mobilité, permettant ainsi d'améliorer la qualité de vie. La thérapie sportive permet d'établir des programmes adaptés aux patients, combinant de manière sécurisée et efficace les critères de durée, fréquence et intensité nécessaire à l'activité physique. Les programmes sont conformes aux recommandations des experts.

L'accompagnement de la CAMI Sport & Cancer est unique et propose des programmes sur les 3 étapes du parcours de soin :

- A l'hôpital : les séances s'adressent aux patients en début ou en cours de traitement. Elles se font au sein des « Pôles Sport & Cancer » quand cela est faisable,
- En ville : prise en charge ambulatoire, pour des patients en cours ou en fin de traitement, proche de chez eux,
- Tout public : activité physique destinée aux anciens patients, aux proches, aux aidants, professionnels de santé et aux personnes souhaitant pratiquer une activité physique pour améliorer la santé et la qualité de vie.

Jean-Marc Descotes, co-fondateur de la CAMI Sport & Santé a créé le Médiété®. C'est une méthode mise en place afin de répondre aux atteintes et limitations des patients atteints de cancer. Elle prépare le corps pour qu'il soit capable d'effectuer n'importe quel exercice physique de manière efficace et sûre. Elle se pratique exclusivement au sein de la CAMI Sport & Santé. C'est le « socle des séances de thérapie sportive de la CAMI Sport & Santé ». C'est un travail du corps entier, associant assouplissement et renforcement, permettant aux patients de se réapproprier leur corps. Les exercices sont adaptés en fonction des cancers et de l'état de santé (154).

C. La Holi

La Holi, du nom de la fête des couleurs en Inde, est une association à but non lucratif (loi 1901) créée en novembre 2016, à Hagetmau, dans les Landes. La Holi a été créée dans le but de rompre l'isolement des personnes atteintes d'un cancer, de les aider en leur proposant des activités encadrées et adaptées. Plusieurs activités sont proposées dont l'activité physique adaptée mais aussi des cours de cuisine, des conseils bien-être/beauté, des ateliers créatifs, etc.

Pour ce qui est de l'activité physique, est proposée de la gym douce ainsi que du yoga et le rose pilates. Le rose pilates s'inspire du pilates comme son nom l'indique. Cette activité est réalisée pour diminuer les déficits pouvant exister à la suite des traitements du cancer du sein. Elle peut permettre de retrouver la souplesse de l'épaule, améliorer la posture, diminuer les effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie, améliorer la force musculaire, ...

Partie 3 : Place du pharmacien d'officine

I. Le pharmacien d'officine : un acteur clé de santé publique

A. Loi HPST et convention nationale

A travers la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, appelée loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires), de nouvelles missions du pharmacien d'officine voient le jour, le rendant un acteur à part entière du système de soins (156). Cette loi se résume en 4 grands axes :

- Modernisation des établissements de santé,
- Amélioration de l'accès à des soins de qualité,
- La prévention et la santé publique,
- L'organisation territoriale du système de santé.

C'est grâce à cette loi que le pharmacien participe aux soins de premiers recours, à la coopération entre les professionnels de santé, aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé, et participe à l'éducation thérapeutique ainsi qu'aux actions d'accompagnement des patients. Elle permet aussi d'élargir et de valoriser les compétences du pharmacien d'officine, et notamment celles concernant les missions de santé publique.

Le 4 avril 2012, les trois syndicats des pharmaciens titulaires d'officine, à savoir la fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF), l'union des syndicats de pharmacien d'officine (USPO) et l'union nationale des pharmacies de France (UNPF) et l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ont signé la seconde convention pharmaceutique organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. Elle est publiée au journal officiel par arrêté du 4 mai 2012. Dans cette convention, il est question des nouveaux modes de prises en charge du patient tels que l'entretien pharmaceutique, l'accompagnement et le suivi pharmaceutique du patient et de la rémunération des nouvelles missions du pharmacien (157).

La dernière convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine a été signée le 9 mars 2022 entre l'UNCAM et les deux syndicats représentatifs des pharmaciens : la FSPF et l'USPO. L'union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie (UNOCAM) a aussi signé la convention. Elle a ensuite été publiée au journal officiel par arrêté du 31 mars 2022 et est rentrée en vigueur le 7 mai 2022 (158). Elle renforce le rôle majeur du pharmacien d'officine au sein du système de santé, notamment en tant qu'acteur de santé publique. Cette convention élargit les missions du pharmacien au sujet de la prévention, du dépistage et de l'accompagnement des patients (159).

B. Un professionnel de santé de proximité

D'une part, grâce à sa grande disponibilité et accessibilité dues à sa répartition sur l'ensemble du territoire, le pharmacien possède une place intéressante pour promouvoir la santé et accompagner ses patients vers une diminution de l'inactivité physique. D'autre part, grâce à la relation de confiance

qu'il établit avec son patient, il possède une place stratégique dans la prévention et l'éducation à la santé.

Le pharmacien peut améliorer la qualité de santé des patients en faisant de la prévention, de la promotion en santé, et en améliorant la prise en charge. Il assure les soins de premiers recours, il a une action de veille et de protection sanitaire, et il participe à la coopération entre les professionnels de santé. Son rôle dans l'accompagnement du patient en réalisant des entretiens pharmaceutiques et des bilans partagés de médication est essentiel dans l'observance, l'efficacité du traitement ainsi que pour éviter les risques d'iatrogénie médicamenteuse. De plus, le pharmacien peut fournir des conseils en nutrition et peut accompagner les patients vers un comportement plus actif. Connaissant les traitements des patients, il peut donner des conseils et les orienter vers des structures et des professionnels formés en activité physique adaptée. En général, le pharmacien est l'une des premières personnes à laquelle s'adresse le patient, et peut faire le lien avec les autres professionnels de santé.

C. Développement de Mon espace santé

Afin de renforcer la collaboration entre les professionnels de santé, le dossier médical partagé (DMP) avait été créé. Il permettait de partager les données de soins essentielles d'un patient et de faciliter l'accès aux informations médicales lors d'une hospitalisation, d'une première consultation ou d'un suivi. Depuis le 1^{er} juillet 2021, l'ouverture de DMP n'est plus possible et est remplacé par Mon espace santé. Mon espace santé est créé suite à la loi n°2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.

Mis en place par le ministère des solidarités et de la santé et par l'assurance maladie, en concertation avec les usagers et associations de patients, Mon espace santé est destiné à faciliter le parcours santé des usagers et les échanges avec les professionnels de santé, améliorant la prise en charge. Il contient à la fois le dossier médical, une messagerie sécurisée de santé favorisant l'échange patient-professionnels de santé, un agenda santé et un catalogue de services. Le but est de faciliter l'accès au dossier médical pour le patient et les professionnels de santé, de sécuriser la prise en charge et d'assurer la continuité des soins (160). Ils trouveront les informations personnelles (allergies, antécédents médicaux, ...), les ordonnances, les résultats d'examens, les dossiers d'hospitalisation, les vaccinations, et tout autre information de santé (161).

Mon espace santé permet au pharmacien d'accéder à des données de santé des patients, notamment aux résultats d'examen de biologie et donc de sécuriser la délivrance et le parcours de soins des patients. Il pourra également avoir accès aux données de santé des patients (allergies, carnet de vaccination, comptes-rendus médicaux, mesures de santé) avec leur accord, permettant d'adapter la délivrance des médicaments et les conseils afin d'optimiser la prise en charge des patients (160). De plus, une fois formés sur la plateforme, les pharmaciens pourront aussi en faire la promotion aux patients et les sensibiliser sur l'importance d'ouvrir Mon espace santé.

II. Place du pharmacien d'officine dans la prévention du cancer et l'accompagnement du patient

A. Prévention du cancer du sein

Selon la HAS, la prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacité (162). Nous avons vu précédemment, que le cancer du sein était d'origine multifactorielle avec notamment des facteurs de risque environnementaux. Le pharmacien peut intervenir sur certains facteurs de risque modifiables en ayant notamment une action sur la prévention et la promotion de l'activité physique, l'arrêt du tabac et de l'alcool et sur la nutrition.

L'Institut national du cancer du sein a publié en 2021 une brochure à destination du grand public intitulée « Agir pour sa santé contre les risques de cancer ». Il est indiqué des conseils sur l'alimentation, l'activité physique, la consommation d'alcool et de tabac, et sur l'environnement et le dépistage des cancers (163).

1. Promotion de l'activité physique

L'activité physique intervient dans les préventions primaire, secondaire et tertiaire de nombreuses maladies chroniques et états de santé. Elle est importante dans le maintien de l'autonomie lors de l'avancée en âge (117). La promotion de la santé a pour objectif de donner à la population davantage de maîtrise de leur santé et davantage de moyens pour l'améliorer. La promotion de l'activité physique est un axe majeur de nombreux plans et stratégies nationaux de prévention pour la santé comme :

- Stratégie nationale Sport Santé 2019-2024,
- Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030,
- Programme national nutrition santé 2019-2023,
- Plan national d'Action de prévention de la perte d'autonomie,
- Feuille de route « prise en charge des personnes en situation d'obésité » 2019-2022,
- Plan vélo et mobilités actives,
- Etc.

Au niveau international, l'OMS a créé un plan d'action mondial pour promouvoir l'activité physique 2018-2030. Ce plan indique 4 objectifs principaux (164):

- Créer des sociétés actives : améliorer la connaissance sur les bénéfices d'une activité physique régulière en fonction des capacités et à tout âge,
- Créer des environnements actifs : aménagement d'espaces permettant la pratique d'activité physique, accessibles pour tous (améliorer le réseau piétonnier et cyclable, accès à des espaces publics, lieux récréatifs, ...),
- Susciter l'activité : améliorer l'offre et les possibilités d'accès à des programmes d'activité physique,
- Créer des systèmes actifs : améliorer les campagnes de sensibilisation, renforcer l'encadrement, renforcer les plans d'action actuels.

Il apparaît alors important d'aborder le sujet de l'activité physique au comptoir, que ce soit dans la prévention de cancer ou de maladies chroniques. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le surpoids et la prise de poids au cours du traitement d'un cancer sont associés à un risque augmenté de mortalité, de récurrence ou de second cancer. Au contraire, pratiquer une activité physique et diminuer les comportements sédentaires permet de diminuer ces risques. Ainsi, le pharmacien peut interroger les patients sur leur comportement actif ou non, les conseiller, promouvoir une activité physique et limiter la sédentarité (163) :

- Faire une activité physique d'intensité modérée à raison de 30 minutes par jour 5 jours ou plus par semaine,
- Ne pas rester trop longtemps assis en prenant le temps de marcher un peu toutes les heures ou deux heures,
- Prendre les escaliers et éviter l'ascenseur quand cela est possible,
- Privilégier la marche ou le vélo pour se déplacer lorsque cela est possible.

Comme c'est un professionnel de santé de proximité, il pourra questionner le patient régulièrement afin de savoir si ces recommandations ont été entreprises ou non.

Cependant, il est nécessaire d'adapter les conseils au patient, à son état de santé, son âge et sa capacité physique. L'objectif est de commencer progressivement et d'avoir une activité régulière. Le pharmacien pourra, en fonction du patient, les orienter vers des professionnels de santé ou des structures adaptées.

2. Autres conseils

Outre l'activité physique, le pharmacien peut également donner des recommandations sur l'alimentation, le tabac, l'alcool, l'obésité et le surpoids qui peuvent être impliqués dans l'apparition du cancer du sein (3).

a) Tabac

Dans le cancer du sein, le tabac est le premier facteur de risque évitable de cancer. Il paraît évident de prévenir sur ce risque et de motiver la population à l'arrêt du tabac. Quel que soit l'âge, l'arrêt du tabac est bénéfique, que ce soit pour diminuer les risques de cancer, de maladies cardiovasculaires, pulmonaires et augmenter l'espérance de vie (163). Il est nécessaire que le patient soit accompagné et soutenu dans son sevrage. Le programme national de lutte contre le tabac 2018-2022 a pour objectif, d'ici 2027, d'abaisser à moins de 16 % la part des fumeurs quotidiens chez les 18-75 ans et qu'en 2032, les enfants nés depuis 2014 soient la première génération d'adultes non-fumeurs (165).

Le pharmacien est un acteur important dans la lutte contre le tabac : il permet de repérer les patients, de délivrer des conseils et d'accompagner le patient durant son sevrage. Il peut évoquer l'arrêt du tabac tout en veillant à ne pas insister et peut également remettre des brochures d'informations. Les raisons d'arrêt du tabac que le pharmacien peut évoquer au comptoir peuvent être la réduction du risque de cancer, la résistance aux maladies respiratoires, la diminution du risque de maladies cardiovasculaires, une énergie augmentée et la protection de l'environnement (diminution de la pollution).

De plus, les campagnes de prévention comme le « mois sans tabac » permettent de faciliter le dialogue entre le pharmacien et les patients. Le pharmacien peut écouter, encourager le patient, peut lui proposer un entretien si besoin. Le pharmacien peut réaliser au comptoir le test de Fagerström afin d'évaluer le taux de dépendance, adapter son discours en fonction du résultat et l'orienter vers un médecin afin d'avoir une prise en charge des substituts nicotiniques. De plus, le pharmacien est là pour expliquer au patient le fonctionnement des substituts nicotiniques, s'assurer qu'il a bien compris, et est disponible lors du suivi du patient, pour le soutenir et l'encourager. Il peut aussi repérer les signes de sur- ou sous-dosage, ainsi que répondre à ses craintes et l'aider lors de ses possibles rechutes. Enfin, il peut si besoin proposer des conseils associés tels que de l'homéopathie, phytothérapie ou aromathérapie en fonction des éventuels symptômes de sevrage.

b) Alcool

En France, la consommation d'alcool demeure l'une des plus élevées en Europe et dans le monde (3). Le cancer du sein est l'une des localisations la plus fréquente des cancers attribuables à l'alcool. L'alcool représente la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac (163). Mis à part les cancers, l'alcool est un facteur de risque de maladies cardiovasculaire, digestive et du système nerveux.

Le risque de cancer augmente en fonction de la dose totale d'alcool consommée. Pour le cancer du sein, l'augmentation du risque est proportionnelle au niveau de consommation (166). L'alcool provoque deux fois plus de cancer du sein que de cancer du foie. En effet, 17 % des cancers du sein sont dus à une consommation régulière d'alcool.

L'objectif est de réduire la consommation d'alcool. Les recommandations ne visent pas à interdire l'alcool mais indiquent que la consommation d'alcool ne doit pas être journalière (au moins deux jours sans alcool) et que le maximum doit être de deux verres par jour (163,166).

c) Alimentation

En 2001, la France a été le premier pays à élaborer une politique publique de santé nutritionnelle avec le programme national nutrition santé (PNNS). L'objectif du programme est d'améliorer l'état de santé des personnes en ayant une action sur la nutrition. Par nutrition, il n'est pas seulement question d'alimentation, mais aussi d'activité physique, de consommation d'alcool, de surpoids et obésité (166,167).

Il est important de donner des conseils nutritionnels au patient, notamment au comptoir, lors de la dispensation ou non d'une ordonnance. Ces conseils sont adaptés à l'âge et à l'état de santé des patients. Le pharmacien peut s'aider pour cela du plan national nutrition santé. Le Cespharm (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française) met à disposition des guides afin d'aider les pharmaciens dans la promotion de la santé. De plus, le pharmacien est également là pour prévenir la dénutrition chez les patients. Au-delà des conseils, le pharmacien a un rôle d'accompagnement des patients dans leur changement de comportement. Il peut aussi proposer un entretien à son patient pour l'aiguiller au sujet de l'alimentation ou si besoin l'orienter vers un professionnel de santé adéquat (168).

Ainsi, le pharmacien peut conseiller au patient de (163):

- Privilégier le « fait maison » et privilégier les huiles végétales (colza, noix, olive, ...),
- Manger plus de légumes dont les légumes secs, fruits et de saison,
- Consommer au moins un féculent complet (riche en fibres) par jour (pâtes, pain, riz, semoule, ...),
- Varier les protéines : limiter à 500 g par semaine la viande rouge, à 150 g par semaine la charcuterie, alterner avec des viandes blanches et du poisson (au mieux 2 fois du poisson par semaine dont une fois du poisson gras),
- Manger au moins deux fois par semaine des légumes secs (haricots blancs ou rouges, lentilles, pois cassés ou chiches, ...),
- Consommer deux produits laitiers par jour. Les boissons végétales ne sont pas des produits laitiers,
- Privilégier l'eau comme boisson (eau plate ou thé, infusion non sucrée, café).

d) Surpoids et obésité

Parmi les cancers attribuables à la surcharge pondérale, le cancer du sein et le cancer colorectal sont les plus fréquents. Le risque de prise de poids est augmenté par la sédentarité, notamment le temps passé devant un écran, les boissons sucrées, la restauration type « fast-food », un régime alimentaire de type occidental (consommation excessive de viande rouge, d'aliments transformés, de graisses saturées, de sucres raffinés et faible consommation de fibres et vitamines). A l'inverse, ce risque est diminué par un régime alimentaire de type méditerranéen, la consommation d'aliments contenant des fibres, la marche et l'activité physique d'intensité modérée à élevée (166).

Le pharmacien est idéalement positionné pour agir dans la lutte contre le surpoids et l'obésité, et cela, à plusieurs niveaux comme l'information au public, la prévention, le repérage, l'orientation médicale ainsi que l'accompagnement des patients atteints d'obésité. Cependant, il peut y avoir quelques difficultés comme aborder le sujet avec le patient, le manque d'information et de formation, ainsi que le manque de contact avec les autres professionnels de santé impliqués. Il serait intéressant de mettre à disposition des pharmaciens des outils et ressources permettant de repérer et d'orienter les personnes voulant perdre du poids vers une prise en charge pluridisciplinaire (167,169).

B. Prise en charge à l'officine d'un patient cancéreux

1. Accompagnement du patient : Intérêt des entretiens pharmaceutiques

L'accompagnement pharmaceutique pour les patients sous anticancéreux oraux est mis en place suite à l'avenant 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. Il est conclu, le 29 juillet 2020 entre l'UNCAM, l'USPO et la FSPF. Par la suite, il est publié au journal officiel du 30 septembre 2020 (170). L'accompagnement est mis en place pour les patients de 18 ans et plus traités par anticancéreux oraux. Les anticancéreux par voie orale concernés sont les molécules administrables par voie orale (comprimés, capsules molles ou gélules) et appartenant aux classes ATC L01 et L02. Les suspensions orales n'en font pas partie parce qu'elles sont généralement utilisées chez les enfants.

Le pharmacien peut réaliser des entretiens pharmaceutiques rémunérés pour les patients sous anticoagulants oraux (AVK ou AOD) durant minimum 6 mois, pour les patients asthmatiques avec un traitement de fond sous corticoïde inhalé pour une durée minimale de 6 mois, pour les patients sous anticancéreux oraux et pour les personnes âgées polymédiquées lors des bilans partagés de médicaments. Le but de ces entretiens est d'apporter un suivi personnalisé afin d'améliorer l'observance et de diminuer les risques iatrogéniques. L'entretien fait par le pharmacien doit permettre (159):

- D'évaluer l'adhésion du patient à son traitement et, à terme, son appropriation,
- D'évaluer et améliorer la connaissance du traitement par le patient,
- D'aider le patient à s'approprier son traitement,
- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- De valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament.

Le développement des anticancéreux oraux a de nombreux avantages dont celui d'améliorer le confort et la qualité de vie des patients. Cependant, ces traitements ne sont pas pour autant dénués d'effets indésirables, la toxicité de ces traitements étant toujours présente. Afin de garantir le bon usage des produits de santé, il est important que le pharmacien veille à une bonne observance, à une bonne prise des traitements, aux surdosages ainsi qu'aux effets indésirables. Les objectifs de ces entretiens sont nombreux (171) :

- Rendre le patient autonome et acteur de son traitement,
- Limiter la perte de repères de ces patients,
- Favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des anticancéreux oraux,
- Informer le patient et obtenir l'adhésion à son traitement,
- Aider le patient dans la gestion des traitements,
- Prévenir les effets indésirables,
- Assurer une prise en soins coordonnée du patient.

Toute l'équipe officinale peut être impliquée dans l'identification et le recrutement de patient. Le pharmacien et son équipe proposent et expliquent en quoi consiste les entretiens pharmaceutiques et le patient est libre d'accepter ou non. Le pharmacien doit recueillir le consentement éclairé du patient avant de réaliser l'entretien. Le bulletin d'adhésion disponible sur ameli.fr, doit être imprimé en deux exemplaires (un pour le patient et un pour le pharmacien), complété par le pharmacien et signé par le patient et le pharmacien. Ensuite, le pharmacien et le patient conviennent ensemble d'une date pour le premier entretien. Les entretiens s'effectuent dans un espace de confidentialité, permettant de recevoir isolément les patients.

Avant le premier rendez-vous, le pharmacien recueille les traitements du patient et doit analyser tous les médicaments pris par le patient afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses. Pour se faire, il peut être intéressant de contacter le prescripteur, le pharmacien hospitalier ou l'équipe hospitalière voire le médecin traitant pour des informations complémentaires. Cela peut permettre au pharmacien de connaître les informations qui ont été transmises au patient, d'obtenir des précisions sur le schéma thérapeutique et d'échanger sur les risques d'interactions médicamenteuses liés aux traitements et sur les contre-indications. Afin de s'aider, des fiches sur les différents anticancéreux

oraux à destination soit des professionnels de santé soit des patients, sont disponibles sur internet, notamment sur le site de l'Institut National du Cancer, OMEDIT (Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique), Pays de la Loire – Bretagne – Normandie, Oncolien, Onco occitanie, Onco Nouvelle Aquitaine, etc.

La première année, l'accompagnement comprend trois entretiens :

- Entretien initial,
- Deuxième entretien « vie quotidienne et effets secondaires »,
- Troisième entretien « observance ».

L'année suivante, l'entretien est différent selon les molécules :

- Pour l'hormonothérapie et les traitements au long cours il y a un entretien d'observance,
- Pour les autres molécules il y a deux entretiens, un sur la vie quotidienne et les effets indésirables puis un deuxième sur l'observance.

Lors du premier entretien, réalisé si possible à l'initiation du traitement, le pharmacien recueille les informations générales du patient, que ce soit son identité, ses traitements, ses habitudes de vie, intolérances et allergies. De plus, durant cet entretien, il évalue les connaissances du patient sur son traitement anticancéreux et lui rappelle les modalités de prise, notamment quoi faire en cas d'oubli, la conservation et la prise. Une « fiche suivi patient » est remplie tout au long de l'entretien et sera gardée pour les prochains entretiens. Lors de cet entretien, le pharmacien informe le patient que toute automédication nécessite l'avis d'un professionnel de santé. Afin d'évaluer l'observance et le ressenti du patient de son traitement, des questions ouvertes seront privilégiées. Enfin, le pharmacien remet au patient un plan de prise personnalisé et, en complément, il peut aussi remettre une « fiche patient » sur le médicament en question. A la fin de cet entretien, le pharmacien doit vérifier que le patient a compris son traitement et ses modalités.

Le deuxième entretien, qui doit être fait un mois après le début du traitement, consiste à aborder les problèmes rencontrés au quotidien, détecter et corriger les écarts constatés sur les modalités de prise, et gérer les effets indésirables. C'est lors de cet entretien que le pharmacien peut constater que le patient a besoin d'aide (psychologique ou autre). Aussi, le pharmacien peut donner des conseils pour éviter certains effets indésirables et que faire en cas d'apparition. Si les effets indésirables sont trop gênants, et qu'il y a un risque d'arrêt de prise ou s'il juge nécessaire, le pharmacien contactera le prescripteur afin de prendre en charge le patient.

Enfin, le troisième entretien, devant se faire après 6 mois de traitement, permet d'apprécier l'adhésion thérapeutique du patient. Le questionnaire de GIRERD peut être utilisé (Figure 23) (172). Il est composé de 6 questions fermées où le patient répond par oui ou non. A l'issue de ce questionnaire, le pharmacien propose des solutions pour améliorer l'observance du patient (173,174).

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

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

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

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

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

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

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



Figure 23 - Questionnaire de Girerd

2. Place de l'activité physique adaptée dans l'accompagnement du patient (109,115,154,175)

Le pharmacien d'officine (et son équipe officinale), de par sa proximité, sa disponibilité et son rôle d'écoute, a un lien de confiance avec le patient. Les nombreux bienfaits de l'activité physique sont prouvés par plusieurs études. Impliquer tous les professionnels de santé dont le pharmacien pour agir est primordial. L'objectif du pharmacien est de changer la motivation des patients atteints de cancer afin d'induire un changement de comportement durable. C'est une démarche d'éducation thérapeutique.

En cancérologie, l'activité physique adaptée est le seul traitement efficace pour lutter contre la fatigue. Contrairement aux idées reçues, la pratique d'une activité physique adaptée permet de lutter et de diminuer la fatigue. C'est pourquoi, lors d'un entretien pharmaceutique, il paraît important de parler et d'évaluer l'activité physique du patient. Pour évaluer l'activité physique, le pharmacien peut s'aider de questionnaire à faire lors de l'entretien ou que le patient peut faire chez lui. En fonction des réponses, le pharmacien l'oriente vers le médecin traitant pour une évaluation médicale ou vers des professionnels de santé ou du sport formés pour débiter une activité physique. Le fait de réaliser plusieurs entretiens lors de l'accompagnement d'un patient sous anticancéreux oraux permet d'avoir un suivi sur l'activité physique du patient, ses motivations et son ressenti.

Dès l'annonce de la maladie, la pratique d'une activité physique adaptée est importante. Le pharmacien peut l'aider et lui parler des bienfaits de l'activité avant le traitement pour préparer le corps aux traitements. Comme vu précédemment, les traitements ont des conséquences négatives physiques mais aussi psychiques. En association avec la nutrition, l'activité physique permet de maintenir une bonne condition physique. La stabilisation voire l'augmentation de la masse musculaire et la diminution de la masse grasse permet de contribuer à mieux supporter les traitements, à diminuer les effets secondaires, à diminuer la durée des hospitalisations et à réduire le temps de récupération.

Lors du premier entretien pharmaceutique d'accompagnement des patients sous anticancéreux oraux, le pharmacien pose des questions sur les habitudes de vie et, notamment, l'activité physique. Grâce à ces informations générales, le pharmacien peut développer des questions sur l'activité physique afin de se faire une première idée sur le comportement actif ou non du patient.

Après une chirurgie et/ou pendant un traitement par anticancéreux, le pharmacien pourra mentionner, durant son entretien, l'importance de ne pas rester inactif. En effet, bouger permet de lutter contre le déconditionnement physique, c'est-à-dire la diminution des capacités cardiorespiratoires et musculaires, mais aussi de lutter contre la rigidité articulaire liée à une immobilisation prolongée. Il est évident qu'il ne faut pas pratiquer une activité physique directement après une chirurgie, mais une fois que la cicatrisation est faite et sous avis médical ; Dans ce cas, l'activité physique est bénéfique. En effet, elle stimule les défenses immunitaires, notamment vis-à-vis des cellules cancéreuses, a un rôle anti-inflammatoire et améliore l'oxygénation des tissus permettant une récupération plus rapide. Toutefois, il est important de ne pas pratiquer une activité physique trop intense, ni dépasser 9 à 14 heures par semaine d'activité physique. Pour être efficace, l'activité physique doit être pratiquée de façon progressive, à une intensité et une fréquence adaptée à la personne et durant une période assez longue (au moins entre 3 et 6 mois pour obtenir les effets

optimaux). Ainsi, les recommandations sont de 30 minutes par jour au moins 5 jours par semaine. L'idéal est d'avoir une activité physique adaptée et régulière.

De plus, durant l'entretien pharmaceutique initial et/ou secondaire, le pharmacien pourra indiquer au patient les bénéfices de l'activité physique, comme la diminution des effets indésirables, l'atténuation de la toxicité des traitements, l'amélioration de la qualité de vie et l'augmentation des chances de survie et de guérison. Des centres de lutte contre le cancer et des centres hospitaliers mettent en place des programmes d'activité physique adaptés aux patients en cours de traitement. L'activité physique peut même être intégrée dans le parcours de soin du patient.

Enfin, le pharmacien peut mentionner les bénéfices de continuer l'activité physique après le traitement, comme la diminution du risque de récurrences, la lutte contre la fatigue qui peut persister longtemps après les traitements, l'amélioration de la perception de soi et de l'estime de soi, et l'amélioration du retour à la vie sociale. En effet, après le cancer, une fois les traitements terminés, les patients peuvent se retrouver seuls, angoissés à l'idée de récurrences et même tomber dans une dépression. Ainsi, pour éviter l'isolement et le repli sur soi, le pharmacien peut soit diriger le patient vers son médecin traitant pour une prescription d'activité physique adaptée, soit vers des structures adaptées recevant du public et dont les professionnels sont formés pour l'activité physique adaptée. Par exemple, la CAMI Sport & Santé ou les maisons Sport Santé (V. B. CAMI Sport & Cancer (154,155), p113).

Le pharmacien est là, aussi, pour rassurer, orienter la patiente. En effet, la patiente ou même l'entourage peut penser que l'activité physique peut être nocive pour la santé et augmenter les effets indésirables, la fragilité du corps etc. Or, l'activité physique est au contraire bénéfique et il n'y a que très peu de contre-indications à la pratiquer. Cependant, il est important d'avoir l'autorisation du médecin traitant ou de l'oncologue et d'être encadrée par un professionnel du sport formé pour l'activité physique adaptée. Le pharmacien est là pour aider au mieux la patiente lors de son traitement et pour améliorer sa qualité de vie durant son traitement.

Des exemples d'activités physiques peuvent être la marche nordique, le vélo, la natation, la danse, le tai-chi, la gym, l'escrime, le karaté, etc. La pratique de bateaux à rame (Dragon Boat) vu dans la partie V. A. Dragon Ladies (p113), est aussi une activité physique permettant de reprendre contact avec leur corps, de redonner une mobilité, d'améliorer la condition physique et la posture, de réduire les effets indésirables des traitements (dont les adhérences après mastectomie) ainsi que redonner de la confiance, le moral et une meilleure image de soi. Après un cancer, une activité physique collective peut être bénéfique pour améliorer l'état psychologique et diminuer l'isolement.

Les bénéfices de l'activité physique sont maintenant connus. Cependant, le manque d'information, de sensibilisation se fait encore ressentir. Il apparaît intéressant de créer un lien entre le médecin traitant, l'équipe soignante, les professionnels du sport et le pharmacien afin de promouvoir l'activité physique, de repérer les patients nécessitant une activité physique, de les accompagner vers un comportement actif, les suivre et, si besoin, les orienter vers des professionnels ou structures adaptées.

C. Coopération entre le pharmacien et les autres professionnels de santé

La coopération entre les professionnels de santé est essentielle. Depuis la loi HPST du 21 juillet 2009, où de nouvelles missions des pharmaciens ont été ajoutées, le pharmacien peut participer à la coopération interprofessionnelle. Aujourd'hui, en élargissant ses missions d'acteur de santé publique, le pharmacien s'intègre dans le parcours de soin du patient. Le pharmacien d'officine et le médecin généraliste ont des rôles et des compétences complémentaires (176). L'exercice coordonné permet d'améliorer les prises en charge, le parcours de soins des patients, d'échanger de manière sécurisée, de développer des actions de prévention. La coopération entre professionnels de santé permet d'améliorer leurs compétences, leurs moyens, de rendre l'équipe autour du patient plus efficiente, pour finalement améliorer le parcours de soin des patients (177). De plus, cela permet d'améliorer la communication entre les professionnels et les conditions de travail.

Ces coordinations entre les professionnels de santé sont rendues plus accessibles, notamment grâce au développement de Maisons de Santé Pluriprofessionnelle (MSP) et de Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS). Une MSP est une équipe de professionnels de santé de proximité (composée au minimum 2 médecins et un paramédical) qui partagent un projet de santé commun et exercent leurs activités de façon coordonnée et pluriprofessionnelle, au bénéfice des patients d'une même zone géographique (178). Dans une MSP plusieurs professionnels de santé (médecins, infirmiers, pharmaciens, kinésithérapeutes, biologistes, ...) peuvent collaborer avec d'autres professionnels médicaux et paramédicaux qui assurent des soins au sein de la structure (177). Elles peuvent être localisées sur un ou plusieurs sites (MSP multisites). Les pharmaciens, notamment dans des milieux ruraux, sont de plus en plus nombreux à intégrer une maison de santé.

Les CPTS ont pour objectif de déployer un projet de santé à destination d'une population et d'un territoire plus large. Elles rassemblent les professionnels de santé d'un territoire et répondent aux besoins de la population d'un territoire (à la différence d'une patientèle attirée pour les MSP) (179).

Grâce à cette coopération interprofessionnelle, des programmes éducatifs dont l'éducation thérapeutique sont développés. De plus, comme le pharmacien voit régulièrement le patient, il peut donc vérifier si l'observance est bonne, l'interroger sur ses problèmes de prise, sur les effets indésirables et faire un résumé au médecin.

Ainsi, l'exercice coordonné peut être bénéfique pour encadrer l'activité physique adaptée. Le pharmacien peut détecter un patient qui nécessite une prise en charge d'activité physique, peut donc l'orienter vers le médecin qui l'oriente, à son tour, vers une kinésithérapeute ou un professionnel du sport. S'il y a un lien entre les professionnels, la prise en charge et le suivi seront plus faciles.

III. Enquête auprès des pharmaciens d'officine et des patientes atteintes de cancer du sein sur la prise en charge du patient et l'activité physique adaptée

A. Objectif

L'objectif de ces questionnaires était double :

- D'une part, visualiser chez les pharmaciens d'officine la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, et si l'activité physique était abordée durant cette prise en charge,
- D'autre part, évaluer chez les femmes atteintes du cancer du sein, la pratique de l'activité physique, l'intérêt du pharmacien dans leur accompagnement et sa place dans l'information sur l'activité physique adaptée auprès de ces patientes.

Le but final est que l'analyse de ces deux questionnaires puisse permettre de faire un rapprochement afin de savoir si les pratiques réalisées par les pharmaciens sont en adéquation avec les attentes des patientes, notamment au niveau de l'information et l'orientation sur l'activité physique adaptée.

B. Matériel et méthode

Les deux questionnaires ont été diffusés via un Google Forms de décembre 2021 à mai 2022. Pour le questionnaire à destination des pharmaciens d'officine, il a été publié sur le site Facebook, dans plusieurs groupes de pharmaciens. Au sujet du questionnaire pour les femmes atteintes de cancer du sein, il a été diffusé grâce à l'espace ligue contre le cancer de Dax et Mont-de-Marsan, à l'association « La Holi » et « Patients en réseau ». De plus, quelques questionnaires ont été donnés par des pharmaciens et remplis manuellement par des patients.

Le nombre de réponse pour le questionnaire pharmacien est de 63 et pour le questionnaire patientes de 49. Ces résultats sont insuffisants pour être représentatifs et en tirer des conclusions mais ils permettent tout de même de se faire une idée et avoir une tendance. C'est pour cela que nous allons les analyser tout en restant objectif aux vues du nombre de réponses.

C. Résultats

1. Questionnaire pharmaciens

- Question 1 :

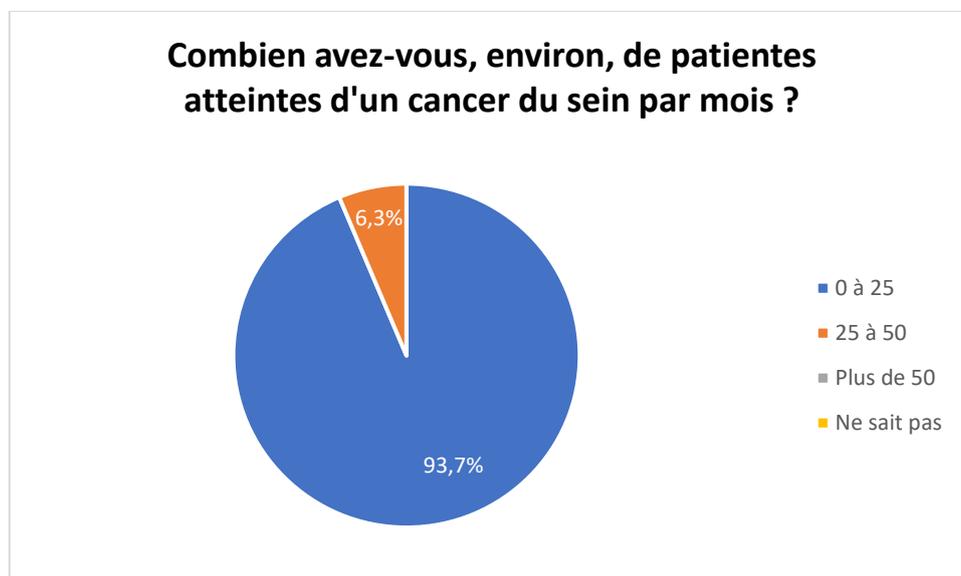


Figure 24 - Répartition du nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein allant à la pharmacie par mois

Environ 94% des pharmaciens ayant répondu aux questionnaires ont entre 0 et 25 patientes atteintes du cancer du sein qui viennent à la pharmacie au moins une fois par mois (Figure 24). 6% des pharmaciens ont entre 25 et 50 de patientes atteintes de cancer du sein qui viennent au moins une fois par mois.

- Question 2 :

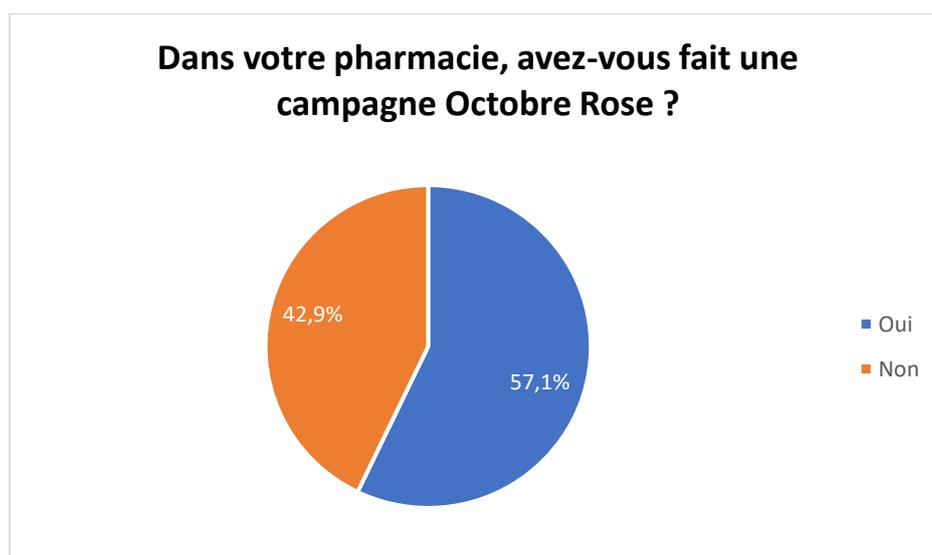


Figure 25 - Répartition des pharmaciens participant à la campagne d'Octobre Rose

Au sujet de la question sur la campagne d'Octobre Rose, 57% ont répondu qu'ils participaient à la campagne d'Octobre Rose et 43% n'en font pas (Figure 25).

- Question 3 :

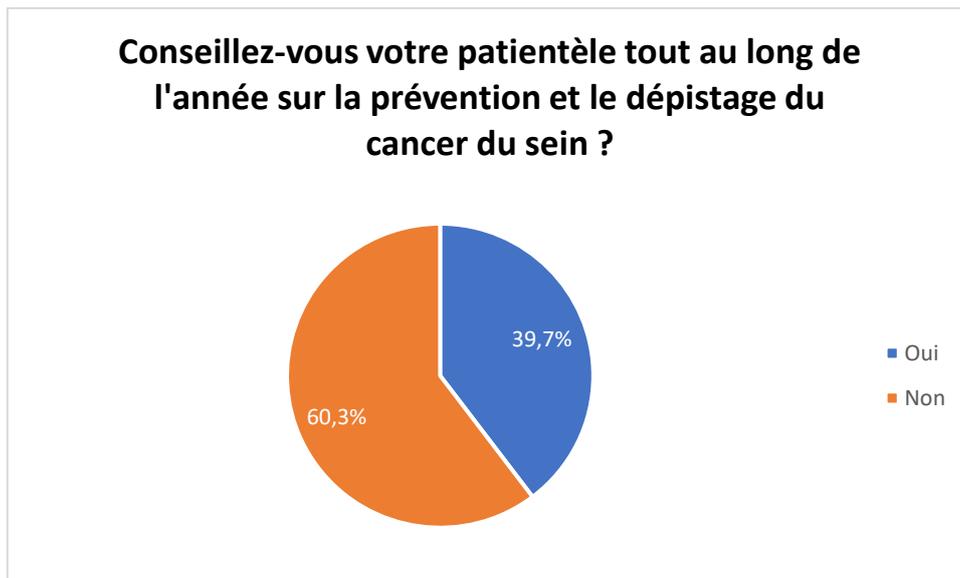


Figure 26 – Répartition de la prévention et du dépistage du cancer du sein sur une année par le pharmacien

Tout au long de l'année, 40% des pharmaciens interviennent dans la prévention et le dépistage du cancer du sein contre 60% qui ont répondu ne pas le faire (Figure 26).

- Question 4 :

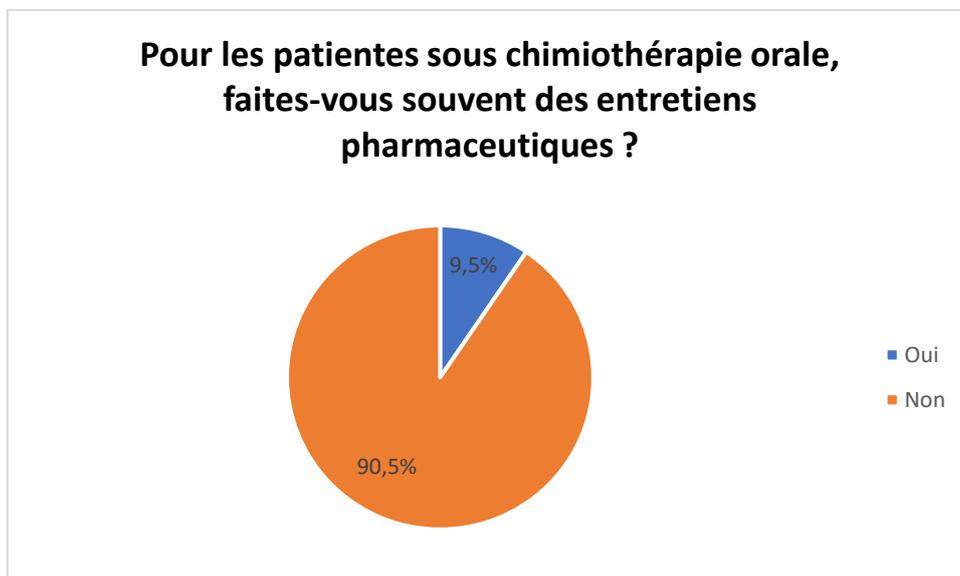


Figure 27 – Répartition de la réalisation d'entretien pharmaceutique chez les patientes ayant un cancer du sein

La majorité des réponses sont négatives, environ 91% des pharmaciens ne réalisent pas régulièrement des entretiens pharmaceutiques chez les patientes sous chimiothérapies orales (Figure 27).

- Question 4bis :



Figure 28 – Répartition du nombre d'entretien pharmaceutique réalisé par mois par le pharmacien

Chez les pharmaciens ayant répondu qu'ils réalisaient des entretiens, ils réalisent en moyenne entre 1 et 5 entretiens par mois (Figure 28).

- Question 5 :

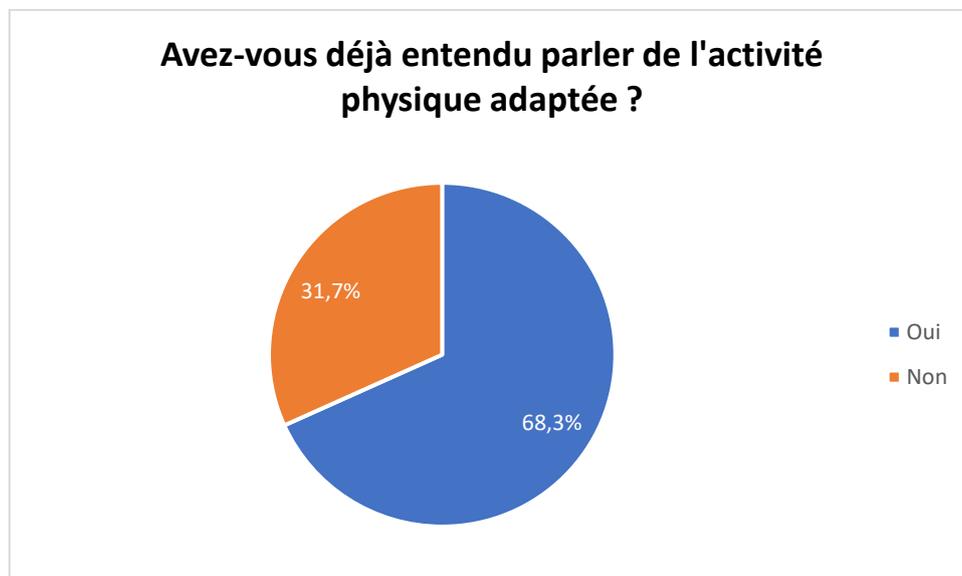


Figure 29 - Répartition du nombre de pharmaciens ayant déjà entendu parler de l'activité physique adaptée

Au sujet de la question sur l'activité physique adaptée, 68% des pharmaciens ont entendu parler de l'activité physique adaptée contre 32% qui n'en ont pas entendu parler (Figure 29).

- Question 6 :

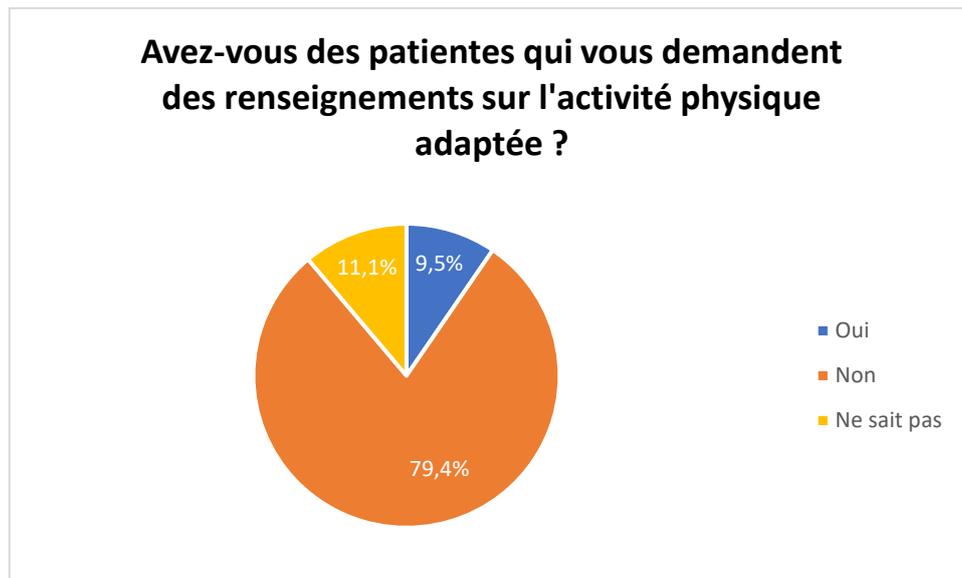


Figure 30 - Représentation des patientes demandant des renseignements sur l'activité physique adaptée à l'officine

Peu de patientes demandent des renseignements à leur pharmacien et l'équipe officinale sur l'activité physique adaptée. En effet, seul environ 10% des pharmaciens ont répondu oui, et 80% ont répondu non. 10% des pharmaciens ne savent pas (Figure 30).

- Question 7 :

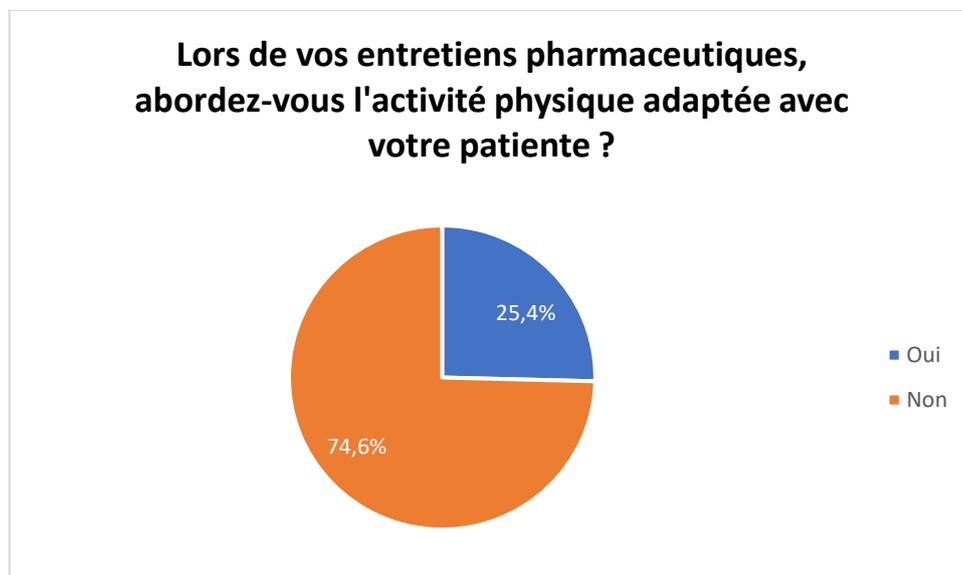


Figure 31 - Répartition des pharmaciens abordant l'activité physique adaptée lors des entretiens pharmaceutiques chez les patientes atteintes de cancer du sein

Lors des entretiens pharmaceutiques, 25% des pharmaciens disent aborder l'activité physique adaptée contre 75% qui ne l'abordent pas (Figure 31).

- Question 8 :

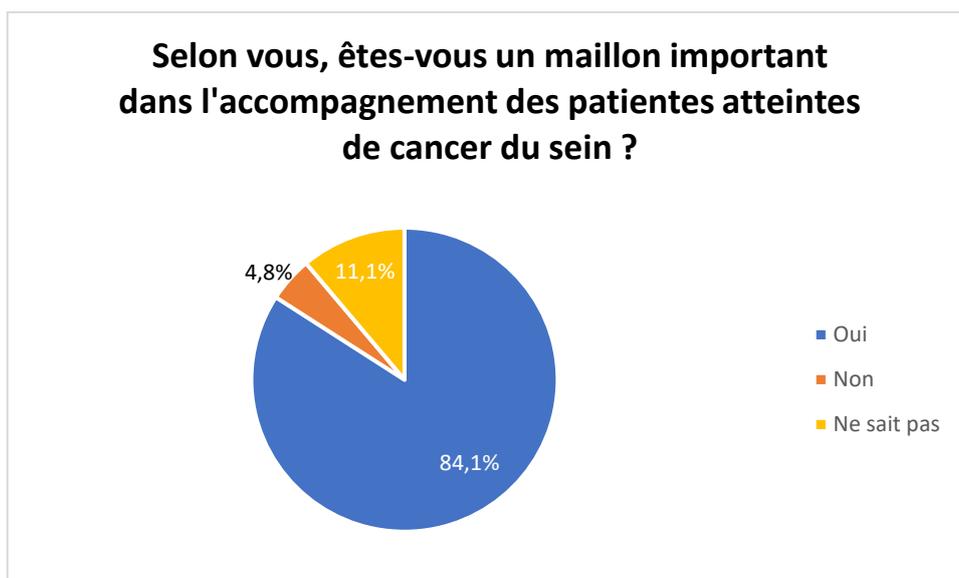


Figure 32 - Avis des pharmaciens sur leur importance dans l'accompagnement des patientes atteintes de cancer du sein

La majorité des pharmaciens (84%) pensent qu'ils sont importants dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. 11% ne savent pas et 5% pensent qu'ils ne sont pas essentiels (Figure 32).

- Question 9 :

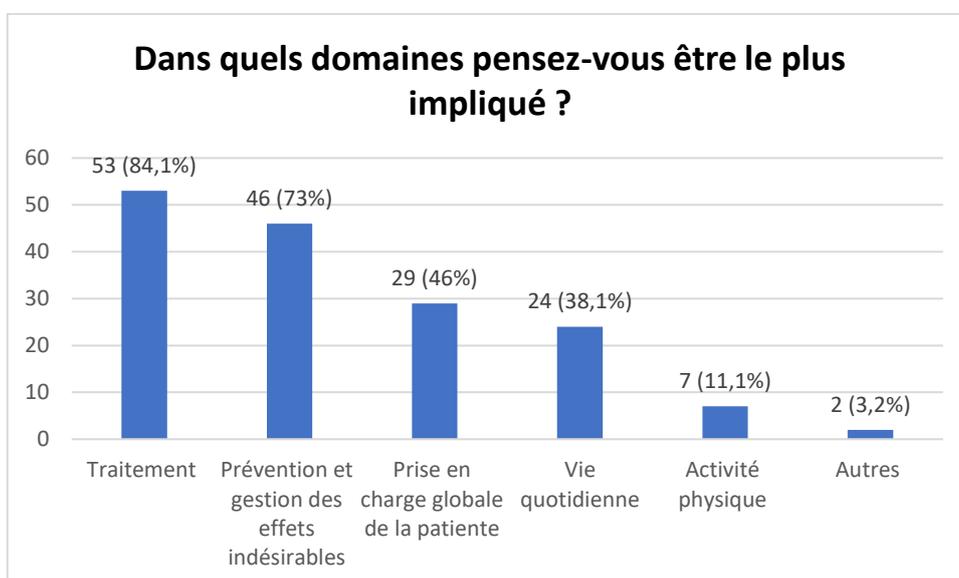


Figure 33 - Répartition des domaines dans lesquels les pharmaciens se sentent le plus impliqués

Sans surprise, les domaines où le pharmacien se sent le plus important sont le traitement (84%), la prévention et gestion des effets indésirables (73%), et à moindre mesure dans la prise en charge globale de la patiente (46%) et la vie quotidienne (38%) (Figure 33). Seul 11% des pharmaciens pensent qu'ils sont utiles dans la promotion de l'activité physique. Dans la réponse autre, une réponse était dans le soin et les produits de bien être pour faciliter le quotidien des patientes et une autre réponse mentionnait le lien avec les compétences territoriales.

- Question 10 :

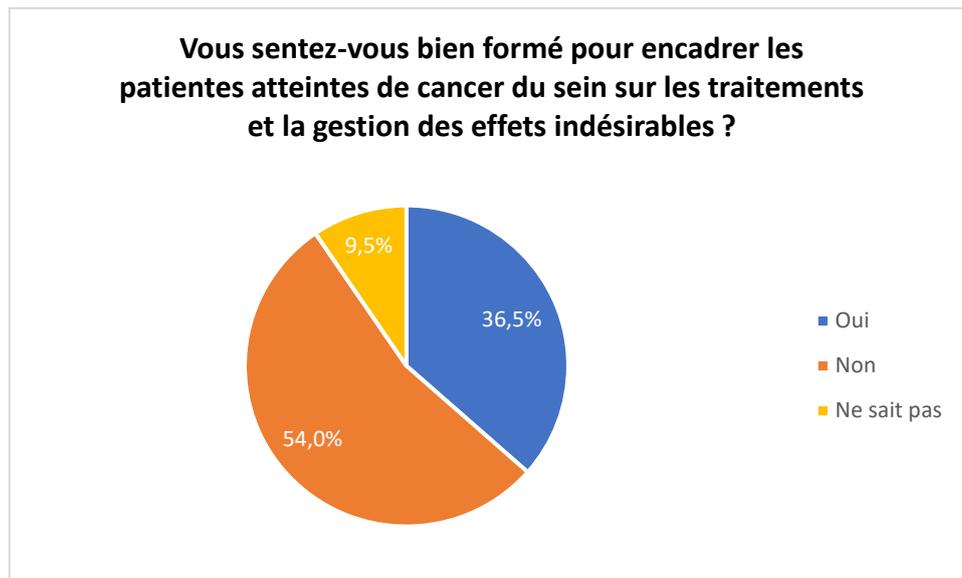


Figure 34 - Avis des pharmaciens sur leur formation au sujet des traitements et gestion des effets indésirables des patientes atteintes de cancer du sein

Un peu plus de la moitié des pharmaciens ayant répondu au questionnaire (54%) ne se sentent pas assez formés pour prendre en charge les patientes atteintes du cancer au sujet de leur traitement et de la gestion des effets indésirables. Cependant, 36% pensent être tout de même bien formés et 10% ne savent pas (Figure 34).

- Question 11 :

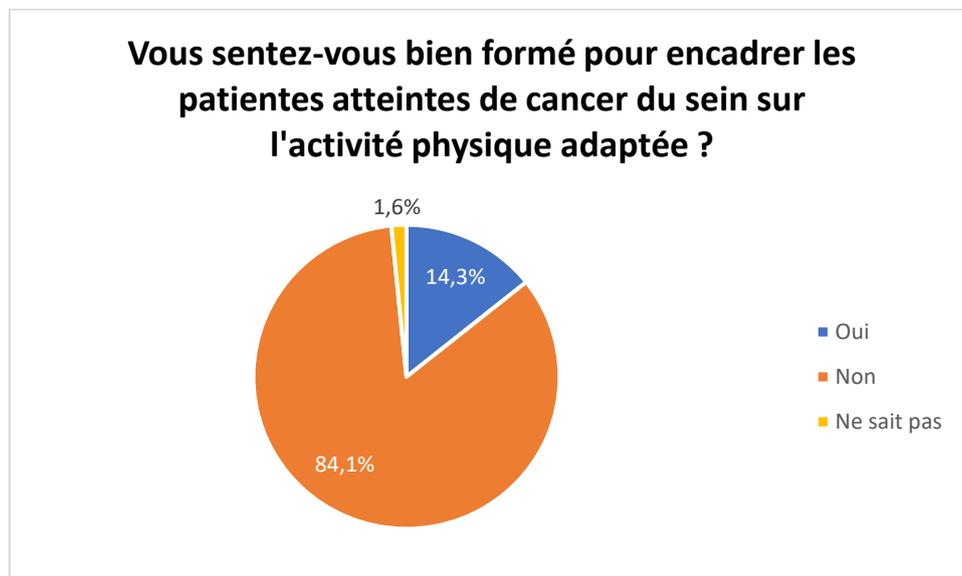


Figure 35 - Avis des pharmaciens sur leur formation pour encadrer les patientes atteintes de cancer du sein sur l'activité physique adaptée

A la question « vous sentez-vous bien formé pour encadrer les patientes atteintes de cancer du sein sur l'activité physique adaptée ? », 84% des pharmaciens ont répondu non. 14% se sentent formés pour les encadrer. Et 2% ne savent pas (Figure 35).

- Question 12 :

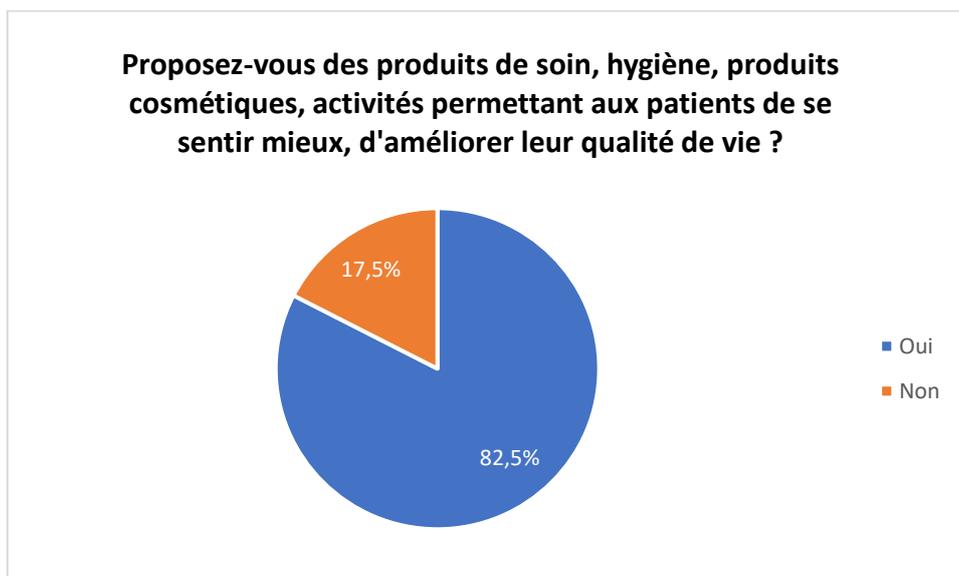


Figure 36 - Répartition des pharmaciens proposant des produits de soin, hygiène, produits cosmétiques, activités aux patientes

83% des pharmaciens proposent généralement des solutions comme des produits de soin, cosmétique, d'hygiène, des activités, afin d'aider les patientes à améliorer leur qualité de vie, se sentir mieux. 18% ont répondu ne pas en proposer (Figure 36).

- Question 12bis :

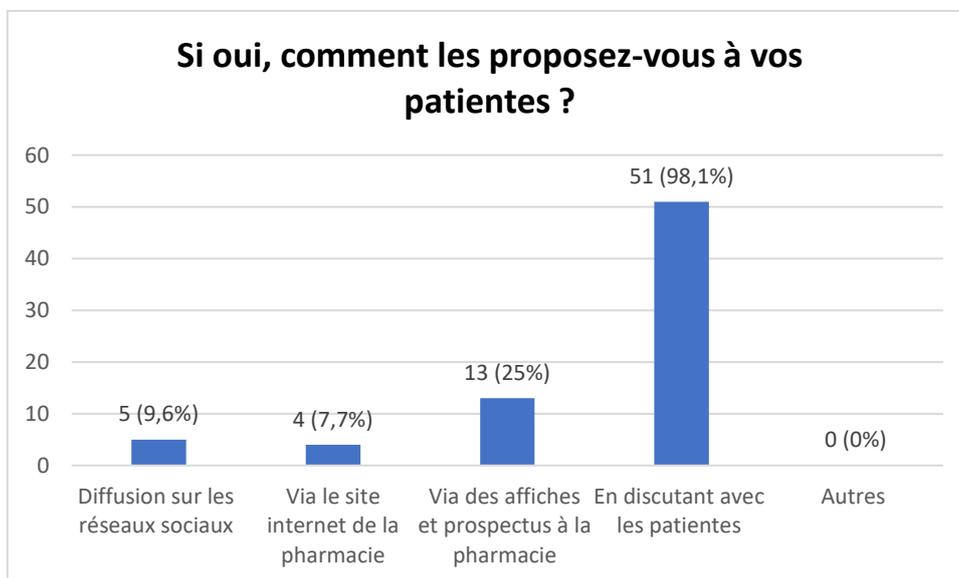


Figure 37 - Histogramme montrant comment les pharmaciens proposent les solutions pour leurs patientes atteintes de cancer du sein

Chez les pharmaciens ayant répondu positivement à la question précédente (question 12), la majorité des pharmaciens (98%) indiquent que c'est en discutant avec les patientes qu'ils proposent des solutions. Certains les proposent via des affiches et prospectus à la pharmacie (25%), la diffusion sur les réseaux sociaux (10%) et via le site internet de la pharmacie (8%) (Figure 37).

- Question 13 :



Figure 38 - Avis des pharmaciens sur leur motivation pour promouvoir l'activité physique adaptée

Enfin, la dernière question « seriez-vous intéressé pour promouvoir l'activité physique adaptée et rediriger les patientes vers un professionnel formé ? » était une façon d'évaluer l'intérêt qu'à le pharmacien à être un acteur de santé publique. 92% ont répondu positivement et seulement 8% ont répondu non (Figure 38).

2. Questionnaire patientes

- Question 1 :

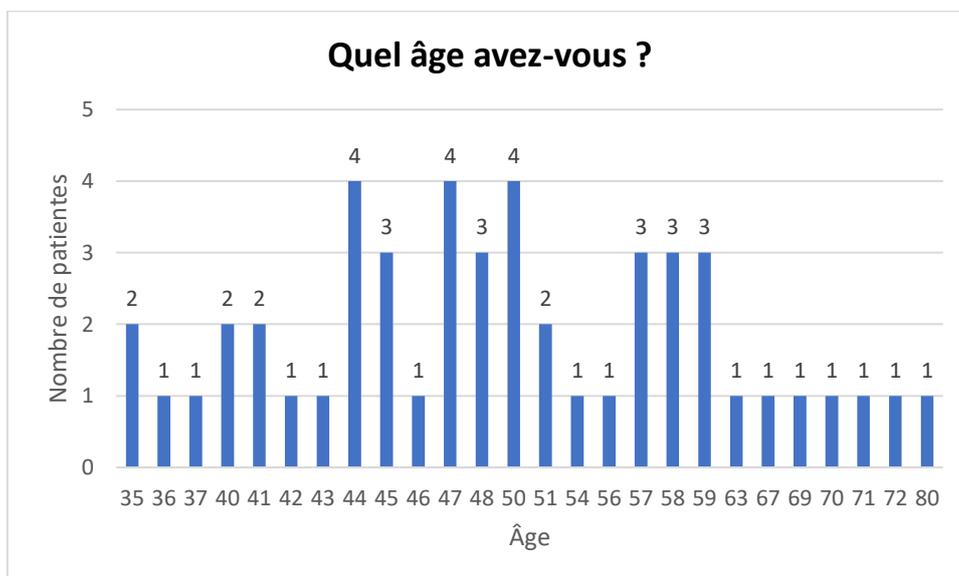


Figure 39 - Répartition des femmes atteintes ou ayant eu un cancer du sein selon l'âge

49 patientes ont répondu au questionnaire. Nous pouvons voir que l'âge des femmes ayant répondu au questionnaire va de 35 à 80 ans. La fourchette 40-60 ans est là où le plus grand nombre de femmes ont répondu au questionnaire (Figure 39).

- Question 2 :

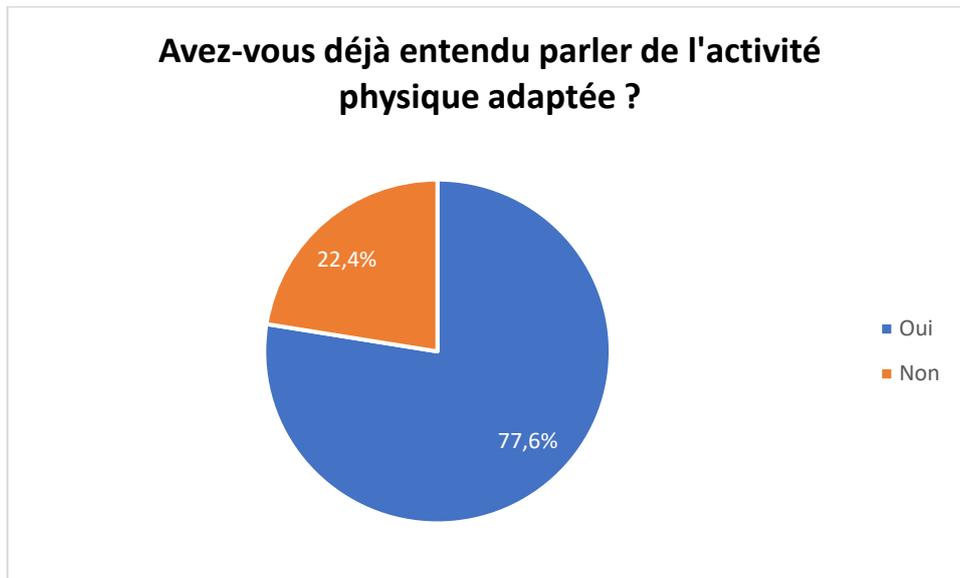


Figure 40 - Répartition des femmes ayant déjà entendu parler de l'activité physique adaptée

Nous pouvons constater que plus des trois quarts des femmes interrogées (78%) ont entendu parler de l'activité physique adaptée. Seul 22% ne connaissent pas l'APA (Figure 40).

- Question 3 :

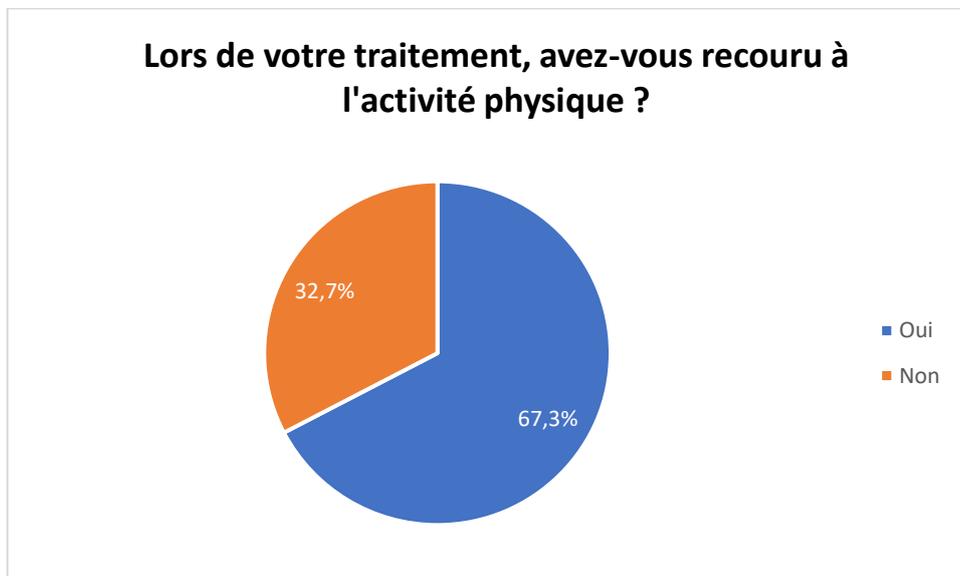


Figure 41 - Répartition des femmes ayant pratiquées une activité physique durant leur traitement

Concernant la pratique de l'activité physique durant le traitement, 67% des femmes interrogées indiquent qu'elles ont pratiqué contre 32% qui n'en ont pas fait (Figure 41).

Si la réponse à la question 3 est oui :

- Question 4.1 :

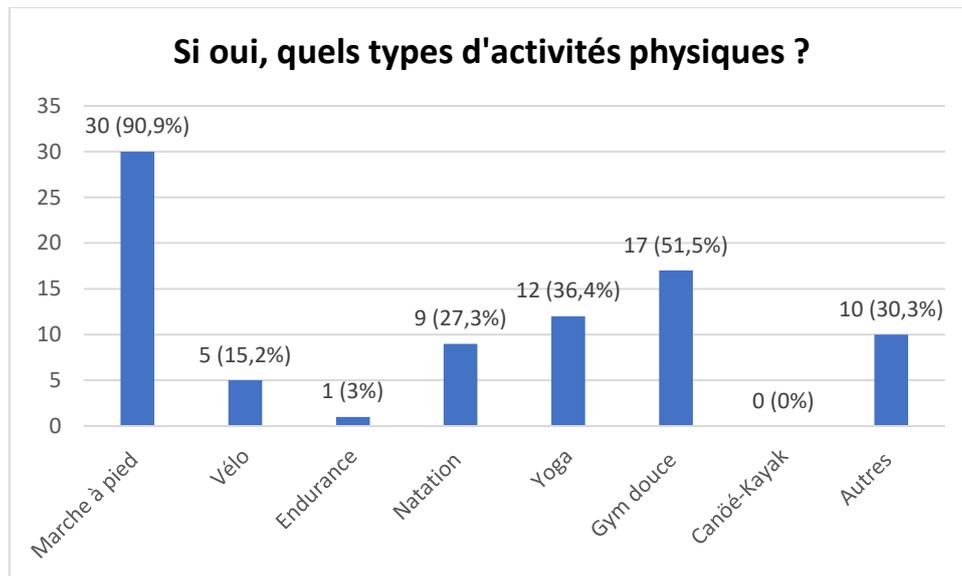


Figure 42 - Répartition des activités physiques réalisées

Plusieurs types d'activités physiques ont été pratiquées. 30 sur 33 réponses ont indiqué pratiquer la marche à pied. Ensuite, la gym douce et le yoga arrivent respectivement en deuxième et troisième position. La natation et le vélo sont aussi des activités physiques réalisées. Les autres activités physiques qui ressortent du questionnaire sont l'endurance, le pilates, le golf, le bodyshape, le Qi gong, le Médiété®, la zumba et le vélo elliptique (Figure 42).

- Question 4.2 :

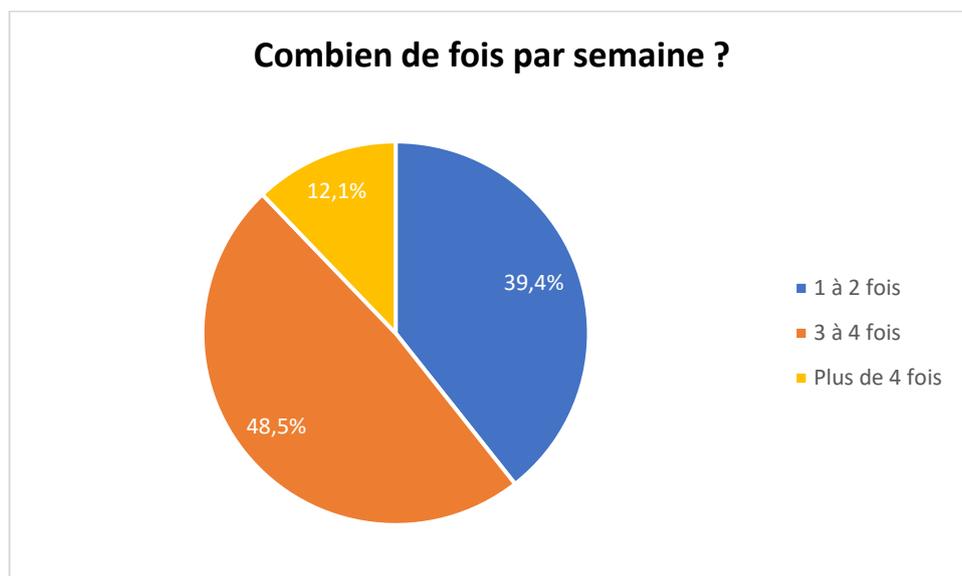


Figure 43 - Fréquence par semaine des activités physiques réalisées par les femmes pratiquantes

Environ la moitié des femmes interrogées pratiquent une activité physique 3 à 4 fois par semaine (49%). Ensuite, 40% des femmes réalisent une activité physique entre une et deux fois par semaine et 12% en font plus de 4 fois par semaine (Figure 43).

- Question 4.3 :

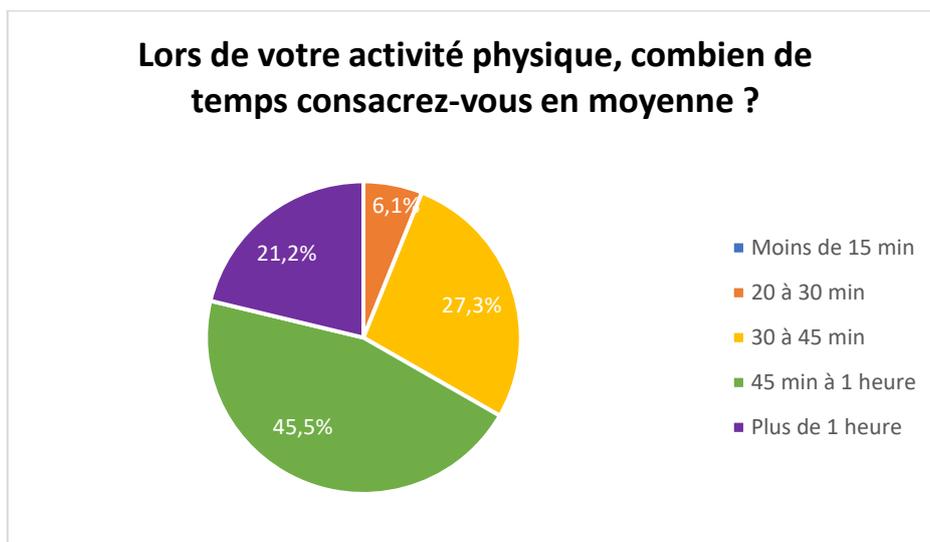


Figure 44 - Temps consacré en moyenne à l'activité physique

Au sujet du temps passé à l'activité physique, les réponses vont de 20 min à plus d'une heure. Aucune personne interrogée fait moins de 15 min d'activité physique. 6% en font entre 20 et 30 min, 27% entre 30 et 45 min et 46% entre 45 min et une heure. Enfin, 21% des femmes consacrent plus d'une heure lors de la pratique de l'activité physique (Figure 44).

- Question 4.4 :

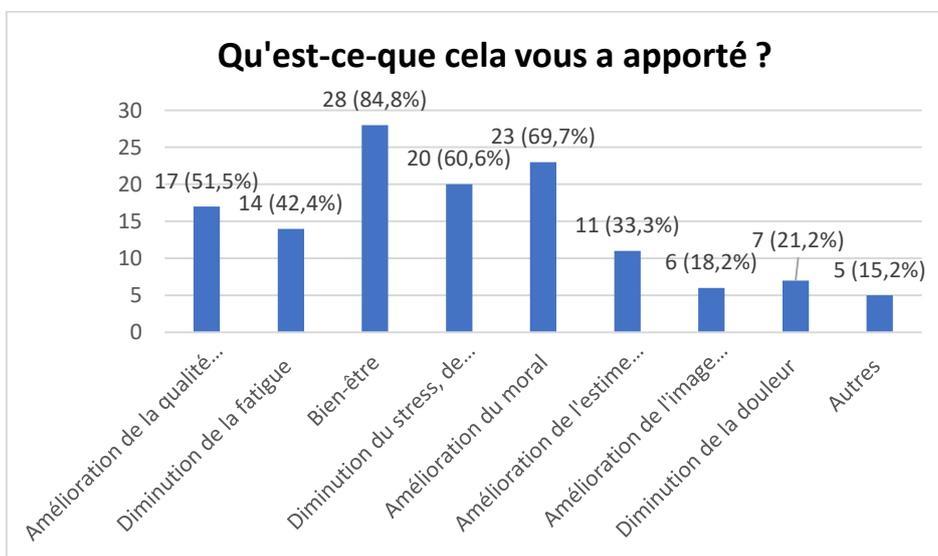


Figure 45 - Répartition des bienfaits de l'activité physique

La majorité des femmes indiquent que l'activité physique leur apporte principalement du bien-être. Ensuite, en deuxième position, nous retrouvons l'amélioration du moral, puis la diminution du stress et de l'anxiété. Environ la moitié des femmes répondent que cela leur permet d'améliorer leur qualité de vie et diminuer la fatigue. Elles trouvent aussi que l'activité physique améliore l'estime de soi, l'image corporelle qu'elles ont d'elles-mêmes, une diminution de la douleur. Cinq personnes ont donné d'autres réponses comme l'oubli du cancer, la bonne humeur, joie de vivre, rencontrer d'autres

personnes avec la même envie, se changer les idées et une personne a indiqué pratiquer afin de diminuer le risque de récidives (Figure 45).

Si la réponse à la question 3 est non :

- Question 4.1 :

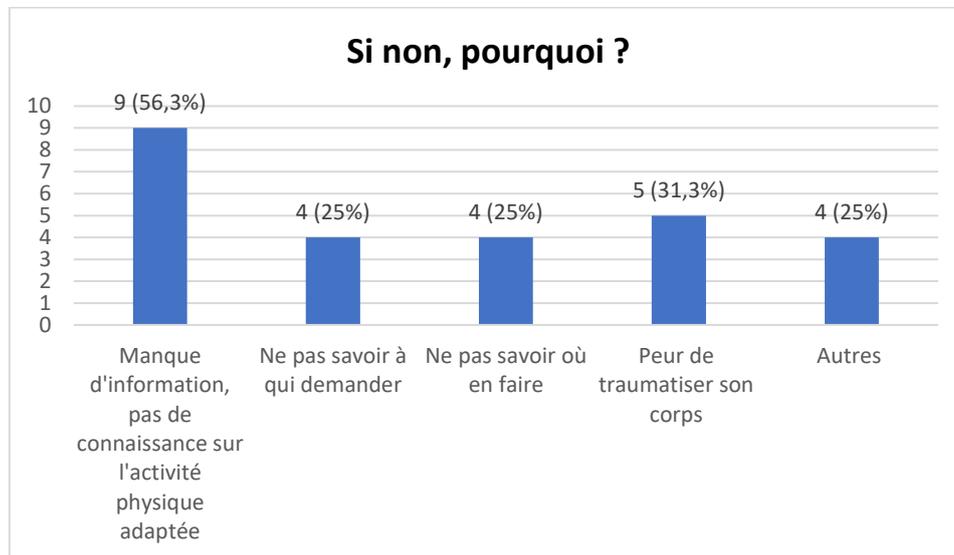


Figure 46 - Causes de non activité physique

Pour les femmes ayant répondu non à la question de la pratique de l'activité physique, il leur a été demandé pourquoi. Pour la moitié des réponses, la raison est le manque d'information, la non connaissance de l'activité physique adaptée. Les autres causes sont la peur de traumatiser son corps, le fait de ne pas savoir à qui demander, ne pas savoir où en faire. Dans les réponses autres, il y avait une trop grande fatigue, le fait d'être exténuée et de garder le peu d'énergie restante pour le boulot et la famille, ainsi que la volonté de ne pas vouloir faire du sport (Figure 46).

- Question 5 :

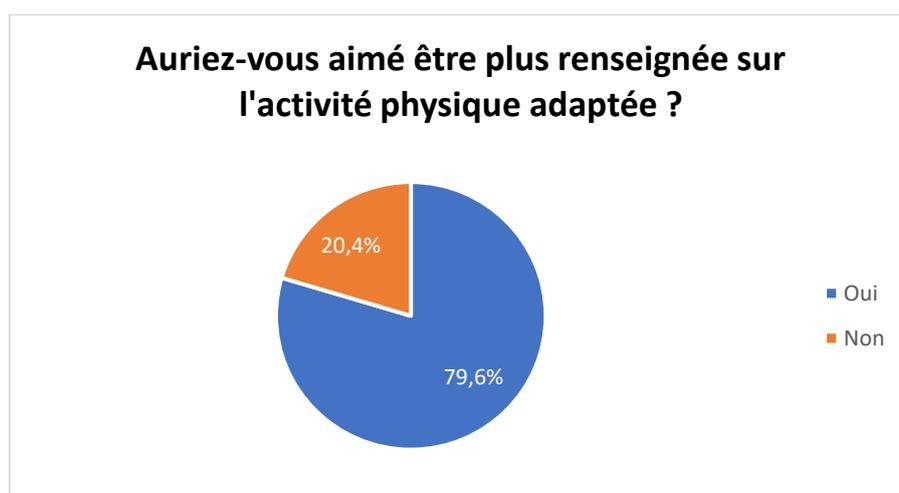


Figure 47 - Répartition des femmes souhaitant ou non des informations sur l'activité physique adaptée

Ce diagramme indique que 80% des femmes auraient voulu être plus renseignée sur l'activité physique adaptée contre 20% de femmes répondant de façon négative (Figure 47).

- Question 6 :

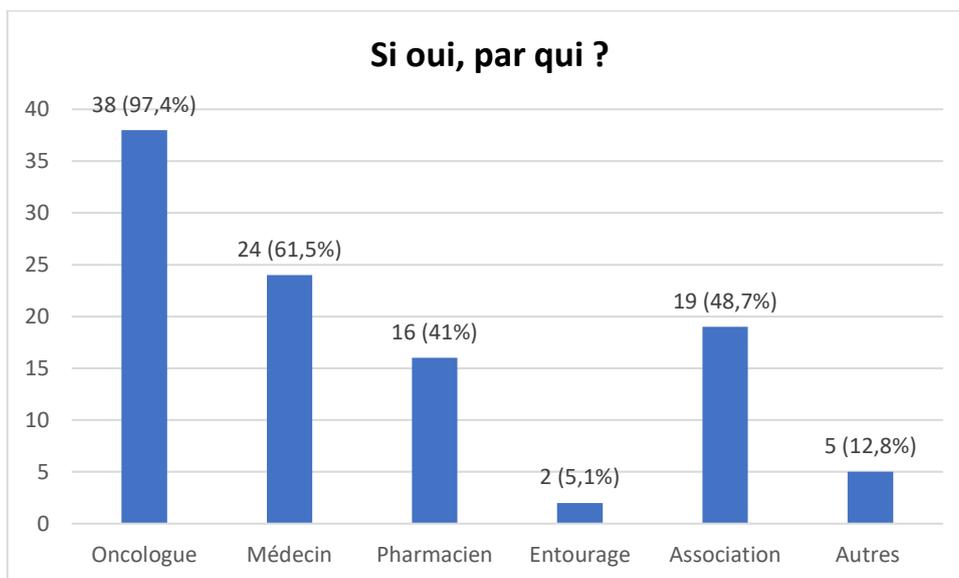


Figure 48 - Histogramme indiquant par qui les femmes auraient aimé être renseignées sur l'APA

L'oncologue est le professionnel de santé par lequel les femmes auraient aimé être renseignées sur l'activité physique adaptée. Ensuite, le médecin est en deuxième position suivi des associations et du pharmacien. Pour les autres réponses, nous retrouvons les infirmier(es) du service d'oncologie, le service dédié, l'hôpital en général où les soins de supports sont présentés ainsi que l'entourage (Figure 48).

- Question 7 :

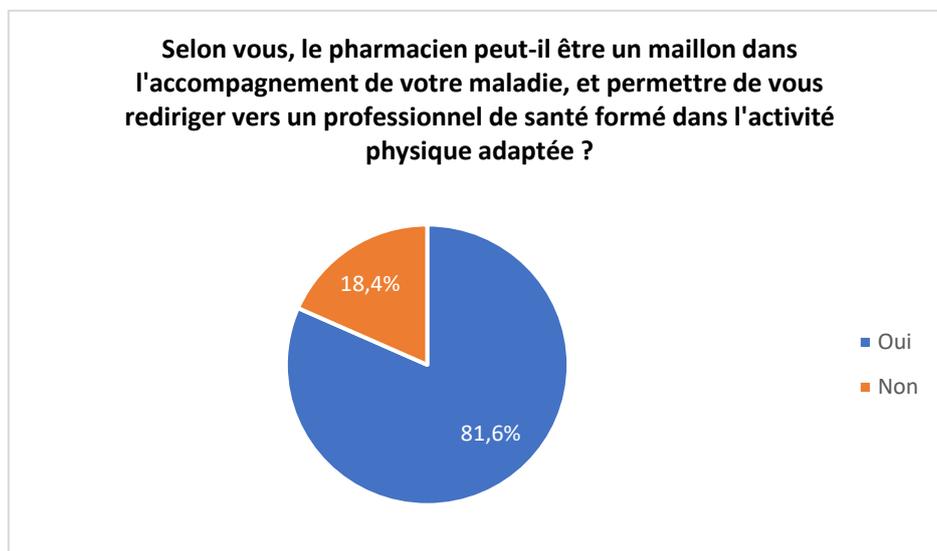


Figure 49 - Avis des femmes sur la place du pharmacien

Pour 82% des femmes, le pharmacien est un acteur important pour l'accompagnement des patientes et pour les rediriger vers des professionnels formés pour exercer une activité physique, contre 18% qui pensent que non (Figure 49).

- Question 8 :

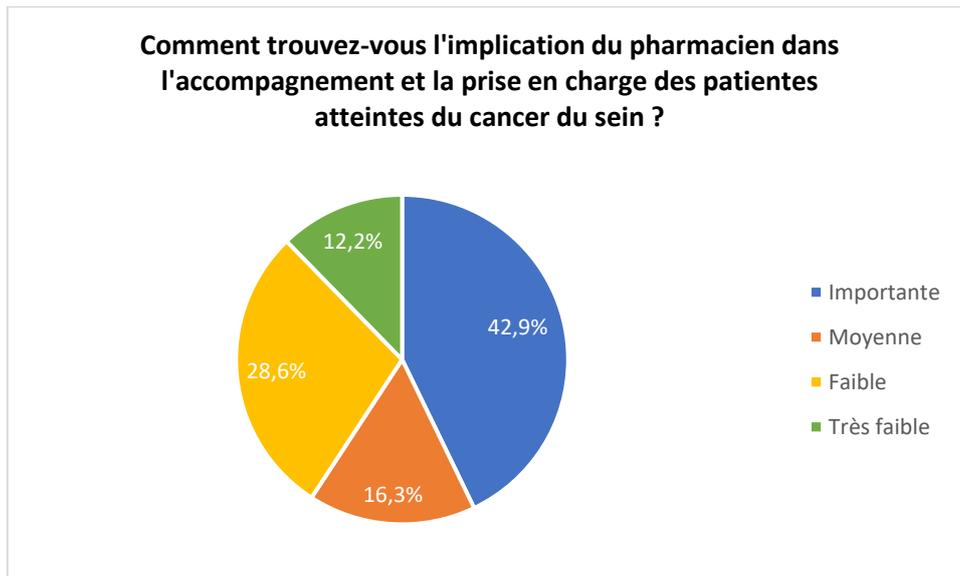


Figure 50 - Répartition de l'implication des pharmaciens selon les femmes dans la prise en charge du cancer du sein

Les avis concernant l'implication du pharmacien dans la prise en charge des femmes atteintes du cancer du sein divergent : 43% trouvent que l'implication est importante, 16% la trouvent moyenne, 29% indiquent qu'elle est faible et 12% la perçoivent comme très faible (Figure 50).

- Question 9 :

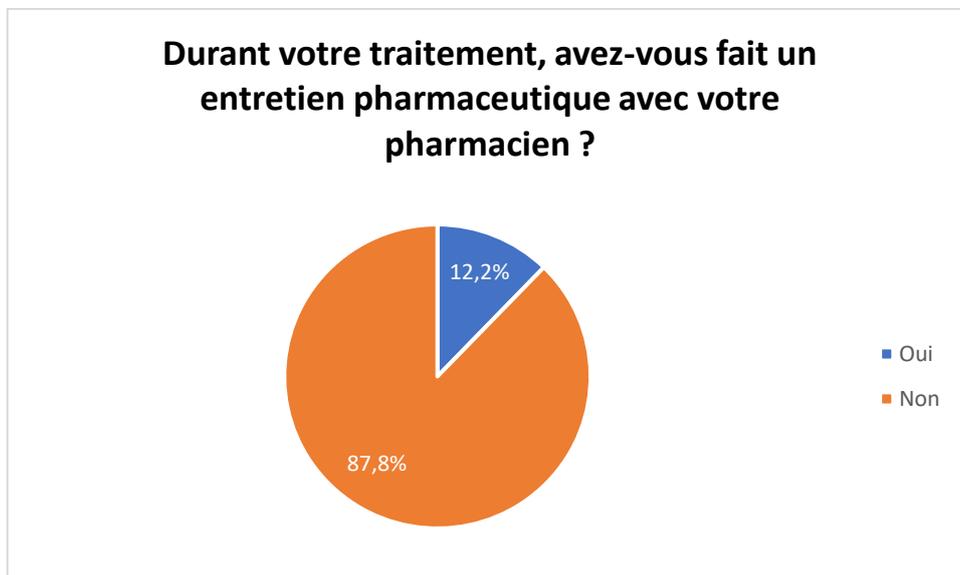


Figure 51 - Répartition des femmes ayant fait un entretien pharmaceutique

A propos de la réalisation des entretiens pharmaceutiques durant le traitement, 88% des femmes n'ont pas réalisé. En revanche, 12% des patientes indiquent en avoir fait (Figure 51).

Si la réponse à la question est oui :

- Question 9bis :

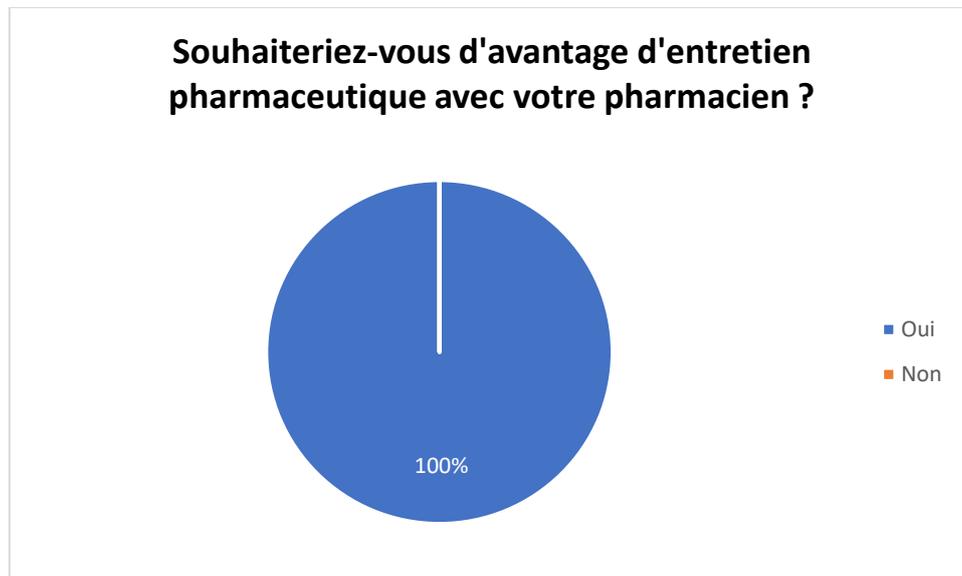


Figure 52 - Diagramme montrant le souhait des femmes de réaliser davantage d'entretien pharmaceutique pour celles en ayant déjà fait

Parmi les femmes ayant déjà fait un entretien pharmaceutique, elles sont toutes d'accord pour en réaliser d'autres. En effet, toutes ont répondu oui à la question « souhaiteriez-vous d'avantage d'entretien pharmaceutique avec votre pharmacien ? » (Figure 52).

Si la réponse à la question 9 est non :

- Question 9bis :

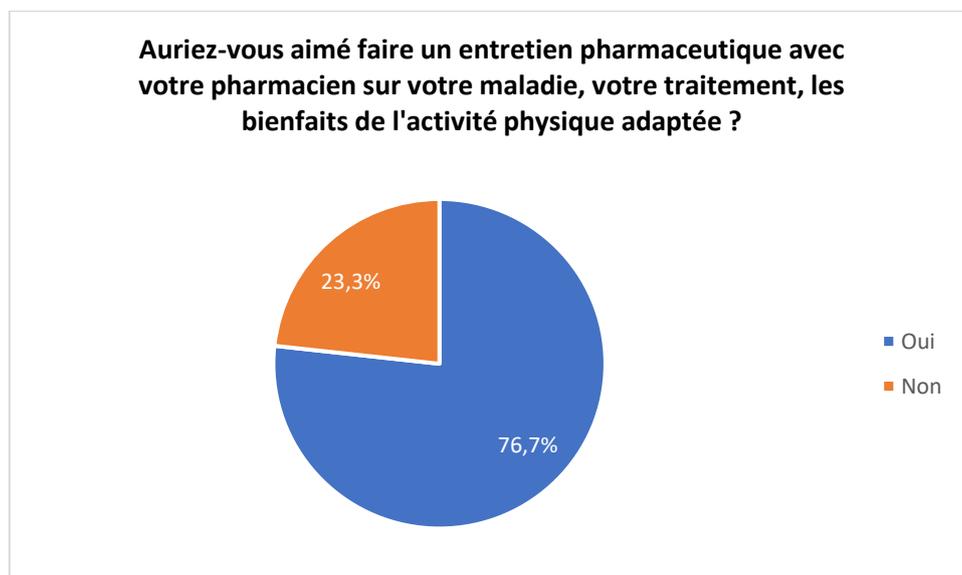


Figure 53 - Diagramme représentant le souhait de participer à un entretien pharmaceutique

Chez les femmes n'ayant pas fait d'entretien pharmaceutique durant le traitement, les trois quarts des femmes (77%) auraient aimé en faire un (Figure 53).

- Question 10 :

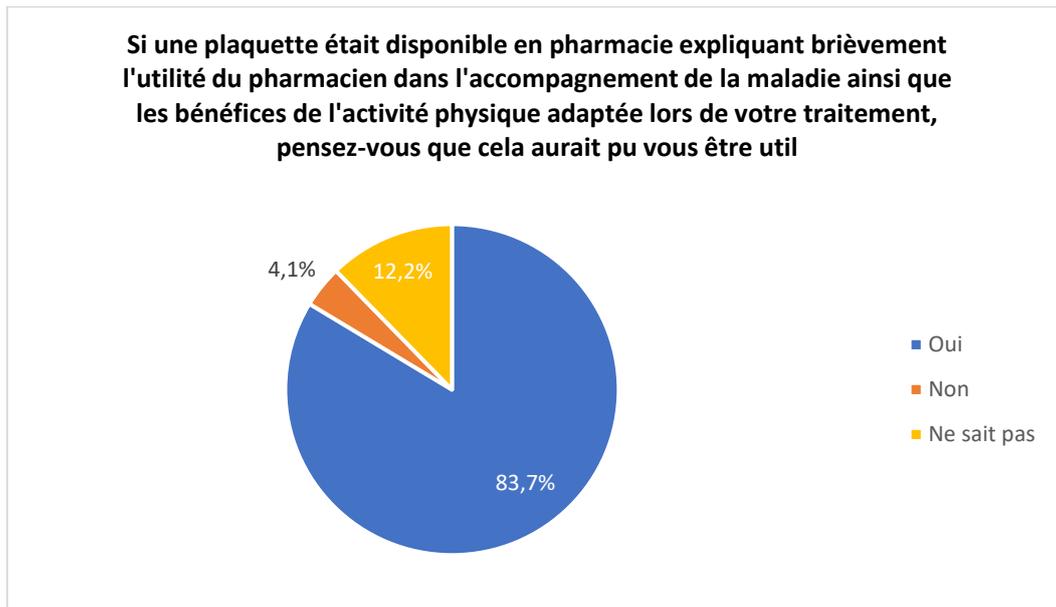


Figure 54 - Représentation de l'avis des femmes au sujet d'une éventuelle plaquette sur l'activité physique et le rôle du pharmacien disponible à l'officine

La dernière question a été posée pour se faire une idée de l'utilité d'une plaquette disponible à l'officine sur les bénéfices de l'activité physique adaptée lors des traitements et le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patientes. 84% des femmes pensent que cela pourrait leur être utile. Au contraire, 4% pensent que non et 12% ne savent pas (Figure 54).

D. Discussion

1. Analyse des résultats

a) Questionnaire pharmaciens

La majorité des pharmaciens (93,7%) ont entre 0 et 25 patientes atteintes d'un cancer du sein par mois et 6,3% ont entre 25 et 50 patientes (Figure 24). Malgré le faible nombre de réponse à ce questionnaire, nous pouvons constater que le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein n'est pas négligeable et qu'il est important de les accompagner dans leur traitement.

Les pharmaciens sont assez mobilisés et impliqués lors du mois d'octobre pour Octobre Rose. En effet, 57,1% réalisent une campagne de prévention (Figure 25). Cependant, seuls quelques répondants ont une action à l'année sur la prévention et le dépistage du cancer du sein puisque 60,3% d'entre eux indiquent ne pas avoir une action continue durant toute l'année (Figure 26). De plus, il est important de noter que la majorité des pharmaciens, soit 90,5% ne réalisent pas souvent d'entretiens pharmaceutiques pour les patientes sous chimiothérapie orale (Figure 27). Il aurait été intéressant de savoir si pas souvent voulait dire jamais ou occasionnellement ainsi que de savoir les causes de la non réalisation de ces entretiens. Cependant, au vu du nombre de réponses qui est faible, le questionnaire ne peut être représentatif, c'est pourquoi nous ne pouvons pas conclure. Parmi les pharmaciens répondants faire des entretiens, 100% en réalisent entre 1 et 5 par mois.

Concernant l'activité physique adaptée, la majorité des pharmaciens ont entendu parler de l'activité physique adaptée (Figure 29). Pour cette question, il aurait été aussi appréciable de savoir comment en ont-ils entendus parler. Nous constatons aussi que peu de patientes demandent des renseignements au pharmacien au sujet de l'activité physique adaptée. Seulement quelques pharmaciens abordent l'activité physique adaptée lors des entretiens puisque seulement 25,4% en parle contre 74,6% qui ne l'évoque pas. Or, il serait nécessaire d'en parler, notamment lors des entretiens pharmaceutiques où le pharmacien peut prendre le temps d'expliquer.

Au sujet de l'importance des pharmaciens dans l'accompagnement des personnes atteintes d'un cancer, 84,1% se sentent importants. Ce résultat est assez paradoxal car les pharmaciens se sentent importants alors que seulement 9,5% d'entre eux réalisent des entretiens pharmaceutiques avec les patientes sous chimiothérapie orale (Figure 27). C'est aussi paradoxal avec leur implication tout au long de l'année parce que seulement 39,7% conseillent leur patientèle de manière continue sur la prévention et le dépistage du cancer du sein (Figure 26). Ils se sentent importants notamment au niveau de la gestion des traitements, des effets indésirables, de la prise en charge globale des patientes et de la vie quotidienne. Seulement 11% se sentent impliqués dans la promotion de l'activité physique. De plus, 4,8% des pharmaciens ne se trouvent pas importants dans l'accompagnement et 11,1% ne savent pas quoi répondre (Figure 32 et Figure 33).

A propos de la formation pour prendre en charge les patientes, que ce soit pour les traitements et effets indésirables (54%) (Figure 34) ou pour l'activité physique adaptée (84,1%) (Figure 35), la majorité des pharmaciens estiment n'être pas assez formés. Il est intéressant de noter un léger décalage entre les pharmaciens qui se sentent bien formés pour encadrer les patientes sur l'APA qui représentent 14,3% et les pharmaciens qui se sentent impliqués dans l'accompagnement par l'APA qui ne sont que 11% (Figure 33 et Figure 35). Nous aurions pu leur demander s'ils étaient intéressés pour réaliser des formations, quels types de formation et si être mieux formés peut augmenter la réalisation d'entretien.

Concernant les solutions afin d'aider les patientes, comme les produits de soins, cosmétiques, d'hygiène, elles sont en majorité proposées en discutant avec les patientes (Figure 37). Peu d'entre eux proposent des solutions via des affiches, prospectus ou via les réseaux sociaux ou site internet. Ainsi, les pharmaciens proposent déjà des issues afin d'améliorer la qualité de vie des patientes durant leur traitement. Leur parler de l'activité physique adaptée serait un autre point que le pharmacien d'officine pourrait aborder à ces moments-là, pendant qu'ils discutent avec leur patiente.

Enfin, 92,1% aimeraient promouvoir l'activité physique adaptée à l'officine et rediriger les patientes vers un professionnel formé (Figure 38). Nous pouvons remarquer un réel intérêt des pharmaciens dans cette nouvelle mission à laquelle le pharmacien pourrait être intégré. En effet, 92% pharmaciens trouvent intéressant de développer ce point et pensent donc être utiles pour leurs patientes à ce niveau-là. Pour les 8% ayant répondu de façon négative, il aurait été intéressant de savoir pourquoi : manque de temps ? Pas assez formés ? Ne pas être de notre ressort ? Ne pas être intéressé de promouvoir l'activité physique ?

D'après le questionnaire, nous pouvons voir que le pharmacien est investi dans la prise en charge des patientes. Même s'il ne fait pas forcément des entretiens pharmaceutiques, il conseille les patientes au comptoir et insiste sur la prise des médicaments. Le pharmacien pourrait encore s'améliorer en réalisant plus d'entretiens pharmaceutiques et s'il intégrait l'activité physique lors de ces conseils au

comptoir. Promouvoir l'activité physique adaptée à l'officine serait une mission importante dans la prise en charge des patientes avant, pendant et après le traitement. Cela nécessiterait d'être en relation avec les médecins, oncologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, professionnels formés (éducateurs sportifs par exemple) mais aussi avec les associations, des structures encadrant l'activité physique adaptée. Ce lien entre les professionnels de santé et autres, intégreraient encore plus le pharmacien dans le parcours de soin des patientes.

b) Questionnaire patientes

Malgré le faible nombre de réponse, l'amplitude des âges varie entre 35 et 80 ans (Figure 39), ce qui est bien pour avoir une vue d'ensemble. Un grand nombre des femmes ayant répondu au questionnaire (77,6%) avaient déjà entendu parler de l'activité physique adaptée (Figure 40). Une question sur comment la connaissent-elles auraient pu être posée.

Environ les deux tiers des femmes interrogées (67,3%) pratiquent l'activité physique (Figure 41) et différents types d'activité physique, que ce soit la marche, la gym douce, le vélo, le yoga, la natation, etc... (Figure 42). Il aurait été intéressant de demander où pratiquent-t-elles et si elles pratiquent seules ou de façon encadrée par un professionnel formé.

La majorité des femmes pratiquant, font une activité physique entre 1 et 4 fois par semaine. En effet, 48,5% pratiquent entre 3 et 4 fois, 39,4% entre 1 et 2 fois et 12,1% plus de 4 fois (Figure 43). En moyenne, le temps consacré varie entre 30 min et 1 heure (Figure 44). Nous pouvons constater que cela se rapproche des recommandations nationales.

D'après ce que nous avons vu précédemment, l'activité physique est la seule thérapie en oncologie pour diminuer la fatigue. Une question a été posée aux femmes pratiquant l'activité physique afin de savoir qu'est-ce-que cela leur apportait (Figure 45). La diminution de la fatigue n'est pas la réponse qui est le plus souvent revenue, mais elle est tout de même revenue dans 42,4% des cas confirmant bien que l'activité physique est utile pour diminuer la fatigue. En première position, c'est le bien-être, puis la diminution du stress, de l'anxiété, l'amélioration du moral et de la qualité de vie globale. Même si nous ne pouvons pas conclure, nous pouvons voir que l'activité physique adaptée leur apporte de nombreux bienfaits.

Concernant les femmes qui ne pratiquent pas, il leur a été demandé pourquoi (Figure 46). La majorité ont répondu que c'était surtout par le manque d'informations, de connaissances sur l'activité physique adaptée mais aussi parce qu'elles ne savaient pas à qui demander et où en faire. De plus, d'autres femmes ont répondu avoir peur de traumatiser leur corps, confirmant bien le manque d'information. Enfin, certaines femmes n'en font pas à cause d'une grande fatigue, et d'autres ne veulent tout simplement pas en faire. L'ensemble de ces raisons, nous ramène à penser qu'il a forcément une action à mener sur l'information de l'activité physique adaptée.

En général, les femmes aimeraient être plus renseignées au sujet de l'activité physique adaptée. En effet 80% ont répondu positivement (Figure 47). La majorité d'entre elles aimeraient l'être par l'oncologue principalement mais aussi par le médecin traitant (**Figure 48**). Ensuite, les associations et les pharmaciens arrivent en troisième et quatrième réponse. D'autres aimeraient l'être par les

infirmières du service d'oncologie. Il y a quand même 32,7% des femmes qui souhaiteraient que le pharmacien les renseigne.

Selon 81,6% des femmes ayant répondu au questionnaire, le pharmacien peut jouer un rôle important dans l'accompagnement lors des traitements ainsi que pour les diriger vers des professionnels formés en activité physique adaptée (Figure 49). Il y a donc là, un manque que le pharmacien peut combler en prenant ce créneau et en s'améliorant sur son implication. Ceci est confirmé par les réponses de la question 8. En effet, les réponses sont diverses quant à l'implication actuelle du pharmacien dans la prise en charge des patientes (Figure 50). Environ 40% estiment que l'implication est faible voire très faible et environ 60% estiment au contraire qu'elle est moyenne à importante. Une question évidente qui aurait pu être posée est en quoi, selon elles, le pharmacien est important et comment peut-il les aider.

A propos des entretiens pharmaceutiques, 87,8% des répondantes indiquent ne pas avoir fait d'entretien (Figure 51). Les femmes en ayant réalisées aimeraient toutes en faire d'avantage et celles qui n'en ont pas fait, aimeraient en faire pour 76,7% d'entre elles. Il aurait été intéressant de leur demander pourquoi n'en ont-elles pas fait et pour les femmes en ayant déjà fait, quels sont les points qu'elles aimeraient aborder. Il est important de noter que les femmes ayant déjà fait au moins un entretien pharmaceutique souhaitent toutes en faire plus (Figure 52). Ceci semble indiquer que ces entretiens sont plutôt bien menés et que les patientes en ont un réel besoin.

Enfin, la dernière question consistait à leur demander si elles pensaient utile qu'une plaquette soit mise à disposition en officine expliquant les bienfaits de l'activité physique et le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du cancer (Figure 54). 83,7% des femmes ont répondu positivement, 12,2% ne savent pas et seulement 4,1% pensent que ce n'est pas utile. En voyant ce résultat, nous pouvons donc espérer que certaines actions se mettent en place et que le pharmacien enrichisse son accompagnement en aidant, incitant les personnes à pratiquer une activité physique adaptée et en les redirigeant, si besoin, vers le médecin traitant ou des professionnels formés.

c) Rapprochement des deux questionnaires

Deux questionnaires ont été réalisés dans le but de recueillir le ressenti des pharmaciens mais aussi celui des patientes. En effet, grâce à ces deux questionnaires, nous pouvons avoir une idée de ce que pense les pharmaciens sur leur prise en charge et le fait de promouvoir l'activité physique adaptée. D'un autre côté, nous pouvons aussi voir les différents avis des patientes sur leur prise en charge, et sur le rôle du pharmacien dans la lutte contre la sédentarité.

Lorsque nous avons interrogé les patientes, si elles voulaient être plus renseignées sur l'activité physique adaptée, la plus grande partie a répondu oui (Figure 47). Sans surprise, elles ont répondu vouloir l'être par l'oncologue, le médecin mais aussi, pour certaines, par le pharmacien (Figure 48). Or, les pharmaciens ont répondu que peu de patientes leur demandaient des renseignements sur l'activité physique adaptée (Figure 30). En effet, malgré que les patientes aient déjà entendu pour certaines parler de l'activité physique adaptée et pratiquent une activité physique, il semble normal que ce soit, au préalable, au pharmacien à leur en parler. Puis, une fois que le pharmacien aura discuté avec ses patientes, elles auront sûrement d'autres questions ou demanderont des informations sur les professionnels, structures, associations qui accueillent les personnes pour réaliser l'activité physique

adaptée. Ce thème qu'est l'activité physique pourrait notamment être abordé lors des entretiens pharmaceutiques qui devraient être plus nombreux.

Concernant les femmes qui ne pratiquent pas l'activité physique, la raison principale était le manque de connaissances, d'informations. C'est pourquoi, le pharmacien peut jouer ce rôle d'informateur auprès des patientes, peut leur faire découvrir en quoi consiste l'activité physique adaptée, qu'est-ce que cela va leur apporter et peut les orienter.

En ce qui concerne les entretiens pharmaceutiques, 90,5% des pharmaciens déclarent ne pas en faire régulièrement (Figure 27) et 87,8% des patientes ont répondu ne pas avoir fait d'entretiens pendant leur traitement (Figure 51). Or, 76,7% des patientes ayant répondu non se disent intéressées pour en réaliser (Figure 53). Parmi celles en ayant déjà fait, nous avons vu qu'elles veulent toutes en faire d'avantages, ce qui témoigne bien de l'apport bénéfique qu'elles ont ressenti grâce à ce dialogue avec le pharmacien (Figure 52). Chez les pharmaciens qui n'en réalisent pas souvent, nous aurions pu demander pourquoi, et est-ce par manque de temps ? ou parce que les patientes ne sont pas intéressées ? ou parce qu'il n'y a pas beaucoup de patientes sous chimiothérapie orale ? ou par manque de formation ? Beaucoup s'estiment ne pas être assez formés par rapport au cancer du sein (Figure 34) ; nous pouvons supposer que c'est une des causes à la non réalisation des entretiens. Si nous croisons les réponses des pharmaciens avec les réponses des patientes, nous pouvons voir qu'elles seraient globalement intéressées à en réaliser. Il serait donc nécessaire d'interroger à une plus grande échelle les pharmaciens afin de savoir si oui ou non ils en réalisent, combien et de chercher la cause de pourquoi si peu de pharmaciens en effectuent.

Globalement, les pharmaciens et les patientes sont d'accord sur le fait que le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge (Figure 32 et Figure 50). Les patientes pensent qu'il peut être important dans l'information sur l'activité physique adaptée et sur la redirection vers des professionnels de santé formés (Figure 49). Or, seul 11,1% des pharmaciens pensent qu'ils sont impliqués dans l'activité physique (Figure 33). L'avis des patientes montrent que le pharmacien peut avoir un rôle là-dedans.

Enfin, la majorité des pharmaciens aimeraient promouvoir l'activité physique adaptée et rediriger les patientes vers les médecins, professionnels formés, structures adaptées (Figure 38). Aussi, la majorité des patientes seraient intéressées par une plaquette disponible en pharmacien informant sur les bénéfices de l'activité physique adaptée et le rôle du pharmacien (Figure 54). Le pharmacien pourrait soit le proposer ou la patiente pourrait la voir directement et ensuite demander conseils au pharmacien.

Afin d'exploiter réellement les résultats, il aurait fallu réaliser une étude de plus grande cohorte pour les deux questionnaires. Ici, n'étant pas représentatifs, nous ne pouvons qu'avoir une idée. Mais les avis positifs de la majorité des patientes sur la place du pharmacien dans l'activité physique adaptée pourraient permettre de lier les professionnels de santé et autres dans le but d'améliorer la qualité de vie globale des patientes atteintes de cancer. En effet, de par sa proximité, le pharmacien est interlocuteur majeur et est au centre de tous les professionnels de santé.

2. Limites de l'étude

La principale limite de ces deux études est statistique puisque nous n'avons eu que 63 réponses pour le questionnaire pharmaciens et 49 réponses pour le questionnaire patiente, ce qui est peu élevé pour confirmer les résultats. Cependant, cela donne une tendance qui demanderait plus d'investigation pour mettre en place une réelle communication/information.

D'autre part, les questionnaires auraient pu comporter quelques questions supplémentaires afin d'approfondir certaines réponses, notamment au sujet des entretiens pharmaceutiques, de la connaissance de l'activité physique adaptée, ... Après analyse des résultats, des questions plus pertinentes auraient pu être posées.

IV. Informer le patient sur l'activité physique adaptée

L'objectif de la réalisation de cette affiche est d'informer sur l'activité physique adaptée. J'ai choisi de réaliser une seule page afin de donner les informations les plus importantes. En une seule page, et grâce à des couleurs, les personnes sont facilement attirées.

De plus, le but cette affiche est aussi d'inciter les patientes à pratiquer une activité physique adaptée. En étant disponible à la pharmacie, cela permet de leur montrer que le pharmacien est là pour les aider, les accompagner et si besoin les rediriger vers leur médecin, oncologue, ou autres professionnels, associations, ...

Grâce à sa disponibilité et sa proximité, le pharmacien est un interlocuteur important dans le parcours de soin des patients. Le pharmacien pourrait mettre à disposition ce genre de petite affiche au comptoir, les proposer aux patientes atteintes de cancer du sein mais aussi en distribuer lors de ces entretiens pharmaceutiques pour les patientes sous chimiothérapie orale.

ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET CANCER DU SEIN

ÊTRE ACTIF DURANT MON CANCER DU SEIN ?

C'EST POSSIBLE ET RECOMMANDÉ !

POURQUOI ?

- 30 % DES CANCERS DU SEIN SERAIENT **EVITABLES** PAR L'ACTIVITE PHYSIQUE
- DIMINUTION DES RISQUES DE **RECIDIVES** DE 24 %
- DIMINUTION DE LA **MORTALITÉ**
- DIMINUTION DE LA **TOXICITÉ** DES TRAITEMENTS
- DIMINUTION DE LA **FATIGUE** PENDANT ET APRES LE TRAITEMENT
- MEILLEURE **CONDITION PHYSIQUE**
- AMELIORATION DE LA **QUALITE DE VIE GLOBALE**

COMBIEN ?

- **SI POSSIBLE 30 MINUTES** D'INTENSITE **MODEREE A INTENSE** **5X/SEMAINE (MINIMUM 2X/SEMAINE)***

*LE BUT ÉTANT DE DIMINUER LA SÉDENTARITÉ ET D'AUGMENTER L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

QUELLES ACTIVITÉS ?

- TOUT TYPE D'ACTIVITÉ, QUI PLAÎT, SI RÉALISABLE : **MARCHE, MARCHE NORDIQUE, VÉLO, GYM, PILATE, YOGA, DRAGON BOAT, NATATION, ESCRIME,...** (SAUF CONTRE-INDICATION)

COMMENT ?

- GRÂCE A UN **PROFESSIONNEL FORMÉ**
- DANS DES **STRUCTURES / ASSOCIATIONS / CLUBS**
- POSSIBILITÉ DE PRESCRIPTION PAR LE MÉDECIN TRAITANT

VOTRE PHARMACIEN VOUS ACCOMPAGNE

- UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE ET ADAPTÉE PAR UN PROFESSIONNEL FORMÉ
- ASSOCIÉE A UNE ALIMENTATION Saine ET ÉQUILBRÉE
- LA PRATIQUE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE EN EXCÈS EST CONTRE-INDIQUÉE
- SI DES SYMPTÔMES APPARAISSENT, ARRÊTER L'ACTIVITÉ ET CONTACTER LE MÉDECIN

DEMANDER CONSEIL À VOTRE PHARMACIEN / MEDECIN / ONCOLOGUE



Conclusion

Les cancers, dont le cancer du sein qui est le cancer le plus fréquent chez la femme, sont des maladies complexes et difficiles à vivre. Ils sont à l'origine de souffrance physique et psychique. Il est nécessaire de lutter contre les cancers avant, pendant et après la maladie. L'activité physique adaptée a fait ses preuves dans le cancer du sein à tous les stades de la prise en charge. Malgré cela, il peut être difficile pour les femmes atteintes de cancer de maintenir un comportement actif pendant et après la chimiothérapie. L'objectif étant de trouver des sources de motivations pour les aider à adopter un mode de vie actif.

De nombreuses études ont mis en avant les bénéfices de l'APA que ce soit en prévention primaire, secondaire ou tertiaire. En effet, l'activité physique permet de diminuer les risques de récurrence, diminue la mortalité globale et spécifique du cancer du sein. De plus, elle améliore la qualité de vie globale des patientes, diminue la fatigue, améliore l'estime de soi, l'image de soi et diminue la toxicité des traitements. Cependant, le manque d'informations et les fausses croyances peuvent être une des causes d'inactivité physique.

L'APA doit se faire de façon personnalisée et encadrée. Des professionnels formés à ce genre d'activité physique encadrent et incitent les patientes atteintes de cancer du sein à réaliser une activité régulière et raisonnée, l'excès d'activité physique n'étant pas recommandé. L'important réside dans l'accompagnement et le suivi des patientes. Il est essentiel de les aider, de les soutenir et de les encadrer afin de leur donner les informations nécessaires sur le type d'activité, la fréquence et l'intensité de l'activité physique. Le fait d'être encadrée permet aux patientes de se sentir en sécurité, augmente leur motivation et améliore leur moral.

Les professionnels de santé dont le pharmacien, ont une place importante dans la sensibilisation des malades à l'APA. Il serait intéressant d'inclure cette thérapie non médicamenteuse dans des programmes d'éducatifs thérapeutiques. Ainsi, la collaboration entre les professionnels de santé et les professionnels de sport paraît essentielle pour prendre en charge les patientes atteintes du cancer du sein. L'APA n'est pas seulement bénéfique dans les cancers, elle l'est aussi dans les maladies chroniques.

Depuis la loi HPST, les missions du pharmacien ne cessent d'évoluer. C'est un interlocuteur idéal pour la promotion de l'APA. En effet, il possède une place privilégiée et peut servir d'intermédiaire entre les professionnels de santé et de sport. Toutefois, afin de développer l'APA, il est important de se former pour prendre en charge au mieux les patients.

Perspectives

Après avoir analysé les réponses aux questionnaires, plusieurs points laissent à réflexion. Tout d'abord, il serait intéressant d'analyser si l'intervention du pharmacien dans la promotion de l'activité physique permet d'améliorer le parcours de soins des patientes, d'améliorer leur prise en charge, leur qualité de vie globale.

De plus, même si l'APA se développe, toutes les patientes ne sont pas renseignées sur les bénéfices qu'elle peut procurer. Il serait donc judicieux d'évaluer si le rôle du pharmacien peut améliorer les connaissances sur l'APA afin d'augmenter sa pratique et lutter contre la sédentarité.

Il paraît pertinent d'aborder le thème d'activité physique adaptée à la fois dans les programmes d'études de pharmacie mais aussi d'études de préparateurs en pharmacie. De plus, des formations semblent nécessaires afin de développer ce nouveau mode de prise en charge, permettant d'enrichir l'acte de dispensation.

En outre, il paraît intéressant de voir si l'implication des pharmaciens dans le repérage des patients nécessitant une prise en charge d'activité physique adaptée (cancer ou maladie chronique) et dans le conseil associé à la prise en charge des patients, aurait un impact sur l'augmentation des comportements actifs et la diminution de la sédentarité.

Pour finir, grâce au développement de la prescription d'activité physique, le pharmacien pourrait compléter la prescription en donnant des conseils pour augmenter l'activité physique quotidienne. Par exemple, il pourrait inciter aux déplacements actifs lorsqu'ils sont possibles, et apporter des solutions, des motivations pour diminuer les comportements sédentaires.

Bibliographie

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Cancer du sein - Tumeur au sein | Centre Léon Bérard Lyon [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/cancer-pris-en-charge/cancer-du-sein>
3. Institut National du Cancer, République française. Panorama des cancers en France - édition 2022 [Internet]. 2022 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>
4. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
5. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. Clin Anat. 2013;26(1):29-48.
6. Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. Mol Cell Endocrinol. mai 2018;466:2-14.
7. Lee S. Les seins [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/the-breasts>
8. Cavallé M, Bignon YJ. CANCER : Cancérogenèse, oncogénétique. Rev Prat. juin 2017;67(Item 288):263-70.
9. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
10. Monier R, Tubiana M. Cancérogenèse. Accroissement des connaissances et évolution des concepts. Oncologie. mai 2008;10(5):319-47.
11. Comprendre le cancer du sein [Internet]. Ameli. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/comprendre-cancer-sein>
12. Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
13. Cutuli B. Les carcinomes canaux in situ en 2019 : diagnostic, traitement, pronostic. Presse Médicale. oct 2019;48(10):1112-22.
14. Mathelin C, Antoni D, Lodi M, Chenard MP, Molière S. Carcinomes canaux in situ. oct 2020;35(4):12.
15. Tavassoli FA. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. Pathol. nov 2008;29(S2):107-11.
16. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer. 1978;42(2):737-69.
17. Blétard N, Detrembleur N, Scagnol I, Delbecque K, Deprez M, Thiry A, et al. CANCER DU SEIN : importance de la nomenclature. Rev Med Liège. :7.
18. Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and Morphologic Distinctions between Infiltrating Ductal and Lobular Carcinoma of the Breast. Breast J. 3 avr 2007;13(2):172-9.
19. Inserm. Cancer et environnement : Classification histologique et pathologie moléculaire [Internet]. Les éditions Inserm; 2008 [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=38>
20. Cancer du sein - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein.html>
21. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. The Breast. nov 2015;24:S26-35.

22. Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
23. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2015;26:v8-30.
24. Győrffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res BCR.* 2015;17(1):11.
25. Wesoła M, Jeleń M. A Comparison of IHC and FISH Cytogenetic Methods in the Evaluation of HER2 Status in Breast Cancer. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(5):899-904.
26. Lee S. Analyse du statut HER2 [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/her2-status-test>
27. Les facteurs de risque de cancer du sein [Internet]. VIDAL. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/facteurs-risque.html>
28. Cancer du sein [Internet]. Santé Publique France. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
29. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
30. Dabakuyo-Yonli S, Arveux P. Epidémiologie du cancer du sein [Internet]. *La Revue du Praticien;* 2020 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: http://solr.gmsante.fr/RDP/2020/7/RDP_2020_7_726.pdf
31. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences.* févr 2005;21(2):175-80.
32. Facteurs de risques du cancer du sein | Cancer et environnement [Internet]. Centre de lutte contre le cancer Léon Berard. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/144-Cancer-du-sein.ce.aspx>
33. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci.* 2004;95(11):866-71.
34. Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque
35. Lee S. Facteurs de risque du cancer du sein [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/risks>
36. Butler LM, Potischman NA, Newman B, Millikan RC, Brogan D, Gammon MD, et al. Menstrual risk factors and early-onset breast cancer. :8.
37. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* mars 2001;Vol 2:133-40.
38. Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ? - questions / réponses [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741602/fr/cancer-du-sein-quel-depistage-selon-vos-facteurs-de-risque-questions/-reponses
39. Dépistage gratuit du cancer du sein entre 50 et 74 ans [Internet]. Ameli. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans>
40. Deruelle Philippe, Graesslin Olivier, Bonneau Claire, Huissoud Cyril. Gynécologie Obstétrique, 5e édition [Internet]. Elsevier Masson. 2021 [cité 21 avr 2022]. 753 p. (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; vol. Item 312-Tumeur du sein). Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229476972600020X#hl0001942>

41. Dépistage du cancer du sein : quelle participation des femmes en 2020 ? [Internet]. Santé Publique France. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/depistage-du-cancer-du-sein-quelle-participation-des-femmes-en-2020>
42. Dépistage du cancer du sein - Se faire dépister [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein>
43. Mouret-Fourme E, Kogut-Kubiak T. Populations à risque de cancer du sein. Rev Prat. 2013;63:1367-8.
44. Cancerdusein.org - L'auto-examen des seins [Internet]. [cité 14 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cancerdusein.org/les-cancers-du-sein/le-depistage-precoce/lauto-examen-des-seins>
45. Auto examen mammaire [Internet]. Fondation cancer du sein du Québec. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://rubanrose.org/minformer/depistage-et-diagnostic/observation-des-seins/>
46. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukiełka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. Ann Agric Environ Med. 23 déc 2017;24(4):549-53.
47. Diagnostic d'un cancer du sein - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic>
48. ANAES. Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) - Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) [Internet]. 2002 [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ACR.pdf>
49. Lacroix-Triki M, Penault-Llorca F. Classification TNM pour le cancer du sein (8e édition). 2017;3.
50. Lee S. Cancer du sein [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast>
51. Les grades du cancer - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>
52. Haute autorité de santé, Institut National du Cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer du sein [Internet]. 2010 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
53. Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
54. Radiothérapie - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
55. Chimiothérapie - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie>
56. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. Pharmacomédicale. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
57. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R#RcpPropPharm-acodynamiques>
58. Fluorouracil : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fluorouracil-4138.html>

59. BESTEL I. Cours de Pharmacie : Approches cytotoxiques en chimiothérapie antitumorale : Antimétabolites. 2018 oct 26.
60. Recommandations Cancer du sein [Internet]. VIDAL. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-du-sein-4034.html>
61. Actualité - Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - ANSM [Internet]. ANSM. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-dpd-avant-tout-traitement>
62. Résumé des caractéristiques du produit - XELODA [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220708156373/anx_156373_fr.pdf
63. Résumé des caractéristiques du produit - GEMCITABINE ACCORD 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65432869&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
64. Résumé des caractéristiques du produit - ENDOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69586327&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
65. BESTEL I. Cours de Pharmacie : Approches cytotoxiques en chimiothérapie antitumorale : Agents alkylants. 2018 oct 12.
66. Isabelle Bestel. Cours de pharmacie : Approches cytotoxiques en chimiothérapie antitumorale. 2018 oct 12.
67. Résumé des caractéristiques du produit - ADRIBLASTINE 10 mg, poudre pour solution injectable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65771499&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
68. Médicament EPIRUBICINE 2MG/ML TEVA C FV 25ML - Infos médicaments [Internet]. BCB - Claude Bernard. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=76593&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYyAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEBW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAAErMQAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAYNjEyNDQyNzI4MTM3Mjg3MTE5ODk4NDQ2>
69. Médicament TAXOTERE 80MG/4ML SOL PERF FL 1 - Infos médicaments [Internet]. BCB - Claude Bernard. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=76663&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYyAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEBW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAAXhwAAErdwAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAAXNDgxMjQ0MjcyODEzNzI4NzExOTg5ODk=>
70. Jean-Paul Lasserre. Cours de pharmacie : Cycle cellulaire et régulation du cycle. 2018 sept 21.
71. Pierre WAFFO-TEGUO. Cours de pharmacie : Substances Actives Médicamenteuses (SAM) d'origine végétales utilisées en chimiothérapie antitumorale. 2018 nov 6.
72. Résumé des caractéristiques du produit - PACLITAXEL ARROW 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62334786&typedoc=R>
73. Résumé des caractéristiques du produit - VINOELBINE ACCORD 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE

- DES MÉDICAMENTS. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63457489&typedoc=R#RcpIndicTherap>
74. Résumé des caractéristiques du produit - VINOELBINE PIERRE FABRE 20 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60376637&typedoc=R>
 75. Haute autorité de santé. Commission de la Transparence : Halaven 0,44 mg/ml solution injectable [Internet]. 2018 [cité 9 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16951_HALAVEN_R%C3%A9%20en%20sus_Avis%20postaudition_CT16951.pdf
 76. HALAVEN 0,44 mg/ml sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/halaven-0-44-mg-ml-sol-inj-106376.html>
 77. Résumé des caractéristiques du produit - METHOTREXATE ACCORD 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64497789&typedoc=R>
 78. Différents types d'hormonothérapie - Hormonothérapie [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Differents-types-d-hormonotherapie>
 79. BESTEL I. Cours de Pharmacie : Hormonothérapie du cancer du sein. 2018 nov 30.
 80. Etienne-Selloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique - Sciences du médicament. Elsevier Masson. 2015. 461 p. (Les cours de L2-M2 Pharma - DFGSP / DFASP, sous la direction de J-P Belon; vol. Chapitre 8).
 81. Résumé des caractéristiques du produit - FULVESTRANT ACCORD 250 mg, solution injectable en seringue pré-remplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66855936&typedoc=R>
 82. Résumé des caractéristiques du produit - TAMOXIFENE ARROW 20 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62147950&typedoc=R>
 83. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
 84. Résumé des caractéristiques du produit - PERJETA [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220607155975/anx_155975_fr.pdf
 85. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : Enhertu 100 mg [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220825156755/anx_156755_fr.pdf
 86. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : Phesgo [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220727156422/anx_156422_fr.pdf
 87. Le Du F, Diéras V, Curigliano G. The role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of HER2+ metastatic breast cancer. Eur J Cancer. sept 2021;154:175-89.
 88. Base de données publique du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Tyverb : Lapatinib [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur:

- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211028153461/anx_153461_fr.pdf
89. Base de données publique du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Tukysa : Tucatinib [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220602155915/anx_155915_fr.pdf
 90. Coussy F, Deluche E, Pistilli B, Ladoire S, Ferrero JM, Cottu P. Place des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 dans la prise en charge du cancer du sein avancé. Bull Cancer (Paris). sept 2021;108(9):843-54.
 91. Base de données publique du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Lynparza [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220802156562/anx_156562_fr.pdf
 92. Base de données publique du médicament. Résumé des caractéristiques du produit : Talzena [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210521151783/anx_151783_fr.pdf
 93. Haute autorité de santé. TRODELVY : Sacituzumab govitecan - Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM [Internet]. 2021 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/trodelvy_ap_aut_avisdef_ctap5_2021-09-06_10-58-55_480.pdf
 94. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. Pharm Nanotechnol. sept 2019;7(3):3-23.
 95. Jovenin N, Durand P, Dolizy I, Jonveaux E, Jouannaud C, Lancry L, et al. Prise en charge des Nausées - Vomissements Chimio-Induits. 2013.
 96. Collet A. Cours de pharmacie : Adaptations de l'alimentation liées aux effets indésirables des traitements anticancéreux et de la pathologie cancéreuse. Prévention de la dénutrition. 2019 nov 29.
 97. Gales - SOURCES et REMERCIEMENTS.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/b68f0a5d-1f7c-4f7e-b85d-7d49545d3ce8.pdf>
 98. Gales Y. Fiche d'aide à la prise en charge des mucites. OMEDIT BRETAGNE. :2.
 99. Syndrome main-pied | Fondation contre le Cancer [Internet]. Fondation contre le Cancer. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/effets-secondaires/syndrome-main-pied>
 100. Gales Y. Fiche d'aide à la prise en charge du syndrome main pied. OMEDIT BRETAGNE. :2.
 101. Le suivi - Cancer du sein [Internet]. Institut National Du Cancer. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Le-suivi>
 102. Vivre après un cancer du sein [Internet]. Ameli. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/landes/assure/sante/themes/cancer-sein/vivre-apres-cancer-sein>
 103. Aubineau N. Éclairage sur le métabolisme énergétique et l'importance de l'alimentation [Internet]. Nicolas Aubineau - Diététicien Nutritionniste du Sport. 2018 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nicolas-aubineau.com/metabolisme-energetique/>
 104. Fontaine E. Métabolisme énergétique. :19.
 105. Activité physique [Internet]. OMS. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
 106. Haute Autorité de Santé. Guide des connaissances sur l'activité physique et la sédentarité [Internet]. 2022 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/guide_connaissance_ap_sedentarite_vf.pdf
 107. Carré François, Delamarche Paul. Activités physiques adaptées et pathologies chroniques - Prévention, Prescription, Prise en charge [Internet]. Elsevier Masson. 2021 [cité 10 oct 2022]. 258 p. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.docolec.u>

bordeaux.fr/book/9782294771330/activites-physiques-adaptees-et-pathologies-chroniques#browse-content

108. Institut National du Cancer. Activités physiques et cancer - Qualité de vie [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Activites-physiques>
109. Institut national du cancer. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer - Des connaissances scientifiques aux repères pratiques [Internet]. 2017 [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques>
110. L'exercice physique recommandé au quotidien [Internet]. Ameli. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/activite-physique-sante/exercice-physique-recommande-quotidien>
111. ANSES. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité [Internet]. 2016 [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0155Ra.pdf>
112. Bigard X. Passer 7 heures par jour assis ou 3 heures devant la télévision a un net effet délétère. *Rev Prat.* 2020;70:5.
113. Alberti V. Activité physique et sportive : facteur de santé [Internet]. Elsevier Masson. 2019 [cité 3 oct 2022]. 80 p. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/toc/3-s2.0-C20170001957>
114. Consultation et prescription médicale d'activité physique à des fins de santé chez l'adulte. *Haute Aut Santé.* 2022;79.
115. Depieesse F, Coste O. Prescription des activités physiques en prévention et en thérapeutique. Deuxième édition. Elsevier Masson; 2016. 544 p. (Sport).
116. NCDs. Maladies non transmissibles : Sédentarité [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/noncommunicable-diseases/causes/physical-inactivity.html>
117. Haute autorité de santé. Note méthodologique et synthèse bibliographie : Activité physique et sportive pour la santé - promotion, consultation et prescription chez les adultes [Internet]. 2018 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/note_methodo_aps_vf.pdf
118. Instruction Interministérielle N° DGS/EA3/DGESIP/DS/SG/2017/81 du 3 mars 2017 relative à la mise en oeuvre des articles L.1172-1 et D.1172-1 à D.1172-5 du code de la santé publique et portant guide sur les conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée. - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/42071>
119. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0052 du 03/03/2022 [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=LHslCgDpYJsCxxsL1_RUuN7Pce5JP_lubW2AuKlCjU=
120. Légifrance. Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée. 2016-1990 déc 30, 2016.
121. PRESCRI'FORME : l'activité physique sur ordonnance en Île-de-France [Internet]. Prescri'forme. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/prescriforme-lactivite-physique-sur-ordonnance-en-ile-de-france>
122. Aide à la prise en charge médicale des activités physiques et sportives - MÉDICOSPORT-SANTÉ [Internet]. VIDAL. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/sport/infos-sport-medicosport-sante/>

123. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ, MINISTÈRE DES SPORTS. Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024 [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sports.gouv.fr/sante-et-bien-etre-83>
124. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. déc 2015;25:1-72.
125. MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Programme National Nutrition Santé 2019-2023 [Internet]. 2019 [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf
126. Institut national du cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. 2021.
127. Dupays Stéphanie, Kiour Abdelkrim, Bourdais Fabienne, De Vincenzi Jean-Pierre. Evaluation des actions menées en matière d'activité physique et sportive à des fins de santé [Internet]. 2018 [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: Evaluation des actions menées en matière d'activité physique et sportive à des fins de santé
128. Haute Autorité de Santé, éditeur. Prescription d'activité physique et sportive - Cancers : sein, colorectal, prostate [Internet]. 2019 [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/app_247_ref_aps_cancers_cd_vf.pdf
129. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 1 juill 2017;17(4):272-8.
130. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Pekarek L, Guijarro LG, Castellanos AJ, et al. Physical Activity as an Imperative Support in Breast Cancer Management. *Cancers*. 28 déc 2020;13(1):55.
131. Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques [Internet]. EDP Sciences. 2019 [cité 8 oct 2022]. 805 p. (Institut national de la santé et la recherche médicale (Inserm). Expertise collective). Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2019-02/inserm-ec-2019-activitephysiquemaladieschroniques-synthese.pdf>
132. Kruk J, Czerniak U. Physical Activity and its Relation to Cancer Risk: Updating the Evidence. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):3993-4003.
133. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer*. 1 sept 2010;46(14):2593-604.
134. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2009;30(9):824-32.
135. Browall M, Mijwel S, Rundqvist H, Wengström Y. Physical Activity During and After Adjuvant Treatment for Breast Cancer: An Integrative Review of Women's Experiences. *Integr Cancer Ther*. 23 déc 2016;17(1):16-30.
136. Loprinzi PD, Cardinal BJ. Effects of physical activity on common side effects of breast cancer treatment. *Breast Cancer*. 1 janv 2012;19(1):4-10.
137. Wang Q, Zhou W. Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *J Sport Health Sci*. 1 mars 2021;10(2):201-10.
138. AFSOS. Activité physique et cancer [Internet]. 2018 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/05/Activit%C3%A9-physique-et-cancer_AFSOS.pdf
139. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2018;19(6):1661-9.
140. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Ryan SM, Pescatello SM, Moker E, et al. The Efficacy of Exercise in Reducing Depressive Symptoms among Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 27 janv 2012;7(1):e30955.
141. Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, van Beurden M, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology*. 2011;20(2):115-26.

142. Buffart LM, van Uffelen JG, Riphagen II, Brug J, van Mechelen W, Brown WJ, et al. Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 27 nov 2012;12:559.
143. Institut National du Cancer. La douleur en cancérologie [Internet]. 2011 [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-douleur-en-cancerologie>
144. Drillon P, Desvergée A, Prevost V, Blaizot X. [Impact of adapted physical activity on joint pain induced under adjuvant hormone therapy for breast cancer: A review of the literature]. *Ann Pharm Fr*. 18 juin 2022;S0003-4509(22)00077-3.
145. Varghese SS, Johnston WJ, Eekhoudt CR, Keats MR, Jassal DS, Grandy SA. Exercise to Reduce Anthracycline-Mediated Cardiovascular Complications in Breast Cancer Survivors. *Curr Oncol*. 13 oct 2021;28(5):4139-56.
146. Duregon F, Vendramin B, Bullo V, Gobbo S, Cugusi L, Di Blasio A, et al. Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. janv 2018;121:90-100.
147. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, et al. The Effect of Exercise on Body Composition and Bone Mineral Density in Breast Cancer Survivors taking Aromatase Inhibitors. *Obes Silver Spring Md*. févr 2017;25(2):346-51.
148. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, et al. Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor–Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 1 avr 2015;33(10):1104-11.
149. Hasenoehrl T, Palma S, Ramazanova D, Kölbl H, Dorner TE, Keilani M, et al. Resistance exercise and breast cancer–related lymphedema—a systematic review update and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3593-603.
150. Zhang X, Oliveri JM, Paskett ED. Features, Predictors, and Treatment of Breast Cancer-related Lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep*. déc 2020;12(4):244-54.
151. Le dragon boat | FFCK [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ffck.org/dragon-boat/presentation/>
152. Devenir une Dragon Ladies [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.dragonladies.fr/Devenir-une-Dragon-Ladies.html>
153. Harris SR. “We’re All in the Same Boat”: A Review of the Benefits of Dragon Boat Racing for Women Living with Breast Cancer. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2012;2012:167651.
154. CAMI Sport & Cancer [Internet]. CAMI SPORT ET CANCER. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sportetcancer.com/qui-sommes-nous>
155. Charles M, Larras B, Bigot J, Praznocy C. L’activité physique sur prescription en France : état des lieux en 2019. :84.
156. Légifrance. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l’hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
157. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d’officine et l’assurance maladie [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025804248>
158. Convention nationale des pharmaciens titulaires d’officine [Internet]. Améli. 2022 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
159. Légifrance. Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d’officine et l’assurance maladie [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045538155>
160. Mon Espace Santé, quel est le rôle du pharmacien ? [Internet]. Synapse Medicine. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://synapse-medicine.com/fr/mon-espace-sante-anepf>
161. Mon espace santé disponible depuis janvier 2022 [Internet]. Service-Public.fr. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15264>

162. Bouchaud L, Bluze E, Dussart C, Massoubre B, Boulliat C. Le rôle du pharmacien en officine et en pharmacie hospitalière dans la prévention en santé publique en France. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 10 févr 2022 [cité 14 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450922000116>
163. Institut National du Cancer, République française, éditeurs. Agir pour sa santé contre les risques de cancer [Internet]. 2021 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/Prevention-des-cancers-agir-pour-sa-sante-brochure>
164. Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour promouvoir l'activité physique 2018-2030 : des personnes plus actives pour un monde plus sain [Internet]. 2019 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/327168/9789242514186-fre.pdf>
165. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Programme national de lutte contre le tabac 2018-2022 [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt_def.pdf
166. Institut National du Cancer. Etat des lieux et des connaissances : Nutrition et Prévention des cancers [Internet]. 2019 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Nutrition-et-prevention-des-cancers>
167. Blanchet Fabienne. Rôle du pharmacien dans la prévention de l'obésité et l'accompagnement des patients [Internet]. 2015 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/03/P.1291-1302.pdf>
168. Cespharm - Prévention-santé [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante>
169. Ordre national des pharmaciens. Développer la prévention en France : 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens [Internet]. 2018 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429901/2024808/version/4/file/Rapport+-+D%C3%A9velopper+la+pr%C3%A9vention+en+France.pdf>
170. Légifrance. Avis relatif à l'avenant n° 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042376946>
171. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. Améli. 2022 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
172. Assurance maladie. Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf
173. Union de syndicats de pharmaciens d'officine - USPO. Accompagnement anticancéreux oraux : guide d'aide à la réalisation [Internet]. 2020 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://uspo.fr/wp-content/uploads/2020/10/2020-guide-accompagnement-anticancereux-oraux-guide-daide-a-la-realisation-uspo_.pdf
174. Anticancéreux oraux : l'accompagnement pharmaceutique – ONCORIF [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/professionnels/accompagnement-pharmaceutique/>
175. Ma Vie, mon Sport [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmavie.fr/page/3815-ma-vie-mon-sport>
176. Le Corre T, Fournier JP. Rôle des pharmaciens d'officine dans les protocoles des maisons de santé pluriprofessionnelles en 2020 : étude descriptive transversale multi-méthodes. *Ann Pharm Fr*. 1 nov 2022;80(6):988-94.
177. Ordre national des pharmaciens. Coopération interprofessionnelle : Décloisonner pour améliorer le parcours de soins : 10 exemples concrets [Internet]. 2016 [cité 21 oct 2022].

Disponible sur:
<https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/303084/1547370/version/11/file/Cahier+th%C3%A9matique+10+-+La+coop%C3%A9ration+interprofessionnelle.pdf>

178. Union Régionale des Professionnels de Santé - URPS. Maisons de Santé Pluriprofessionnelles [Internet]. 2020 [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.medecin-occitanie.org/wp-content/uploads/2020/04/URPS-ML-MSP-Guide-pratique-MASTER-images-compress%C3%A9es.pdf>
179. CPTS : s'organiser sur un territoire pour renforcer les soins aux patients - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/structures-de-soins/les-communaut%C3%A9s-professionnelles-territoriales-de-sante-cpts/article/cpts-s-organiser-sur-un-territoire-pour-renforcer-les-soins-aux-patients>

Annexe

Formulaire spécifique de prescription à la disposition des médecins traitants

Tampon du Médecin	
--------------------------	--

DATE :

Nom du patient :

Je prescris une activité physique et/ou sportive adaptée

Pendant, à adapter en fonction de l'évolution des aptitudes du patient.

Préconisation d'activité et recommandations :

.....

.....

.....

.....

Type d'intervenant(s) appelé(s) à dispenser l'activité physique (en référence à l'Article D. 1172-2 du Code de la santé publique¹), le cas échéant, dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire² :

.....

Document remis au patient

La dispensation de l'activité physique adaptée ne peut pas donner lieu à une prise en charge financière par l'assurance maladie.

Lieu	date	signature	cachet professionnel

¹ Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une ALD

² Concerne les titulaires d'un titre à finalité professionnelle, d'un certificat de qualification professionnelle ou d'un diplôme fédéral, inscrit sur arrêté interministériel qui ne peuvent intervenir dans la dispensation d'activités physiques adaptées à des patients atteints de limitations fonctionnelles modérées que dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire (cf. annexe 4 de l'instruction interministérielle n° DGS/EA3/DGESIP/DS/SG/2017/81 du 3 mars 2017 relative à la mise en œuvre des articles L.1172-1 et D.1172-1 à D.1172-5 du code de la santé publique et portant guide sur les conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée)

SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Titre : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein : Bénéfices de l'activité physique adaptée dans la gestion des effets indésirables des traitements de chimiothérapie.

Résumé :

Au fil des siècles, le comportement de l'homme a changé pour devenir plus sédentaire. Or, un manque d'activité physique peut être une des causes d'apparition de maladies chroniques ainsi que de cancers dont celui du sein. En France, comme dans le monde, le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes. D'autre part, dans le monde, environ 25% des cas de cancer sont dus à un excès de poids et à un mode de vie sédentaire. Cela peut être, en partie, diminué par un mode de vie actif. En effet, des études rapportent de plus en plus, que les bénéfices de l'activité physique sont réels, que ce soit en prévention primaire, secondaire ou tertiaire dans le cancer du sein. Durant un cancer du sein, la pratique d'une activité physique adaptée et régulière diminue la mortalité globale ainsi que la mortalité spécifique au cancer du sein et contribue à améliorer la qualité de vie des patients, à diminuer la fatigue, ...

Cependant, l'impact de l'activité physique est encore, à l'heure actuelle, sous-estimée, et les actions pour inciter les personnes vers des comportements actifs ne sont que peu nombreuses. C'est pourquoi, les professionnels de santé dont le pharmacien, sont indispensables pour promouvoir l'activité physique mais aussi pour repérer les personnes nécessitant une prise en charge adaptée. Grâce à des questionnaires à destination des pharmaciens et des patientes atteintes de cancer du sein, nous avons pu avoir un aperçu et une tendance montrant que l'activité physique est utile et que le pharmacien est important pour les accompagner. En effet, c'est un interlocuteur de choix qui peut facilement faire le lien entre les patients et les professionnels de la santé.

Cette thèse a pour but de montrer les bénéfices de l'activité physique chez les patientes atteintes ou ayant eu un cancer du sein ainsi que de démontrer l'utilité du pharmacien dans l'accompagnement des patientes en promouvant l'activité physique adaptée.

Mots-clés : Cancer du sein – Activité physique – Activité physique adaptée – Pharmacien – Officine – Effets indésirables – Prévention

Title: Role of the community pharmacist in the management of breast cancer: Benefits of adapted physical activity in the management of adverse effects of chemotherapy treatments.

Abstract:

Over the centuries, human behaviour has changed to become more sedentary. However, a lack of physical activity can be one of the causes of the onset of chronic diseases as well as cancers including breast cancer.

In France, as in the world, breast cancer is the leading cause of cancer mortality in women. On the other hand, worldwide, about 25% of cancer cases are due to excess weight and a sedentary lifestyle. This may, in part, be reduced by an active lifestyle. Indeed, studies report more and more that the benefits of physical activity are real whether in primary, secondary or tertiary prevention of breast cancer. During breast cancer, the practice of adapted and regular physical activity reduces overall mortality as well as mortality specific to breast cancer and contributes to improve patients' quality of life, reduce fatigue, ...

However, the impact of physical activity is still, at present, underestimated, and actions to encourage people towards active behaviours are few. This is why, health professionals including pharmacists, are essential to promote physical activity but also to detect people in need of appropriate care. Thanks to questionnaires carried out for pharmacists and breast cancer patients, we have seen an overview and a trend, showing that physical activity is useful and that the pharmacist is important to support them. In fact, he is an interlocutor of choice who can easily make the link between patients and health professionals.

This thesis aims to show the benefits of physical activity in patients with or who have had breast cancer as well as to demonstrate the usefulness of the pharmacist in supporting patients by promoting adapted physical activity.

Keywords: Breast cancer – Physical activity – Adapted physical activity – Pharmacist – Pharmacy – Side effects – Prevention

Discipline : Pharmacie.

Intitulé et adresse de l'UFR ou du laboratoire : Université de Bordeaux, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX.