



**HAL**  
open science

## Le syndrome douloureux post-mastectomie

Anna Camisullis

► **To cite this version:**

Anna Camisullis. Le syndrome douloureux post-mastectomie. Sciences pharmaceutiques. 2024.  
dumas-04805462

**HAL Id: dumas-04805462**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04805462v1>**

Submitted on 26 Nov 2024

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°1

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

Présentée et soutenue publiquement

le 14/11/2024

par **Anna CAMISULLIS**

# LE SYNDROME DOULOUREUX POST- MASTECTOMIE

Directeur de thèse : **Mr David BALAYSSAC**

PU-PH, Toxicologie

UFR de Pharmacie, Clermont-Ferrand

## **Jury**

Président : **Mr David BALAYSSAC**

PU-PH, Toxicologie

UFR de Pharmacie, Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Isabelle RANCHON COLE**

Professeur,

UFR de Pharmacie, Clermont-Ferrand

**Mme Virginie GUASTELLA**

Professeur,

UFR de Médecine, Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

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

Présentée et soutenue publiquement

le 14/11/2024

par **Anna CAMISULLIS**

# LE SYNDROME DOULOUREUX POST- MASTECTOMIE

Directeur de thèse : **Mr David BALAYSSAC**

PU-PH, Toxicologie

UFR de Pharmacie, Clermont-Ferrand

## **Jury**

Président : **Mr David BALAYSSAC**

PU-PH, Toxicologie

UFR de Pharmacie, Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Isabelle RANCHON COLE**

Professeur,

UFR de Pharmacie, Clermont-Ferrand

**Mme Virginie GUASTELLA**

Professeur,

UFR de Médecine, Clermont-Ferrand

## Remerciements

**À mon directeur de thèse et président de jury, Monsieur David Balayssac**, merci pour votre aide dans la réalisation de ce travail, votre réactivité pour les nombreuses relectures et vos nombreux conseils. Cela aura été un privilège de vous compter comme maître de thèse mais cela l'est d'autant plus de vous avoir eu comme professeur.

**À Madame Isabelle Ranchon Cole**, membre du jury, pharmacien et professeur. L'occasion pour moi de vous remercier une nouvelle fois, vous avez été l'oreille attentive lors de ma quatrième année, et vous l'êtes à nouveau aujourd'hui pour ma thèse. Merci beaucoup, sans vous, le choix de m'orienter vers ce beau métier de pharmacien d'officine aurait été bien plus difficile.

**À Madame Virginie Guastella**, membre du jury, médecin et professeur. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez voulu porter à mon sujet de thèse. Les quelques cours magistraux que vous nous avez donné ont largement participé à mon envie de traiter le sujet de la douleur et des soins de support. Encore merci de votre présence dans mon jury.

-----

**À ma maman**. Ce passage ne suffira jamais à te couvrir de suffisamment de remerciements. Ton écoute plus qu'attentive, ton réconfort lors de cette première année de merde, et ton soutien infailible pendant six ans, sont inégalables. Ce diplôme c'est aussi le tien et j'espère que cette thèse te rendra fière. Je ne saurais comment te rendre l'immensité de ce que tu m'as donné durant ces études, alors un énorme MERCI, du fond du cœur.

**À mon papa, mes frères Paul et Simon**. Un grand merci pour m'avoir supportée et soutenue. Voilà enfin le résultat de ces six années à vous prendre la tête lors de mes révisions à la maison.

**À Étienne**. Un immense merci pour ton soutien, tes encouragements et ta présence si importante. Sans toi, je n'aurais jamais été capable de tout ça et je t'en serais toujours reconnaissante. Tu me pousses à faire ressortir la meilleure version de moi-même chaque jour alors j'espère que tu es fier aujourd'hui. Merci pour tout, je t'aime fort.

Merci aussi **à mes beaux-parents, Annie et Jacques**. Pas toujours simple d'avoir une belle fille qui vous embête avec ses études, mais vous avez toujours eu les bons mots et su me donner un soutien précieux. Énorme merci.

**À Juliette.** Présente depuis le début et rien que pour ça, un énorme merci. Tu ne m'as jamais lâché la main, merci de m'avoir soutenue et aidée, merci d'avoir été une amie si incroyable pendant ces années. Merci pour tous les souvenirs et tous les bons moments à venir. J'en profite pour te dire que je suis si fière de toi, tu n'as jamais lâché le morceau et tout ce qui t'attend tu le mérites x1000. Un petit big up à **Thomas** aussi, trop contente de t'avoir connu, mais attention tu prendras bien soin d'elle maintenant :)

**À Othylie.** Je vais quand même remercier à nouveau Juliette de t'avoir mis sur mon chemin :). J'ai découvert une fille au top et une amie vraiment géniale. Tellement géniale que tu as été d'une aide précieuse pour la rédaction de cette thèse, alors un big merci.

**À Lennie.** Qui mieux que toi pour s'être assise près de moi ce premier jour de tuto, en août 2018 ? Je ne t'ai jamais assez remercié pour ton amitié depuis toutes ces années. La PACES n'aurait pas eu la même valeur sans toi et je ne te parle même pas de ces putains de longues soirées en colle au tuto. Gros merci et surtout ne change pas, j'adore tellement te voir sourire et rigoler !

**À mes copines de Mende : Séréna, Élise et Julie.** Votre présence, votre soutien et votre amitié formidable m'ont beaucoup aidé. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue. Élise un grand merci aussi pour tes relectures et corrections de ma thèse.

**À mes grands-parents, à toute ma famille.** Merci de votre présence, vos encouragements et votre soutien.

À l'équipe de la Pharmacie de la Châtaigneraie mais surtout à **Amandine, Catherine, Charlotte, Auréa et Maxime**, vous avez été d'une importance capitale pour mes premiers pas dans ce beau métier. J'ai tellement apprécié travailler avec vous. Chacun d'entre vous aura à sa manière, su me transmettre les bonnes clés pour devenir je l'espère la plus top des pharmaciennes. Merci, merci et merci.

À l'équipe de la Pharmacie Coumoul. Les six mois de stage auront été un pur plaisir avec vous, et je pense que je ne suis pas près d'oublier tous ces moments. La pharmacie de campagne aura largement conquis mon cœur, en bonne partie grâce à vous **Béatrice, Flavie, Laurine, Maëva, Lucie et Maxime**.

# Table des matières

1.	Introduction .....	9
2.	La douleur .....	10
2.1.	Définitions .....	10
2.1.1.	La douleur.....	10
2.1.2.	La douleur aiguë .....	10
2.1.3.	La douleur chronique .....	11
2.2.	Les composantes de la douleur : modèle multidimensionnel .....	11
2.3.	Physiologie de la douleur .....	12
2.3.1.	La voie sensitive normale : proprioception .....	12
2.3.2.	La voie sensitive douloureuse : nociception.....	13
2.3.3.	Entre contrôles et douleurs .....	14
2.4.	Évaluation de la douleur.....	17
2.4.1.	Échelle verbale simple (EVS).....	17
2.4.2.	Échelle visuelle analogique (EVA) et échelle numérique (EN) .....	18
2.4.3.	Échelles multidimensionnelles .....	19
2.4.3.1.	Mac Gill Pain Questionary .....	19
3.	Cancer du sein .....	21
3.1.	Anatomie du sein .....	21
3.2.	Cancérogénèse .....	23
3.3.	Dépistage organisé, diagnostic et prédispositions génétiques.....	24
3.3.1.	Dépistage.....	24
3.3.2.	Diagnostic.....	26
3.3.3.	Génétique et prédispositions .....	26
3.4.	Épidémiologie.....	27
3.5.	Prise en charge : stratégies thérapeutiques actuelles .....	27
3.5.1.	Chirurgie du sein.....	28
3.5.1.1.	Tumorectomie.....	28
3.5.1.2.	Mastectomie totale .....	29
3.5.1.3.	Ganglion sentinelle et curage axillaire .....	30
3.5.2.	Radiothérapie .....	31
3.5.3.	Chimiothérapie.....	32
3.5.3.1.	Principaux effets indésirables.....	35
3.5.4.	L'hormonothérapie.....	38
3.5.5.	Les thérapies ciblées.....	39

4.	Syndrome douloureux post-mastectomie (SDPM) .....	41
4.1.	Terminologie et définition .....	41
4.2.	Physiopathologie : douleurs chroniques post chirurgicales et SDPM.....	41
4.2.1.	Douleurs chroniques post chirurgicales (DCPC) .....	41
4.2.2.	Syndrome douloureux post mastectomie .....	42
4.2.2.1.	Douleurs neuropathiques.....	43
4.2.2.2.	Douleurs musculosquelettiques .....	46
4.3.	Épidémiologie : quel impact ? .....	48
4.4.	Déficiences psychosociales et qualité de vie .....	49
4.5.	Facteurs de risques et facteurs protecteurs .....	50
4.5.1.	Pré-opératoires.....	50
4.5.2.	Per-opératoires.....	52
4.5.3.	Post-opératoires .....	54
5.	Prise en charge du SDPM .....	56
5.1.	Généralités .....	56
5.2.	Prise en charge médicamenteuse .....	56
5.2.1.	Thérapies orales .....	56
5.2.2.	Autres .....	59
5.3.	Prise en charge non médicamenteuse .....	61
5.3.1.	Thérapies physiques et cognitives .....	61
5.3.2.	Techniques invasives .....	63
5.4.	Rôle du pharmacien d'officine .....	65
5.4.1.	Écoute et relationnel .....	65
5.4.2.	Gestion post-mastectomie .....	65
5.4.3.	Homéopathie.....	72
5.4.4.	Vie quotidienne .....	74
6.	Conclusion .....	76
7.	Références bibliographiques .....	77
8.	Annexe I : Le Mac Gill Pain Questionnaire.....	90
9.	Annexe II : La classification TNM (8 <sup>ème</sup> édition).....	91



## Liste des figures et tableaux

- Figure 1 : La voie de la proprioception ou voie lemniscale
- Figure 2 : La voie de la nociception ou voie spinothalamique
- Figure 3 : La théorie du portillon ou « Gate control »
- Figure 4 : Tableau des scores de l'échelle verbale simple (EVS)
- Figure 5 : Exemple d'échelle visuelle analogique (EVA)
- Figure 6 : La glande mammaire
- Figure 7 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques de la glande mammaire
- Figure 8 : Étapes de la cancérogénèse
- Figure 9 : Évolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein, par âge  
- Période 2005-2022
- Figure 10 : Schéma des différentes méthodes de traitements du cancer du sein
- Figure 11 : La chirurgie mammaire conservatrice
- Figure 12 : La mastectomie totale
- Figure 13 : La mastectomie radicale modifiée
- Figure 14 : La molécule de 5-FU
- Figure 15 : La molécule de capécitabine
- Figure 16 : La molécule d'épirubicine et la molécule de doxorubicine
- Figure 17 : La molécule de cyclophosphamide
- Figure 18 : La molécule de paclitaxel et la molécule de docétaxel
- Figure 19 : La molécule de méthotrexate
- Figure 20 : Principaux nerfs impliqués dans la chirurgie mammaire
- Figure 21 : Paroi thoracique antérieure 1
- Figure 22 : Nerf spinal thoracique
- Figure 23 : Patiente effectuant une portée aérienne non chargée avec la main gauche
- Figure 24 : Paroi thoracique antérieure 2
- Figure 25 : Méta-analyse de l'association entre la douleur persistante et l'âge
- Figure 26 : Méta analyse de l'association entre la douleur persistante et le curage ganglionnaire axillaire
- Figure 27 : Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte

- Figure 28 : Anatomie de l'espace paravertébral thoracique
- Figure 29 : Massage linéaire avec les pouces sur le faisceau sternal tendu du muscle grand pectoral
- Figure 30: Manchon Mobiderm autofit (Thuasne)
- Figure 31 : Photo peropératoire montrant une injection de tissu adipeux autologue
- Figure 32 : Névrome sur le nerf intercostal avec résection et implantation ultérieure dans le grand dorsal
- Figure 33 : Bandages peu élastiques du membre supérieur droit
- Figure 34 : Manchon gauche avec mitaine attenante
- Figure 35 : Les différents paliers antalgiques
- Figure 36 : Prothèse mammaire transitoire en textile trifirst 1019x – Anita Care
- Figure 37 : Prothèse mammaire silicone silima® classic symétrique adhérente – Thuasne
- Figure 38 : Prothèse mammaire silicone version allégée Contact Light 2S Comfort+ - Amoena
- Figure 39 : Protocole homéopathique chirurgie du sein par le centre de formation en homéopathie (CDFH)
- Tableau I : Deux phases de la physiothérapie décongestive complète dans le traitement des lymphœdèmes

## Liste des abréviations

- 5-FU : 5-fluorouracile
- ADN : acide désoxyribonucléique
- AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- BPV : bloc paravertébral
- CA : curage axillaire
- CDFH : centre de formation en homéopathie
- CH: centésimale hahnemannienne
- CNO : compléments nutritionnels oraux
- DCPC : douleurs chroniques post chirurgicales
- EN : échelle numérique

- EROS : espèces réactives de l'oxygène
- EVA : échelle visuelle analogique
- EVS : échelle visuelle simple
- FDA: food and drug administration
- GnRH : gonadotropin-releasing hormone
- GS : ganglion sentinelle
- HAS : haute autorité de santé
- HER: human epidermal growth factor receptor
- IASP: international association for the study of pain
- ICBN : intercostobrachial nerve
- IMC : indice de masse corporel
- InCa : institut national du cancer
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- IV : intraveineux
- LH-RH: luteinizing hormone-releasing hormone
- NMDA : N-méthyl-D-aspartique acide
- OMS : organisation mondiale de la santé
- PNS4 : plan nutritionnel santé 4
- PPS : plan personnalisé de soins
- PTM : points trigger myofasciaux
- QDSA : questionnaire douleur de saint-antoine
- RBRV : région bulbaire rostroventrale
- RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
- SDPM : syndrome douloureux post mastectomie
- SGPA : substance grise périaqueducule
- SHISSO : société homéopathique internationale de soins de support en oncologie
- SNC : système nerveux central
- SPF: sun protection factor
- TENS : transcutaneous electrical nerve stimulator
- UV: ultra-violets

# 1. Introduction

Avec plus de 60 000 nouveaux cas par an en France, les cancers du sein sont les premiers cancers féminins (2). Pour chaque femme diagnostiquée précocement et avec un cancer à un stade localisé, la première intention de traitement sera portée sur la tumorectomie ou la mastectomie (3). La prise en charge des femmes opérées du sein est complexe. En effet, d'une part les douleurs séquellaires impactent directement la qualité de vie des patientes et leur réinsertion sociétale et/ou professionnelle. D'autre part, il ne faut pas négliger le sentiment de perte d'identité de la femme et d'estime de soi du fait de l'atteinte à sa féminité. Pour ces raisons, reprendre le cours de sa vie ne se conçoit pas sans difficultés.

Lorsque ces douleurs séquellaires persistent à distance de l'opération chirurgicale, il s'agit d'un Syndrome Dououreux Post-Mastectomie (SDPM). Au cours de ces dernières années, de nombreuses études et rapports cliniques sur le SDPM ont fait leur apparition car il s'agissait encore d'un sujet peu connu (4–8). L'importance de ces douleurs chroniques varie de la simple gêne à une souffrance beaucoup plus invalidante et peut être extrêmement handicapante pour ces patientes qui se battent au quotidien contre le cancer. Un nombre encore trop important d'entre elles sont laissées sans prise en charge, alors que des solutions médicamenteuses, psycho-sociales et physiques existent. Une approche pluridisciplinaire est donc indispensable, avec une éducation thérapeutique et un suivi régulier des patientes.

Le pharmacien d'officine représente un maillon essentiel dans la prise en charge de la douleur. De la détection d'un syndrome douloureux à la délivrance des ordonnances à visée antalgique, le pharmacien d'officine constitue une ressource importante dans la relation avec la patiente et les professionnels de santé (9).

Dans ce contexte, il est apparu intéressant d'étudier les données bibliographiques concernant la physiopathologie et les critères d'évaluation de la douleur, ainsi que le cancer du sein et sa prise en charge pour mieux comprendre le rôle du pharmacien d'officine.

## 2. La douleur

### 2.1. Définitions

#### 2.1.1. La douleur

Du latin « *dolorem* » qui décrit une souffrance physique ou morale, la douleur est une souffrance connue de tous mais reste si difficile à définir tant elle est complexe.

Sa définition a été révisée en 2019, par l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) et est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (10). Cette révision de la définition de 1979, s'est avérée nécessaire étant donné son caractère multidimensionnel et les progrès réalisés dans sa compréhension et sa caractérisation. Le ressenti de la douleur est un phénomène subjectif qui peut être variable selon les individus. Elle est dite multifactorielle puisqu'elle résulte d'une combinaison de facteurs physiopathologiques, émotionnels, psychocognitifs, environnementaux et sociaux.

Dans des conditions normales, une douleur apparaît à cause d'une anomalie, d'une lésion ou d'un traumatisme, et disparaît lorsque l'anomalie est éliminée. On parle alors de douleur aiguë, ce qui ne signifie pas forcément que la douleur est intense. Si la douleur doit s'installer dans le temps alors on parle de douleur chronique.

La douleur, dans sa globalité, est un défi majeur pour l'ensemble de notre système de santé. Elle est considérée aujourd'hui comme une des premières causes de consultation chez le médecin et dans les centres d'urgences (11). En France, 92% de la population souffrent d'une douleur de courte ou longue durée dans l'année. Parmi les patients qui sont accueillis aux urgences avec des douleurs sévères, 50% d'entre eux ne reçoivent pas de traitement contre la douleur alors que leur état justifierait la prise d'un antalgique puissant. (12)

#### 2.1.2. La douleur aiguë

En phase aiguë, la douleur est le signal d'alarme d'une atteinte organique ou tissulaire sous-jacente. La douleur aiguë constitue un symptôme transitoire, décrit comme utile et protecteur car il jouerait un rôle dans la sauvegarde de l'intégrité de l'organisme (9,13). Le plus souvent cette douleur est vive, relativement brève et réversible. Elle peut être plus ou moins intense. L'évolution de la douleur aiguë se fait, dans la plupart des cas, vers la résolution : l'organisme aura su réagir et se protéger.

### 2.1.3. La douleur chronique

Au fil du temps, la douleur perd sa signification de signal d'alarme. Une fois la période de danger passée, la douleur ne devient plus une nécessité mais plutôt une contrainte. Contrairement à la douleur aiguë, la douleur chronique contient peu de bénéfice évolutif (14).

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) (12) définit la douleur chronique comme un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. Ainsi, la douleur passe du statut de symptôme à une pathologie à part entière, qui présente plusieurs des caractéristiques suivantes (9,15) :

- Persistance ou récurrence, qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de 3 mois ;
- Réponse insuffisante au traitement ;
- Détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie courante, au domicile comme à l'école ou au travail.

La douleur chronique est une condition fréquente, qui affecte environ 20% de la population mondiale. Elle existe dès lors qu'elle est affirmée être ressentie, qu'une cause soit identifiée ou non. Près d'un patient douloureux sur trois estime que la douleur est parfois tellement forte qu'il en ressent l'envie de mourir (9,16). En France, la durée moyenne de la douleur chez des patients douloureux chroniques est de 5,7 ans ; 40% des patients douloureux chroniques ont subi une répercussion directe au travail : perte, changement de responsabilités et/ou d'activités ; 14 consultations médicales par an sont en moyenne réalisées par une personne atteinte de douleur chronique (12).

## 2.2. Les composantes de la douleur : modèle multidimensionnel

La douleur n'est pas un événement sensoriel isolé, mais une expérience multidimensionnelle en lien avec un contexte individuel et une signification précise. Classiquement, on distingue quatre composantes, intimement liées et indissociables (9,17) :

- Une **composante sensitivo-discriminative**, par laquelle le système nerveux central (SNC) décode le message douloureux. Elle permet au sujet d'être renseigné sur le type, la durée, l'intensité et la localisation des douleurs.
- Une **composante affectivo-émotionnelle**, qui confère à la douleur sa tonalité désagréable, pouvant être modulée par des états émotionnels divers comme l'anxiété ou la dépression

par exemple. Cette composante nous renseigne sur la manière dont le patient peut réagir face à la douleur.

- Une **composante cognitive**, par laquelle l'ensemble des processus mentaux de l'individu influencent la perception de la douleur et les réactions comportementales qui en découlent. Selon l'importance que le sujet donne au message douloureux, la comparaison aux expériences douloureuses antérieures personnelles, il anticipe et craint déjà les possibles douleurs futures.
- Une **composante comportementale**, qui regroupe l'ensemble des manifestations verbales (plaintes) ou non verbales (démarche, posture) observables chez le sujet en réaction à la douleur.

## 2.3. Physiologie de la douleur

### 2.3.1. La voie sensitive normale : proprioception

La proprioception est assurée par des récepteurs sensoriels appelés propriocepteurs. Ceux-ci sont présents dans tous nos muscles, notre peau, nos tendons et nos ligaments. En effet, la sensibilité proprioceptive est une voie sensitive profonde : elle ramène vers le cerveau les informations sensibles récupérées en périphérie. Sur le plan anatomique, ce sont les fibres afférentes primaires de type  $A\alpha$  et  $A\beta$  qui réalisent cette transmission, fibres de gros calibres, avec une myéline très abondante : elles conduisent l'influx nerveux de la périphérie jusqu'au premier relai dans la corne postérieure de la moelle épinière. Elles constituent le premier neurone (protoneurone ou neurone de premier ordre). Le relais avec le deuxième neurone (deutoneurone) se fait dans le tronc cérébral au niveau du bulbe rachidien. Il décusse alors pour former un faisceau de fibres très denses, appelé le lemnisque médian. Celui-ci fait ensuite relais avec le troisième neurone dans le thalamus, pour finir au niveau du cortex (figure 1).

Cette voie sensitive n'est pas impliquée dans la conduction douloureuse, mais nous renseigne sur l'état de notre corps et sur notre environnement en acheminant les messages sensitifs au cortex. Ce système permet le contrôle du mouvement et à la régulation de l'équilibre du corps.(13,18)

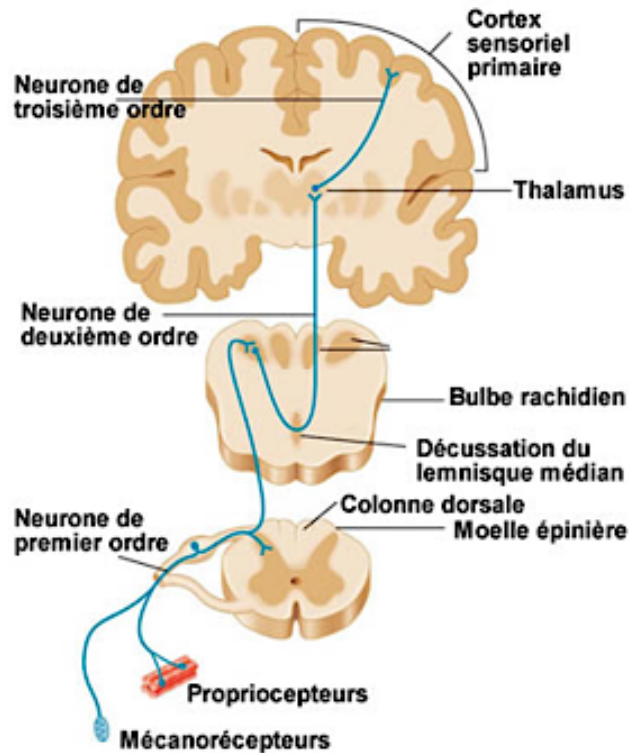


Figure 1 : La voie de la proprioception ou voie lemniscale (19)

### 2.3.2. La voie sensitive douloureuse : nociception

Le message douloureux naît de la stimulation des nocicepteurs. Ce sont des terminaisons libres de fibres nerveuses sensibles qui s'activent lors d'une stimulation élevée ou intense. Le système nociceptif est activé par une grande variété de stimulus physiques : mécaniques (pincement, pression, *etc*) ; calorifiques (chaud ou froid) ; et chimiques (marqueurs pro-inflammatoires, acide, venin, *etc*). On parle ainsi de récepteurs « polymodaux ».

Comme dans la proprioception, l'énergie physique ou chimique qui active le nocicepteur est transformée en énergie électrique pour créer un potentiel d'action, qui est conduit jusqu'au cortex cérébral par des fibres afférentes primaires qui sont cette fois, soit des fibres C amyéliniques (80%), soit des fibres A $\delta$  faiblement myélinisées (20%).

Le premier neurone remonte jusqu'au corps cellulaire situé dans le ganglion spinal puis atteint la corne postérieure de la moelle épinière où s'effectue le premier relai synaptique. Le message nociceptif est ensuite transmis jusqu'aux structures supra-spinales (tronc cérébral, thalamus) par des fibres ascendantes qui croisent la ligne médiane dans la moelle. Elles forment le faisceau spino-thalamique. Le neurone de troisième ordre est thalamo-cortical (figure 2). Au niveau



cortical, les projections touchent des aires somesthésiques différentes qui permettront le décodage de la douleur (localisation, intensité, caractéristique), le contrôle de la douleur (contraction musculaire, voies descendantes inhibitrices) ou encore des réactions émotionnelles plus élaborées (anxiété, peur, stress, etc) (20,21).

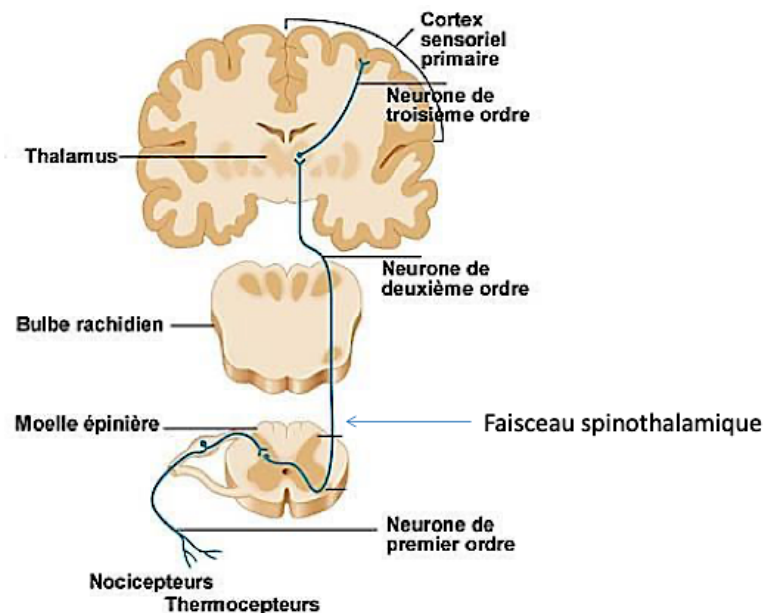


Figure 2 : La voie de la nociception ou voie spinothalamique (19)

Le message douloureux suit ainsi trois étapes ascendantes importantes : la réception par les nocicepteurs, suivi de la transmission par les trois neurones en relais, aboutissant à la perception cognitive et émotionnelle par les aires corticales.

De nombreuses voies descendantes viennent moduler le message nociceptif lors de son intégration, ce sont les contrôles segmentaires. Ils peuvent être exercés par des structures aussi bien spinales que supra spinales.

### 2.3.3. Entre contrôles et douleurs

On peut supposer que la douleur survient lorsqu'il y a une rupture de l'équilibre ; on remarquera soit un déséquilibre au niveau de la transmission du message par les voies ascendantes, soit à l'inverse au niveau des mécanismes de contrôle par les voies descendantes. Les douleurs pourraient s'expliquer par les différents mécanismes suivants :

- Soit par excès de nociception, souvent dû à une hyperstimulation des voies nociceptives par une ou plusieurs atteintes périphériques. Ces atteintes sont la plupart du temps des lésions

tissulaires et inflammatoires (coupure, atteinte viscérale, infiltration tumorale...). La persistance d'un stimulus nocif et la réaction inflammatoire au niveau périphérique, peuvent créer un état de sensibilisation et aboutir à cet état de douleur pathologique.

Plus en détails, au niveau périphérique, l'activation des nocicepteurs est facilitée par l'intervention de substances algogènes libérées par le tissu lésé (ex.  $K^+$ ,  $H^+$ , ...), par les cellules inflammatoires (ex. leucotriènes, bradykinine, prostaglandines, ...), et par les nocicepteurs eux-mêmes (ex. substance P, glutamate, ...). L'ensemble suractivent les neurones de la corne dorsale de la moelle entraînant une nouvelle configuration neuronale, qui participe à la pérennisation du phénomène douloureux. On parle de plasticité neuronale (22).

- Soit par déficit des contrôles inhibiteurs, de plusieurs types (23):
  - o **Au niveau médullaire**, avec la théorie du portillon ou « Gate control » décrit par Melzack et Wall en 1965 (figure 3). Il s'agit d'un processus qui se produit à chacun des segments de la moelle épinière correspondant à chaque vertèbre. Ce modèle repose sur l'équilibre d'une balance entre deux types d'activités neuronales : une activité véhiculée par les fibres non nociceptives  $A\alpha$  et  $A\beta$  ; et une autre véhiculée par les fibres nociceptives  $A\delta$  et C. Comme expliqué précédemment, ces deux types de fibres nerveuses projettent leurs axones pour former le faisceau spino-thalamique, mais communiquent également avec des neurones non spécifiques par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs situés dans la corne dorsale de la moelle. Une différence importante se situe dans la nature de la connexion avec ces interneurones : excitatrice pour les fibres non nociceptives et inhibitrice pour les fibres nociceptives. Ainsi, l'activation des grosses fibres de la sensibilité tactile ( $A\alpha$  et  $A\beta$ ) augmente l'activité des interneurones inhibiteurs, ferme le portillon et bloque la transmission de l'information nociceptive vers les structures supra spinales ; alors que l'activation des fibres nociceptives ( $A\delta$  et C), en inhibant l'activité des interneurones inhibiteurs, ouvre le portillon et favorise la transmission de l'information nociceptive vers les structures supra spinales.

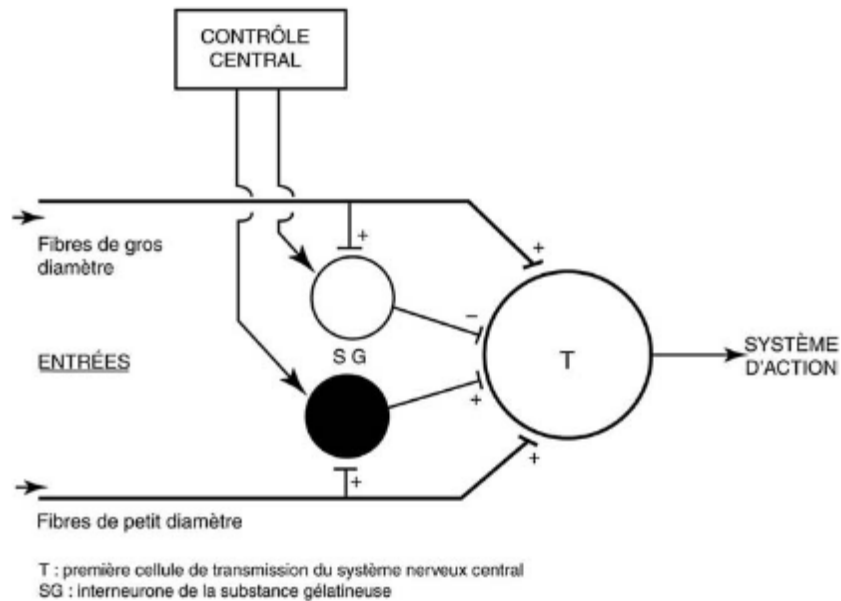


Figure 3 : La théorie du portillon ou « Gate control » (23)

- **Au niveau central**, principalement par deux structures du tronc cérébral : la substance grise périaqueducule (SGPA), et la région bulbaire rostroventrale (RBRV).

La stimulation de l'ensemble des neurones de ces deux structures est à l'origine d'effets analgésiques. Ceci a conduit à l'hypothèse d'un système analgésique endogène mettant en jeu les voies descendantes sérotoninergiques qui induirait un contrôle inhibiteur sur la transmission du message nociceptif. La stimulation de certaines zones cérébrales peut bloquer la transmission spinale des messages nociceptifs par libération de sérotonine et d'opioïdes endogènes dans la corne postérieure inhibant ainsi les neurones impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs.

Pour finir, le rapport entre le nombre de fibres descendantes et ascendantes est supérieur à 1000, cela rappelle l'importance de ces contrôles descendants dans le mécanisme de la douleur (22).

La douleur survient lorsqu'il y a un déséquilibre de ces mécanismes de contrôle ; que ce soit au niveau de la transmission ascendante du message nociceptif, mais surtout lors de la transmission descendante. Ainsi, on retrouvera les douleurs par excès de nociception, les douleurs inflammatoires, les douleurs dysfonctionnelles, les douleurs neuropathiques ou la douleur cancéreuse.

En oncologie, la douleur est la plupart du temps nociceptive car elle est provoquée par la tumeur qui envahit les tissus. Les tissus endommagés vont déclencher une réaction inflammatoire

intense stimulant les nocicepteurs et renvoyant un signal au cerveau qui va générer une sensation de douleur. Cependant, la prévalence des douleurs de type neuropathique est importante, de 3 à 10 % des cas (9). Elles correspondent à une lésion du système nerveux central ou périphérique qui induit une modification du processus de transmission et de contrôle du message douloureux. Les douleurs neuropathiques sont ressenties comme des picotements, des fourmillements, des engourdissements, des démangeaisons, des brûlures ou des décharges électriques. Elles sont souvent associées à une allodynie : un contact, ou un simple effleurement, génèrera une sensation désagréable voire douloureuse. (24)

Les différents types de douleurs peuvent coexister, on parlera de douleurs mixtes, associant une double composante nociceptive et neuropathique.

## **2.4. Évaluation de la douleur**

*« La douleur est ce que le patient dit qu'elle est, et non pas ce que les autres croient qu'elle devrait être. » (DI BLASI 2001).*

L'évaluation de la douleur est un point clé pour une prise en charge adéquate de la douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique. Pour cela, l'utilisation d'échelles d'évaluation de la douleur permettent au patient d'exprimer l'intensité de sa douleur et d'apprécier l'efficacité des traitements proposés ou prescrits. Pour le professionnel de santé, elles facilitent la compréhension des événements, l'échange avec le patient, et la cohérence dans le choix des thérapeutiques analgésiques (22).

L'évaluation initiale du malade douloureux demande plusieurs consultations et doit être systématique. Il convient de privilégier l'auto-évaluation quel que soit le type d'échelle utilisée. (25)

### **2.4.1. Échelle verbale simple (EVS)**

Elle reste la plus simple à comprendre : le patient choisit un qualificatif correspondant à l'intensité de sa douleur. A chaque qualificatif, un score est attribué de 0 (absence de douleur) à 4 (douleur extrêmement intense) (figure 4). Cette échelle mesure l'intensité de la douleur mais fait abstraction des autres dimensions de la douleur. Elle est moins sensible que l'échelle visuelle analogique (EVA) mais pourrait représenter l'échelle de choix en officine par sa simplicité et sa reproductibilité (25,26).

<b>Absence de douleur</b>	<b>0</b>
<b>Douleur faible</b>	<b>1</b>
<b>Douleur modérée</b>	<b>2</b>
<b>Douleur intense</b>	<b>3</b>
<b>Douleur extrêmement intense</b>	<b>4</b>

Figure 4 : Tableau des scores de l'échelle verbale simple (EVS) (26)

D'autres dimensions de la douleur devront être interrogées, notamment :

- La localisation et l'irradiation.
- La temporalité : avec les circonstances de début, l'évolution, et la cinétique au cours de la journée.
- Les caractéristiques de la douleur : sensations, ressentis, facteurs soulageant, facteurs aggravants.
- Les facteurs associés : perte appétit, nausées, dépression, anxiété.

L'évaluation de la douleur passe par le questionnement du patient sur son expérience de la douleur pour en connaître les répercussions sur la vie quotidienne et sur la vie professionnelle. (13)

#### **2.4.2. Échelle visuelle analogique (EVA) et échelle numérique (EN)**

L'EVA permet d'évaluer l'intensité de la douleur à l'aide d'une règle comportant deux faces : une face patient et une face soignant. Sur la face à présenter au patient, se trouve un trait horizontal de 10 cm, avec à chacune aux extrémités un qualificatif « pas de douleur » à gauche et « douleur maximale imaginable » à droite (figure 5). Sur la face soignant se trouve une graduation de 0 à 10. Sous forme écrite ou de règle à curseur amovible, le patient choisit l'endroit qui correspond le mieux à sa douleur. (27)

La correspondance entre niveau d'EVA et intensité de douleur étant la suivante :

- De 0 à 3 : douleur faible,
- De 3 à 5 : douleur modérée,
- De 5 à 7 : douleur intense > 7 : douleur extrêmement intense.

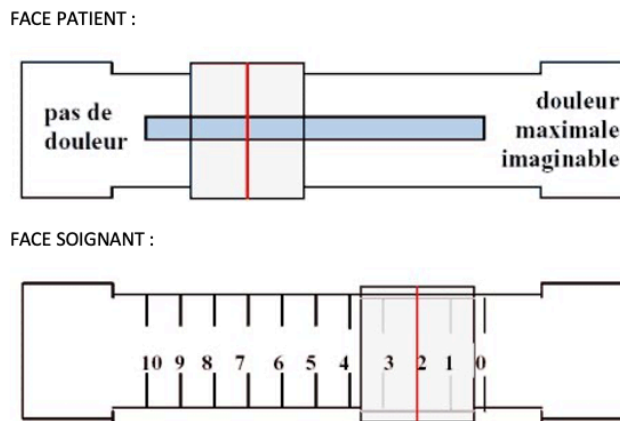


Figure 5 : Exemple d'échelle visuelle analogique (EVA)

Une échelle numérique (EN) existe sous une forme quasi identique à l'EVA, mais cette fois-ci l'échelle n'a qu'une seule face où le patient situe sa douleur sur une ligne horizontale graduée de 0 à 10. La cote 0 représente « l'absence de douleur » et la cote 10 représente « la douleur maximale imaginable ». Cette évaluation peut également se faire oralement, elle peut donc être utilisée chez l'ensemble des patients communicants. L'EN permet de dépister la douleur du patient, de la quantifier et d'en suivre son évolution.

### 2.4.3. Échelles multidimensionnelles

Ce sont des questionnaires comprenant plusieurs rubriques, ils sont plus complexes à manipuler et sont essentiellement utilisés pour évaluer les douleurs chroniques. Cela nécessite une bonne coopération du patient afin de récolter le maximum d'informations. Les composantes sensorielles et émotionnelles sont particulièrement recherchées avec ce type d'échelle. Elles ne peuvent servir à comparer la douleur de deux patients.

#### 2.4.3.1. Mac Gill Pain Questionary

Développé en 1971 par Melzack et Torgerson, en langue anglaise, il est constitué d'une liste de qualificatifs répartis en plusieurs classes (annexe 1) :

- Une classe « **sensorielle** » comprenant dix sous-classes décrivant par exemple les aspects « temporel », « spatial », « thermique », « mécanique » ...
- Une classe « **affective** » regroupant cinq sous-classes se rapportant notamment aux aspects « tension », « peur », « réactions végétatives » ...
- Une classe « **évaluative** » se limitant à la seule « intensité » ;

- Une classe « **qualitative** ».

Le patient choisit dans chaque sous-classe le qualificatif le plus approprié à sa douleur. Les scores sont calculés en additionnant les valeurs associées à chaque mot ; les scores vont de 0 (pas de douleur) à 78 (douleur intense) (25).

Ce questionnaire a été adapté en France par Boureau et se nomme « Questionnaire Douleur Saint-Antoine » (QDSA) et comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes (9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative).

### 3. Cancer du sein

#### 3.1. Anatomie du sein

Le sein est un organe pair, chaque sein se trouve de part et d'autre du sternum, dans la partie antérosupérieure du thorax, entre la 3<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> côte ; reposant sur le muscle du grand pectoral, ainsi que sur les muscles intercostaux. C'est une glande exocrine hormono-dépendante qui se compose de plusieurs éléments recouverts par la peau : une glande mammaire et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux sanguins, des fibres et du tissu adipeux (figure 6). La glande mammaire est elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu adipeux qui constituent les lobules, nécessaire à la production de lait. Puis, des canaux transportant le lait vers le mamelon.

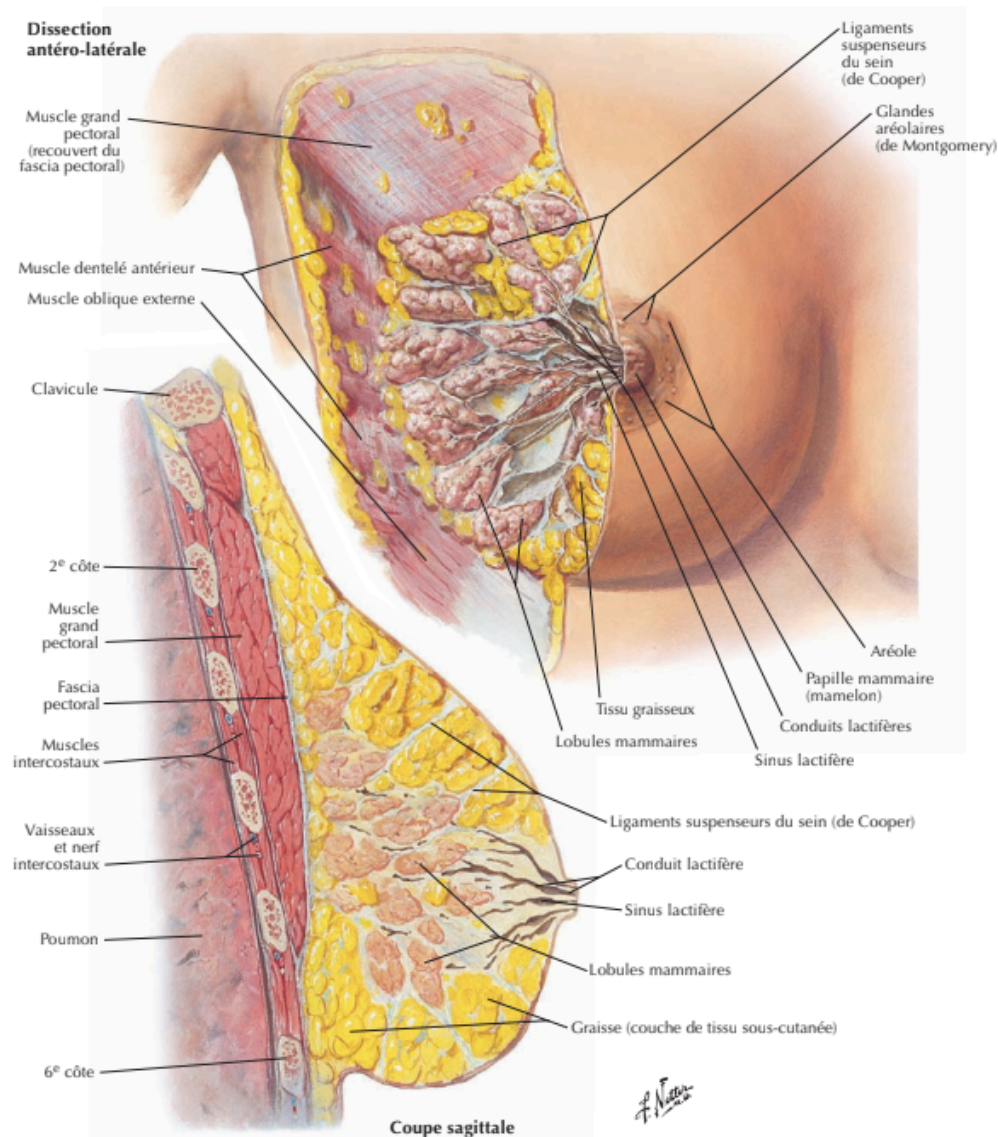


Figure 6 : La glande mammaire (5<sup>ème</sup> édition de l'atlas d'anatomie humaine, Franck H. Netter)



La glande mammaire ne se développe qu'à la puberté et évolue tout au long de la vie de la femme sous l'influence de plusieurs facteurs : les hormones sexuelles (œstrogènes et progestatifs), les facteurs de croissance et de différenciation, la rendant ainsi plus sensible aux processus de cancérisation. La glande mammaire est également richement irriguée par le réseau artériel et sera ensuite drainée par les réseaux veineux et lymphatiques facilitant la diffusion sanguine ou lymphatique des cellules cancéreuses. En effet, le réseau veineux présente trois voies de drainage qui constituent autant de voies possibles de dissémination pour les métastases pulmonaires, osseuses et probablement ovariennes. Le drainage lymphatique, lui, est centrifuge, il se fait vers les ganglions axillaires majoritairement mais aussi les ganglions mammaires internes et sus-claviculaires (figure 7). (28–31)

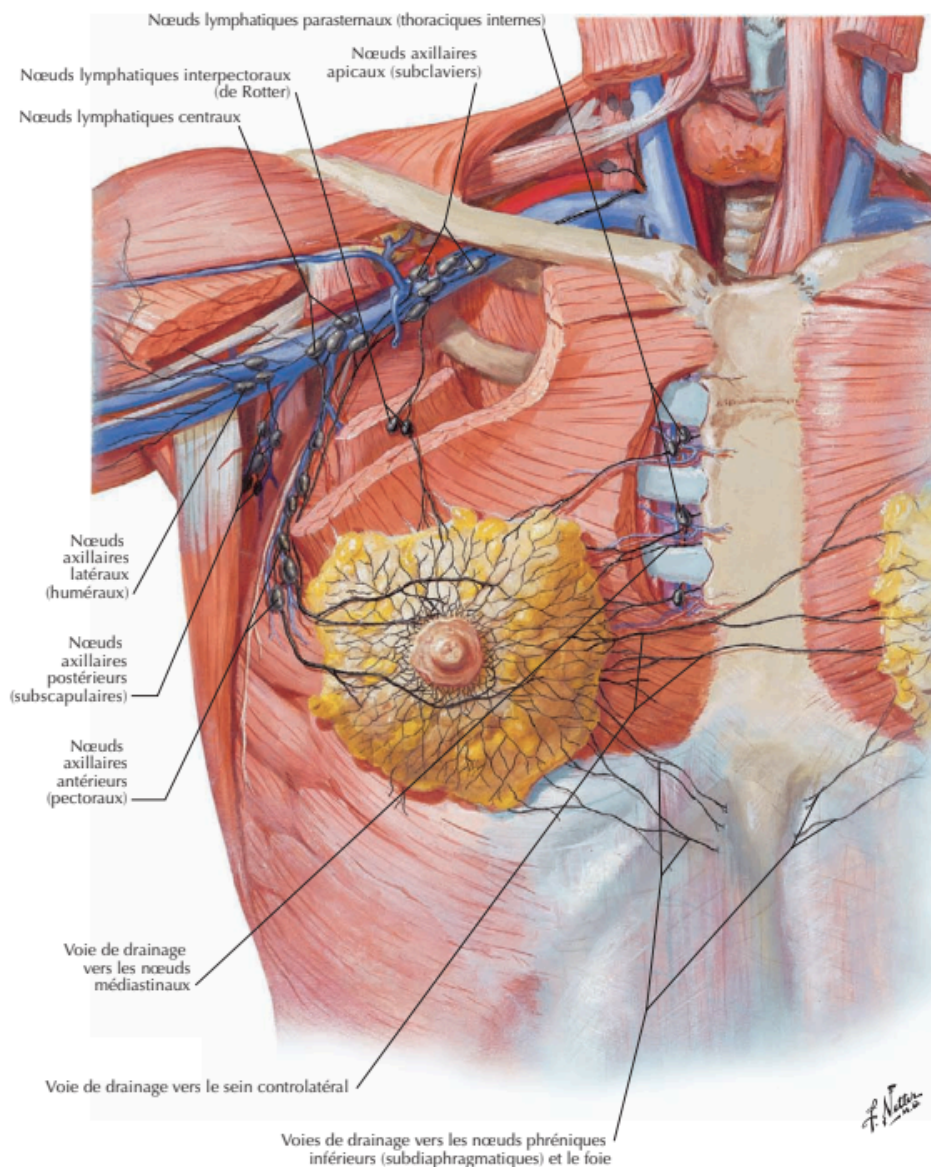


Figure 7 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques de la glande mammaire (5<sup>ème</sup> édition de l'atlas d'anatomie humaine, Franck H. Netter)

## 3.2. Cancérogénèse

La cancérogénèse, aussi appelée carcinogenèse ou oncogenèse, se définit selon l'*Institut National du Cancer* (INCa) comme le processus de formation d'un cancer.

Le passage d'une cellule dite normale à une cellule dite cancéreuse se fait en trois étapes : initiation, promotion et progression (figure 8). Le tissu néoplasique est constitué d'une masse de cellules anormales formant une tumeur, c'est le site primaire du cancer. Cette tumeur est dite maligne ou cancéreuse quand elle a la capacité à produire des métastases, qui formeront les sites secondaires du cancer.

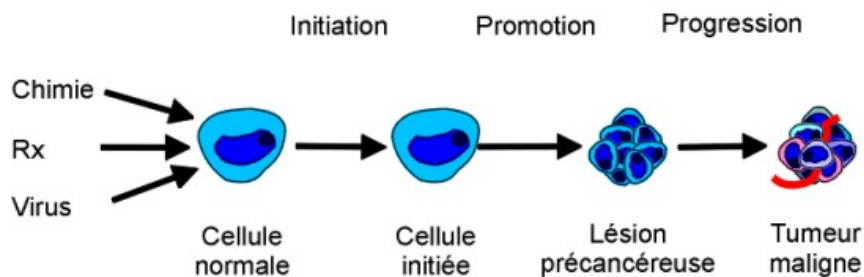


Figure 8 : Étapes de la cancérogénèse

L'initiation est une étape rapide et irréversible, pendant laquelle vont se produire les premières anomalies génétiques, par des lésions de l'ADN transmises aux cellules filles. Ces anomalies sont induites par plusieurs types de mutagènes : des xénobiotiques génotoxiques, des systèmes de réparations de l'ADN inefficaces, des oncogènes, ou encore de gènes suppresseurs de tumeurs inactivés (gènes jouant le rôle de frein et arrêtant la prolifération). On parlera de cellules initiées, morphologiquement identiques aux cellules normales, mais génétiquement différentes.

Lors de la phase de promotion, la cellule initiée, sous l'action de nombreux facteurs (hormonaux, immunitaires, nutritionnels) va aboutir à la formation d'une lésion précancéreuse. Dans le cancer du sein, les hormones sexuelles jouent un rôle essentiel dans sa genèse et son évolution. C'est un processus long mais réversible, où la cellule génétiquement modifiée prolifère de manière non contrôlée et infinie sous l'action d'agents promoteurs indirects, créant ainsi une expansion clonale de cellules initiées. Les deux premières phases décrites sont indispensables et séquentielles pour aboutir au stade cancer.

Enfin, la progression correspond à la prolifération de la lésion cancéreuse aboutissant à la tumeur maligne, cliniquement détectable. Elle acquiert un phénotype malin qui confère à la cellule

la capacité d'envahir les tissus et à métastaser. Une microcirculation tumorale va également se mettre en place autour de la tumeur. On parle de néo-angiogenèse : de nombreux vaisseaux vont se créer, nécessaire à l'alimentation des cellules cancéreuses et ainsi à leur prolifération et leur envahissement dans d'autres organes (31).

Les êtres vivants sont exposés à de puissants agents cancérigènes complets (initiateurs et promoteurs) : xénobiotiques ; rayons ultra-violet solaires ; espèces réactives de l'oxygène (EROS). Ce sont de puissants agents d'oxydation induisant de nombreuses lésions de l'ADN.

Presque le tiers des gènes d'une cellule est consacré aux mécanismes de protection. Il en existe trois principaux (32) :

- La défense contre les agents d'oxydation par les molécules antioxydantes tel que le glutathion ou les systèmes enzymatiques,
- La réparation de l'ADN, par de nombreux systèmes de détection qui cheminent le long des molécules d'ADN en formation et qui activent, en cas de lésion, des effecteurs qui arrêtent la progression des cellules dans le cycle cellulaire. Le risque de réparation fautive existe, il est à son tour à l'origine de mutations.
- L'apoptose, les cellules meurent du fait de l'existence de lésions trop importantes, de lésions non réparables ou non réparées. Une lésion du gène p53, dont le rôle est crucial dans l'apoptose, est souvent trouvée dans certains cancers.

### **3.3. Dépistage organisé, diagnostic et prédispositions génétiques**

#### **3.3.1. Dépistage**

En France, afin de favoriser une détection précoce du cancer, un programme national de dépistage organisé a été mis en place en 1994. L'objectif de ce dépistage est de réduire au maximum la mortalité, ainsi que le poids des traitements et des séquelles. Il s'adresse aux femmes âgées de 50 à 74 ans sans facteurs de risques, ni symptômes particuliers. L'ensemble de ces femmes reçoit une lettre, accompagnée de la liste des radiologues agréés dans le département. La prise en charge est assurée à 100% par l'assurance maladie, sans avance de frais. Ce dépistage repose sur une mammographie tous les deux ans dans un centre agréé. Grâce aux rayons X, la mammographie ou radiographie des seins permet de dépister des cancers précoces, de petite taille avant l'apparition de symptômes. Plusieurs clichés sont réalisés pour chaque sein : de face et en oblique pendant une quinzaine de minutes. Les résultats sont communiqués à la fin de la consultation après une relecture par un second radiologue. Les résultats définitifs seront envoyés par courrier. L'interprétation d'une

mammographie se fait au regard d'une classification précise, celle de BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR). Le radiologue expérimenté attribuera un chiffre ACR entre 0 et 6, en fonction de ses constatations. Quel que soit le score attribué lors de l'imagerie, il ne s'agit pas d'un diagnostic. En cas d'anomalies, le radiologue peut prescrire des examens complémentaires tels qu'une échographie, une IRM ou une biopsie. (33)

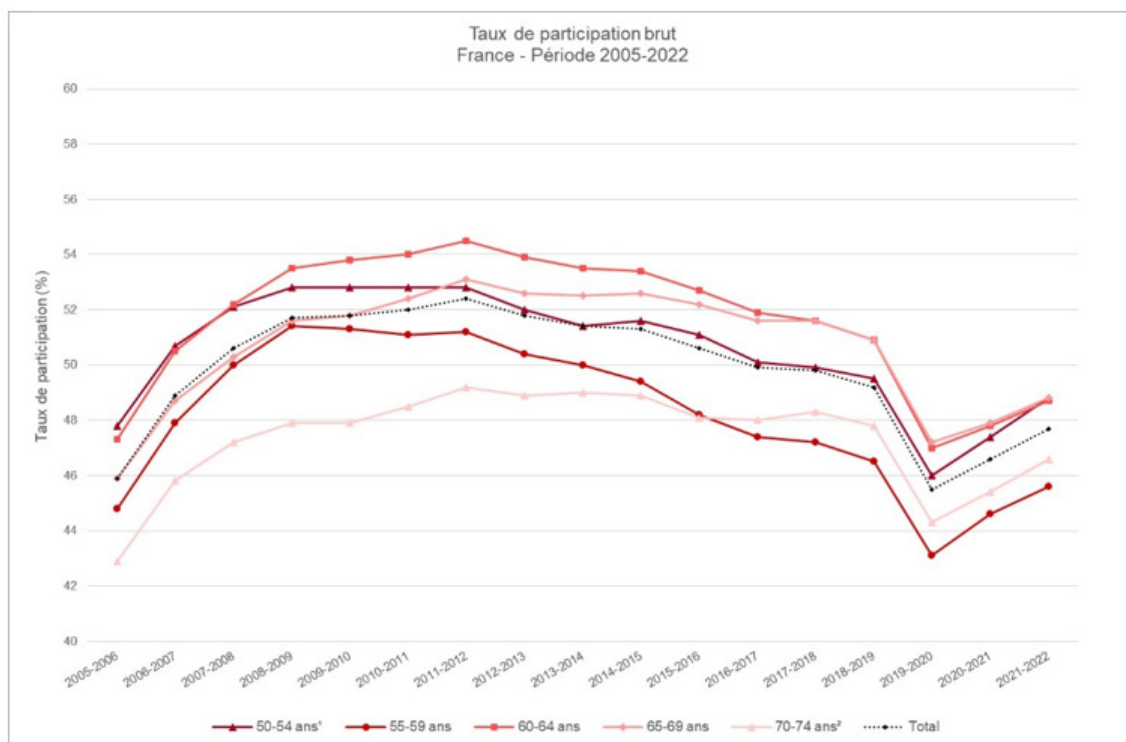


Figure 9 : Évolution du taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein, par âge - Période 2005-2022 (34)

En France, le taux de participation au dépistage du cancer du sein est faible. Après avoir augmenté jusqu'en 2011-2012 pour atteindre un pic à 52,3 %, la participation est en diminution depuis dix ans, pour toutes les tranches d'âge et toutes les régions. En 2020, en raison de l'épidémie de COVID-19 et de la fermeture des centres de dépistage, le taux a nettement chuté. Il semble que la participation reparte à la hausse ces dernières années, mais il est probable que les conséquences de ces perturbations ne se résorbent pas si rapidement. Au cours de l'année 2022, 2 424 599 femmes ont effectué une mammographie de dépistage, ce qui correspond à un taux national de participation de 44,9% (35).

### 3.3.2. Diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein est posé après plusieurs étapes définies dans le plan cancer (36). Un bilan initial est nécessaire pour affirmer le diagnostic de cancer du sein et préciser les caractéristiques de la tumeur. Pour cela, est réalisé un examen clinique des seins, des examens radiologiques (mammographie, échographie, et IRM), puis un prélèvement par biopsie percutanée au niveau de la lésion, pour un examen anatomopathologique. Cet examen permet de déterminer de façon certaine s'il s'agit d'une lésion cancéreuse ou non. Ensuite, l'anatomopathologiste les étudie pour définir la lésion (nature, caractéristiques, ...) et rédige le compte rendu.

Le bilan complémentaire comporte notamment un bilan d'extension, un bilan cardiaque, et un bilan sanguin. La classification « Tumor, Nodes, Metastasis » (TNM), utilisée pour les tumeurs solides (annexe 2) permet de classer les tumeurs selon trois critères :

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

Le corps médical pourra ainsi proposer la stratégie thérapeutique la plus adaptée à chaque patiente après une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

### 3.3.3. Génétique et prédispositions

Plusieurs mutations génétiques sont liées au phénomène de cancérisation d'une cellule, soit l'activation d'oncogènes, soit la délétion de gènes suppresseurs de tumeurs. Seulement 5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires, c'est-à-dire attribuable à une mutation génétique transmissible.

Dans le cas du cancer du sein, les deux gènes les plus connus sont BRCA 1 (BREast CANcer 1) et BRCA 2 (BREast CANcer 2). Les protéines BRCA sont impliquées dans de nombreux processus cellulaires essentiels notamment dans la réparation de l'ADN. BRCA 1 et 2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs, lorsqu'il y a présence de mutations sur l'un de ces deux gènes, un processus cancérigène peut se déclarer. En cas de mutation délétère de BRCA 1, les risques pour une femme de développer un cancer du sein sont de 50 à 80% et dans le cas d'une mutation délétère de BRCA 2, c'est de 40 à 80%. 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, c'est la prédisposition génétique.(37)

Une fois diagnostiqués, certains cancers du sein ont la particularité de présenter à la surface de leurs cellules cancéreuses une quantité très importante de protéines HER-2 (« Human Epidermal growth factor Receptor 2 ») ; on dit de ces tumeurs qu'elles surexpriment HER-2, ou qu'elles sont HER-2 positives, ce qui engendre une surproduction de la protéine. Ainsi, les cellules tumorales se multiplient plus rapidement par l'action du facteur de croissance surexprimé. Parmi les tumeurs du sein, 12 à 20% sont HER-2 positives (38,39).

Enfin, le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Certains facteurs influent directement sur le risque de survenue de ce cancer ; trois principaux facteurs de risque du cancer du sein sont connus (37) :

- L'âge, avec près de 80% des cancers du sein qui se développent après 50 ans ;
- Le mode de vie, avec la consommation d'alcool et de tabac, un surpoids ou encore pas ou peu d'activité physique ;
- Les antécédents personnels et/ou familiaux de cancers (sein, ovaire, endomètre, ...).

### **3.4. Épidémiologie**

Le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez les femmes. Il s'agit du cancer le plus fréquemment observé chez les femmes en France, dans l'Union européenne et aux États-Unis (40):

- 61 214 est le nombre de nouveaux cas estimés de cancer du sein en 2023 en France,
- 64 ans est l'âge moyen au diagnostic en 2023 en France. Près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans,
- 12 100 est le nombre de décès par cancer du sein estimés en 2018 en France,
- 88% à 5 ans est le taux de survie nette standardisé pour les femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015.

Une diminution de la mortalité est observée depuis une quarantaine d'années, qui pourrait s'expliquer par une prise en charge plus précoce et par les progrès thérapeutiques.

### **3.5. Prise en charge : stratégies thérapeutiques actuelles**

À l'issue de la RCP, une stratégie thérapeutique est décidée en accord avec le patient, sa clinique et son anatomopathologie (HER-2 positifs ou non). On parlera alors de Programme Personnalisé de Soins (PPS). (41)

La stratégie thérapeutique peut être multiple dans le cas du cancer du sein et sera patient-dépendant (non médicamenteuse, médicamenteuse, chirurgicale). En effet, il existe différents traitements possibles pour un cancer (figure 10), à savoir la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées (immunothérapie). L'ensemble de cette stratégie est défini selon chaque patient et le stade du cancer au diagnostic. Il faut tenir compte des éléments pronostics, de l'âge de la patiente, de ses pathologies associées, de l'éventuelle réponse au traitement. C'est l'étude de la balance bénéfique/risque qui dicte la thérapeutique.

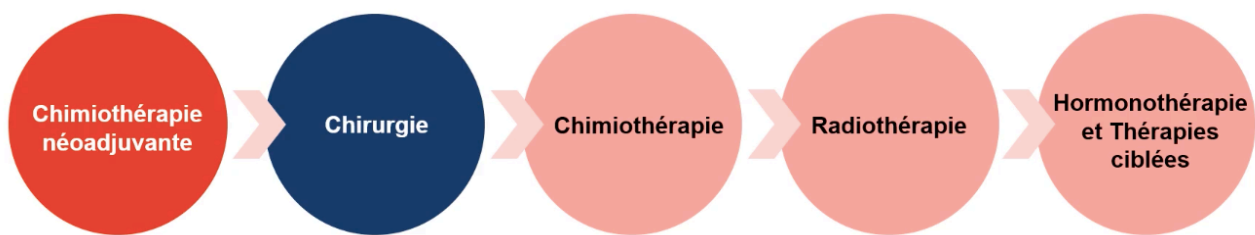


Figure 10 : Schéma des différentes méthodes de traitements du cancer du sein (42)

Pour donner suite au diagnostic, sera décidé ou non sur un plan locorégional, une mastectomie avec ou sans radiothérapie. D'autre part sur le plan systémique, en fonction des caractéristiques de la tumeur et des antécédents de la patiente, sera fait le choix de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées.

### **3.5.1. Chirurgie du sein**

Elle est parfois précédée d'un traitement médical, dit « néo-adjuvant » qui peut permettre de réduire la taille de la tumeur afin de faciliter l'intervention. Ce traitement peut se faire soit par chimiothérapie, soit par hormonothérapie. Ensuite, deux types de chirurgie peuvent être envisagées : la mastectomie conservatrice du sein ou tumorectomie, mais aussi la mastectomie totale, elle non conservatrice.

#### **3.5.1.1. Tumorectomie**

Une tumorectomie est proposée lorsque la tumeur est suffisamment petite par rapport à la taille du sein pour permettre de l'enlever complètement, avec une zone de sécurité autour (figure 11). Cette chirurgie conservatrice peut demander un repérage préalable de la tumeur et peut être associée ou non à un prélèvement ganglionnaire plus ou moins étendu. Ce repérage est effectué par

le radiologue spécialisé en imagerie du sein, quelques jours ou heures avant l'intervention. Il s'agit parfois d'un simple marquage de la peau à l'encre en face de l'anomalie mais, le plus souvent, c'est un fil métallique très fin qui est placé à l'intérieur.

Le chirurgien pratique une incision cutanée et enlève la tumeur en conservant le mamelon et l'aréole dans la majorité des cas. L'hospitalisation est habituellement courte : un à deux jours selon le type de geste effectué. La déformation du sein est souvent minime et dépendra aussi de la cicatrisation. La chirurgie conservatrice entraîne peu de douleurs, mais plutôt une sensation de tension dans le sein, généralement calmée par un traitement antalgique type paracétamol (27,43). La chirurgie conservatrice s'accompagne souvent d'une radiothérapie.

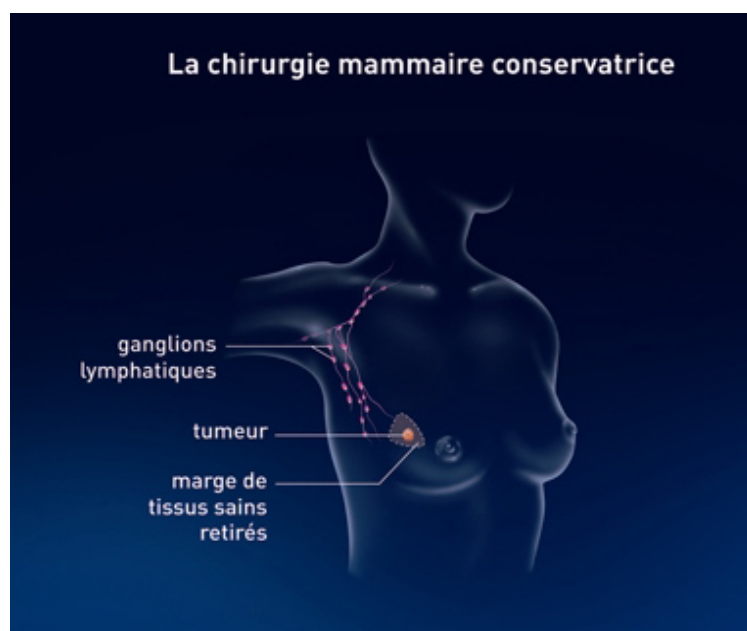


Figure 11 : La chirurgie mammaire conservatrice (43)

### **3.5.1.2. Mastectomie totale**

La mastectomie totale ne doit être réalisée qu'en cas de contre-indication à la mastectomie partielle (volume, forme, nombre, récurrence, choix de la patiente). C'est une intervention chirurgicale qui consiste à enlever sous anesthésie générale le sein dans son intégralité, le mamelon ainsi que le revêtement des muscles du thorax (figure 12). Elle peut être proposée seule ou associée à une évaluation ganglionnaire au niveau du creux axillaire. Pendant l'intervention, un drain est habituellement mis en place au niveau de la cicatrice. Il permet d'évacuer les liquides et les sécrétions qui peuvent s'accumuler au niveau de la zone opérée. L'hospitalisation est plus longue que la mastectomie partielle : de quatre à cinq jours en moyenne.



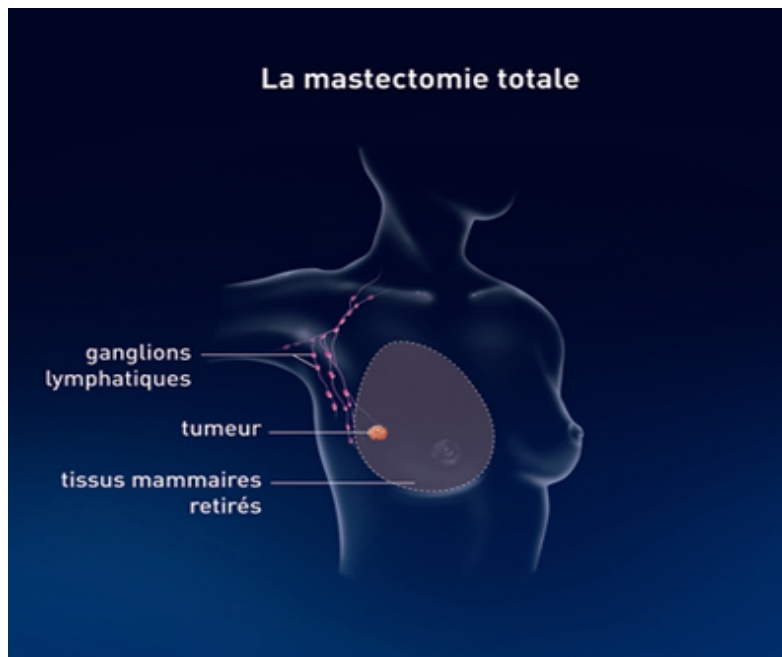


Figure 12 : La mastectomie totale (43)

### 3.5.1.3. Ganglion sentinelle et curage axillaire

Les ganglions axillaires sont les principaux relais ganglionnaires du sein et constituent une voie métastatique pour le cancer. En cas de carcinome infiltrant, la chirurgie du sein conservatrice ou totale, sera couplée soit à l'exérèse du ganglion sentinelle, soit à un curage axillaire complet. On parle alors de mastectomie radicale modifiée.

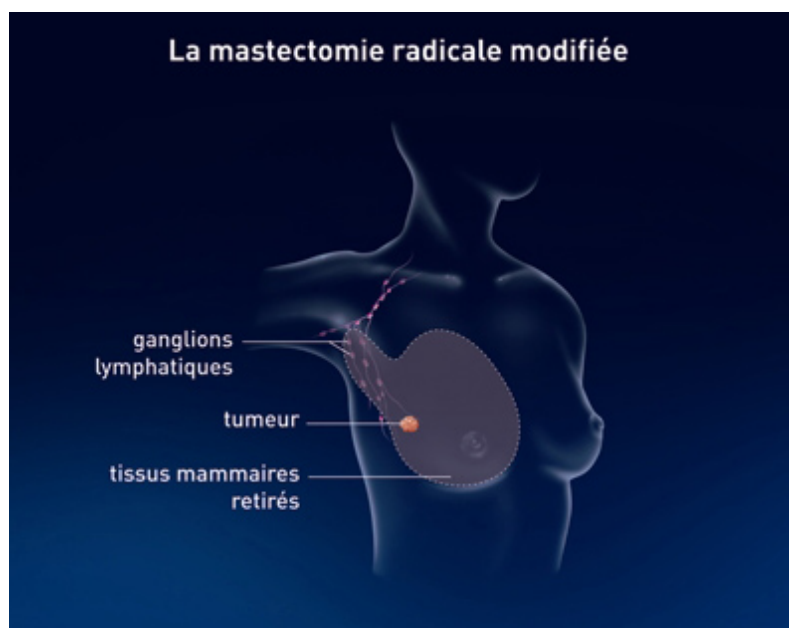


Figure 13 : La mastectomie radicale modifiée (43)

La procédure du ganglion sentinelle a pour but d'éviter de retirer l'ensemble des ganglions de l'aisselle. En effet, l'ablation complète des ganglions lymphatiques du creux de l'aisselle est une technique ancienne et elle n'est pas dépourvu d'effets indésirables chez les patientes.

L'analyse du ganglion sentinelle peut être faite pendant l'intervention ou après celle-ci, après information de la patiente lors de la consultation initiale. Elle consiste à identifier le ou les premiers ganglions recevant le drainage lymphatique axillaire du sein et à les retirer s'il y a présence d'anomalie. Ces ganglions sont dits positifs quand ils contiennent des cellules cancéreuses, et négatifs dans le cas contraire. Si l'un des ganglions sentinelles est envahi, le curage ganglionnaire axillaire complet sera indiqué. (44)

Ce curage se fait sous anesthésie générale, c'est l'ablation d'une grande partie des ganglions situés dans la graisse du creux de l'aisselle (figure 13). Un grand nombre d'effets indésirables à ce curage sont recensés : douleurs, œdèmes, raideur ...

### **3.5.2. Radiothérapie**

La radiothérapie occupe une place essentielle dans le traitement locorégional du cancer du sein mais aussi pour traiter certaines lésions à distance comme des métastases osseuses ou cérébrales.

Afin de diminuer le risque de récurrence locale, on utilise des radiations de type rayons X qui traversent facilement la peau et qui vont tuer les cellules tumorales. Lors de l'irradiation, des tissus sains sont automatiquement altérés, entraînant des effets indésirables comme l'érythème cutané, la fatigue ou les œdèmes. Ces effets varient en fonction de l'étendue de la zone à traiter, de la dose de rayons délivrée et de l'état général de la patiente. De nombreux conseils sont à délivrer aux patientes tout au long des séances (45).

Dans le cancer du sein, quatre zones du corps peuvent être traitées par radiothérapie :

- La glande mammaire ;
- Le lit tumoral, c'est-à-dire la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale ;
- La paroi thoracique ;
- Les ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au-dessus de la clavicule (dits sus-claviculaires).

Près d'une vingtaine de séances, du lundi au vendredi, soit environ un traitement de cinq semaines, sont nécessaires.

### 3.5.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie se définit comme étant un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses et à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps. Les anticancéreux exercent leur action en inhibant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles de l'ADN qui conduiront à la mort cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules tumorales à croissance rapide.

On distingue les chimiothérapies dites « conventionnelles », « à large spectre » ou « cytotoxiques », dont la cible n'est autre que la prolifération cellulaire elle-même. Elles ont fait parties des premières molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique. Ces molécules sont actives sur les cellules tumorales mais aussi sur les cellules saines à renouvellement élevé, et donc présentent de nombreux effets indésirables notamment au niveau digestif, hématologique, neurologique et dermatologique. (46)

Les médicaments de chimiothérapie sont administrés le plus souvent par perfusion, mais de plus en plus par voie orale sous forme de comprimés. La chimiothérapie est appelée adjuvante lorsqu'elle est administrée après le traitement locorégional, c'est-à-dire après la chirurgie et/ou la radiothérapie, notamment lorsque les examens montrent un risque de récurrence important. Le traitement par chimiothérapie est réalisé 3 à 6 semaines après la chirurgie, le temps que le sein cicatrise. Habituellement, le protocole de chimiothérapie comprend 4 à 6 cures espacées généralement d'environ 21 jours. Les protocoles varient selon les classes de molécules utilisées et les caractéristiques de la tumeur.

Parmi les molécules utilisées, on retrouve :

- Le 5-fluoro-uracile (5-FU), de la famille des antimétabolites (figure 14). Grâce à sa structure analogue aux bases pyrimidiques, il agit en s'incorporant dans l'ADN à la place des nucléotides naturels entraînant l'interruption de la synthèse des acides nucléiques et donc l'arrêt de la division cellulaire par mauvais codage de l'information. Utilisé seul ou en association avec d'autres chimiothérapies, il possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes. Il est administré uniquement par perfusion intraveineuse (IV) (47).

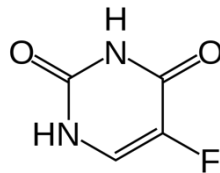


Figure 14 : La molécule de 5-FU

- La capécitabine, prodrogue du 5-FU, de la famille des antimétabolites également (figure 15). Utilisé seul ou en association avec d'autres chimiothérapies, il possède l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une autre chimiothérapie cytotoxique. Il est administré par voie orale sous forme de comprimés pelliculés. (48)

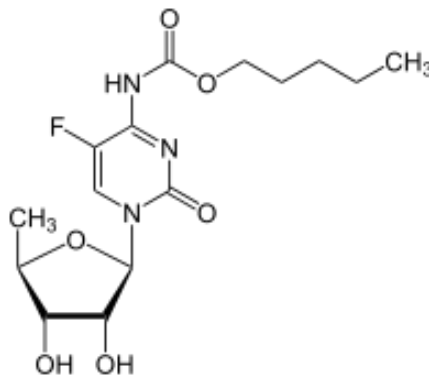


Figure 15 : La molécule de capécitabine

- L'épirubicine et la doxorubicine, toutes deux de la famille des anthracyclines (figure 16). Les anthracyclines sont des inhibiteurs de topoisomérases II appelés aussi agents intercalants. En effet, à l'état physiologique, les topoisomérases induisent des coupures transitoires sur le brin d'ADN. Une seule coupure pour les topoisomérases I et deux coupures pour les topoisomérases II. En effet, les topoisomérases assurent le bon déroulement de la condensation et de la décondensation des chromosomes au cours de la division cellulaire. En inhibant ces enzymes topoisomérases, un complexe covalent et stable se forme entre l'ADN et l'enzyme, induisant ainsi des lésions irréversibles de l'ADN et ainsi la mort de la cellule cancéreuse. Les deux molécules possèdent l'AMM dans les carcinomes mammaires par voie intraveineuse stricte. (49,50)

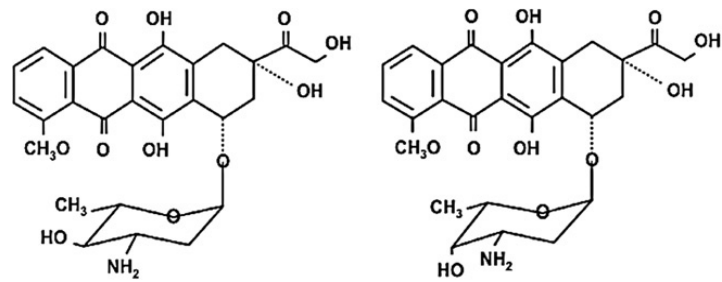


Figure 16 : La molécule d'épirubicine (à gauche) et la molécule de doxorubicine (à droite)

- Le cyclophosphamide, de la famille des alkylants (figure 17). En effet une fois activés, les agents alkylants forment des fixations très solides avec l'ADN par des liaisons covalentes ou des adduits. Ces modifications entraînent une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN pour finir par la destruction cellulaire. Le cyclophosphamide est l'agent alkylant majoritairement utilisé. Il possède une AMM dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires. Il s'agit d'une poudre cristalline blanche pour solution injectable ou pour perfusion. (51)

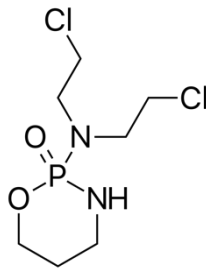


Figure 17 : La molécule de cyclophosphamide

- Le paclitaxel et le docétaxel, tous deux de la famille des taxanes (figure 18). Ils altèrent la formation et la fonctionnalité du fuseau mitotique en interférant avec la polymérisation de tubuline en microtubules. La cytotoxicité se fait par une action inhibitrice entraînant un blocage de la mitose et donc un arrêt de la division cellulaire. Ces alcaloïdes sont des médicaments administrés seuls ou en association, par voie intraveineuse, dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique. (52,53)

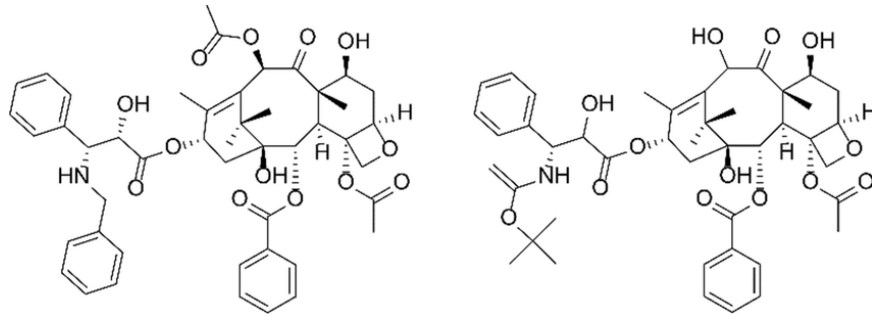


Figure 18 : La molécule de paclitaxel (à gauche) et la molécule de docétaxel (à droite)

- Le méthotrexate, de la famille des antimétabolites, inhibiteur de la dihydrofolate réductase (figure 19). En effet, il bloque la réduction du dihydrofolate (DHF) en tétrahydrofolate (THF). Aucune nouvelle base pyrimidique ne sera alors synthétisée, conduisant finalement à l'apoptose des cellules. Les effets cliniques du méthotrexate à haute dose sont utilisés dans le cancer du sein en traitement adjuvant ou après rechute.(54)

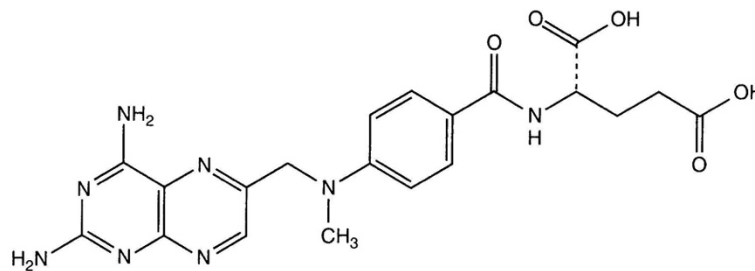


Figure 19 : La molécule de méthotrexate

Plusieurs protocoles sont utilisés dans le traitement du cancer du sein, en voici quelques exemples (55,56) :

- Protocole FEC : association 5-FU, épirubicine, cyclophosphamide, en 4 à 6 séances de perfusion espacées de trois semaines.
- Protocole TAC : paclitaxel ou docétaxel suivis de doxorubicine et de cyclophosphamide.
- Protocole TC : paclitaxel ou docétaxel avec cyclophosphamide.
- Protocole DC puis T : docétaxel avec cyclophosphamide, puis trastuzumab pendant 1 an (largement utilisé en cas de surexpression HER-2).

### 3.5.3.1. Principaux effets indésirables

L'ensemble des agents cytotoxiques ci-dessus présentent des toxicités fréquentes et sont à

l'origine d'effets indésirables spécifiques. Ces effets indésirables ne sont pas systématiques et restent le plus souvent temporaires. Ils sont directement liés au type de médicaments administrés, à leurs doses, à leur association avec d'autres médicaments, à la réaction individuelle de la patiente, ainsi qu'à son état général.

- La toxicité hématologique (57) est l'une des plus fréquentes, elle touche l'ensemble des lignées cellulaires hématologiques : polynucléaires neutrophiles, globules rouges, plaquettes, ...

La lignée blanche est la première lignée touchée. On observe une diminution significative du nombre de polynucléaires neutrophiles, inférieure à 1,5 G/L pour une valeur normale entre 2 à 7,5 G/L. On parle de neutropénie. Une neutropénie maximale peut être observée cinq à sept jours après la cure de chimiothérapie. Il s'agit du nadir, c'est en ce point que le risque infectieux est le plus important car l'organisme perd ses capacités à se défendre contre les infections. Un traitement préventif ou curatif peut être proposé par l'oncologue avec des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) : injections sous cutanée à domicile le ou les jours suivants la chimiothérapie.

La lignée rouge peut être également affectée, le taux d'hémoglobine dans le sang, dont les valeurs biologiques de référence chez la femme sont comprises entre 12 et 17 g/dL baisse toujours en fin de chimiothérapie ou après le traitement. Quand la valeur du taux d'hémoglobine est inférieure à 12 g/dL, on parle d'anémie. Une fatigue, des vertiges, des difficultés respiratoires peuvent se retrouver chez une personne anémiée et entraîne la plupart du temps le report ou l'arrêt du traitement soit une perte de chance pour la patiente. Une administration d'agents stimulants l'érythropoïèse par voie sous cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale sont indiqués si l'anémie est trop importante.

- La toxicité digestive (57,58), notamment les nausées et vomissements qui sont les plus redoutés. Ils peuvent être de plusieurs types : anticipés (avant la séance de chimiothérapie), aigus (dans les heures suivant l'administration), ou retardés (dans les jours suivants). Les nausées et vomissements sont plus fréquents chez les femmes et les jeunes enfants mais ils sont aujourd'hui moins fréquents et moins intenses grâce à l'action préventive des médicaments antiémétiques. Ces derniers sont choisis en fonction du pouvoir émétisant des molécules utilisées pour la chimiothérapie. En cas de pouvoir faiblement émétisant, les antagonistes de la dopamine sont utilisés (métoclopramide, métopimazine). Si le pouvoir est

moyennement émétisant c'est la famille des sétrons (ex : ondansétron) qui est choisie. Enfin, en cas de pouvoir hautement émétisant, c'est l'association des sétrons et de l'aprépitant (à J1, J2 et J3) qui est recommandée. Parfois, les corticoïdes sont ajoutés sur une période courte car ils potentialisent l'effet des autres molécules.

Des diarrhées peuvent également survenir. Lorsqu'elles persistent plus d'une journée ou qu'elles sont accompagnées de fièvre ou de vomissements, il est nécessaire de contacter rapidement un médecin car il y a un risque important de déshydratation et d'inconfort pour les patientes. Les diarrhées sont dues aux agents cytotoxiques par stimulation du péristaltisme ou par atteinte de la muqueuse intestinale. L'hydratation est primordiale. Si les diarrhées sont trop importantes, il peut être prescrit des ralentisseurs de transit (lopéramide, racécadotril).

La muqueuse buccale étant à renouvellement cellulaire rapide, la cavité buccale (muqueuse labiale, surfaces buccales, palais) est aussi très sensible aux produits de chimiothérapie, donnant très souvent des lésions buccales. On parle de mucites. Les mucites apparaissent 7 à 14 jours après la cure (lors du nadir de la neutropénie), sous formes d'érythèmes avec desquamation pouvant aller aux ulcérations, très souvent associés à une dysphagie. L'apparition de troubles buccaux est favorisée par la sécheresse buccale chimio-induite et l'immunodépression mais également par un mauvais état bucco-dentaire (mauvaise hygiène buccale, gencives fragilisées, tabac, alcool). Des bains de bouches au bicarbonate de sodium quotidiens et systématiques après chaque repas s'avèrent essentiels pour la prévention et le traitement de ces mucites (59).

- La toxicité cutanée (57), avec de nombreuses modifications de la peau induites par la chimiothérapie, comme une irritation de la peau, une sécheresse, une hypersensibilité au soleil, des rougeurs, des desquamations, des éruptions cutanées marquées, etc.

D'autres toxicités sont décrites mais elles restent plus spécifiques à certaines familles de molécules de chimiothérapie.

- La toxicité cardiaque est bien connue de la famille des anthracyclines, qui représente d'ailleurs le facteur limitant majeur de leur utilisation en chimiothérapie cancéreuse. Le processus physiopathologique privilégié fait intervenir la génération des radicaux libres responsables de dommages au niveau des cardiomyocytes. La forme chronique est la plus



importante, elle se présente comme une myocardiopathie dégénérative dose-dépendante et qui peut aboutir à une insuffisance cardiaque congestive, survenant assez rapidement, dans l'année suivant l'arrêt du traitement, ou au-delà (60).

- Les neurotoxicités, principalement les neuropathies périphériques chimio-induites, sont fréquentes, notamment avec les taxanes, même si les cas graves sont rares. Par leur mécanisme d'action principal, les taxanes entraînent un excès de stabilisation des microtubules provoquant une altération du transport axonal. Cette perturbation altère le fonctionnement mitochondrial, et est génératrice d'une perte d'intégrité de l'axone des neurones sensorielles, voire de leur dégénérescence. Ce phénomène débute à l'extrémité de la partie distale des nerfs longs, ce qui au niveau clinique, expliquera l'apparition des premiers symptômes au niveau de l'extrémité des pieds et des mains. Des sensations d'engourdissement, de fourmillements, ou de picotements principalement au niveau des membres et de leurs extrémités (mains et pieds) doivent être signalés, que ce soit précoce ou après la fin de la chimiothérapie (61).

#### **3.5.4. L'hormonothérapie**

Une corrélation positive existe entre le cancer du sein et l'exposition oestrogénique (imprégnation oestrogénique). L'hormonothérapie est le premier traitement ciblé à avoir démontré son efficacité dans les cancers du sein exprimant les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (tumeurs hormono-sensibles). Le but de ce traitement est d'agir en s'opposant à l'action de ces substances sur les cellules cancéreuses (62). L'action de l'hormonothérapie peut s'exercer à trois niveaux dans le cancer du sein. Par le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec les analogues de la luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) qui se lient au récepteur de la gonadotropin-releasing hormone (GnRH). On parle alors de castration chimique puisque cela conduit à une baisse de la production d'œstrogènes par les gonades en quelques semaines. Trois agonistes, la goséréline, la buséréline et la leuproréline sont utilisés (63). Par blocage de l'action des œstrogènes par des anti-œstrogènes peut être également choisi. Le tamoxifène est largement utilisé, il agit par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs. Pour finir, par blocage de l'aromatase, les anti-aromatases bloquent la transformation des androgènes en œstrogènes, diminuant ainsi de façon considérable le niveau d'œstrogènes circulants. Les plus connus sont l'émémestane, l'anastrozole et le létrozole. Chez toutes les patientes avec une tumeur

hormono-sensible, 5 ans de tamoxifène en traitement adjuvant entraînait une diminution du risque relatif de 41 % de récurrence, et une diminution de 34 % du risque relatif de décès (63).

En agissant radicalement sur les œstrogènes, qui gèrent de nombreux processus depuis la puberté de la femme en stimulant le développement des seins et la pousse des poils, en jouant sur la densité osseuse, sur les cycles menstruels, l'épaisseur de la peau et des muqueuses, dont celle du vagin et de sa lubrification. Les œstrogènes aident aussi le cerveau à équilibrer la température corporelle, à réguler le foie, le cholestérol... En provoquant leur chute dans l'organisme, l'hormonothérapie impose une ménopause plus brutale que la vraie dont les principaux effets indésirables sont les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les douleurs articulaires et musculosquelettiques touchant notamment les poignets et les coudes. Difficile parfois pour les patientes de faire la différence entre douleurs liées à la chirurgie et celles induites par l'hormonothérapie mais l'importance est dans l'écoute, le suivi régulier de ces femmes et l'adaptation du traitement (62–64).

### **3.5.5. Les thérapies ciblées**

Plus récemment, les thérapies « ciblées » ont été développées en s'intéressant, en amont, à la cause du cancer. Elles ciblent les perturbations fondamentales de l'oncogenèse : transduction des signaux de prolifération, mort cellulaire et immortalisation, angiogenèse, invasion et dissémination pour l'essentiel. Il s'agit de traitements dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires, et freinent ainsi la croissance tumorale.

Du côté extracellulaire, on retrouve les anticorps monoclonaux dirigés contre les facteurs de croissance (type EGF, PDGF, VEGF) ou contre les parties extérieures du récepteur membranaire (type HER2). L'anticorps monoclonal le plus connu dans le cancer du sein est le trastuzumab (Herceptin®) ; en bloquant le récepteur HER2 (cellules HER 2 positives), le trastuzumab bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs une action de stimulation du système immunitaire afin de détruire les cellules cancéreuses (39).

Du côté intracellulaire, ce sont les inhibiteurs de phosphorylation qui agissent soit sur l'activité tyrosine kinase du récepteur membranaire, soit au niveau de protéines intracellulaires impliquées dans les voies de signalisation. Il existe de nombreuses protéines kinases dans l'organisme humain, nombre d'entre elles peuvent s'avérer être des cibles de choix dans le traitement des cancers. L'évérolimus, Afinitor®, agit en se fixant sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale pour

bloquer un des mécanismes de prolifération et de division des cellules malignes. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé, notamment s'il y a eu rechute ou progression de la maladie.

## **4. Syndrome douloureux post-mastectomie (SDPM)**

### **4.1. Terminologie et définition**

Plusieurs terminologies existent pour le syndrome douloureux post mastectomie (SDPM), on parle du syndrome douloureux myofascial après cancer du sein, de douleur persistante après mastectomie ou encore du post-mastectomy pain syndrome (PMPS) en terme anglo-saxon. Ce syndrome a été évoqué pour la première fois dans les années 1970, caractérisé par une sensation de brûlure et de douleur dans la partie antérieure de la poitrine, le bras et l'aisselle. C'est une affection post-chirurgicale courante mais qui a longtemps été ignorée.

Dans les années 1990, l'IASP définit le SDPM comme « *une douleur chronique apparaissant immédiatement ou peu après une mastectomie ou l'ablation d'une masse, affectant la partie antérieure du thorax, l'aisselle et/ou la partie médiane du bras* » (65).

La cause exacte du SDPM reste encore à définir même si la chirurgie axillaire semble majoritairement responsable. Une notion de temporalité est également à ajouter à ce syndrome puisqu'il s'agit d'une douleur qui persiste au moins trois mois (65,66), ce qui en fait une douleur chronique après élimination des autres causes de douleurs après mastectomie.

Il s'agit d'un syndrome douloureux par augmentation de la réponse au toucher avec une hyperesthésie et une allodynie au toucher et/ou à la traction de la peau, sur des zones étendues de la poitrine et/ou du bras. Et dans certains cas, une perte sensitive sur la partie antérieure de la poitrine (66). À cela s'ajoute une dimension psychologique puisque ce syndrome est responsable de problèmes physiques et psychologiques qui altèrent la qualité de vie des patientes (67).

### **4.2. Physiopathologie : douleurs chroniques post chirurgicales et SDPM**

D'après l'IASP, les douleurs chroniques entraînées par la chirurgie du sein regroupent les douleurs postopératoires, les douleurs du sein fantôme et le SDPM (66).

#### **4.2.1. Douleurs chroniques post chirurgicales (DCPC)**

Les douleurs chroniques post chirurgicales se manifestent par des douleurs persistantes dans la région du site opératoire. Il s'agit d'un problème de santé publique important du fait de l'errance diagnostique et thérapeutique mais également du coût des DCPC qui est particulièrement élevé avec 20% des patients consultant dans un centre antidouleur (la chirurgie étant la cause de la douleur chronique). Une prise en charge adaptée des patients, dans le cadre de leurs parcours de

soins, pourrait réduire l'inconfort ressenti. Malgré les progrès réalisés depuis plus de 20 ans sur les techniques analgésiques, près de 90% des patients interrogés lors d'une enquête réalisée en 2008 déclarent avoir été douloureux en postopératoire de manière générale. L'incidence de DCPC serait plus faible dans les établissements de santé avec un fort débit de patients et dépendrait de l'expérience et de la technique du chirurgien (8).

La DCPC a été définie par Macrae en 1999 (68) par quatre points :

- La douleur apparaît après la chirurgie ;
- La douleur persiste plus de deux mois après la chirurgie ;
- Les autres causes de douleur ont été éliminées, notamment une infection et/ou récurrence tumorale ;
- La douleur est sans lien avec la douleur pré-opératoire.

Les DCPC sont largement représentées par des douleurs neuropathiques chroniques. Une fois installées, ces douleurs sont difficiles à traiter et ont un retentissement individuel et sociétal important. Il semble que l'existence d'une lésion nerveuse soit un facteur majeur dans le développement de ces DCPC. On peut citer la lésion du nerf intercostal pour la thoracotomie, les lésions nerveuses de la paroi thoracique et du plexus brachial pour la chirurgie du sein, la section nerveuse pour l'amputation de membre. Cette lésion nerveuse est donc considérée comme capitale dans la genèse de la DCPC (20,69,70).

Ainsi depuis quelques années, les chirurgies les plus à risque d'induire de la DCPC ont fait l'objet d'innovations techniques notables comme l'exérèse du ganglion sentinelle qui limite le curage ganglionnaire dans la chirurgie du sein, réduisant le risque de SDPM.

#### **4.2.2. Syndrome douloureux post mastectomie**

Les douleurs du SDPM qui persistent sont plus sévères et présentent le plus souvent des caractéristiques neuropathiques. Cette affection a été décrite dans de nombreux travaux, elle est une complication de la chirurgie mammaire et fait donc partie de la grande famille des douleurs chroniques post-chirurgicales déjà décrites. Il semble admis qu'une lésion du nerf intercostobrachial lors de la dissection axillaire pour curage ganglionnaire soit impliquée mais cette hypothèse n'est toutefois pas la seule envisagée. En effet, même en prenant soin de ne pas léser ce nerf on peut voir apparaître des SDPM. Une étude menée aux États-Unis a remis en question l'idée que le SDPM ne se développait que chez une petite proportion de patiente en signalant qu'environ 20 % des femmes

ont ressenti des douleurs typiques. L'étude de cohorte menée par Smith et son équipe en 1999 conclut à son tour qu'environ 40% des patientes ayant subi une mastectomie ressentiront une douleur neuropathique de gravité variable à un moment ou à un autre (71).

Pourquoi une affection si fréquente n'a pas été étudiée plus tôt et pourquoi elle est encore aussi peu considérée ?

De plus en plus de patientes continuent de vivre après un cancer du sein grâce aux avancées en diagnostic et traitement. Par conséquent, le nombre de personnes confronté à la douleur chronique pourrait augmenter dans les années à venir. Ce sujet va être abordé dans son ensemble en raison de la complexité du syndrome douloureux, qui inclut des douleurs neuropathiques, musculosquelettiques et fantômes, et suscite un vif intérêt.

#### **4.2.2.1. Douleurs neuropathiques**

La douleur fantôme, qui survient lors d'une amputation d'un membre, a également été rapportée après une mastectomie. En effet, des douleurs fantômes peuvent survenir après l'ablation de toute partie du corps innervée. Cependant, il est important de distinguer les sensations fantômes qui constituent une expérience non douloureuse de la douleur fantôme. La douleur mammaire fantôme est une expérience sensitive d'un sein retiré, qui semble toujours présent et douloureux. Le syndrome du sein fantôme a été enregistré, en Grèce, chez 22,9% des patientes. Il est localisé dans l'ensemble du sein chez 50% des patientes, uniquement au niveau du mamelon chez 29,2% et ne concerne qu'une partie du sein chez 20,8% (63). Peu d'éléments sont connus sur l'innervation mammaire et sa représentation dans les structures cérébrales, ainsi il est assez difficile d'avoir des certitudes sur l'association entre le syndrome du sein fantôme et la mastectomie. Dans le cas des femmes mastectomisées, la perte des informations somatosensorielles du sein amputé peut leur laisser la sensation réelle d'un sein fantôme équivalent (72). Le cerveau continue d'envoyer des signaux nerveux dans une région qui n'est plus là ; les symptômes peuvent comprendre des démangeaisons, des picotements, une douleur pulsatile ou encore une sensation de pression dans le thorax (73).

La mastectomie, notamment lorsqu'elle est accompagnée d'une dissection axillaire, présente des risques pour le nerf intercostobrachial, aussi appelée ICBN pour « intercostobrachial nerve », qui traverse l'aisselle (figures 20 et 21) pour innerver la partie médiale supérieure du bras. Il naît de la branche cutanée latérale (figure 22) du deuxième nerf intercostal (T2), innerve et procure des sensations cutanées de l'aisselle et du haut du bras. En raison de ce positionnement, ce nerf est

extrêmement vulnérable lors de la dissection du ganglion axillaire, avec une incidence rapportée allant de 80 à 100%. Ses lésions ont été considérées comme la cause la plus fréquente de SDPM ; la douleur, l'engourdissement et d'autres changements sensitifs étaient significativement plus importants chez les patientes dont le nerf avait été sectionné. Grâce à la technique du ganglion sentinelle, on peut désormais cibler les premiers ganglions sur la voie de drainage lymphatique, les analyser à la recherche de cellules cancéreuses, et n'effectuer ainsi le curage complet que si nécessaire, évitant au maximum les dommages nerveux, notamment sur l'ICBN. Cependant, la difficulté technique de préservation du nerf intercostobrachial est bien présente (13,35,61,63).

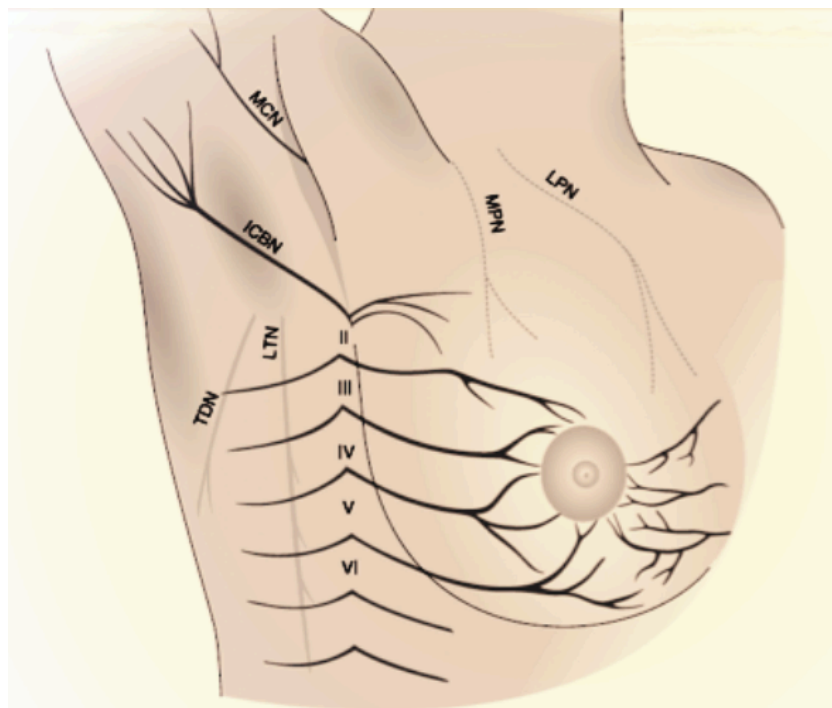


Figure 20 : Principaux nerfs impliqués dans la chirurgie mammaire. (77)

*ICBN = nerf intercostobrachial; II-VI = nerf intercostaux 2 à 6 ; LPN = branche latérale nerf pectoral ; MPN = branche médiale nerf pectoral ; LTN = nerf long thoracique; MCN: nerf cutané médial du bras*

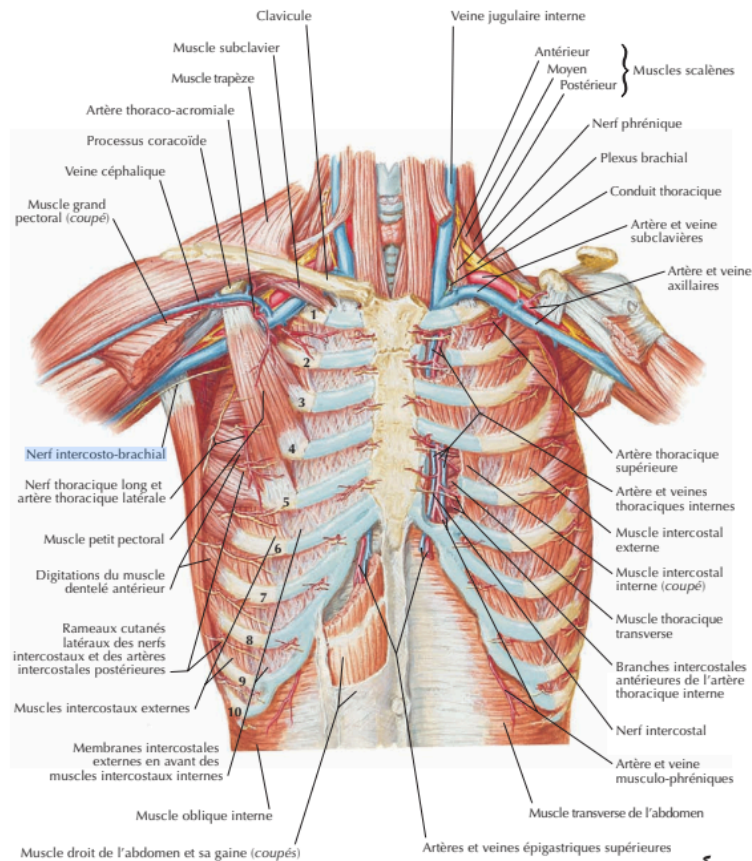
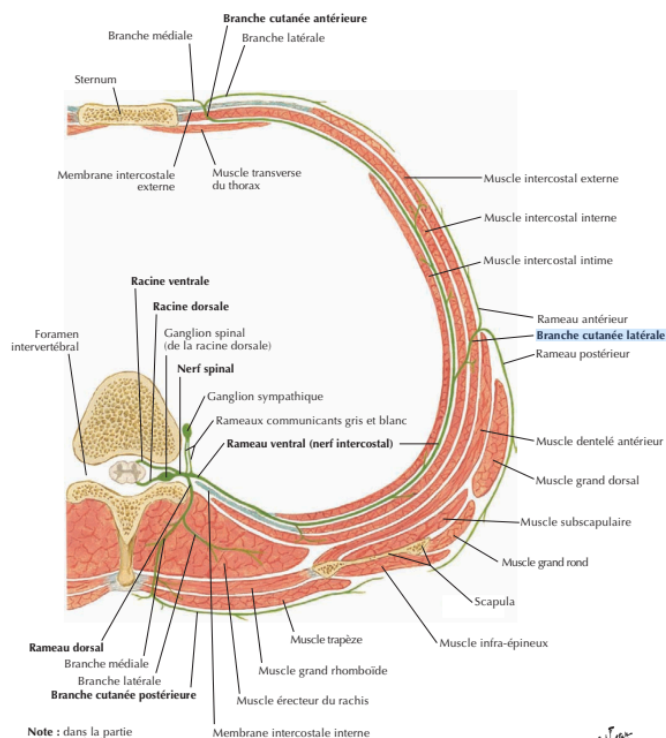


Figure 21 : Paroi thoracique antérieure 1 (5<sup>ème</sup> édition de l'atlas d'anatomie humaine, Franck H.Netter)



Note : dans la partie inférieure du thorax la branche latérale du rameau dorsal est plus longue, motrice et cutanée ; la branche médiale est plus courte et uniquement motrice.

Figure 22 : Nerf spinal thoracique (5<sup>ème</sup> édition de l'atlas d'anatomie humaine, Franck H.Netter)



D'autres nerfs du thorax peuvent être affectés, et des névromes peuvent se former lorsque les nerfs périphériques sont sectionnés ou blessés, notamment les nerfs intercostaux de T3 à T6 qui innervent la peau de la paroi thoracique. Les sites de douleur se situent le plus souvent le long ou à proximité des lignes cicatricielles chirurgicales. Un névrome se définit comme une tumeur bénigne formée de fibres nerveuses plus ou moins anormales. En effet, à la racine du nerf sectionné ou blessé, des fibres nerveuses repoussent, mais, n'étant plus guidées par une gaine nerveuse, elles s'accumulent et forment une petite masse, le névrome. Il est source de douleurs souvent intenses et leur traitement en est difficile (78).

#### 4.2.2.2. Douleurs musculosquelettiques

Les affections secondaires sur les membres supérieurs ont été décrites comme fréquentes suite à la chirurgie ou la radiothérapie. Des limitations telles qu'une amplitude de mouvement réduite, une force réduite, un gonflement ou une perte de sensation sont généralement signalées plusieurs années après le traitement. Elles interfèrent grandement avec les activités de la vie quotidienne et les tâches professionnelles si elles ne sont pas traitées.

L'amplitude de l'épaule chez les survivantes d'un cancer du sein après mastectomie est modifiée. Les patientes présenteront des douleurs à l'épaule et une perte d'amplitude de mouvement ; la rotation externe et l'abduction étant particulièrement affectées. Plusieurs études ont été menées (figure 23) pour mettre en évidence la réduction de l'angle de rotation de l'épaule ou encore l'impact sur la qualité du mouvement (attraper un objet en hauteur, soulever des charges lourdes, ...).(79)



Figure 23 : Patiente mastectomisée effectuant une portée aérienne non chargée avec la main gauche. (79)

L'irradiation axillaire par radiothérapie était un facteur de risque du développement d'une morbidité de l'épaule. Les patientes vont adopter des postures protectrices (épaule arrondie et bras

baissés) et à une utilisation réduite du bras, ce qui entraîne des modifications à long terme de la longueur et de l'activité musculaire. Les muscles les plus touchés sont le grand pectoral, le grand dentelé antérieur et le grand dorsal (80).

Même si l'avènement de la biopsie du ganglion sentinelle (GS) a permis de réduire la morbidité de la chirurgie du creux axillaire, le curage axillaire (CA) constitue tout de même le traitement de référence dans certains cas de cancer du sein invasifs. L'une des complications les plus fréquentes en post-opératoire est le lymphocèle ou sérome ou lymphœdème. S'il n'est généralement pas associé à une douleur aiguë, il s'accompagne fréquemment d'une sensation de lourdeur et d'inconfort qui peut donner lieu à des complications infectieuses. Par définition, le sérome est une masse palpable, gênante pour la patiente, fluctuante, tendue, contenant du liquide situé dans la loge du curage axillaire ou de mastectomie et qui nécessite au moins une aspiration. De nature séro-lymphatique, principalement dû à la création d'un espace mort secondaire à la dissection et l'exérèse des tissus cellulo-graisseux, le contenu exact du liquide reste à définir, car de composition variable selon le moment où il est analysé. Plusieurs techniques sont décrites pour tenter de réduire voire clore l'espace mort créé à la dissection des tissus : le capitonnage du creux axillaire, les colles contenant de la fibrine, les éponges hémolympostatiques. À ce jour, ces techniques sont pourtant peu utilisées, probablement en raison d'une augmentation de la durée opératoire (10 à 20 minutes supplémentaires) et d'une pratique réservée à certaines équipes spécialisées. (74,81)

D'après Torres *et al.* (82), la plupart des patientes atteintes de SDPM ont des points trigger myofaciaux (PTM) actifs dans les muscles de la ceinture scapulaire. Les PTM sont des petites contractures musculaires causées par un dysfonctionnement des plaques motrices. Chez les patientes mastectomisées cela pourrait être lié au positionnement de l'épaule au cours de la chirurgie, au maintien des muscles dans une position raccourcie après la chirurgie, à la cicatrice chirurgicale, aux drains chirurgicaux, à la manipulation et l'ablation du fascia du muscle grand pectoral (figure 24). Les PTM actifs, par définition, causent toujours de la douleur. (66)

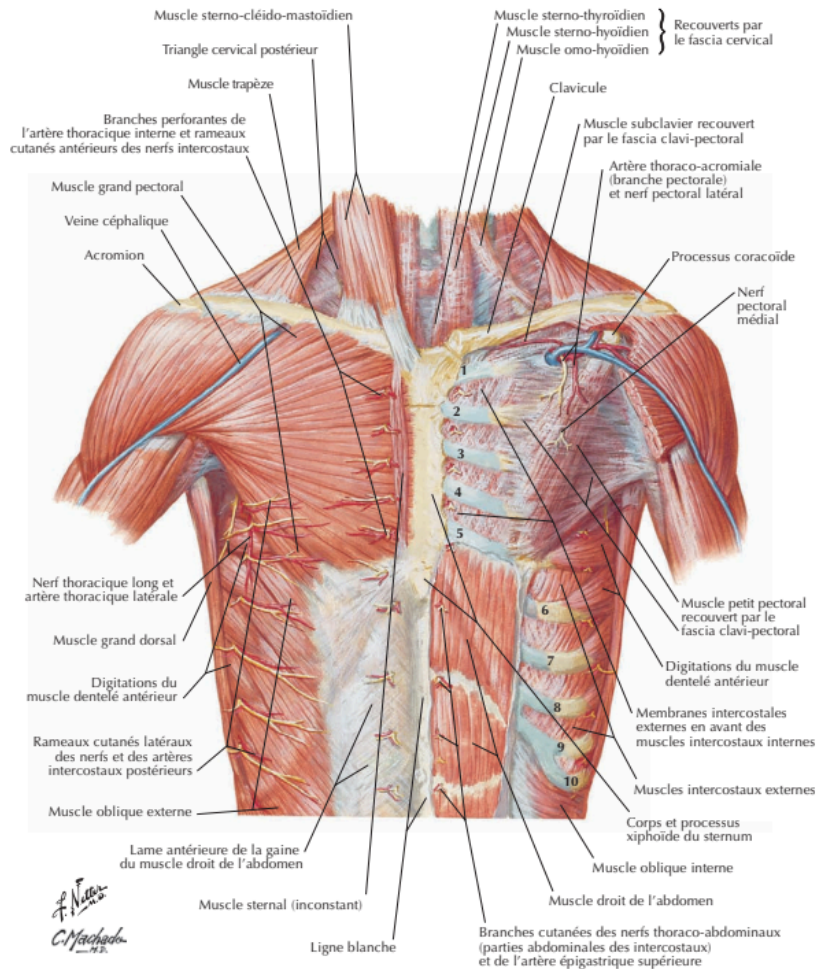


Figure 24 : Paroi thoracique antérieure 2 (5<sup>ème</sup> édition de l'atlas d'anatomie humaine, Franck H.Netter)

### 4.3. Épidémiologie : quel impact ?

- « Le nombre de patientes atteintes de SDPM était de 152 sur 420 patientes ayant subi une mastectomie totale (36,2%). » (83)
- « Dix-neuf femmes, soit 20% de l'échantillon, ont signalé une douleur caractérisée type SDPM. » (76)
- « Des douleurs postopératoires ont été rapportées par 219 patientes (38,5%). Il y avait une différence statistiquement significative ( $p = 0,039$ ) dans l'apparition de la douleur entre les patientes ayant eu une dissection axillaire (39,7%) et celles qui n'en ont pas eu (23,1 %). » (67)
- « Parmi les 261 patients ayant répondu au questionnaire, 100 (38,3%) ont signalé une douleur dans au moins une des cinq zones évaluées. Et parmi toutes les patientes signalant une douleur persistante, 58 % ont déclaré ressentir de la douleur tous les jours ou presque tous les jours. » (5)

De plus, l'âge reste un facteur statistiquement significatif, puisque :

- « Les patientes atteintes de SDPM (âge moyen  $50,5 \pm 10,4$ ) étaient plus jeunes que les patientes sans SDPM (âge moyen  $53,5 \pm 11,1$ ). » (83)
- « Dans l'ensemble du groupe, les patientes souffrant de douleur étaient plus jeunes que celles qui n'en souffraient pas, et cette différence est statistiquement significative. » (67)

La fourchette de prévalence rapportée dans la littérature est large, variant pour les douleurs entre 25% et 60%, cela est probablement due au fait que toutes les informations sont basées sur des questionnaires, souvent issus de centres médicaux uniques ou de petites cohortes, ne permettant pas d'analyses suffisantes des nombreux facteurs de risques. Sur des études plus importantes comme celle de Gartner *et al.* au Danemark, le taux monte : « *cette vaste étude nationale montre que 47% (1543 patientes) des femmes traitées pour un cancer du sein ressentent des douleurs et 58% des femmes souffrent de troubles sensoriels dans la région chirurgicale 1 à 3 ans après l'intervention chirurgicale* ». (7)

#### **4.4. Déficiences psychosociales et qualité de vie**

Perçue comme une amputation physique touchant l'image du corps, l'estime de soi et la féminité, la mastectomie engage le devenir fonctionnel et la qualité de vie chez la femme. La douleur associée présente un handicap du quotidien et affecte le moral, le sommeil, l'appétit, le travail, la sexualité, les loisirs et les relations sociales. Les femmes acceptant le diagnostic de cancer du sein, qui ont récemment subi une intervention chirurgicale majeure et peut-être aussi une chimiothérapie et une radiothérapie, peuvent ne pas tenir compte du SDPM et ne pas en signaler les symptômes. La femme atteinte du cancer du sein ne dit pas forcément qu'elle souffre, car parler de sa douleur est parfois vécu comme un aveu de faiblesse, un manque de courage ou être le signe d'une récurrence. La douleur persistante est un fardeau supplémentaire pour des personnes qui souffrent déjà de nombreux facteurs de stress psychosociaux et médicaux. Quel que soit l'origine de la douleur, il n'est pas normal de souffrir, les patientes doivent pouvoir se sentir écoutées et comprises. Il est important de ne pas rester seule face à la douleur (67,84).

L'impact de la douleur après l'ablation du sein se joue à trois niveaux (85):

- Les troubles psychologiques plus ou moins marqués en fonction des patientes : anxiété, angoisse, dépression.
- Les bouleversements dans la vie quotidienne : inconfort physique, troubles conjugaux ou

sexuels, altération du niveau d'activité physique (activités de loisirs, tâches du quotidien), difficultés à la reprise du travail.

- Les peurs et préoccupations : inactivité, perte du sein, récurrence, mort.

Les soins dits « soins de support » sont essentiels, ils consistent à diminuer la gravité des symptômes et portent sur la prévention et le soulagement de la douleur pour améliorer la qualité de vie. (27)

## **4.5. Facteurs de risques et facteurs protecteurs**

Bien que les preuves concernant l'épidémiologie du SDPM soient de plus en plus nombreuses, on sait peu de choses sur les facteurs de risque de développement du SDPM. Les facteurs de risques décrits dans la littérature sont ici classés en trois groupes : pré, per et post opératoires, selon le moment de leur incidence.

### **4.5.1. Pré-opératoires**

Les facteurs psychologiques connus pour influencer la perception de la douleur comprennent la dépression, l'anxiété, la peur de la douleur et le catastrophisme.

Tasmuth *et al.* (86) ont démontré que les patientes ayant vécu des événements stressants liés au travail et/ou ayant rencontré des difficultés dans leur vie personnelle, présentaient un nombre de symptômes chroniques significativement corrélé ( $P < 0,01$ ) à leur niveau d'anxiété en pré-opératoire. Dans cette étude, le niveau d'anxiété et de dépression est significativement corrélé à la prévalence des symptômes dans la région du sein, cela contribue à l'apparition de douleurs aiguës postopératoires intenses et à l'apparition de douleurs chroniques. Une perspective préventive s'avère nécessaire afin de minimiser les réactions d'anxiété et de dépression en pré et post opératoires, pour peut-être également, minimiser les cas de SDPM. (87)

Certaines données sociodémographiques contribuent au risque de SDPM :

Le jeune âge est considéré comme un facteur prédictif de la douleur post-chirurgicale et s'est révélé systématiquement être un facteur prédictif de développement du SDPM. La fréquence du SDPM diminue avec l'âge. Une explication possible à cela est que les tumeurs chez les patientes jeunes sont plus agressives et entraînent davantage de symptômes indésirables au vu des traitements chirurgicaux et adjuvants nécessaires.

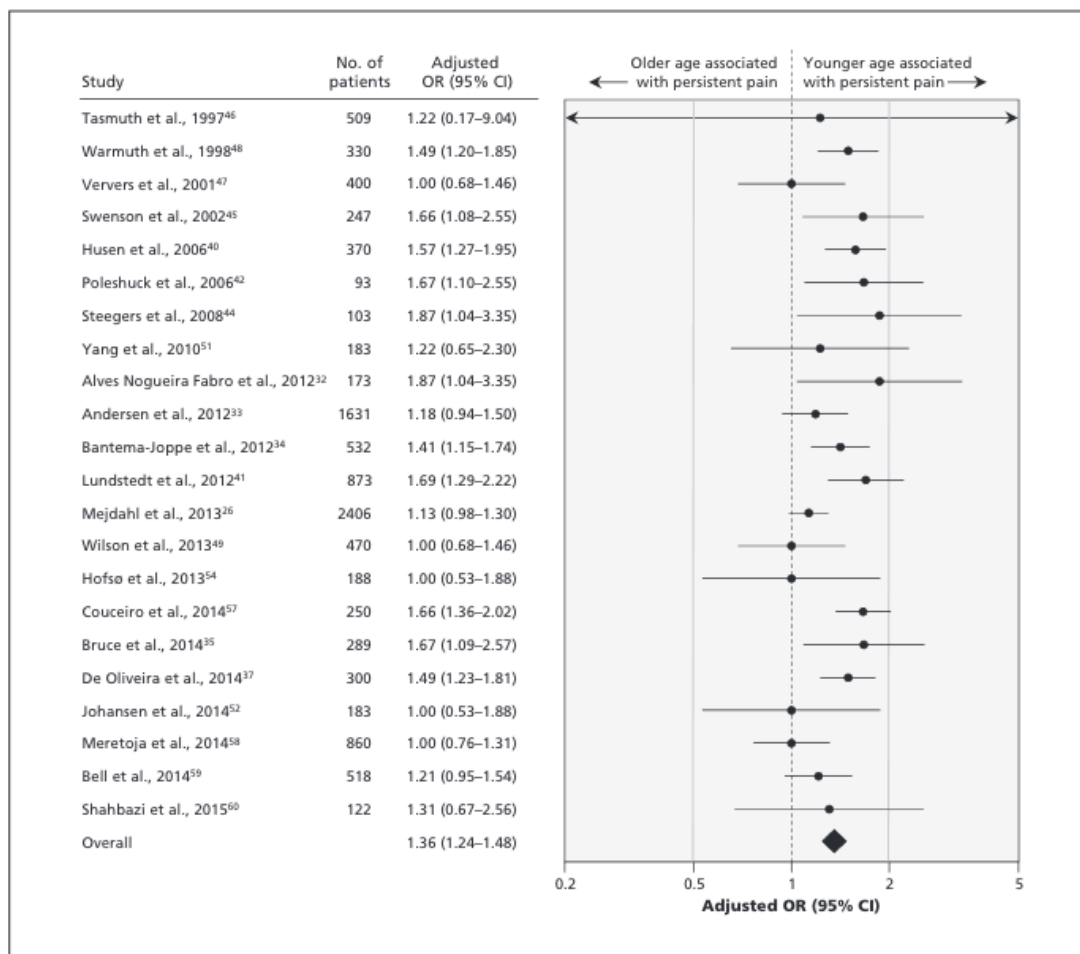


Figure 25 : Méta-analyse de l'association entre douleur persistante et âge (88)

Les 30 études, portant sur un total de 19 813 patients, ont rapporté l'association de 77 facteurs avec le développement de douleurs persistantes. Le jeune âge a obtenu un rapport de risque de 1.36 pour chaque diminution de 10 ans d'âge (figure 25).

On sait cependant peu de choses sur les différences raciales et ethniques dans les symptômes post-traitement chez les survivantes du cancer du sein. Une étude de 2005, par Eversley *et al.* (89), démontre que « les afro-américaines et les latinos ont signalé des taux de douleur plus élevés que les caucasiennes ». Une maladie plus avancée et un traitement plus radical peuvent expliquer le nombre accru de femmes appartenant à des minorités ethniques ayant des douleurs en post-mastectomie. De plus, la diminution des revenus a été associée à une moins bonne qualité de vie chez les survivantes du cancer du sein afro-américaines et latines. Cela suggère que les facteurs sociaux et économiques peuvent jouer un rôle majeur dans l'accès des femmes aux soins de réadaptation post-traitement.

Dans l'étude de cohorte de Monib *et al.* (90), les douleurs mammaires postopératoires persistantes sont d'avantage observées chez les patientes ayant un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> (58.2%) que

chez celles ayant un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> (41.8%). La relation entre IMC et douleur mammaire postopératoire n'a pas été suffisamment discutée dans la littérature. Une des causes rapportées est qu'un poids plus élevé pourrait affecter la manipulation du nerf intercostobrachial lors de la chirurgie, et ainsi être soumis à un risque potentiellement plus élevé de douleur et de troubles sensoriels (71,91).

De plus l'existence d'un état douloureux pré-opératoire est un autre facteur de risque puissant de SDPM. En effet, la présence d'une douleur préexistante est l'un des prédicteurs les plus cohérents, comme le montre la méta-analyse : « la probabilité que le SDPM augmente est à 1,29 (IC à 95 % = 1,01 à 1,64) chez les femmes souffrant de douleurs préexistantes » (88). Ce phénomène semble s'appliquer à la douleur, quel que soit son type ou son emplacement : les femmes qui souffrent déjà de maux de tête, de lombalgies, d'affections non liées à leur cancer du sein, sont significativement plus susceptibles de développer une douleur chronique liée à la chirurgie. (92)

#### **4.5.2. Per-opératoires**

L'impact du type d'intervention chirurgicale a été étudié, notamment celle de la mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire. La dissection axillaire est un facteur de risque de développement de douleurs post-mastectomie. Les femmes ayant subi un curage ganglionnaire axillaire ont connu une augmentation de 21% (figure 26) du risque absolu de douleur chronique postopératoire, d'après Wang *et al.* (88). La mastectomie elle-même, mais plus particulièrement lorsqu'elle est accompagnée d'un curage ganglionnaire axillaire, peuvent endommager le nerf intercostobrachial (ICBN) et les nerfs intercostaux thoraciques. L'*American Society of Clinical Oncology* recommande désormais la biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles dans le cancer du sein à un stade précoce, suivie d'une dissection seulement si le résultat de la biopsie est positif. Leurs données suggèrent que la biopsie du ganglion sentinelle plutôt qu'un traitement axillaire standard pourrait réduire le risque de douleur et de lymphœdème. (93,94)

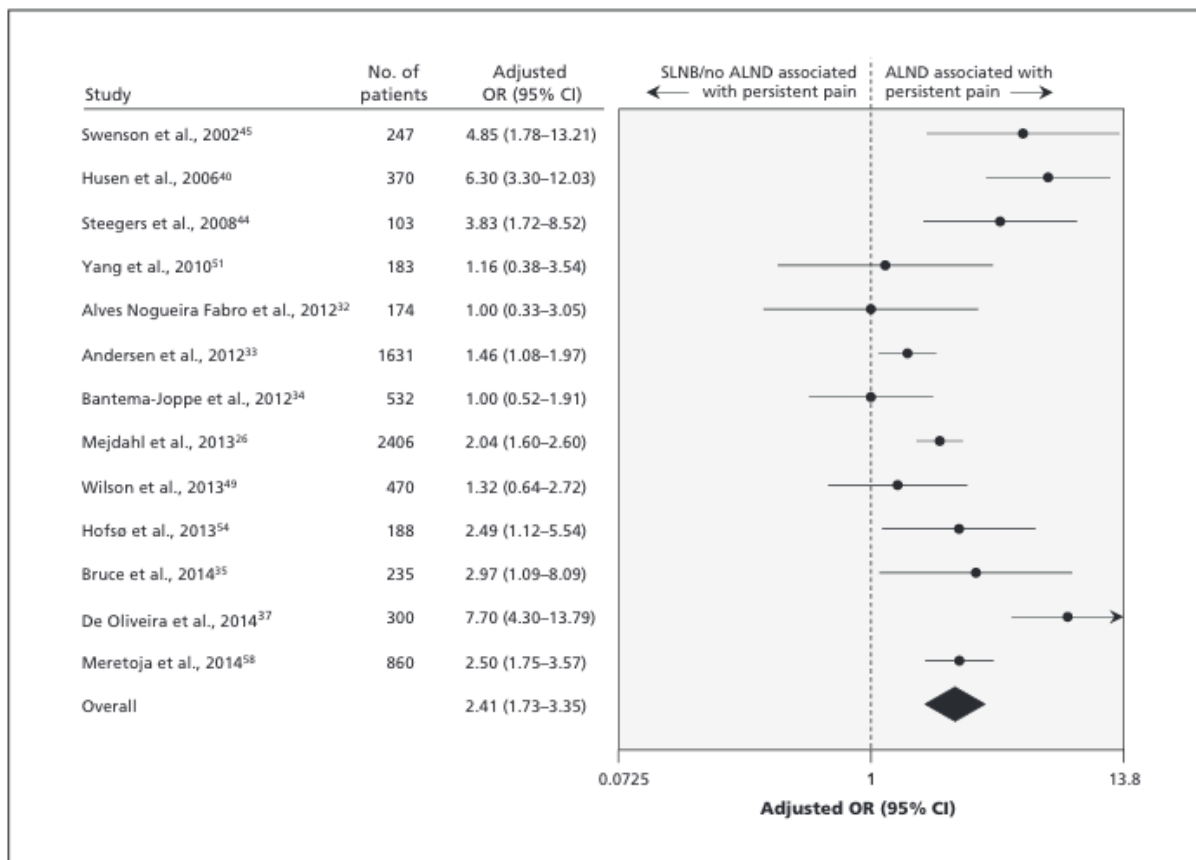


Figure 26 : Méta analyse de l'association entre douleur persistante et curage ganglionnaire axillaire (ALND = axillary lymph node dissection) (88)

L'étude danoise de Gärtner et al. (7) démontre que : « la radiothérapie adjuvante augmentait le risque de douleur mais sans rapport à l'extension du champ de rayonnement ». Administrée en conjonction à une intervention chirurgicale, la radiothérapie comporte un risque considérablement accru de SDPM. Indiquée chez les patientes traitées par chirurgie conservatrice et chez les patientes ayant subi une mastectomie où le risque de récurrence est élevé, la radiothérapie localisée pourrait, à l'avenir, être un moyen de réduire la douleur persistante liée à la radiothérapie grâce à une application anatomique bien définie. L'emplacement du champ de rayonnement est important, il peut se faire à deux niveaux : vers le sein résiduel ou la paroi thoracique et vers la zone axillaire et claviculaire. Cependant, parmi les études ayant trouvé la radiothérapie comme facteur de risque, très peu ont donné une description plus détaillée de la dose de rayonnement ou de la localisation afin d'en diminuer les effets néfastes (fibrose tissulaire, compression neurale, troubles du mouvement de l'épaule) (92,94).



### 4.5.3. Post-opératoires

La gravité de la douleur postopératoire aiguë est un facteur de risque de SDPM. Une méta-analyse de 30 études (88), portant sur 19 813 patients, est parvenue à une conclusion similaire : le niveau de gravité de la douleur postopératoire augmentait de 1,16 fois la probabilité de SDPM. La plupart des efforts visant à réduire la douleur postopératoire persistante se sont concentrés sur des approches pharmacologiques (anesthésie loco-régionale, administration d'agents anti-hyperalgésiques) (92,94). Un dépistage précoce est à organiser afin d'anticiper les complications et le développement de la douleur chronique ; d'intervenir auprès du patient en amont de la chirurgie ; d'améliorer les procédures chirurgicales en sélectionnant une voie d'abord et des techniques chirurgicales moins à risque (8).

Bien que les preuves soient moins abondantes que celles concernant les facteurs décrits précédemment, les polymorphismes génétiques rentrent en jeu.

- OPRM1, le gène responsable du codage du récepteur opioïde mu semble être l'un des plus étudiés pour son rôle dans le contrôle de la douleur après une intervention chirurgicale. Un polymorphisme mono-nucléotidique existe sur l'exon 1 du gène OPRM1, responsable de la transition d'un nucléotide adénine (A) en guanine (G) sur la base 118. Il a été suggéré que les patients présentant ce génotype pourraient avoir un risque plus élevé de douleur chronique postopératoire en raison de leur variabilité en réponse aux opioïdes. La personnalisation du traitement opioïde (doses plus ou moins élevées selon le génotype) est nécessaire afin de réduire la chronicisation de la douleur. (95)
- Les voies catécholaminergiques et sérotoninergiques sont soumises à des variations génétiques pouvant contribuer au développement et à la gravité de douleurs mammaires persistantes. Il est bien connu que les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, et dopamine) influencent la perception de la douleur ; ainsi le polymorphisme des gènes de transporteurs ou récepteurs aux catécholamines peuvent modifier la neurotransmission des messages douloureux. Knisely *et al.* (96) citent l'haplotype de l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et plusieurs transporteurs de la noradrénaline (SLC6A2, SLC6A3).

Les femmes mastectomisées sont confrontées à différents traitements adjuvants (hormonothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées), à différentes complications (hématome, lymphœdème, évolution de la douleur, catastrophisme), c'est une récupération psychique et physique lente qui se met en place après cette intervention chirurgicale étendue. Des soins post-

intervention semblent plus que nécessaire : le suivi régulier et les soins de support doivent être initiés le plus tôt possible pour chaque patiente, s'ils ne veulent pas constituer des facteurs de risques supplémentaires pour une mauvaise cicatrisation et l'apparition de douleurs.

## **5. Prise en charge du SDPM**

### **5.1. Généralités**

Sur le plan de la prise en charge, une approche médicale traditionnelle de la douleur chronique (diagnostic, thérapeutique médicamenteuse ou non, intervention chirurgicale, rééducation, etc.) doit progressivement s'accompagner d'une aide de nature psychologique (comme la thérapie cognitivo-comportementale) et sociale. Toute douleur qui s'installe, qui persiste, qui se modifie, justifie un avis médical auprès du médecin traitant ou des médecins de l'équipe soignante. Très souvent de nature neuropathique dans le cadre du SDPM, il est donc important de ne pas perdre de temps et la signaler rapidement pour une prise en charge précoce. Dans cette prise en charge, la relation de confiance entre les patientes et les professionnels de santé tient une place essentielle. Une relation d'écoute, d'attention et de dialogue entre patientes et soignants fait partie intégrante de la prise en charge de la douleur et contribue à la soulager (21,97).

### **5.2. Prise en charge médicamenteuse**

#### **5.2.1. Thérapies orales**

Le traitement de la douleur aiguë est le plus souvent étiologique et la thérapeutique médicamenteuse est le plus souvent efficace pour traiter les symptômes survenus à la suite de l'intervention chirurgicale. Lorsque la douleur devient chronique, cette même approche peut rester pertinente mais certains traitements sont d'avantage recommandés pour atténuer l'inconfort post opératoire, et prévenir le risque de douleur chronique.

- La douleur aiguë après chirurgie mineure du sein (tumorectomie) est modérée (EVA  $\leq 3$ ) et nécessite rarement le recours à la morphine. Dans le cas de la mastectomie, avec curage axillaire et/ou reconstruction, l'association d'antalgiques de palier 1 et 2 peut être insuffisante pour contrôler la douleur post opératoire (EVA  $>3$ ) et le recours aux antalgiques morphiniques (de palier 3) est nécessaire (98). La morphine est le produit de référence pour l'analgésie post opératoire, principalement efficace sur les douleurs nociceptives liées à une stimulation mécanique, inflammatoire, thermique ou chimique excessive des nocicepteurs. Il existe une grande variabilité interindividuelle des doses nécessaires pour soulager les patients justifiant de l'importance de la phase de titration. L'évaluation de l'efficacité antalgique doit être continue et la posologie augmentée jusqu'à l'obtention d'une analgésie

suffisante. L'arrêt de la morphine devra être réalisé de manière progressive pour éviter un syndrome de sevrage (99).

- La prise en charge pharmacologique sans opioïde dans le cadre du SDPM regroupe un ensemble de neuromodulateurs. En effet, les lésions des nerfs périphériques pendant la chirurgie peuvent entraîner des modifications dans la sensibilisation centrale, impliquées dans la douleur neuropathique post-chirurgicale persistante. Pour la douleur neuropathique, les antidépresseurs analgésiques et les antiépileptiques sont des médicaments de première intention (figure 27). Parmi eux :

- Les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline. L'amitriptyline a souvent été un médicament de choix pour les douleurs neuropathiques par ses effets de blocage des canaux sodiques, potassiques et N-méthyl-D-aspartate (NMDA) tant au niveau central que médullaire (indépendants de son effet antidépresseur), au bout de deux à quatre semaines. Les antidépresseurs tricycliques possèdent une affinité avec les récepteurs muscariniques et histaminiques H1 à différents degrés qui leur confèrent un nombre important d'effets indésirables, notamment une action sédatrice immédiate et un effet anticholinergique marqué par un risque d'hypotension orthostatique, de sécheresse buccale, de troubles de la vision, ou encore de constipation. Il faudra rester vigilant sur les interactions avec les pathologies traitées par anticholinergiques (hypertrophie bénigne de la prostate, rétention urinaire, glaucome à angle fermé) mais également avec les médicaments augmentant la concentration de sérotonine (triptans, IMAO) car il y a un risque de syndrome sérotoninergique (100).

Avec Kalso *et al.* (101), l'effet de l'amitriptyline a été étudié sur deux sites douloureux, à savoir le bras ipsilatéral et la cicatrice mammaire : « *une diminution de 50 % ou plus de l'intensité typique de la douleur a été rapportée par 8 des 15 patientes (bons répondeurs)* » et « *le nombre d'activités quotidiennes perturbées par la douleur et l'effet de la douleur sur la vie quotidienne ont été considérablement réduits avec l'amitriptyline* ». L'inconvénient majeur avec ce médicament reste les effets indésirables, confirmé par l'étude de Kalso : « *en raison des effets indésirables, la plupart des patientes qui avaient obtenu un bon soulagement de la douleur ne voulaient pas continuer à prendre le médicament* ». Cette étude plus ancienne trouve sa place dans les recommandations actuelles de prise en charge de la douleur

neuropathique, qui placent les antidépresseurs tricycliques en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (figure 27). Ce traitement est généralement débuté à faible dose avec une augmentation progressive de la posologie pour limiter au maximum l'effet sédatif.

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) dont la venlafaxine et la duloxétine, n'ayant aucun effet antihistaminique ou anticholinergique donc un profil d'effets indésirables moins important, sont aussi utilisés. Ils inhibent la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, important pour l'effet analgésique car la noradrénaline joue un rôle clé dans la diminution des douleurs neuropathiques bien que les mécanismes d'action restent mal connus. C'est l'une des principales raisons pour laquelle la venlafaxine ne fait l'objet d'aucune AMM en France ni d'approbation de la FDA dans cette indication. À ce jour, le seul antidépresseur à avoir obtenu l'AMM est la duloxétine dans la neuropathie diabétique. (102,103)

Tasmuth *et al.* ont étudié l'efficacité de la venlafaxine sur la douleur neuropathique suite au traitement d'un cancer du sein. Le soulagement de la douleur était significativement meilleur pendant le traitement par la venlafaxine ( $p < 0,05$ ), avec 11 sur 15 patientes ayant au moins 50% de soulagement de la douleur (104). En pratique, l'effet antalgique des antidépresseurs est surtout reconnu dans le cadre des douleurs neuropathiques non cancéreuses, mais ces produits gardent tout leur intérêt comme analgésiques adjuvants chez des patients atteints de cancer (105). L'utilisation de la duloxétine est préférable à celle de la venlafaxine en raison du plus grand nombre d'études positives de bonne qualité décrivent Moisset *et al.* dans leur synthèse des recommandations françaises sur la prise en charge des douleurs neuropathiques (106).

- Les médicaments antiépileptiques, en particulier la gabapentine et la prégabaline sont émergents comme traitement de première intention de la douleur neuropathique (figure 27), notamment chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires, de glaucome et de rétention urinaire où les médicaments cités précédemment peuvent présenter des contre-indications. La gabapentine est structurellement apparentée au neurotransmetteur GABA mais tiendrait son activité anticonvulsivante et antalgique par sa liaison à une sous-unité des canaux calciques voltage-dépendants. La gabapentine a un niveau élevé de recommandation dans les

douleurs neuropathique périphériques et à moindre degré centrales (106).

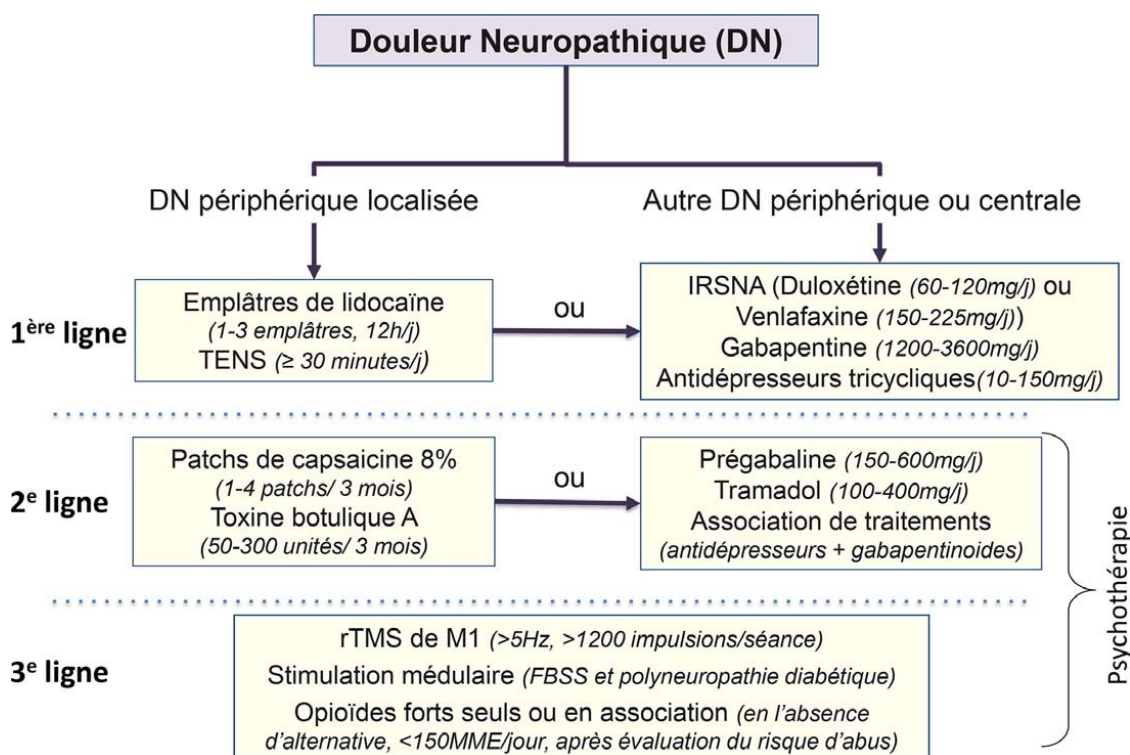


Figure 27 : Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. (106)

### 5.2.2. Autres

- Les anesthésiques locaux et topiques ont également fait parler d'eux dans le SDPM, avec la lidocaïne ou équivalents et la capsaïcine. Ces molécules interrompent la production de substances algogènes nécessaires à la transmission de l'influx douloureux, et peuvent prévenir le développement de la douleur chronique. Plusieurs utilisations sont possibles pour la lidocaïne ou équivalents : l'application cutanée sur la région sternale, sus-claviculaire et l'aisselle, avant et à la fin de l'opération ou en infiltration dans la cicatrice en post-opératoire. Il s'agit de gestes simples, rapides et à faibles risques de complications, cependant l'efficacité de l'anesthésie locale pour le traitement de la douleur aiguë et chronique après une chirurgie mammaire est controversée (98). De bons résultats sont retrouvés avec la ropivacaïne sur la douleur en salle de réveil et sur les premières heures en post-opératoires mais ne diminue pas significativement la douleur chronique à 3, 6 et 12 mois postopératoires (107). Enfin, l'utilisation de la capsaïcine topique semblait prometteuse mais les patchs de capsaïcine présentent l'inconvénient d'être douloureux à l'application. Dans le cadre des

SDPM, son utilisation est limitée par cet effet indésirable très mal supporté par les patientes au niveau thoracique (108,109).

L'analgésie locorégionale post opératoire est l'une des stratégies multimodales de soulagement de la douleur, elle utilise plusieurs des médicaments cités ci-dessus pour prévenir la douleur chronique et réduire la consommation d'opioïdes et leurs effets indésirables. Elle est illustrée dans l'étude Fassoulaki *et al.* où le groupe traité a reçu 400 mg de gabapentine toutes les 6h, à partir de la veille de la chirurgie jusqu'à J+8. De plus, de la crème EMLA (2,5% de lidocaïne et 2,5% de prilocaïne) a été appliquée du jour de la chirurgie jusqu'au troisième jour postopératoire, sur la zone sternale, près de la plaie et autour de l'incision dans l'aisselle. L'irrigation du bloc du plexus brachial dans l'aisselle ainsi que des espaces intercostaux a été faite avec de la ropivacaïne à 0,75%. L'ensemble des résultats du groupe traité vs. placebo démontrent que les médicaments analgésiques administrés selon le protocole de l'étude ont réduit significativement la consommation d'analgésiques après la chirurgie et le développement de douleurs chroniques 3 mois après une chirurgie mammaire pour cancer. L'incidence de la douleur chronique 6 mois après la chirurgie était de 30% dans le groupe de traitement et de 57% dans le groupe témoin (110).

- Le bloc paravertébral (BPV) thoracique est une technique anesthésique utilisée la plupart du temps en pré-opératoire pour diminuer au maximum le risque de douleurs post chirurgicales, mais il fait aussi ses preuves dans le traitement curatif des SDPM. Il consiste en une analgésie périphérique par l'injection d'un anesthésique local au contact des racines nerveuses rachidiennes dans l'espace paravertébral (figure 28) de la région mammaire dans le cas de SDPM, c'est-à-dire jusqu'à T5 voire T6. Le protocole proposé est une hospitalisation de courte durée, avec pose d'un BPV homolatéral et une infusion de ropivacaïne en mode continue par pompe sur au moins 5 jours. L'objectif est d'obtenir une analgésie la plus parfaite possible (EN<3) de tous les territoires douloureux (thorax, axillaire, bras) (20,108,111).

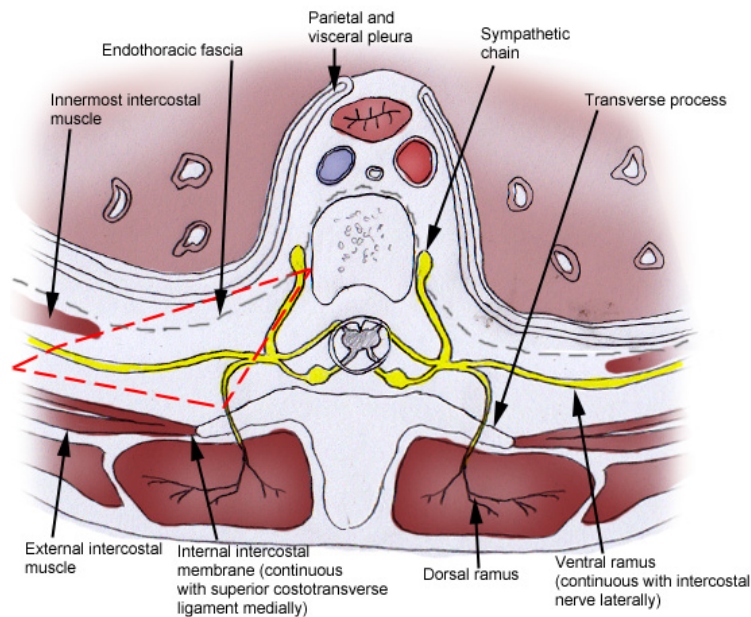


Figure 28 : Anatomie de l'espace paravertébral thoracique (délimité par la ligne rouge discontinue) (20)

### 5.3. Prise en charge non médicamenteuse

#### 5.3.1. Thérapies physiques et cognitives

Concernant la thérapie physique, ce sont le plus souvent les techniques manuelles qui prédominent dans le cas du SDPM. Les techniques utilisées sont de préférence conservatrices et s'accompagnent de drainage lymphatique chez un kinésithérapeute. Des massages par pression, linéaires avec les pouces sur chaque portion musculaire tendue de façon à étirer spécifiquement la portion musculaire (figure 29) mais, en complémentarité, peuvent aussi être utilisés des pétrissages et le palper-rouler (66). Cela peut aussi bien concerner les adhésions tissulaires périphériques causées par la chirurgie mais également la cicatrice et/ou l'œdème. En effet, une rigidité tissulaire importante au niveau de la cicatrice et de l'épaule entraînera la patiente dans une position antalgique, courbée et pourra engendrer des complications posturales et des douleurs. La prise en charge et la mobilisation de l'épaule par le kinésithérapeute doit débuter dès le lendemain de l'opération, elle sera tout d'abord passive puis active et effectuée de façon régulière et progressive. Pour la cicatrice, les massages sont à débiter environ 2 à 3 semaines après l'intervention, une fois que la lésion est bien fermée (28,112,113).





Figure 29 : Massage linéaire avec les pouces sur le faisceau sternal tendu du muscle grand pectoral (66)

La kinésithérapie est également le traitement majeur du lymphœdème. Il associe le drainage lymphatique manuel et les bandages réducteurs dans un premier temps puis les orthèses de compression (figure 30), dans un second temps. Cette technique est utilisée pour ses effets antiœdémateux, antalgiques, anti-inflammatoires et sédatifs. Chaque séance doit être d'une demi-heure à trois quarts d'heure, au rythme régulier de deux à trois séances hebdomadaires, puis peuvent être réduites progressivement lorsque l'amélioration de l'œdème et du syndrome douloureux devient stable dans le temps (108). En parallèle, des conseils de mobilisation du sein et du bras seront proposés à la patiente au quotidien (surélévation du bras au repos, activité physique adaptée, auto-posture) et des fiches patients (114) peuvent également être données pour effectuer les étirements/mobilisations à la maison.



Figure 30: Manchon Mobiderm autofit (Thuasne) (115)

En plus des exercices donnés par le kinésithérapeute à répéter plusieurs fois dans la journée, il faut promouvoir une activité physique adaptée pour augmenter les bienfaits de la rééducation

mais qui porte également un rôle majeur pour le moral et la valorisation de soi. L'exercice est peut-être la stratégie d'autogestion la plus couramment recommandée car le mouvement en lui-même est antalgique (116). Cantarero-Villanueva *et al.* ont évalué les effets d'un programme de physiothérapie aquatique de 8 semaines sur les douleurs cervicales et aux épaules chez les survivantes du cancer du sein. En effet, des exercices de renforcement d'intensité modérée à élevée et des massages étaient efficaces pour améliorer la douleur, mais dans la pratique clinique, on constate que certaines patientes ne sont pas en mesure de pratiquer ces exercices, par conséquent la pratique aquatique semble être une très bonne alternative. Les caractéristiques uniques de l'exercice dans l'eau peuvent permettre aux personnes d'effectuer des exercices qu'elles ne pourraient pas effectuer hors de l'eau. Chaque séance d'une heure comprend un échauffement de 10 minutes composé d'exercices aérobiques lents, de mobilité et d'étirements ; 35 minutes d'entraînement aérobique, d'endurance de faible intensité et de stabilité du tronc ; et une période de récupération de 15 minutes. L'essai a révélé qu'un programme de physiothérapie aquatique supervisé était efficace pour améliorer les douleurs au cou et aux épaules/axillaires et réduire la présence de PTM chez les patientes mastectomisées par rapport aux soins habituels (117).

Concernant la thérapie cognitive, la relaxation, la sophrologie et l'hypnose sont utilisables, surtout chez les patientes qui présentent un trait anxieux impactant leur relation avec la douleur. Les comorbidités sont très fréquentes dans ces syndromes douloureux (dépression, anxiété, insomnie), et font parties de la stratégie de prise en charge. Ces techniques doivent être encadrées par des praticiens spécialement formés, elles consistent à pratiquer des exercices respiratoires, un relâchement musculaire, ou encore des exercices de détournement de l'attention pour trouver en soi des ressources pour mieux gérer la douleur. Elles sont utiles dans les situations de stress et dans le traitement des douleurs chroniques (108,118).

### **5.3.2. Techniques invasives**

Il s'agit là de traitements curatifs des SDPM réfractaires.

- Le traitement pharmacologique a souvent été le pilier, mais l'émergence des preuves du transfert de graisse offre un complément prometteur à la gestion du SDPM. Le tissu cicatriciel formé après une dissection profonde peut provoquer le piégeage des nerfs entraînant une augmentation de la douleur. La greffe de graisse est une nouvelle forme de prise en charge du SDPM qui consiste à prélever du tissu adipeux dans la graisse sous-cutanée abdominale (greffe autologue), qui est un réservoir facilement accessible et abondant, puis à la réinjecter

dans les zones cicatricielles douloureuses (figure 31). Les cellules souches multipotentes mésenchymateuses présentes dans la greffe sont responsables de remodelage et de différenciation. Leur présence induit la libération du tissu fibreux ainsi que la libération du nerf via la régénération de la graisse et du tissu conjonctif voisin (4,119,120).



Figure 31 : Photo peropératoire montrant une injection de tissu adipeux autologue (120)

- Ce n'est qu'après 6 mois qu'une intervention chirurgicale sur les nerfs affectés peut être envisagée, il s'agit d'une option importante pour le traitement des douleurs mammaires neuropathiques causées par compression des nerfs intercostaux de T2 à T6, réfractaires aux traitements cités. La résection et la réimplantation de l'extrémité proximale du ou des nerfs affectés au niveau d'un muscle (grand dorsal, grand pectoral, ou dentelé antérieur) ont donné lieu à des taux de réussite de 84% (121). Si un névrome est détecté, il est réséqué lors de la même intervention chirurgicale (figure 32) (122).

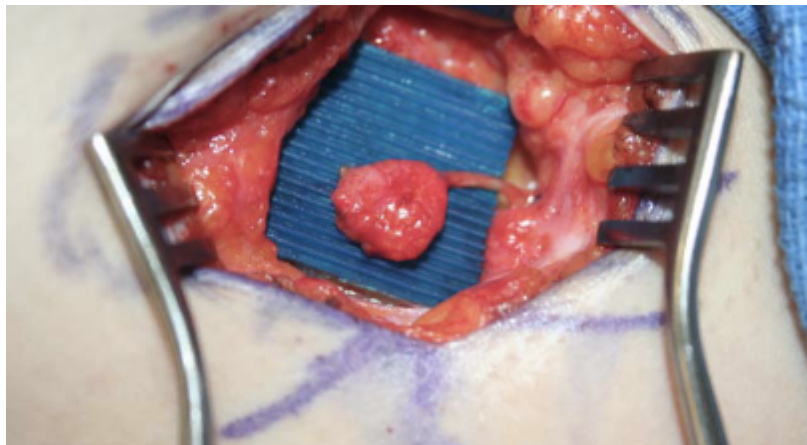


Figure 32 : Névrome sur le nerf intercostal avec résection et implantation ultérieure dans le grand dorsal (122)

Nécessitant une nouvelle hospitalisation pour la patiente, la chirurgie ne pourra être envisagée qu'en dernière intention après échec des différents traitements.

## **5.4. Rôle du pharmacien d'officine**

### **5.4.1. Écoute et relationnel**

De l'annonce de la maladie au stade de la rémission, le pharmacien est un interlocuteur privilégié dans le parcours de soins des patientes touchées par un cancer du sein. Accessible, proche, l'équipe officinale est présente 6 jours sur 7 et sans rendez-vous pour répondre aux interrogations diverses. Sur des sujets médicaux et paramédicaux, le pharmacien peut prodiguer des conseils, voire des solutions notamment concernant les effets indésirables des traitements, les produits cosmétiques, les soins de support, etc. (28,123).

La bienveillance et l'écoute des patients sont au cœur du métier de pharmacien d'officine, et trouvent une vraie valeur ajoutée auprès de ces patientes qui ont besoin de n'être ni brutalisées, ni surprotégées. La relation de confiance qui s'installe avec les patientes permet au pharmacien d'avoir une place stratégique dans l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie (113,124).

En post mastectomie, la persistance de douleurs est responsable de répercussions délétères sur la qualité de vie. Le pharmacien doit s'assurer de la bonne observance des médicaments analgésiques prescrits, de leur tolérance et leur efficacité. Dans le cas contraire, il doit s'interroger afin de décider s'il doit rediriger immédiatement la patiente vers un médecin ou s'il s'agit d'une simple prise en charge officinale. La relation « patient-ville-hôpital » est essentielle pour une meilleure prise en charge et pour répondre aux besoins des patientes douloureuses. (8)

### **5.4.2. Gestion post-mastectomie**

À la suite de la chirurgie, les cicatrices sont inévitables. La principale cicatrice se situe sur le buste, d'autres seront retrouvées sous l'aisselle en cas de curage axillaire et devront être prises en charge de la même manière. Une bonne cicatrisation est nécessaire même si l'acceptation de la cicatrice est parfois difficile pour les patientes. La première étape consiste, dès les premiers jours, à surveiller la bonne fermeture de la plaie et son état général (inflammation, rougeur, infection). Une fois celle-ci fermée et solide, le travail de mobilisation de la cicatrice peut commencer, dans l'idéal entre 2 et 3 semaines après la chirurgie ou à la fin des séances de radiothérapie, mais aussi une fois que la patiente se sentira à l'aise pour la regarder et la toucher. Il ne doit pas y avoir de croûte ni de liquide (125). Le pharmacien peut apporter des conseils simples d'automassage afin d'assouplir la

peau et d'éviter les indurations comme (126) :

- D'effectuer le massage de façon quotidienne, quelques minutes,
- De l'effectuer avec une crème cicatrisante et réparatrice, sans parfum ni alcool (type cicalfate® de chez Avène, cicaplast® de la Roche-posay, ou encore cicabio® de Bioderma),
- De l'effectuer avec une simple pression au début, puis en l'étirant et en la pétrissant dans les semaines suivantes,
- De désinfecter matin et soir tout en surveillant les éventuels signes d'infection,
- D'être patiente, car il faut attendre quelques mois pour une réparation complète de la peau,
- De garder une bonne hydratation de la peau mais aussi du corps, avoir une alimentation équilibrée et de ne pas fumer pour avoir la meilleure qualité de peau possible.

Des exercices de kinésithérapie débutent souvent dans le même temps pour lutter contre l'œdème qui est un frein au processus de cicatrisation. Il est reconnu que le massage permettra de rendre la peau plus souple rapidement, en plus de permettre de bouger plus aisément pour éviter tout risque de douleur au niveau de la cicatrice chirurgicale et/ou des muscles voisins lors de mouvements de l'épaule (112).

Le lymphœdème est la conséquence d'un dysfonctionnement du système lymphatique responsable d'une stase de la lymphe, et secondairement d'une augmentation de volume du membre atteint. Le curage axillaire en est la cause principale en France car il induit un ralentissement de la circulation lymphatique. Il débute classiquement à la racine du membre supérieur, concerné par la chirurgie, descend progressivement jusqu'au poignet et/ou à la main. Les signes cliniques sont une tension, une lourdeur, une gêne ou des douleurs occasionnelles du membre supérieur. Lorsque cela se complique par une infection, le bras devient chaud, rouge, douloureux, augmente de volume et des signes généraux peuvent survenir comme de la fièvre et une altération de l'état général.(127,128)

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prévention et le traitement des lymphœdèmes, par le biais de la délivrance de dispositif compressif comme les manchons. Même si les manchons sont délivrés suite à une prescription médicale, l'accompagnement des patientes dans le choix, l'essayage et l'entretien. La délivrance de ce type d'orthèses est sous condition : le

pharmacien d'officine doit posséder un Diplôme Universitaire (DU) en orthopédie (129).

Phase I : traitement intensif (réduction du volume)	Phase II : traitement d'entretien (maintien du volume)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bandages monotypes peu élastiques</b> 24 h/24, pendant 1 à 3 semaines</li> <li>- Exercices sous bandages</li> <li>- Soins de peau</li> <li>- Drainages lymphatiques manuels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Compression élastique</b> la journée (tous les jours)</li> <li>- <b>Bandages monotypes peu élastiques</b> la nuit (3 fois par semaine)</li> <li>- Exercices sous bandages</li> <li>- Soins de peau</li> <li>- Drainages lymphatiques manuels si nécessaire</li> </ul>

Tableau I : Deux phases de la physiothérapie décongestive complète dans le traitement des lymphœdèmes (128)

Plusieurs dispositifs seront indiqués selon la phase de traitement du lymphœdème (tableau I) :

- Les **bandages monotypes peu élastiques** (figure 33) avec pression exercée au repos faible, permettant de les supporter sur l'ensemble du nycthémère (24h/24). Cela améliore le retour veineux et lymphatique mais facilite aussi le remplissage des premiers vaisseaux lymphatiques.



Figure 33 : Bandages peu élastiques du membre supérieur droit : capitonnage de mousse NN®, puis application de la bande peu élastique Somos® (127)

- La **compression élastique** pour maintenir le bénéfice obtenu après la réduction de volume obtenue par les bandages peu élastiques lors de la phase intensive. Cela entraîne une diminution modeste et lente du volume du lymphœdème. Le type de compression doit être adapté au lymphœdème : manchon avec ou sans mitaine attenante (figure 30 et figure 34), gantelet prenant les doigts, avec des forces de compression différentes, définies par classe.



Figure 34 : Manchon gauche avec mitaine attenante (127)

Concernant les conseils à prodiguer par le pharmacien d'officine, ils sont nombreux (28,81,127) :

- Bien ajuster le dispositif, il faut veiller à ce qu'il n'y ait aucun pli,
- Des exercices thérapeutiques sous bandages doivent être effectués sous le contrôle d'un professionnel formé,
- Éviter la prise de poids favorisant la survenue du lymphœdème,
- Éviter le port de charges lourdes et le port de vêtements trop serrés,
- Éviter les risques d'infection avec les coupures, les blessures lors des activités quotidiennes,
- Les veinotoniques n'ont pas montré d'utilité dans la réduction ou la stabilisation des lymphœdèmes et les diurétiques sont proscrits sur le long terme,
- Maintenir une activité physique adaptée favorisant la circulation lymphatique.

Les principales complications sont infectieuses mais le retentissement sur la qualité de vie est souvent important. L'amélioration de la radiothérapie et la pratique du ganglion sentinelle permettent de diminuer ce risque de lymphœdème après cancer du sein mais il n'est pas encore totalement nul. Le recours à l'éducation thérapeutique est donc nécessaire pour favoriser la motivation du patient pour le traitement de cette maladie chronique et améliorer ainsi son autonomie (81).

Dans la gestion des douleurs le pharmacien peut aussi trouver sa place, notamment sur la prise des antalgiques pour leur assurer une efficacité maximale. Le but est d'aider la patiente à bien comprendre la stratégie thérapeutique prescrite par le médecin pour qu'il y ait une meilleure adhésion. Les médicaments antalgiques sont classés en trois paliers (figure 35) selon l'OMS (21) :

- Le **palier I** pour les douleurs faibles : les non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) à faible dose, néfopam). Certaines de ces molécules

sont à disposition, en vente libre et libre accès, comme le paracétamol, et l'ibuprofène, mais ne sont pas dénuées d'effets indésirables et nécessitent donc un contrôle et un questionnement. Le pharmacien se devra de rester vigilant face à la délivrance des coanalgésies notamment avec le croisement des multiples spécialités à base de paracétamol. Il sera nécessaire de s'assurer que la patiente a bien compris qu'il ne faut jamais dépasser 1 gramme de paracétamol par prise toutes les 6 heures maximum et 4 grammes par jour. La prise d'AINS, elle, devra se faire au cours d'un repas pour limiter les effets indésirables digestifs et doivent faire l'objet de précautions d'emploi chez les patientes sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.

- Le **palier II** pour les douleurs intermédiaires : les opioïdes faibles (tramadol, codéine). Le tramadol et la codéine sont généralement associés au paracétamol (Ixprim®, Dafalgan codéine®, Codoliprane®). Leurs principaux effets indésirables sont la constipation, la somnolence, les vertiges, les nausées et vomissements (130,131).
- Le **palier III** pour les fortes douleurs : les opioïdes forts. La prescription des opioïdes forts nécessite une ordonnance sécurisée répondant aux spécifications techniques précises des stupéfiants (132). La constipation est le principal effet indésirable qui nécessite d'emblée le respect de règles hygiéno-diététiques (bonne hydratation, régime alimentaire riche en fibres, activité physique) et la prescription systématique d'un laxatif.

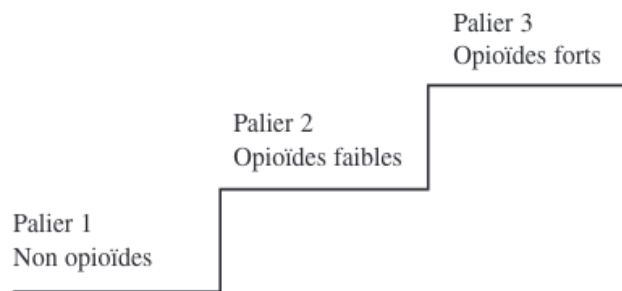


Figure 35 : Les différents paliers antalgiques (21)

Dans le traitement du SDPM, la prise en charge médicamenteuse comprend aussi un grand nombre de co-analgésiques (antidépresseurs, antiépileptiques). Lors de la première délivrance à l'officine, ces molécules devront être présentées comme des médicaments visant à traiter la douleur, notamment neuropathique.

Le pharmacien, au comptoir, doit réévaluer rapidement et régulièrement la patiente, sa douleur, l'efficacité du traitement, le degré de soulagement, l'existence d'effets indésirables afin de demander un ajustement de traitement. Le pharmacien a le droit d'émettre « une opinion



pharmaceutique » sur la prescription et d'en référer au prescripteur.

La délivrance de prothèses doit faire l'objet d'une attention particulière par le pharmacien d'officine. Environ 1 à 2 mois après l'intervention, lorsque la plaie est suffisamment cicatrisée et que l'œdème s'atténue, des prothèses mammaires externes peuvent être proposées aux patientes. Certaines femmes choisissent dans un premier temps de porter une prothèse externe avant d'opter secondairement pour une reconstruction mammaire, un professionnel formé doit donc déterminer avec la patiente la prothèse qui lui conviendra le mieux. Les pharmaciens, orthésistes ou orthopédistes sont autorisés à délivrer des prothèses. En France, les principaux fabricants de prothèses sont Amoena, Anita et Thuasne. On distingue trois types de prothèses prescrites en fonction de la date d'intervention (27,133,134) :

- **Les prothèses externes transitoires en textile non adhérentes**, en mousse très légère. La partie en contact avec la peau est en coton. Ce sont des prothèses transitoires que l'on va porter les deux premiers mois après l'opération pour éviter toute agressivité sur les tissus cicatriciels fragilisés, cela est d'une importance capitale pour éviter tout risque de chronicisation de la douleur, notamment des douleurs à l'épaule. Ces prothèses imposent l'achat de soutiens-gorges adaptés, munis d'une poche intérieure afin de redonner un vrai galbe. Le prix de vente des prothèses transitoires en textile est limité à 25 euros. Il est fixé par l'assurance maladie et correspond au montant du remboursement.



Figure 36 : Prothèse mammaire transitoire en textile trifirst 1019x – Anita Care (135)

- **Les prothèses externes en silicone, modèle standard**, plus proches du sein naturel du point de vue de la forme et du toucher, prennent ensuite le relai. Passé le délai des deux

premiers mois, elles sont conseillées car elles équilibrent le poids du sein restant et incitent les femmes à se redresser. La forme anatomique des prothèses a été pensée pour épouser parfaitement la courbure du thorax. La cavité à l'intérieur des prothèses protège les tissus cicatriciels et sensibles. Le montant du remboursement de l'assurance maladie correspond à son prix de vente qui est limité à 180 euros.



Figure 37 : Prothèse mammaire silicone silima® classic symétrique adhérente – Thuasne (136)

- **Les prothèses externes en silicone, modèle technique,** sont prescrites en cas d'œdème, de lymphœdème, de douleurs cervicales ou dorsales, de cicatrices irrégulières, d'adhérences cicatricielles, d'arthrose, de bouffées de chaleur ou d'hypersudation. Comme la prothèse figure 38, le poids de la prothèse repose sur le thorax, comme le sein naturel et procure un ressenti plus léger que les autres prothèses. C'est une solution idéale pour toutes les femmes souffrant de douleurs dorsales ou cervicales ou bien qui ont un lymphœdème. Elles sont remboursées à hauteur de 240 euros.



Figure 38 : Prothèse mammaire silicone version allégée Contact Light 2S Comfort+ - Amoena (137)

Certaines prothèses en silicone sont dites adhérentes et se fixent directement sur la poitrine tandis que d'autres se glissent dans un soutien-gorge normal ou post-mastectomie. Il existe

également des prothèses pour une compensation totale mais également pour compensation partielle en cas de tumorectomie par exemple. La connaissance du matériel, des gammes existantes ainsi que des accessoires est indispensable afin de répondre rapidement aux questions des patientes et d'anticiper leurs interrogations techniques concernant le port d'une prothèse. La femme opérée doit trouver un accueil chaleureux, dans un cadre intimiste, confidentiel et adaptée à la prise de mesures, au choix et à l'essayage (lumière douce, température confortable, miroirs, mètre ruban, stock suffisant). Toute pharmacie d'officine ne peut pas y prétendre car il s'agit d'un réel investissement, mais c'est un point capital pour que la patiente se sente en confiance et bien prise en charge (27,113).

### 5.4.3. Homéopathie

L'homéopathie, médecine alternative qui repose notamment sur le principe de la similitude, peut être utilisée car de manière plus générale, elle pourrait :

- Limiter les effets indésirables des traitements tels que la douleur ou les hématomes,
- Améliorer la cicatrisation,
- Apaiser la souffrance psychique de la patiente,
- Posséder aucune interaction médicamenteuse et ne pas interférer avec le protocole de soins.

La Société Homéopathique Internationale de Soins de Support en Oncologie (SHISSO) a publié des recommandations sur la prescription homéopathique aux différents temps de traitement du cancer (138). Certaines concernent la chirurgie du sein et ses effets indésirables. Les patientes veulent faire confiance à cette médecine, faisant de l'homéopathie la pratique médicale complémentaire la plus utilisée en France dans cette situation.

L'utilisation en préopératoire, de :

- ***Gelsemium sempervirens 15CH***, 1 dose globule la veille de l'intervention pour la prévention de l'anxiété ;
- ***Arnica montana 9CH***, 1 dose globule la veille de l'intervention pour la prévention des douleurs et des hématomes ;
- ***Phosphorus 30CH***, 1 dose globule la veille de l'intervention pour la prévention des hémorragies chirurgicales.

L'utilisation en post-opératoire dans tous les cas de chirurgie, de :

- **Arnica montana 9CH**, 1 dose globule dès que possible au réveil pour la prévention des douleurs et des hématomes ;
- **Apis mellifica 15CH**, 1 dose globule dès que possible au réveil pour limiter la réaction inflammatoire et œdémateuse ;
- **Bellis perennis 30CH**, 1 dose le lendemain de l'opération puis en granules dilution 5CH toutes les heures pendant 24h puis sur 8 jours pour limiter les douleurs post-opératoires liées au traumatisme du sein ;
- **Hypericum perforatum 9CH**, 3 à 5 granules toutes les heures puis sur 8 jours pour limiter les douleurs sur les trajets nerveux endommagés durant la chirurgie, notamment lors du CA ;
- **Staphysagria 9CH**, 3 à 5 granules matin et soir jusqu'à cicatrisation pour limiter la douleur des plaies par instrument tranchant.

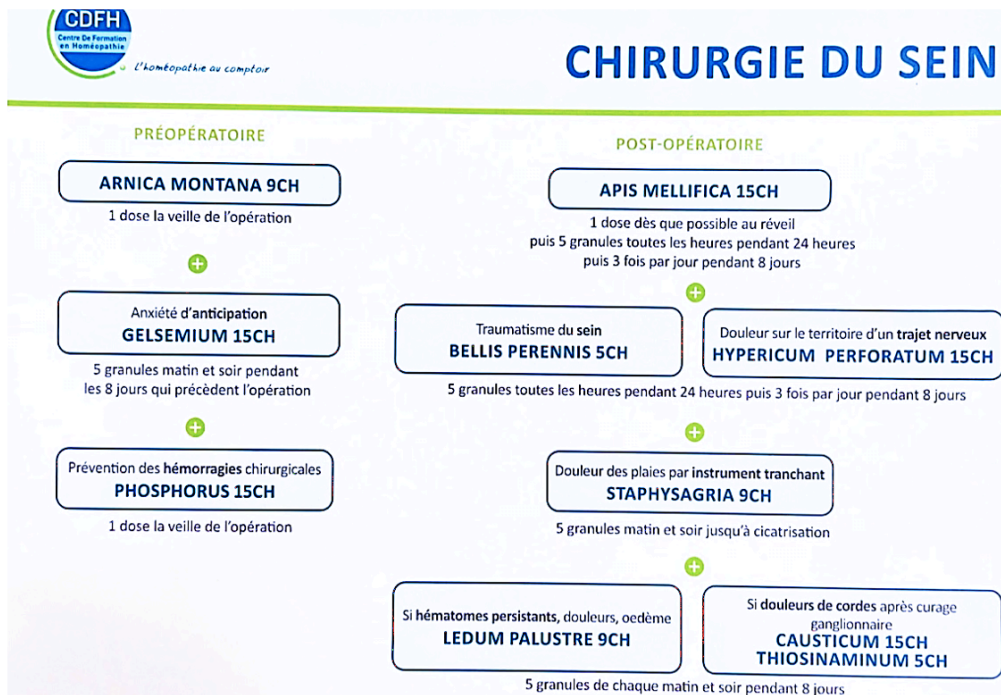


Figure 39 : Protocole homéopathique chirurgie du sein par le centre de formation en homéopathie (CDFH) (139)

L'homéopathie par sa prise en charge globale des patientes sur le plan physique, psychique et social peut être proposé par le pharmacien d'officine pour palier au SDPM. En effet, une étude italienne (140) suggère une réduction de la perte sanguine postopératoire et de la production de sérome dans un groupe de femmes ayant subi une chirurgie du cancer du sein et traité avec Arnica montana 1000K. La consommation d'opioïdes après une mastectomie et une reconstruction pourrait avoir été également réduit (141).

Bien qu'il soit utile d'en discuter, il est crucial de considérer l'homéopathie comme une approche complémentaire, et non comme un substitut aux traitements conventionnels. Sa place dans la prise en charge des patientes doit donc être clairement définie pour éviter toute confusion et garantir la sécurité des soins. La HAS considère que les médicaments homéopathiques n'ont pas démontré scientifiquement une efficacité suffisante pour justifier d'un remboursement (142).

#### **5.4.4. Vie quotidienne**

Les règles hygiéno-diététiques tiennent une place majeure chez les femmes mastectomisées.

L'inflammation récente et la nouvelle peau, plus fine, rendent la zone de la cicatrice particulièrement sensible aux rayons ultra-violets (UV) du quotidien. Les risques principaux sont une hyperpigmentation et une mauvaise cicatrisation pouvant entraîner une surinfection et des douleurs. Protéger sa cicatrice du soleil avec un pansement, un vêtement ou une crème solaire très haute protection (SPF50+) est un réflex à adopter. La protection solaire est à appliquer toutes les deux heures car elle filtre à la fois les UVA et les UVB (143).

Le tabac expose aussi à des complications de cicatrisation ; fumer dans les suites d'une mastectomie expose au risque de déficit d'oxygénation de la cicatrice. Le tabagisme peut retarder la cicatrisation, voire l'empêcher en provoquant une réouverture de la plaie opératoire par nécrose de ses berges. Pour ces femmes, l'annonce du diagnostic de cancer du sein et de l'intervention chirurgicale à venir peut-être l'occasion de programmer un arrêt du tabac. Orienter la patiente et l'accompagner dans un sevrage tabagique ne peut être que bénéfique pour la qualité de sa cicatrice et des tissus environnants mais également pour l'organisme dans son ensemble (144).

L'état nutritionnel de la patiente est un facteur important à prendre en considération. La dénutrition a des effets néfastes sur toutes les phases de cicatrisation et augmente le risque d'infection des plaies. Il n'existe pas d'études à ce jour qui s'intéressent aux complications chirurgicales liés à la dénutrition dans le cancer du sein mais une évaluation de l'état nutritionnel au début de la prise en charge de ces patientes doit être faite de manière systématique, le processus de cicatrisation est responsable d'un état d'hypercatabolisme et d'une néoglucogenèse rapide nécessitant des apports protéiques accrus. Les professionnels de santé, y compris les pharmaciens d'officine, doivent y être sensibilisés ; la prise en charge au comptoir repose alors sur la délivrance de conseils nutritionnels issus des recommandations du programme national nutrition santé 4 (PNS4), sur l'enrichissement de l'alimentation et la surveillance de l'observance. Dans les cas les plus complexes, une orientation vers une consultation spécialisée sera nécessaire, avec notamment la prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) chez une nutritionniste (145).

En oncologie, l'activité physique adaptée fait partie des soins de support. Ceux-ci regroupent l'ensemble des soins et soutiens destinés aux personnes malades. L'activité physique adaptée dans le cancer, notamment dans l'eau (117), contribue à améliorer la qualité de vie pendant et après le traitement. Les conséquences post-opératoires nécessitent une rééducation précoce pour limiter le SDPM, il faut maintenir la souplesse et l'élasticité des muscles entourant l'articulation de l'épaule et faciliter le flux lymphatique sur le côté opéré. L'activité physique permet de diminuer l'appréhension de la douleur, de favoriser la fonction pulmonaire postopératoire et prépare la patiente aux activités de la vie quotidienne (146). Pendant très longtemps, les conseils de prévention et de prise en charge étaient l'interdiction de porter des poids du côté opéré et de réaliser des mouvements de renforcement musculaire. Actuellement, les femmes doivent être encouragés à utiliser leurs bras normalement, même dans les premiers mois après la chirurgie, car dans le cas contraire la fonctionnalité à long terme de l'épaule et du membre supérieur sera réduite et entraînera des douleurs. Une part des effets antalgiques de l'activité physique serait liée à la réduction de l'inflammation (147).

Enfin, gérer l'anxiété et la douleur dans la vie quotidienne après une mastectomie peut être complexe, mais plusieurs stratégies doivent être mises en place pour améliorer le bien-être général des patientes. Elles peuvent ressentir de l'inquiétude quant à leur rétablissement, leur bien-être général et l'impact sur leur qualité de vie quotidienne (87). Un soutien psychologique et une gestion appropriée de l'anxiété doivent être favorisés pour une guérison globale, avec :

- Un suivi médical régulier, auprès des oncologues ou de médecins spécialisés pour la gestion de la douleur chronique ;
- Un suivi psychologique adapté, par des psychologues et des professionnels spécialisés pour gérer l'anxiété et les émotions complexes ;
- Des techniques de relaxation (méditation, hypnose, yoga, respiration profonde) pour évacuer les peurs et améliorer le bien-être mental ;
- Des réseaux de soutien, pour échanger, se libérer ensemble, auprès des associations de patients comme Jeune & Rose (148), RoseUp (149), Vivre comme avant (150), Toujours FEMME (151).

## 6. Conclusion

La douleur est universelle, qu'elle soit aiguë ou chronique, cancéreuse ou post-chirurgicale, elle peut toucher chacun d'entre nous, quel que soit notre âge, notre condition, ou notre état de santé. La douleur, notamment chronique, s'inscrit dans le quotidien des patients. Enjeu économique et social majeur, du fait du nombre de consultations et de la forte consommation de soins et médicaments qui en découlent. C'est aussi un enjeu moral important, car le syndrome douloureux fait le lit d'une maladie à part entière et d'une souffrance psychique chronique (8).

L'IASP a regroupé les douleurs séquellaires post-chirurgicales après chirurgie du sein sous le terme de « syndrome douloureux post-mastectomie » (65). Le traitement d'un cancer du sein est un parcours éprouvant qui se complique parfois de ce syndrome. Malgré des progrès indéniables concernant son diagnostic et l'évaluation des différents types de douleurs séquellaires, sa prise en charge thérapeutique précoce constitue toujours un défi majeur. Plusieurs des symptômes sont invalidants et posent un pronostic fonctionnel défavorable pour ces patientes, altérant ainsi leur qualité de vie.

Le parcours de soin de la patiente douloureuse chronique française est axé sur des thérapeutiques médicamenteuses lourdes ou interventionnelles. Les principales approches envisagées s'appuient sur une meilleure définition des indications thérapeutiques prenant en compte l'hétérogénéité des syndromes douloureux pour proposer à chaque patiente une prise en charge véritablement individualisée en passant par la prise médicamenteuse, les thérapies complémentaires et la réadaptation physique (152). Dans ce contexte, le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel. Il est souvent le premier professionnel de santé en contact avec les patientes souffrant de douleurs, et il dispose d'une expertise précieuse pour accompagner la gestion de la douleur.

Une perspective serait d'apprendre à évaluer la douleur de façon pluriprofessionnelle, en ville comme à l'hôpital, et de reconnaître sa prise en charge comme une spécialité médicale à part entière (8).

## 7. Références bibliographiques

1. Santé publique France. [En ligne]. juill 2023. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 [cité le 30 juill 2024]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990>
2. Institut national du cancer. Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques/Synthèse. 2022.
3. Brackstone M. A review of the literature and discussion: establishing a consensus for the definition of post-mastectomy pain syndrome to provide a standardized clinical and research approach. *Can J Surg*. 2016;59(5):294-5. DOI: 10.1503/cjs.012016
4. Chappell AG, Yuksel S, Sasson DC, Wescott AB, Connor LM, Ellis MF. Post-Mastectomy Pain Syndrome: An Up-to-Date Review of Treatment Outcomes. *JPRAS Open*. 2021;30:97-109. DOI: 10.1016/j.jpra.2021.07.006
5. Juhl AA, Christiansen P, Damsgaard TE. Persistent Pain after Breast Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Study on the Prevalence, Associated Treatment Variables, and Pain Type. *J Breast Cancer*. 2016;19(4):447. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.4.447
6. Meijuan Y, Zhiyou P, Yuwen T, Ying F, Xinzhong C. A Retrospective Study of Postmastectomy Pain Syndrome: Incidence, Characteristics, Risk Factors, and Influence on Quality of Life. *The Scientific World Journal*. 2013;2013:1-6. DOI: 10.1155/2013/159732
7. Rune Gärtner, Maj-Britt Jensen, Jeanette Nielsen, Marianne Ewertz, Niels Kroman, Henrik Kehlet. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. 2009;302(18):1985-92.
8. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Livre blanc de la douleur : état des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. 2017.
9. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
10. Albert Scemama, Gérard Mick, Vladimir Druel. Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique. 2023;
11. Association francophone pour vaincre les douleurs, Fibromyalgie France. La prise en charge de la douleur en France, une priorité de santé publique. 2015.



12. Pautex S, Piguët V. Douleur aiguë. [En ligne]. 2017.
13. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 2021;397(10289):2082-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
14. Haute Autorité de Santé. [En ligne]. 2008. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [cité le 7 mars 2023]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient](https://www.has-sante.fr/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient)
15. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384
16. *Pediadol*. [En ligne]. mai 2019. Définition, composantes de la douleur [cité le 9 sept 2023]. Disponible: <https://pediadol.org/la-douleur-definition/>
17. Calvino B. La douleur aiguë : physiologie. 2020.
18. Dr Ramdani. Somesthésie.
19. Beaulieu P. La physiopathologie de la douleur. Dans : *La douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique*. Les presses de l'université de Montréal éd. 2013. p. 23-38.
20. Pourtales A. Le bloc paravertébral curatif des syndromes douloureux post mastectomie: mythe ou réalité? Une analyse observationnelle prospective de l'efficacité du BPV sur la douleur et la qualité de vie de patientes souffrant de SDPM réfractaires [Thèse d'exercice : Médecine]. Bordeaux: Université de Bordeaux; 2017.
21. Vanhalewyn M, Cerexhe F. Recommandations de bonne pratique : la douleur chronique. Société Scientifique de Médecine Générale. 2004.
22. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Revue du Rhumatisme*. 2006;73(1):10-8. DOI: 10.1016/j.rhum.2004.11.012
23. Groyer E. Douleurs nociceptives et douleurs neuropathiques : c'est quoi la différence ? [En ligne]. RoseUp Association 2022 [cité le 2 juill 2024].
24. Luis Dias P. Evaluation de la douleur chronique en médecine générale. Lorraine; 2006.
25. CHRU Montpellier. Echelle Verbale Simple, ce qu'il faut savoir.
26. CHRU Montpellier. Echelle Visuelle Analogique, ce qu'il faut savoir.
27. Tallot L. Le pharmacien orthoprothésiste-conseil et la femme opérée du cancer du sein. Nancy; 2011.

28. Fatscher S. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein. Rouen; 2013.
29. Drouilhet MA. 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. Bordeaux ; 2023.
30. Institut national du cancer. [En ligne]. 2020. Le cancer du sein : points clés - Cancer du sein [cité le 6 sept 2023]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>
31. Institut national du cancer. [En ligne]. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? [cité le 16 janv 2024]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
32. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. Comptes Rendus Biologies. 2008;331(2):114-25. DOI: 10.1016/j.crv.2007.03.003
33. L'assurance maladie. [En ligne]. Dépistage organisé du cancer du sein pour les femmes entre 50 et 74 ans [cité le 30 janv 2024]. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-organise-50-74-ans>
34. Santé publique france. [En ligne]. 2021. Dépistage du cancer du sein : quelle participation des femmes en 2021 ? [cité le 30 janv 2024]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/depistage-du-cancer-du-sein-quelle-participation-des-femmes-en-2021>
35. Santé publique france. [En ligne]. 2023. Moins d'une femme sur deux ont fait une mammographie de dépistage organisé du cancer du sein en 2021-2022 [cité le 10 avr 2024]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/moins-d-une-femme-sur-deux-ont-fait-une-mammographie-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-en-2021-2022>
36. L'assurance maladie. [En ligne]. déc 2023. Le diagnostic de cancer du sein [cité le 30 janv 2024]. Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/symptomes-diagnostic>
37. Institut national du cancer. [En ligne]. Prédispositions génétiques - Facteurs de risque [cité le 2 juill 2024]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
38. National Library of Medicine. [En ligne]. 2023. HER2 Tumor Marker Test: MedlinePlus Medical Test [cité le 2 juill 2024]. Disponible : <https://medlineplus.gov/lab-tests/her2-tumor-marker-test/>

39. Institut national du cancer. [En ligne]. Thérapies ciblées - Cancer du sein [cité le 17 mars 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees>
40. Institut national du cancer. [En ligne]. Quelques chiffres - Cancer du sein [cité le 30 janv 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>
41. Institut national du cancer. Modèle programme personnalisé de soins : proposition du contenu minimum indispensable. 2011.
42. Lilly pharmacien. [En ligne]. Outils pédagogiques en oncologie [cité le 24 sept 2024]. Disponible: <https://fr.lilly.com/pharmacien/oncologie/outils-pedagogiques>
43. Institut national du cancer. [En ligne]. Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [cité le 12 févr 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>
44. Centre Oscar Lambret. Informations concernant les interventions de chirurgie mammaire - Livret d'informations patient. 2018.
45. Institut national du cancer. [En ligne]. Radiothérapie - Cancer du sein [cité le 13 févr 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
46. Institut national du cancer. [En ligne]. Définition chimiothérapie [cité le 13 févr 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>
47. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - fluorouracile accord 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [cité le 13 févr 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>
48. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - capecitabine viatris 500 mg, comprimé pelliculé [cité le 13 févr 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60044987&typedoc=R>
49. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - doxorubicine arrow 2 mg/ml, solution pour perfusion [cité le 20 févr 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66837710&typedoc=N>

50. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - epirubicine viatris 2 mg/ml, solution pour perfusion [cité le 20 févr 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64354517&typedoc=R>
51. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - cyclophosphamide sandoz 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion [cité le 20 févr 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68564413&typedoc=R>
52. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - paclitaxel ahcl 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [cité le 20 févr 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65394660&typedoc=R>
53. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - docetaxel hospira 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion [cité le 20 févr 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69659914&typedoc=R>
54. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2020;87(2):92-8. DOI: 10.1016/j.rhum.2020.01.005
55. Institut national du cancer. [En ligne]. Médicaments utilisés - Chimiothérapie [cité le 3 juill 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Medicaments-utilises>
56. Cancer Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP). Référentiel cancers du sein [En ligne]. 2016 [cité le. Disponible: [https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel\\_cancers\\_du\\_sein\\_-\\_juin\\_2016\\_1.pdf](https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel_cancers_du_sein_-_juin_2016_1.pdf)
57. Cancer Info, INCa. Comprendre la chimiothérapie, collection Guides patients. 2008.
58. Bredin C, Massoure M-P, Corberand D, Rey P. Complications digestives des chimiothérapies. *EMC - Gastro-entérologie*. 2010;5(4):1-15. DOI: 10.1016/S1155-1968(10)19795-8
59. Vigaros E. Toxicités des traitements anticancéreux sur la muqueuse buccale. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. 2023;3(5):S12-25. DOI: 10.1016/S2667-0623(23)00205-2
60. Roul G, Cohen C, Lieber A. Cardiopathie aux anthracyclines. Mise au point. 2009;
61. Fayolle T. Stratégie thérapeutique des neuropathies périphériques chimio-induites.

Clermont-Ferrand; 2018.

62. Institut national du cancer. [En ligne]. Hormonothérapie - Cancer du sein [cité le 12 mars 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
63. Guillaume Z, Simonaggio A, Medioni J. Hormonothérapie des cancers du sein en situations adjuvante, métastatique et néoadjuvante. *EMC-Gynécologie*. 2022;37(4):1-15.
64. Proust C. Si l'hormonothérapie pouvait parler... [En ligne]. RoseUp Association 2021 [cité le 30 juill 2024].
65. International Association for the Study of Pain, directeur. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 1994.
66. Torres-Lacomba M, Gerwin RD, Orlando M del moral. Syndrome douloureux myofascial après cancer du sein. 2009;(504):26-30.
67. Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E. Pain and Quality of Life after Surgery for Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;80(1):39-48. DOI: 10.1023/A:1024435101619
68. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier BV; 2008;101(1):77-86. DOI: 10.1093/bja/aen099
69. Martinez V, Ammar SB, Fletcher D. Douleur chronique post chirurgicale. 2012.
70. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Douleurs chroniques postchirurgicales. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013;32(6):422-35. DOI: 10.1016/j.annfar.2013.04.012
71. Smith CSW, Bourne D, Squair J, Phillips DO, Chambers AW. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome: *Pain*. 1999;83(1):91-5. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00076-7
72. Markopoulos CJ, Spyropoulou AC, Zervas IM, Christodoulou GN, Papageorgiou C. Phantom breast syndrome: The effect of in situ breast carcinoma. *Psychiatry Research*. 2010;179(3):333-7. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.08.016
73. Société canadienne du cancer. Société canadienne du cancer [En ligne]. Soins de soutien pour le cancer du sein [cité le 4 juill 2024]. Disponible: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/supportive-care>
74. Chang PJ, Asher A, Smith SR. A Targeted Approach to Post-Mastectomy Pain and Persistent Pain following Breast Cancer Treatment. *Cancers*. 2021;13(20):5191. DOI: 10.3390/cancers13205191

75. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*. 2003;104(1):1-13. DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00241-0
76. Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain*. 1995;61(1):61-8. DOI: 10.1016/0304-3959(94)00162-8
77. Institut français du sein. ifsein [En ligne]. juin 2016. Chirurgie des cancers du sein : diminuer (ou supprimer) la douleur [cité le 20 sept 2024]. Disponible: <https://www.ifsein.com/post/chirurgie-des-cancers-du-sein-diminuer-ou-supprimer-la-douleur>
78. Larousse É. [En ligne]. Définition du névrome [cité le 5 juill 2024]. Disponible: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/n%C3%A9vrome/14811>
79. Lang AE, Milosavljevic S, Dickerson CR, Trask CM, Kim SY. Evidence of rotator cuff disease after breast cancer treatment: scapular kinematics of post-mastectomy and post-reconstruction breast cancer survivors. *Annals of Medicine*. 2022;54(1):1058-66. DOI: 10.1080/07853890.2022.2065026
80. Shamley DR, Srinanaganathan R, Weatherall R, Oskrochi R, Watson M, Ostlere S, et al. Changes in shoulder muscle size and activity following treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(1):19-27. DOI: 10.1007/s10549-006-9466-7
81. Douay N, Akerman G, Clément D, Malartic C, Morel O, Barranger E. Prise en charge des lymphocèles après curage axillaire dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008;36(2):130-5. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2007.07.040
82. Lacomba MT, Del Moral OM, Coperias Zazo JL, Gerwin RD, Goñi ÁZ. Incidence of Myofascial Pain Syndrome in Breast Cancer Surgery: A Prospective Study. *The Clinical Journal of Pain*. 2010;26(4):320-5. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181c4904a
83. Cui L, Fan P, Qiu C, Hong Y. Single institution analysis of incidence and risk factors for post-mastectomy pain syndrome. *Sci Rep*. 2018;8(1):11494. DOI: 10.1038/s41598-018-29946-x
84. Kärki A, Simonen R, Mälkiä E, Selfe J. Impairments, Activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2005;37:180-8. DOI: 10.1080/16501970410024181
85. Lebourg N, Moguev V, Armand B. La mésothérapie dans la prise en charge des douleurs chroniques après chirurgie des cancers mammaires. Faculté De Médecine Pitié Salpêtrière Université Paris VI; 2021.

86. Tasmuth T, Von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;74(12):2024-31. DOI: 10.1038/bjc.1996.671
87. Bonnaud-Antignac A, Chabrol H, Doron J, Lakdja F, Swendsen JD, Sztulman H. Réactions anxio-dépressives face au syndrome douloureux post-mastectomie. *bupsy*. 2002;55(460):373-9. DOI: 10.3406/bupsy.2002.15144
88. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*. 2016;188(14):352-61. DOI: 10.1503/cmaj.151276
89. Eversley R, Estrin D, Dibble S, Wardlaw L, Pedrosa M, Favila-Penney W. Post-Treatment Symptoms Among Ethnic Minority Breast Cancer Survivors. *Oncology Nursing Forum*. 2005;32(2):250-6. DOI: 10.1188/05.ONF.250-256
90. Monib S, Abdelaziz MI. Epidemiology and Predictive Factors for Persistent Breast Pain Following Breast-Conserving Surgery. *Cureus*. 2021; DOI: 10.7759/cureus.14063
91. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WCS, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer*. 2005;92(2):225-30. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602304
92. Tait RC, Zoberi K, Ferguson M, Levenhagen K, Luebbert RA, Rowland K, et al. Persistent Post-Mastectomy Pain: Risk Factors and Current Approaches to Treatment. *The Journal of Pain*. 2018;19(12):1367-83. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.06.002
93. Blanchard DK. Relapse and Morbidity in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy Alone or With Axillary Dissection for Breast Cancer. *Arch Surg*. 2003;138(5):482. DOI: 10.1001/archsurg.138.5.482
94. Andersen KG, Kehlet H. Persistent Pain After Breast Cancer Treatment: A Critical Review of Risk Factors and Strategies for Prevention. *The Journal of Pain*. 2011;12(7):725-46. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.12.005
95. Calapai M, Esposito E, Puzzo L, Vecchio DA, Blandino R, Bova G, et al. Post-Mastectomy Pain: An Updated Overview on Risk Factors, Predictors, and Markers. *Life*. 2021;11(10):1026. DOI: 10.3390/life11101026
96. Knisely MR, Conley YP, Kober KM, Smoot B, Paul SM, Levine JD, et al. Associations Between Catecholaminergic and Serotonergic Genes and Persistent Breast Pain Phenotypes After Breast Cancer Surgery. *The Journal of Pain*. 2018;19(10):1130-46. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.04.007

97. Institut national du cancer. [En ligne]. Douleurs et traitements - Cancer du sein [cité le 24 juill 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Douleurs-et-traitements>
98. Albi-Feldzer, Duceau, Nguessom, Jayr. Analgésie en chirurgie mammaire. 2015.
99. Vidal. [En ligne]. 2013. Morphine : substance active à effet thérapeutique [cité le 25 juill 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/morphine-5636.html#ind>
100. Vidal. VIDAL [En ligne]. 2013. Amitriptyline : substance active à effet thérapeutique [cité le 25 juill 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amitriptyline-6678.html>
101. Kalso Eija, Tasmuth Tiina, Neuvonen Pertti J. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*. 1996;64(2):293-302. DOI: 10.1016/0304-3959(95)00138-7
102. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - venlafaxine biogaran lp 75 mg, gélule à libération prolongée [cité le 20 sept 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65018658&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
103. Base de données publique des médicaments. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - duloxetine biogaran 30 mg, gélule gastro-résistante [cité le 20 sept 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69407386&typedoc=R>
104. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *European Journal of Pain*. 2002;6(1):17-24. DOI: 10.1053/eujp.2001.0266
105. Reich M. Les antidépresseurs en oncologie : spécificités et particularités. *Psycho Oncologie*. 2010;4(1):51-64. DOI: 10.1007/s11839-010-0239-5
106. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte M-H, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur analg*. 2020;33(2):101-12. DOI: 10.3166/dea-2020-0113
107. Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme E E, Hamouda S, Motamed C, Dubois P-Y, Jouanneau L, et al. A Double-blind Randomized Trial of Wound and Intercostal Space Infiltration with Ropivacaine during Breast Cancer Surgery. *Anesthesiology*. 2013;118(2):318-26. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827d88d8



108. Labrèze L, Lakdja F, Dixmérias F, Assoune P, Viel E. Prise en charge des douleurs postmastectomie. *Oncologie*. 2014;16(9-10):473-82. DOI: 10.1007/s10269-013-2329-z
109. Watson PNC, Evans RJ, Watt VR. The post-mastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain*. 1989;38(2):177-86. DOI: 10.1016/0304-3959(89)90236-4
110. Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A, Sarantopoulos C. Multimodal Analgesia with Gabapentin and Local Anesthetics Prevents Acute and Chronic Pain After Breast Surgery for Cancer: *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(5):1427-32. DOI: 10.1213/01.ANE.0000180200.11626.8E
111. Gaydraud G, Centre Jean Perrin. Le bloc paravertebral. 2015.
112. Rolland J. Cancer du sein : prise en charge kinésithérapique au regard de l'anatomie tissulaire. Intérêt de la technologie icoone® médicale. 2021.
113. Boulin Emilie. Le cancer du sein et sa prise en charge globale par le pharmacien d'officine : focus sur les femmes mastectomisées. 2017.
114. Institut Curie. Prendre soin de vous après une chirurgie mammaire et/ou axillaire : Des exercices pour vous y aider. 2017.
115. Thuasne (FR). [En ligne]. Manchon Mobiderm® Autofit [cité le 24 sept 2024]. Disponible: <https://fr.thuasne.com/fr/manchon-mobidermr-autofit>
116. Kannan P, Lam HY, Ma TK, Lo CN, Mui TY, Tang WY. Efficacy of physical therapy interventions on quality of life and upper quadrant pain severity in women with post-mastectomy pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2022;31(4):951-73. DOI: 10.1007/s11136-021-02926-x
117. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Fernández-de-las-Peñas C, López-Barajas IB, Del-Moral-Ávila R, De la-Llave-Rincón AI, et al. Effectiveness of Water Physical Therapy on Pain, Pressure Pain Sensitivity, and Myofascial Trigger Points in Breast Cancer Survivors: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Pain Med*. 2012;13(11):1509-19. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01481.x
118. La ligue contre le cancer. Douleur et cancer : prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie. 2007.
119. Samuels S, Adeboye T, Zafar AQ, Katsura C, Izard C, Shahrokhi N, et al. Autologous Fat Grafting for Post-mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023; DOI: 10.7759/cureus.49017
120. Maione L, Vinci V, Caviggioli F, Klinger F, Banzatti B, Catania B, et al. Autologous Fat Graft in Postmastectomy Pain Syndrome Following Breast Conservative Surgery and Radiotherapy. *Aesth Plast Surg*. 2014;38(3):528-32. DOI: 10.1007/s00266-014-0311-9

121. Ducic I, Larson E. Outcomes of Surgical Treatment for Chronic Postoperative Breast and Abdominal Pain Attributed to the Intercostal Nerve. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(3):304-10. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.05.018
122. Broyles JM, Tuffaha SH, Williams EH, Glickman L, George TA, Lee Dellon A. Pain after breast surgery: Etiology, diagnosis, and definitive management. *Microsurgery*. 2016;36(7):535-8. DOI: 10.1002/micr.30055
123. RoseUp Association [En ligne]. mai 2024. Touché(e) par un cancer ? Votre pharmacien peut vous aider ! [cité le 2 juill 2024]. Disponible: <https://www.rose-up.fr/magazine/cancer-pharmacien-pharmacie-aider/>
124. Groyer E. Oncopharma : la première certification pour les pharmaciens formés à l'oncologie. [En ligne]. RoseUp Association 2023 [cité le 2 juill 2024].
125. Dufranc C. Chouchoutez vos cicatrices ! [En ligne]. RoseUp Association 2022 [cité le 6 août 2024].
126. Dufranc C. Chirurgie : nos conseils pour estomper sa cicatrice. [En ligne]. RoseUp Association 2018 [cité le 7 août 2024].
127. Vignes S. Les lymphœdèmes : du diagnostic au traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 2017;38(2):97-105. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.07.005
128. Cheville A, Mcgarvey C, Petrek J, Russo S, Taylor M, Thiadens S. Lymphedema management. *Seminars in Radiation Oncology*. 2003;13(3):290-301. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00035-3
129. Vincerot P, Welsch T. Place du pharmacien dans l'accompagnement non médicamenteux de la femme atteinte d'un cancer du sein (enquête auprès des pharmaciens d'officine). *Lorraine*; 2020.
130. Vidal. VIDAL [En ligne]. janv 2013. Codéine : substance active à effet thérapeutique [cité le 8 août 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html>
131. Vidal. VIDAL [En ligne]. févr 2015. Tramadol : substance active à effet thérapeutique [cité le 8 août 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
132. Meddispar. [En ligne]. avr 2024. Médicaments stupéfiants et assimilés-Conditions de prescription [cité le 8 août 2024]. Disponible: <https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
133. Groyer E. Tout savoir sur les prothèses mammaires externes. [En ligne]. RoseUp Association 08/20219 [cité le 9 août 2024].

134. Institut national du cancer. [En ligne]. Prothèses mammaires externes - Cancer du sein [cité le 9 août 2024]. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Protheses-mammaires-externes>
135. Anita Care. [En ligne]. Primary care prostheses [cité le 9 août 2024]. Disponible: <https://www.anita.com/us/anita-care/primary-care.html>
136. Thuasne (FR). [En ligne]. Silima® Classic Symétrique [cité le 9 août 2024]. Disponible: <https://fr.thuasne.com/fr/silimar-classic-symetrique>
137. Amoena (FR). [En ligne]. Prothèse Contact Light 2S Comfort+ prothèse technique adhérente [cité le 24 sept 2024]. Disponible: <https://www.amoena.com/fr/protheses-mammaires/prothese-contact/prothese-contact-light-2s-comfort--clair-0392/>
138. BESNARD-CHARVET C, BAGOT JL. Cancer du sein et homéopathie, Cahier de biothérapie. 2023.
139. CDFH. [En ligne]. Expertise Accompagnement en oncologie [cité le 24 sept 2024]. Disponible: <https://www.cdfh.fr/formations/expertise-accompagnement-en-oncologie>
140. Sorrentino L, Piraneo S, Riggio E, Basilic S, Sartani A, Bossi D, et al. Is there a role for homeopathy in breast cancer surgery? A first randomized clinical trial on treatment with Arnica montana to reduce postoperative seroma and bleeding in patients undergoing total mastectomy. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2017;6(1):1. DOI: 10.5455/jice.20161229055245
141. Adi Maisel-Lotan, Ido Lysy, Rami Binenboym, Nirit Eizenman. Arnica Montana and Bellis Perennis for Seroma Reduction Following Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction: Prospective, Randomized, Double-blinded, Placebocontrolled Trial. 2019.
142. Haute Autorité de Santé. Première évaluation scientifique des médicaments homéopathiques en France. [En ligne]. 2019.
143. Eau Thermale Avène. [En ligne]. Prendre en charge des cicatrices après une chirurgie contre le cancer [cité le 16 sept 2024]. Disponible: <https://www.eau-thermale-avene.fr/votre-peau/votre-peau-pendant-un-cancer/votre-peau-pendant-les-traitements-contre-le-cancer/prendre-en-charge-des-cicatrices-apres-une-chirurgie-contre-le-cancer>
144. Roche, Me reconstruire. Les dangers du tabac dans la reconstruction mammaire. [En ligne]. Me Reconstruire [cité le 16 sept 2024].
145. Misset B, Desport J-C. Nutrition et cicatrisation. *Actualités Pharmaceutiques.* 2020;59(601):20-2. DOI: 10.1016/j.actpha.2020.10.006

146. Scaffidi M, Vulpiani MC, Vetrano M, Conforti F, Marchetti MR, Bonifacino A, et al. Early rehabilitation reduces the onset of complications in the upper limb following breast cancer surgery. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2012;48(4).
147. Ancellin R, Gaillot-de Saintignon J. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer : des connaissances scientifiques aux repères pratiques. *Oncologie*. 2017;19(3-4):95-107.  
DOI: 10.1007/s10269-017-2703-3
148. [En ligne]. Jeune et Rose, le pink power est en nous Disponible: <http://www.jeuneetrose.fr/>
149. [En ligne]. RoseUp Association - Face aux cancers, osons la vie ! [cité le 17 sept 2024].  
Disponible: <https://www.rose-up.fr/>
150. [En ligne]. Vivre comme avant - Association cancer du sein [cité le 17 sept 2024].  
Disponible: <https://www.vivrecommeavant.fr/>
151. [En ligne]. Toujours FEMME [cité le 17 sept 2024]. Disponible:  
<https://www.toujoursfemme.com/>
152. CNRS Le journal. [En ligne]. janv 2024. Ce que l'on sait de la douleur Disponible:  
<https://lejournal.cnrs.fr/articles/ce-que-lon-sait-de-la-douleur>

# 8. Annexe I : Le Mac Gill Pain Questionnaire

## McGILL PAIN QUESTIONNAIRE

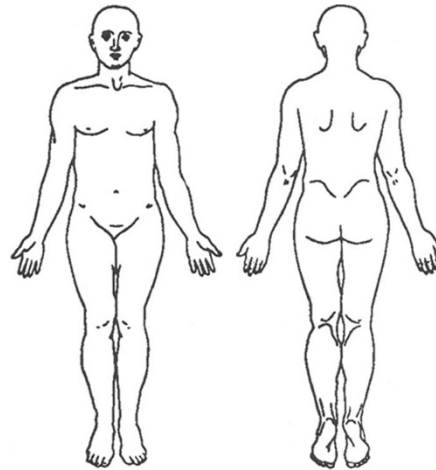
RONALD MELZACK

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_ am/pm

PRI: S \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ PRI(T) \_\_\_\_\_ PPI \_\_\_\_\_  
 (1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20)

1 FLICKERING	11 TIRING
QUIVERING	EXHAUSTING
PULSING	12 SICKENING
THROBBING	SUFFOCATING
BEATING	13 FEARFUL
POUNDING	FRIGHTFUL
2 JUMPING	TERRIFYING
FLASHING	14 PUNISHING
SHOOTING	GRUELLING
3 PRICKING	CRUEL
BORING	VICIOUS
DRILLING	KILLING
STABBING	15 WRETCHED
LANCINATING	BLINDING
4 SHARP	16 ANNOYING
CUTTING	TROUBLESOME
LACERATING	MISERABLE
5 PINCHING	INTENSE
PRESSING	UNBEARABLE
GNAWING	17 SPREADING
CRAMPING	RADIATING
CRUSHING	PENETRATING
6 TUGGING	PIERCING
PULLING	18 TIGHT
WRENCHING	NUMB
7 HOT	DRAWING
BURNING	SQUEEZING
SCALDING	TEARING
SEARING	19 COOL
8 TINGLING	COLD
ITCHY	FREEZING
SMARTING	20 NAGGING
STINGING	NAUSEATING
9 DULL	AGONIZING
SORE	DREADFUL
HURTING	TORTURING
ACHING	PPI
HEAVY	0 NO PAIN
10 TENDER	1 MILD
TAUT	2 DISCOMFORTING
RASPING	3 DISTRESSING
SPLITTING	4 HORRIBLE
	5 EXCRUCIATING

BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS
MOMENTARY	PERIODIC	STEADY
TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT



E = EXTERNAL  
I = INTERNAL

COMMENTS:

© R. MELZACK, 1975

## 9. Annexe II : La classification TNM (8<sup>ème</sup> édition)

T - Tumeur	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins</b> , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de 7 cm ou moins</b> , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.	
<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.	
N - Adéno pathies	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

### Résumé :

Cette thèse explore le syndrome douloureux post-mastectomie (SDPM), une complication fréquente chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Elle aborde la prévalence et les caractéristiques de la douleur post-opératoire, en analysant ses types et mécanismes physiopathologiques, tels que la sensibilisation centrale et la douleur neuropathique. L'impact sur la qualité de vie des patientes est indéniable. La thèse met en lumière les mécanismes physiopathologiques du SDPM, les facteurs de risque associés, et les stratégies de gestion de la douleur, incluant les options médicamenteuses et non médicamenteuses.

Un focus particulier est fait sur le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patientes. Des recommandations sont données sur la manière dont les pharmaciens peuvent identifier les signes du SDPM, conseiller sur les traitements adaptés, et fournir un soutien psychologique.

Ce travail souligne également la nécessité d'une approche pluridisciplinaire pour la prise en charge du SDPM, positionnant le pharmacien comme un acteur clé dans le parcours de soins des femmes ayant subi une mastectomie.

### Mots clés :

- Syndrome
- Pain syndrom
- Douleur
- Pain
- Chronic pain
- Acute pain
- Post mastectomy
- Breast cancer
- Neuropathy