

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

**Soutenue publiquement le 20 octobre 2020
Par Mlle Vuylsteker Alice**

**Cancer du sein :
quelle place pour le pharmacien d'officine
dans le parcours de soins de la patiente ?**

Membres du jury :

Président et directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis Cazin

Assesseur(s) : Madame le Professeur Réjane Paumelle-Lestrelin
Madame Alison Puliez docteur en pharmacie à la pharmacie Deram à Carvin



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Cazin

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille),
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques,
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France),
Membre élu du bureau du Conseil Central de la Section H de l'Ordre National des Pharmaciens,
Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique
Qui me fait l'honneur d'avoir accepté de présider cette thèse et d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie du temps passé à m'encadrer durant la rédaction de cette thèse, pour votre écoute, votre disponibilité et vos précieux conseils ayant permis d'alimenter et d'enrichir ma réflexion.

A Madame le Professeur Réjane Paumelle-Lestrelin

PhD, HDR,
Professeur des universités en biologie cellulaire
Faculté de Pharmacie de Lille
Qui me fait l'honneur d'avoir porté un intérêt à mon travail et d'avoir accepté de participer à ce jury. Vos cours de biologie cellulaire durant ces années d'enseignement ont été une source d'inspiration pour la rédaction de cette thèse.

A Madame Alison Puliez

Docteur en Pharmacie
Qui me fait l'honneur de participer à ce jury. J'ai eu la chance de travailler et de pouvoir apprendre à tes côtés. Je te remercie d'avoir participé à ma formation et de m'avoir transmis tes précieuses connaissances.

A Corinne

Je te remercie d'avoir bien voulu partager avec moi ton émouvant témoignage qui m'a inspiré et conforter dans le choix de la rédaction de cette thèse.

A mes parents, à ma famille

Que je remercie tendrement pour leur soutien indéfectible et leurs encouragements durant toutes mes années études. Tout l'amour que vous m'avez donné m'a permis d'avoir cette force de persévérance sans laquelle je ne serai pas là aujourd'hui.

A mes amis

Qui ont partagé avec moi tous ces bons moments sur les bancs de la faculté, avec qui on s'est soutenus, entraînés et serrés les coudes pour réussir à obtenir ce diplôme.



Liste des abréviations.....	14
I. Introduction.....	15
II. Rappels sur le cancer du sein.....	17
1. Épidémiologie (1) (2).....	17
2. Anatomie du sein (1) (7) (8) (9) (10).....	23
3. Physiopathologie du cancer du sein.....	26
3.1. Les caractéristiques des cellules cancéreuses (11).....	26
3.1.1. Autosuffisance en facteurs de croissance.....	27
3.1.2. Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance.....	27
3.1.3. Échappement à l'apoptose.....	27
3.1.4. Réplication à l'infini.....	27
3.1.5. Angiogenèse.....	28
3.1.6. Envahissement tissulaire.....	28
3.1.7. Mutations.....	28
3.1.8. Implication des médiateurs de l'inflammation.....	29
3.1.9. Adaptation du métabolisme énergétique.....	29
3.1.10. Échappement au système immunitaire	29
3.2. Dénomination des cancers (12).....	29
4. Classification des tumeurs mammaires.....	31
4.1. Classification anatomopathologique (14).....	31
4.2. Classification TNM (15) (16).....	31
5. Facteurs de risque (17) (18).....	32
5.1. Facteurs démographiques et hormonaux.....	32
5.1.1. L'âge (19).....	32
5.1.2. La prédisposition génétique (20).....	32
5.1.3. L'âge des premières règles et l'âge de survenue de la ménopause (21)....	33
5.1.4. Les traitements hormonaux (les contraceptifs oraux et le traitement hormonal substitutif) (21) (22).....	33
5.2. Facteurs reproductifs.....	34
5.2.1. La grossesse et la parité (21).....	34
5.2.2. L'allaitement maternel (21).....	34
5.3. Facteurs alimentaires (21).....	34
5.4. Facteurs environnementaux (21).....	35
5.4.1. Les radiations ionisantes.....	35
5.4.2. Les perturbations du rythme circadien.....	35
5.4.3. Le tabac (23).....	35
5.4.4. L'exposition aux perturbateurs endocriniens.....	35
5.4.5. Les déodorants et antitranspirants.....	36
III. Le dépistage organisé (25) (26).....	37
1. Objectif (27) (28).....	37
2. Population concernée.....	37
3. Déroulement (29).....	37
4. Résultats.....	38
5. Rôles du pharmacien d'officine (31).....	39
5.1. La mammographie : est-ce douloureux ?.....	39
5.2. Que faire si une anomalie est détectée ?.....	39
5.3. Et si l'on me détecte un cancer qui n'évoluera peut être pas ? (32).....	39
5.4. On m'a dit que la mammographie exposait aux rayonnements ionisants ?	39
IV. Les thérapeutiques.....	41
1. Stratégies thérapeutiques.....	41

1.1. Carcinome du sein à un stade précoce (33).....	42
1.2. Carcinome du sein à un stade avancé (34).....	44
1.2.1. Cancer du sein infiltrant.....	44
1.2.2. Cancer du sein métastatique (35).....	44
2. Interventions chirurgicales (36).....	45
2.1. Tumorectomie.....	45
2.2. Mastectomie.....	46
2.3. Exérèse du ganglion sentinelle (38).....	47
2.4. Reconstruction mammaire.....	48
2.4.1. Reconstruction autologue (39) (40).....	48
2.4.2. Reconstruction par prothèse - affaire des prothèses PIP (41) (42) (43).....	48
2.5. Prothèses mammaires externes (44) (45).....	49
2.5.1. Objectifs.....	49
2.5.2. Rôle du pharmacien d'officine.....	49
2.5.3. Les différents modèles existants sur le marché (47) (48)	51
3. Radiothérapie (49) (50).....	52
4. Thérapeutiques médicamenteuses.....	52
4.1. Chimiothérapie (51) (52) (53).....	52
4.1.1. Principe général.....	52
4.1.2. Bonnes pratiques de dispensation des anticancéreux oraux (53).....	53
4.1.3. Famille de cytotoxiques utilisés.....	53
4.1.3.1. Alkylants.....	53
4.1.3.2. Antibiotiques cytotoxiques.....	54
4.1.3.3. Alcaloïdes végétaux et médicaments d'origine naturelle.....	54
4.1.3.4. Anti-métabolites.....	55
4.1.4. Déroulement de la chimiothérapie (73) (74).....	56
4.2. Hormonothérapie.....	57
4.3. Thérapies ciblées (81).....	59
4.3.1.1. Trastuzumab (HERCEPTIN ®, HERZUMA ®, KANJINTI ®, OGIVRI ®, ONTRUZANT ®, TRAZIMERA ®) (82) (83).....	60
4.3.1.2. Lapatinib (TYVERB ®) (84).....	60
4.3.1.3. Pertuzumab (PERJETA ®) (85) (86).....	60
4.3.1.4. Evérolimus (AFINITOR ®) (87).....	60
4.3.1.5. Bevacizumab (AVASTIN ®) (88).....	60
4.3.1.6. Palbociclib (IBRANCE ®) (89).....	61
4.3.1.7. Abémaciclib (VERZENIOS ®) (90).....	61
4.3.1.8. Ribociclib (KISQALI ®) (91).....	61
4.4. Renforcer l'adhésion (92) (93) (94).....	62
V. Exemples d'effets indésirables courants engendrés par les traitements anticancéreux : place des soins du support (95).....	65
1. Douleurs (96) (97) (98) (99) (100) (101).....	65
2. Lymphoedème du membre supérieur (102) (103) (104) (105).....	67
3. Radiodermite (107) (108) (109).....	69
3.1. Radiodermites aiguës.....	69
3.2. Radiodermites chroniques.....	69
3.3. Prévention et prise en charge.....	70
4. Chute de cheveux (110).....	71
5. Nausées et vomissements (111) (112).....	72
5.1. Pouvoir émétisant des chimiothérapies.....	72
5.2. Prise en charge médicamenteuse	73
5.3. Conseils hygiéno diététiques (113).....	74

6. Mucites (114) (115).....	74
7. Syndrome mains-pieds et xéroses cutanées (116) (117).....	76
8. Dénutrition (118) (119) (120).....	79
VI. Conclusion.....	81
VII. Annexes.....	83
A. Classification TNM du cancer du sein (121).....	83
B. Exemple d'un courrier d'invitation au dépistage du cancer du sein (122).....	85
C. Les différentes prothèses mammaires existantes (123) (124) (125).....	86
D. Anticancéreux disponibles à l'officine utilisés dans le traitement du cancer du sein...91	
E. Exemple de fiche de bon usage des cytotoxiques par voie orale : capécitabine Xeloda (126).....	92
VIII. Bibliographie.....	94

Liste des abréviations

CIRC : centre international de recherche sur le cancer
CDK : *cyclin-dependent kinase*
VEGF : *vascular endothelial growth factor*
MEC : matrice extracellulaire
TAMs : *tumor associated macrophages*
ATP : adénosine triphosphate
PET : tomographie par émission de positons
NK : *natural killer*
HER : *human epidermal growth factor*
TNM : *tumor node metastasis*
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
THM : traitement hormonal de la ménopause
OMS : organisation mondiale de la santé
HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques
ACR : *american college of radiology*
IRM : imagerie par résonance magnétique
LHRH : *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*
DIEP : *Deep Inferior Epigastric Perforator*
IGAP : *Inferior Gluteal Artery Perforator*
SGAP : *Superior Gluteal Artery Perforator*
PAP : *Profunda Artery Perforator*
PIP : *Poly Implant Prothese*
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
DPC : développement professionnel continu
DU : diplôme universitaire
5 - FU : 5 fluorouracile
SERM : modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes
EGFR : *epidermal growth factor receptor*
mTOR : *mammalian target of rapamycin*
ASAT : aspartate aminotransférase
ALAT : alanine aminotransférase
ECG : électrocardiogramme
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien
DLM : drainage lymphatique manuel
AMM : autorisation de mise sur le marché
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
CNO : compléments nutritionnels oraux



I. Introduction

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et représente la première cause de décès par cancer chez la femme.

Dans notre profession de pharmacien d'officine, nous sommes donc régulièrement confrontés à des patientes présentant cette pathologie qui peuvent venir à l'officine pour chercher des conseils ou simplement un soutien psychologique. Avec l'essor des thérapeutiques orales et la sortie de la réserve hospitalière de certaines thérapies ciblées, désormais accessibles en ville, les pharmaciens d'officine sont de plus en plus sollicités sur des sujets qui ne sont pas toujours faciles à maîtriser.

En tant qu'acteur de santé publique, nous avons une place importante à assurer. Notre rôle s'exerce à différents niveaux : de la prévention des pathologies cancéreuses par l'intermédiaire des campagnes nationales de prévention, à l'accompagnement des patientes dans le processus de soins jusqu'à leur guérison ou vers un maintien à domicile lors des soins palliatifs.

Cette thèse a pour objectif d'identifier les différentes étapes durant lesquelles le pharmacien d'officine a un rôle primordial à assurer.

Après avoir fait quelques rappels sur la pathologie cancéreuse en général et les spécificités propres au cancer du sein, nous expliquerons de quelle façon les campagnes de dépistage organisé ont permis d'améliorer la prise en charge. Nous verrons également que le pharmacien peut facilement encourager les femmes à y participer grâce à des arguments simples et accessibles pour toutes.

Nous aborderons ensuite les différentes thérapeutiques existantes à ce jour, leur spécificité, leurs avantages et leurs inconvénients ainsi que leur place dans la stratégie de soins.

Enfin, nous terminerons par énoncer quelques effets indésirables courants engendrés par ces traitements et les conseils qui peuvent être apportés par le pharmacien pour participer activement aux soins de support en oncologie.



II. Rappels sur le cancer du sein

1. Épidémiologie (1) (2)

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent après les cancers de la prostate, du poumon et le cancer colorectal. Chez la femme, il est le cancer le plus courant et représente la première cause de décès par cancer.

L'incidence désigne le nombre de nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqué au cours d'une année. Le taux d'incidence exprime le nombre de cas présents dans une population de 100 000 personnes.

L'incidence du cancer du sein a augmenté de façon constante entre les années 1990 et 2000 pour atteindre un taux de 31,2% en 2018, alors que le taux de mortalité s'est quant à lui stabilisé à 18,2%.

Le nombre de cas incidents annuels a augmenté de façon exponentielle entre les années quatre-vingt et 2000 passant de 21 387 cas en 1980 à 49 087 en 2005 (cf figure 1). Néanmoins, le nombre de cas s'est désormais stabilisé pour atteindre un taux de 48 763 cas en 2012.

Concernant le taux d'incidence standardisé, celui ci est passé de 56,3 cas pour 100 000 femmes en 1980 à 97,8 cas pour 100 000 femmes en 2005, avant de diminuer pour se stabiliser à 88 cas pour 100 000 femmes en 2012.

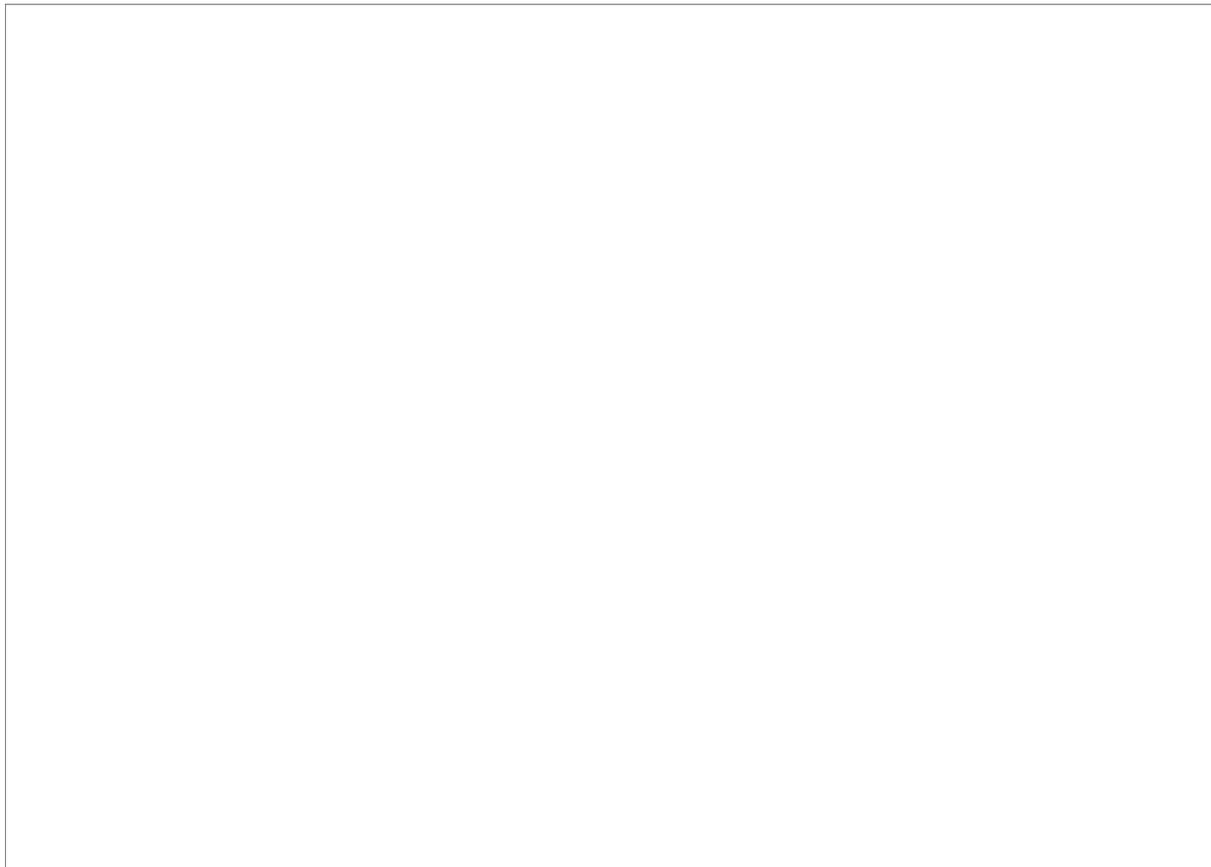


Figure 1 : Évolution de l'incidence du cancer du sein chez la femme en France de 1980 à 2012 (3)

Le nombre de décès par cancer du sein est en constante augmentation depuis les années 1980 (cf figure 2). Cependant le nombre de décès semble se stabiliser depuis le début des années 2000, en 2012 on dénombrait 11 886 décès par cancer du sein, ce qui équivaut à un taux d'incidence standardisé de 15,7 décès pour 100 000 femmes



Figure 2 : Évolution de la mortalité du cancer du sein chez la femme en France de 1980 à 2012 (4)

En 2018, l'institut de veille sanitaire a recensé 58 459 nouveaux cas ayant engendré le décès de 12 146 patientes. L'incidence annuelle est évaluée par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) à 89,7 cas pour 100 000 femmes.

Cependant, la cartographie fine de l'incidence montre des disparités importantes entre régions (cf figure 3). Ainsi, ce sont dans les départements d'Outre Mer, que l'on constate les taux les plus faibles de l'ordre de 59,6 pour la Martinique, 53,7 pour la Guadeloupe et 37,1 pour la Guyane.

En métropole, il existe aussi des disparités entre les différentes régions. Ainsi dans les territoires du Jura, de Belfort, dans le Doubs, le Finistère, les Côtes d'Armor, en Ariège et enfin en Corrèze on observe une incidence plus faible alors que la région parisienne a une incidence plus forte.

Quand on s'intéresse au taux de mortalité, les différences entre les différentes régions françaises sont encore plus notables. En effet on observe une surmortalité dans les Hauts de France, les Ardennes, la Marne, en Seine-Maritime et dans

l'Yonne alors que dans les départements du sud et en Bretagne, le taux de mortalité est inférieur à la moyenne nationale.



Figure 3 : Rappports standardisés d'incidence et de mortalité par cancer du sein par département de France métropolitaine (5)

De plus, il a été démontré que des différences existent en terme de mortalité au sein d'une même zone géographique. L'exemple de notre région est caractéristique. L'observatoire régional de la santé des Hauts de France a dressé un état des lieux de la situation sanitaire notamment du bassin urbain à dynamiser qui est composé de cent cinquante communes, à cheval sur les deux départements du Nord et du Pas de Calais (cf figure 4). Ces communes sont réparties entre sept établissements de coopération intercommunale. Cette zone ainsi délimitée comptait un peu plus d'un million d'habitants au 1er janvier 2015.

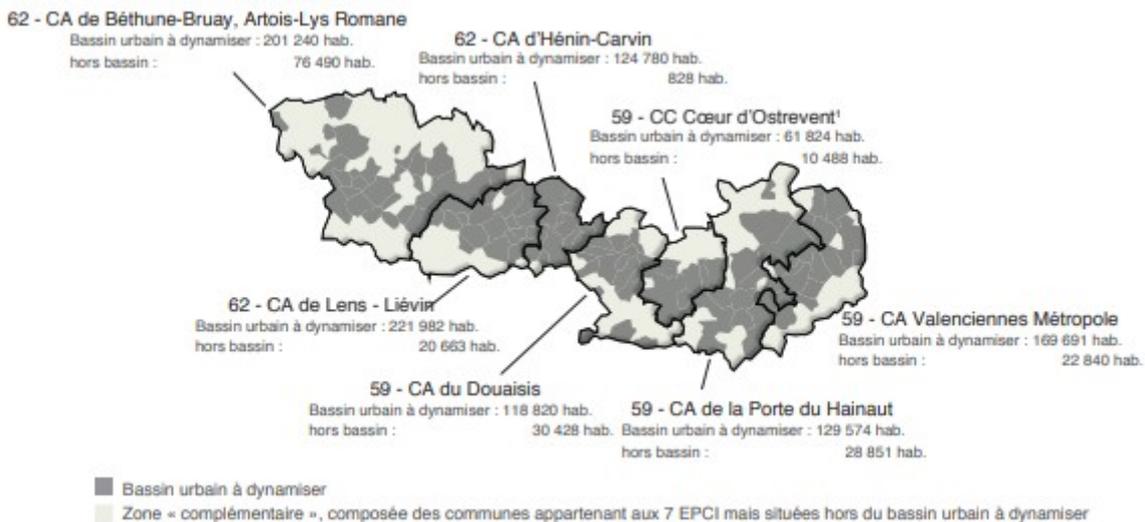


Figure 4 : Localisation du bassin urbain à dynamiser (2)

Sur le bassin urbain à dynamiser, les deux principales causes de décès sont les maladies cardiovasculaires et les cancers (cf figure 5). L'âge de survenue des cancers est en moyenne plus jeune dans le bassin que dans le reste de la région Hauts de France et de la France métropolitaine ; 36% des cancers surviennent avant l'âge de 65 ans contre 34% dans la région et 28% en France hexagonale. Les maladies cancéreuses constituent donc la première cause de mortalité prématurée dans le bassin urbain.

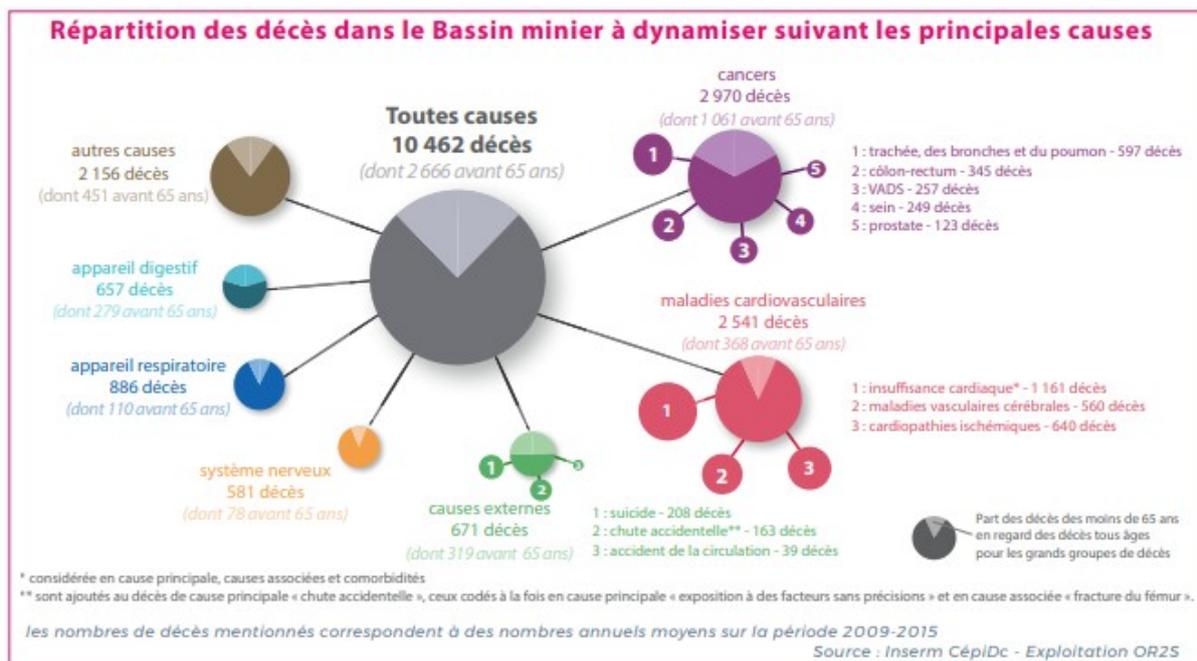


Figure 5 : Répartition des causes de décès (2)

Entre 2009 et 2015, le bassin urbain a enregistré en moyenne 2 970 décès par cancer et par an, soit une surmortalité de + 30% par rapport à la France hexagonale et + 17% par rapport au reste de la région Hauts de France (cf figure 6). Bien que l'évolution de la mortalité par cancers soit à la baisse sur le bassin urbain depuis la

fin des années soixante-dix, cette diminution est inférieure à celles pouvant être observées au niveau régional et national.



Figure 6 : Evolution de la mortalité par cancers (2)

Sur la même période, l'observatoire régional de la santé des Hauts de France a recensé une moyenne de 246 décès par an par cancer du sein chez les femmes, ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer chez les femmes du bassin urbain. On note également une surmortalité pour le cancer du sein, de l'ordre de 45 cas pour 100 000 femmes, par rapport au reste de la région, où elle atteint un taux de 42 cas pour 100 000 femmes, et du pays où elle n'est que de 33,5 cas pour 100 000 femmes (cf figure 7).

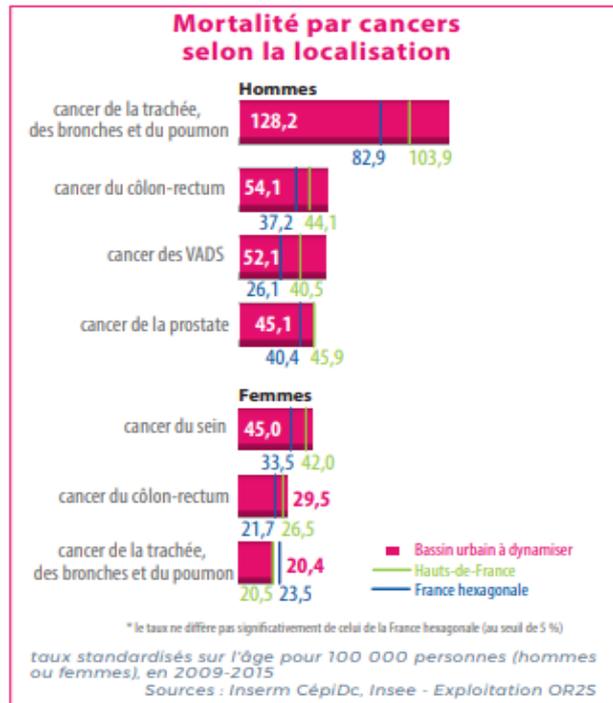


Figure 7 : Taux de mortalité par cancer selon la localisation et selon le sexe (2)

Au niveau européen, la France se situe à la 8ème place en terme d'incidence du cancer du sein et à la 11ème place en ce qui concerne la mortalité. Le pays européen le plus touché est la Belgique avec un taux d'incidence de 111,9 cas pour 100 000 femmes, c'est aussi le pays avec la plus forte incidence mondiale (cf figure 8). La Bosnie est quant à elle, le pays européen le moins touché, avec un taux d'incidence de 37,4. Le pays le moins touché au niveau mondial par le cancer du sein est le Bhoutan avec un taux d'incidence s'élevant à 4,6 cas pour 100 000 femmes.



Figure 8 : Taux d'incidence normalisé du cancer du sein dans le monde en 2018 (6)

2. Anatomie du sein (1) (7) (8) (9) (10)

Il est important, dans un premier temps, de s'attarder sur l'anatomie du sein pour percevoir la physiopathologie du cancer du sein, comprendre les approches chirurgicales choisies et les complications post chirurgicales pouvant survenir.

Le sein a comme fonction principale la production de lait pendant la période d'allaitement du nourrisson. Il est situé à la partie antérieure du thorax en avant du muscle grand pectoral. Chacun des deux seins contient une glande mammaire. Celle ci est constituée de deux types de tissus :

- le tissu glandulaire est divisé en 10 à 15 compartiments appelés lobules (cf figure 9), produisant le lait. Les lobules sont reliés par des canaux galactophores permettant de conduire le lait vers le mamelon lors de la tétée.
- le tissu adipeux, lié au tissu glandulaire, est composé essentiellement de graisse.

Au niveau du mamelon, des fibres musculaires lisses appelés muscles sphinctériens péri alvéolaires, permettent le contrôle de l'excrétion du lait.

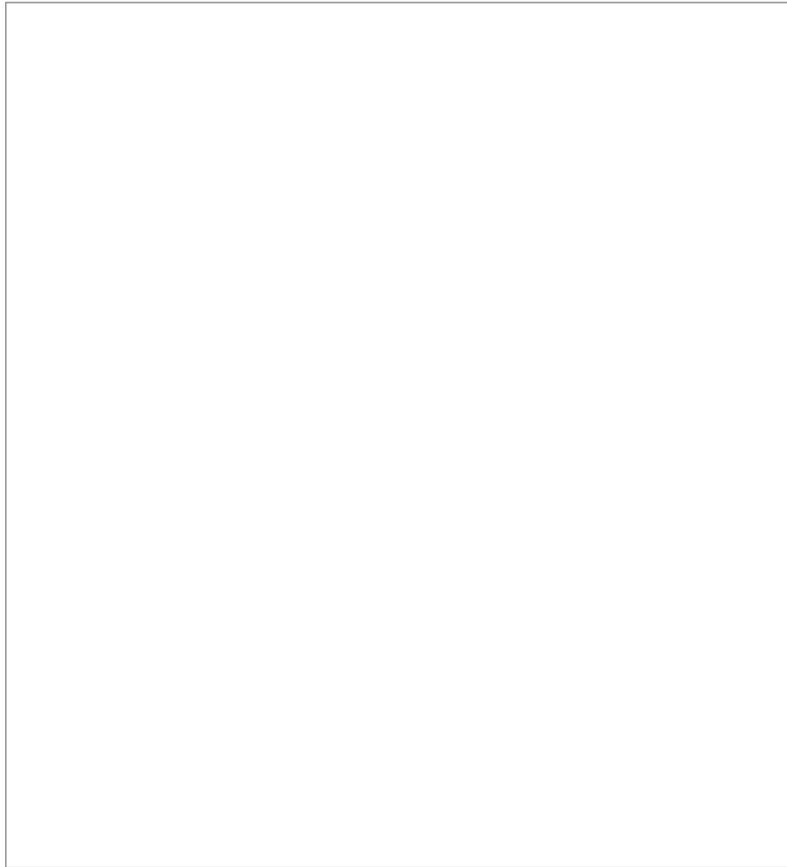


Figure 9 : Structure du sein (1)

D'un point de vue histologique, les canaux et lobules sont constitués de trois types de cellules (cf figure 10) appelées :

- cellules luminales situées en bordure de la lumière des canaux et des lobules mammaires
- cellules myoépithéliales qui vont entourer les cellules luminales
- cellules souches appelées aussi cellules progénitrices

L'ensemble de ces cellules forme ce que l'on appelle un canal mammaire.

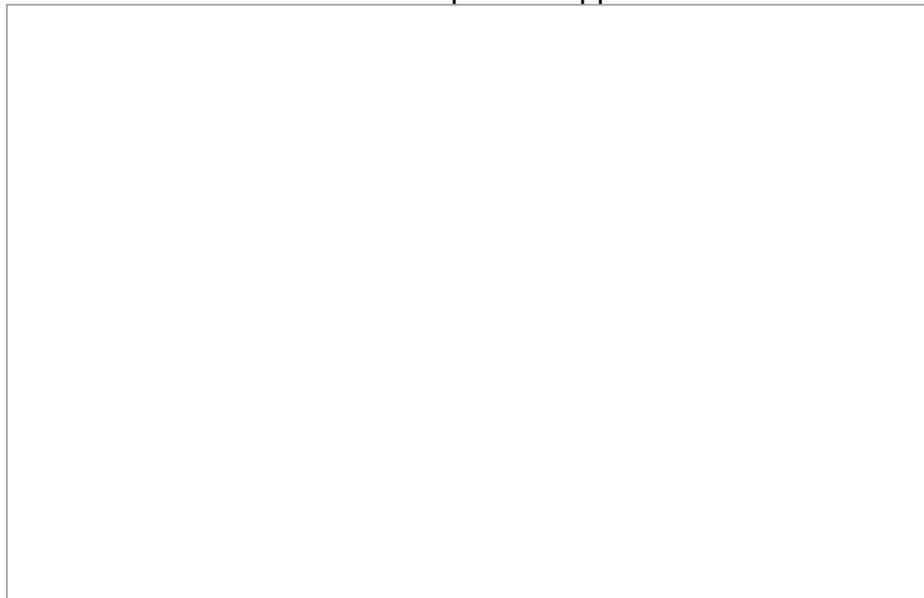


Figure 10 : Schéma d'un canal mammaire (7)

Au niveau du sein, on retrouve également des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques recueillent la lymphe pour l'évacuer jusqu'aux ganglions lymphatiques. Le système lymphatique joue un rôle important dans le maintien de l'hydratation tissulaire et dans l'élimination des déchets cellulaires.

Les ganglions lymphatiques du sein se situent :

- au niveau de l'aisselle, on les appelle ganglions axillaires
- au niveau de la clavicule, appelés ganglions sus et sous claviculaires
- au niveau du thorax appelés ganglions mammaires internes (cf figure 11).

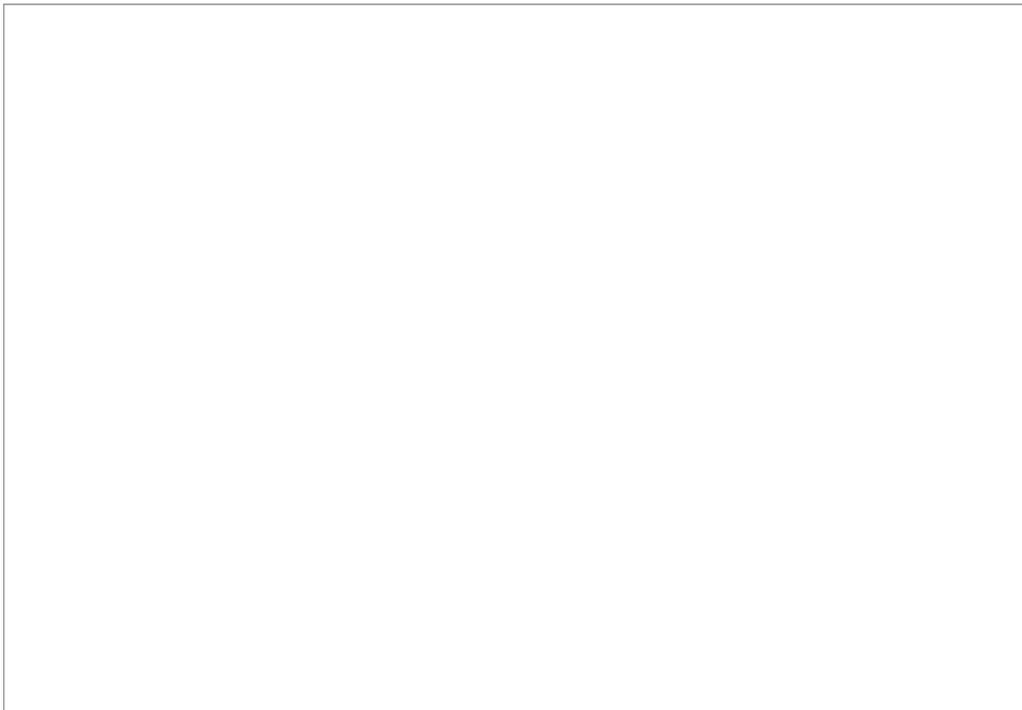


Figure 11 : Localisation des ganglions lymphatiques (1)

Les ganglions axillaires sont répartis sur 3 niveaux (cf figure 12) :

- le niveau I à la partie inférieure de l'aisselle
- le niveau II se situe à la partie centrale de l'aisselle
- et le niveau III à la partie supérieure de l'aisselle



Figure 12 : Localisation des ganglions axillaires
(8)

La lymphe du sein est drainée *via* les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions axillaires. Au cours d'un cancer du sein, les cellules cancéreuses peuvent s'échapper de la tumeur initiale en passant par la circulation lymphatique et envahir les ganglions axillaires dans un premier temps de niveau I, puis II et III. Dans ces ganglions, les cellules cancéreuses vont être séquestrées puis détruites, mais dans certains cas elles peuvent survivre, se développer et former un deuxième foyer tumoral.

3. Physiopathologie du cancer du sein

3.1. Les caractéristiques des cellules cancéreuses (11)

Les cellules cancéreuses présentent des caractéristiques propres qui les distinguent des cellules saines et permettent de les reconnaître. En 2000, Douglas Hanahan et Robert Weinberg en dénombraient six principales. Ces deux chercheurs ont revu leurs propos en 2011 pour y ajouter quatre caractéristiques supplémentaires. Leurs recherches ont montré la complexité des mécanismes de cancérogénèse et l'importance de continuer les investigations dans ce domaine.

3.1.1. Autosuffisance en facteurs de croissance

Les signaux de croissance sont des petites protéines produites en infime quantité à proximité immédiate de leur site d'action. Ces signaux sont responsables de la croissance et de la survie des cellules par fixation sur des récepteurs spécifiques.

La première des caractéristiques des cellules cancéreuses est l'autosuffisance en facteurs de croissance. Elles ont acquis la capacité de proliférer sans arrêt, en produisant et en sécrétant leurs propres facteurs de croissance et de division alors que les cellules saines ont besoin qu'on leur fournisse ces messagers. Les cellules cancéreuses ont également acquis la capacité de surexprimer les récepteurs aux facteurs de croissance. Elles sont donc non seulement productrices, mais aussi plus réceptives.

3.1.2. Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance

Le cycle cellulaire de la cellule est un ensemble de cinq étapes permettant à la cellule de se diviser en répliquant son ADN et en le divisant de manière équitable entre deux cellules filles. Les signaux inhibiteurs de croissance sont également des protéines mais qui agissent cette fois par blocage de la cellule dans son cycle cellulaire. En effet, entre chacune de ces étapes, il existe des points de régulation médiés par des molécules appelées cyclines régulées par phosphorylation contrôlée par les CDK. Ces systèmes de régulation ne permettent pas la cellule saine passer dans l'étape suivante tant que l'étape précédente ne s'est pas correctement déroulée.

Les cellules cancéreuses sont insensibles à ces signaux inhibiteurs de croissance.

3.1.3. Échappement à l'apoptose

L'apoptose est un mécanisme biologique de mort programmé des cellules de notre corps. Ce mécanisme est étroitement régi par des molécules pro et anti apoptotiques qui sont produites sous l'action d'une autre protéine appelée P53. P53 est connue pour être "le gardien du génome"; elle détecte les erreurs dans l'ADN, les anomalies dans les chromosomes de la cellule et déclenche la mort cellulaire.

La 3ème caractéristique des cellules cancéreuses est la capacité d'échapper à l'apoptose.

Les cellules cancéreuses ont développé de multiples mécanismes pour échapper à l'apoptose, comme par exemple l'absence complète d'expression de la protéine P53.

3.1.4. Réplication à l'infini

Les télomères sont des zones d'ADN qui protègent les extrémités des chromosomes. A chaque division cellulaire un petit fragment des télomères est perdu. Lorsque la région télomérique est devenue trop courte, la cellule stoppe sa division et entre en sénescence. Les cellules cancéreuses peuvent se répliquer

indéfiniment. Pour se faire elles échappent au mécanisme de sénescence en maintenant leurs régions télomériques.

3.1.5. Angiogenèse

Pour se développer et survivre, une cellule a besoin d'oxygène et de nutriments. Ces éléments lui sont apportés par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins. Les cellules cancéreuses ont acquis la capacité de former leur propres vaisseaux sanguins en détournant le réseau déjà existant à leur avantage; ce mécanisme est appelé l'angiogenèse. Pour cela, elles ont réussi à augmenter la concentration du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) qui n'est autre que le facteur de croissance des vaisseaux sanguins.

Comme nous le verrons par la suite, cette production de VEGF par les cellules cancéreuses, a été mise à profit par les chercheurs dans le but de trouver des traitements spécifiques anticancéreux.

3.1.6. Envahissement tissulaire

Les cellules cancéreuses sont capables d'envahir les tissus et de former des métastases. Elles modifient les liens qui unissent les cellules les unes aux autres en diminuant le taux des molécules d'adhésion comme la E-cadhérine. A l'inverse, elles augmentent leur taux d'expression de N-cadhérine ce qui leur permet de migrer facilement *via* les vaisseaux sanguins et d'aller coloniser d'autres tissus. Elles sont aussi capables de dégrader la MEC grâce à des métalloprotéases ce qui leur permet de rompre les liens qui les unissent aux cellules voisines et de coloniser d'autres tissus.

3.1.7. Mutations

La septième caractéristique des cellules cancéreuses est leur instabilité génomique engendrant des mutations. Les mutations sont des modifications accidentelles de l'information génétique, par exemple il peut s'agir d'une substitution d'une base d'un nucléotide de l'ADN par une autre. Ces phénomènes peuvent apparaître spontanément suite à l'exposition aux rayonnements UV par exemple. Dans les cellules normales, ces mutations vont être prises en charge par des systèmes de réparation. BRCA1 et BRCA2 sont deux protéines qui interviennent dans la réparation de l'ADN muté. Les femmes ayant des anomalies sur les gènes codant pour ces deux protéines ont un sur-risque de développer un cancer du sein ou un cancer de l'ovaire. C'est pourquoi, dans certaines familles chez lesquelles on observe beaucoup de cas de cancers du sein ou de l'ovaire, on peut proposer des tests génétiques qui permettent de détecter une éventuelle anomalie de BRCA1 et BRCA2. Le diagnostic d'une mutation de BRCA1 avait conduit, par exemple, l'actrice Angelina Jolie à réaliser une double mastectomie préventive.

3.1.8. Implication des médiateurs de l'inflammation

Récemment, l'implication de certaines cellules immunitaires dans le mécanisme de cancérogenèse a été démontrée. La tumeur est capable de détourner le système immunitaire pour lui apporter ce dont elle a besoin pour sa croissance. Pour se faire elle fait appel à différentes cellules immunitaires en particulier aux macrophages que l'on nomme dans ce contexte les TAMs (*Tumor Associated Macrophage*). Ces TAMs vont approvisionner la tumeur en facteurs de croissance tissulaire et angiogénique. Ils fournissent aussi les métalloprotéases pour dégrader la MEC et ils empêchent le système immunitaire d'agir face aux cellules cancéreuses.

3.1.9. Adaptation du métabolisme énergétique

La tumeur est capable d'adapter son métabolisme énergétique afin d'accélérer son expansion. La tumeur utilise la glycolyse aérobie afin de produire de l'ATP qui est la molécule énergétique utilisée pour la division cellulaire. Pour ce faire, la cellule cancéreuse consomme beaucoup plus de glucose qu'une cellule normale et bénéficie d'une production beaucoup plus rapide. C'est cette utilisation importante de glucose qui est mise à profit par la technique d'imagerie PET-scan pour mettre en évidence les cellules cancéreuses.

3.1.10. Échappement au système immunitaire

La dernière des dix caractéristiques de la cellule cancéreuse est la capacité d'échapper à la destruction par le système immunitaire. En effet, les chercheurs ont constaté que chez les personnes immunodéprimés, le risque de développer certains types de cancers est plus important que dans la population normale. Les cellules cancéreuses déstabilisent le système immunitaire en empêchant principalement l'action des lymphocytes T et des cellules NK. Les lymphocytes NK ("natural killer" en anglais) ont une action antitumorale; elles sont capables de détruire spontanément des cellules infectées ou des cellules cancéreuses.

3.2. Dénomination des cancers (12)

Pour nommer et classier un cancer, il faut rechercher quel type de cellule est à son origine :

- Le carcinome se développe à partir d'une cellule épithéliale. Ce type de cancer est le plus fréquemment rencontré. Ceci s'explique par le fait que les cellules épithéliales sont très facilement exposées aux agents chimiques, physiques et cancérogènes qui vont pouvoir engendrer des mutations dans l'ADN et donc déclencher un mécanisme de cancérogenèse. De plus les cellules épithéliales se divisent activement or plus une cellule se divise et réplique son ADN, plus elle a de chance d'y introduire une mutation lors de sa réplication. Cette anomalie génétique pourra facilement être transmise aux générations cellulaires suivantes.
- le sarcome se développe à partir du tissu conjonctif ou d'une cellule musculaire
- les leucémies et les lymphomes se développent à partir de cellules hématopoïétiques

-
- enfin les cancers neuro-ectodermiques se développent à partir des cellules nerveuses.

Les cancers du sein les plus souvent diagnostiqués sont les adénocarcinomes, le préfixe adéno- faisant référence à la glande mammaire. Les adénocarcinomes mammaires peuvent être subdivisés en deux catégories (cf figure 13) que sont :

- les adénocarcinomes *in situ*. Ce nom est donné aux tumeurs restreintes aux canaux et lobules et n'ayant pas envahi les tissus adjacents. Le carcinome canalaire in situ est le cancer le plus fréquemment rencontré.
- les adénocarcinomes infiltrants. Ce cancer n'est plus restreint aux seuls canaux galactophores et aux lobules. Il a franchi la membrane basale c'est à dire la paroi des canaux ou des lobules et a envahi les tissus environnants. Le principal risque de ce type de carcinome est la propagation vers les ganglions lymphatiques axillaires et les autres organes du corps humain; on parle alors de métastases.

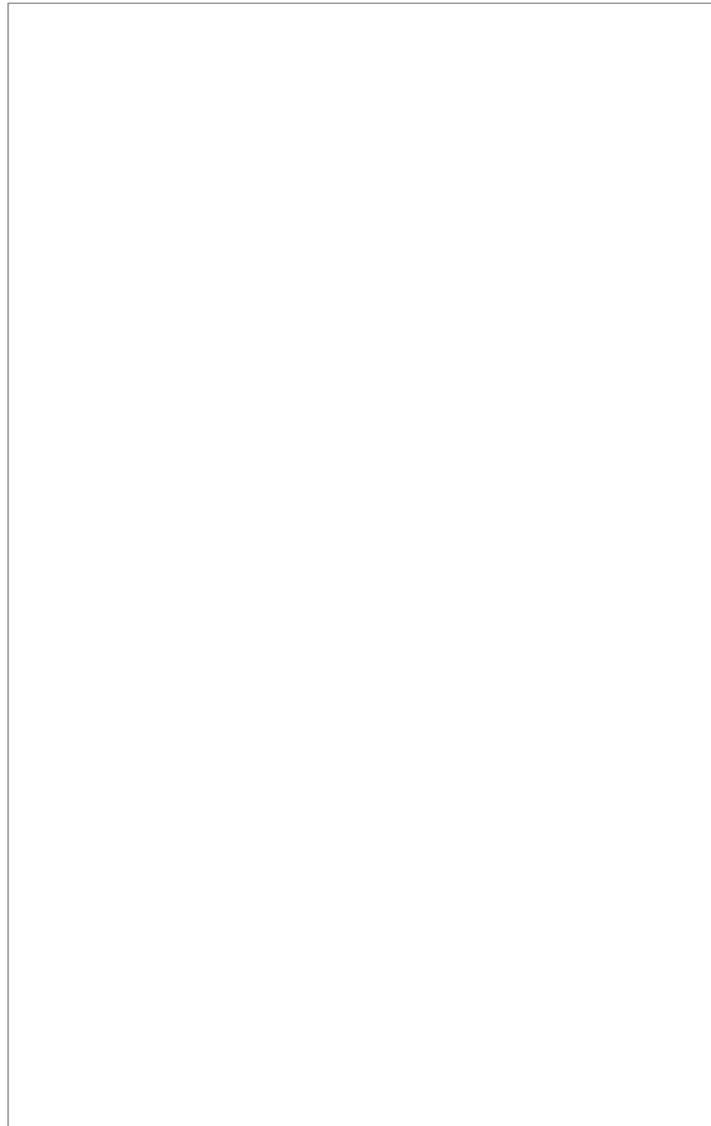


Figure 13 : Cancers *in situ* et infiltrant (13)

4. Classification des tumeurs mammaires

4.1. Classification anatomopathologique (14)

Le fonctionnement et le développement de la glande mammaire sont régis par les hormones sexuelles: œstrogènes et progestérone. Ces hormones sont également capables de favoriser la division cellulaire, d'où leurs rôles dans la pathogenèse du cancer. Une autre protéine peut intervenir dans le développement d'un cancer du sein, il s'agit de la protéine HER2 qui est un facteur de croissance épidermique intervenant dans la croissance et la division cellulaire.

L'expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à HER2 est utilisée afin de guider la stratégie thérapeutique.

Quatre grandes classes de cancer du sein ont été mises en évidence selon la présence ou l'absence de ces récepteurs :

- les cancers exprimant des récepteurs hormonaux, aussi appelés cancers luminaux peuvent être subdivisés en deux sous-groupes :
 - cancers luminaux de type A exprimant des récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone
 - cancers luminaux de type B exprimant plus faiblement les récepteurs aux hormones
- les tumeurs exprimant des récepteurs HER2
- et enfin les cancers dits triple négatifs n'exprimant aucun de ces récepteurs ce qui en fait un des cancers les plus difficile à traiter. Le cancer triple négatif représente 15 à 20% des cancers du sein et a un plus mauvais pronostic.

4.2. Classification TNM (15) (16)

Une deuxième classification est basée cette fois ci sur des critères cliniques; il s'agit de la classification TNM pour "Tumor, Nodes, Metastasis" de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Les 3 lettres T, N et M font chacune référence à une caractéristique anatomique de la tumeur :

- la lettre T fait référence à la tumeur mammaire et à sa taille. Elle sera gradée de T1, pour une tumeur de moins de 2 cm, à T4 pour une tumeur qui s'étend aux structures anatomiques adjacentes.
- la lettre N représente l'atteinte plus ou moins importante des ganglions lymphatiques. Elle sera également gradée de N0, si on ne note pas d'envahissement ganglionnaire, à N3 si on a une atteinte d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques sur une taille de plus de 6 cm.
- et la lettre M indique l'envahissement métastatique. On notera M0 si la tumeur ne présente pas de métastases et M1 s'il y a présence de métastases.

Grâce à cette classification TNM, l'oncologue va pouvoir définir le stade du cancer.

Cette classification est utilisée internationalement pour guider la stratégie thérapeutique individuelle pour chaque patiente.

5. Facteurs de risque (17) (18)

Les mutations, qui affectent le génome et qui conduisent à l'apparition d'un cancer, peuvent être engendrées soit par des facteurs internes liés à notre patrimoine génétique, soit par des facteurs externes c'est à dire des facteurs environnementaux. Le cancer du sein est ce que l'on appelle une maladie multifactorielle, c'est à dire que c'est l'association, la combinaison de plusieurs de ces facteurs qui conduit à l'induction du cancer et pas un seul facteur pris de façon isolé.

De plus, l'éviction de tous ces facteurs n'assure pas de ne jamais être confronté au cancer. Le seul moyen de prévention du cancer du sein reste avant tout le dépistage régulier.

5.1. Facteurs démographiques et hormonaux

5.1.1. L'âge (19)

Le facteur de risque principal est l'âge. En effet, le pic de survenue du cancer du sein se situe entre 50 et 69 ans c'est à dire après la ménopause. Le dépistage organisé pour les femmes âgées de 50 à 74 ans cible donc cette tranche d'âge en priorité. Cependant, le risque d'avoir un cancer du sein avant 50 ans n'est pas nul.

Ceci peut s'expliquer par le fait que notre organisme accumule les mutations car plus nous vieillissons et moins nos systèmes de protection et de réparation de l'ADN sont performants.

5.1.2. La prédisposition génétique (20)

On estime que 5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires, c'est à dire qu'une mutation dans le génome transmissible d'une génération à l'autre est probablement responsable de la survenue du cancer chez les membres d'une même famille.

Des mutations survenant sur les gènes BRCA1 et BRCA2 sont incriminées dans la survenue de cancers du sein familiaux. Comme nous l'avons vu, ces gènes sont impliqués dans la réparation des brins d'ADN, de ce fait, si des mutations surviennent sur ces gènes, les réparations du génome ne seront plus optimales ce qui peut impacter la croissance et la mort cellulaire et donc conduire à la potentielle survenue d'une tumeur.

De plus, les cancers du sein chez ces femmes porteuses de mutations génétiques sont plus agressifs que les cancers du sein retrouvés en population normale.

Des consultations avec un onco-généticien peuvent être proposées chez les femmes dont plusieurs membres de la famille ont développé un cancer afin de détecter une éventuelle anomalie dans leur génome.

5.1.3. L'âge des premières règles et l'âge de survenue de la ménopause (21)

La puberté désigne le moment où les ovaires commencent à fonctionner et produisent les hormones sexuelles. Ainsi, plus une jeune fille est réglée précocement, plus elle sera exposée longtemps à l'action des œstrogènes et plus le risque de développer un cancer du sein augmente.

La ménopause est, *a contrario*, le moment où les ovaires stoppent leur production d'hormones. De ce fait, plus une femme sera ménopausée tardivement, plus elle sera exposée de façon prolongée aux œstrogènes et plus son risque de développer un cancer du sein sera élevé.

5.1.4. Les traitements hormonaux (les contraceptifs oraux et le traitement hormonal substitutif) (21) (22)

Les traitements hormonaux sont des facteurs de risque externes. L'utilisation de contraception œstro-progestatif semble augmenter légèrement le risque de cancer du sein, cependant ce risque disparaît dans les 10 ans suivant l'arrêt de la contraception.

Le traitement hormonal substitutif est un traitement associant un estrogène avec un progestatif ou alors un œstrogène seul pour les femmes ayant subi une hystérectomie.

Ce traitement a été longtemps prescrit jusqu'au début des années 2000 pour atténuer les symptômes gênants de la ménopause appelés aussi troubles du climatère, qui sont causés par la diminution brutale de production des hormones sexuelles.

En 2004, les THM sont classés comme cancérogènes certains pour l'Homme (groupe I de la classification du CIRC), après les résultats probants de deux études épidémiologiques ayant démontré les risques cardiovasculaires et de cancer du sein.

L'étude française E3N s'est intéressée au lien existant entre l'utilisation du THM œstroprogestatif et la survenue de cancer du sein sur le long terme. Seuls les THM associant la progestérone micronisée ou la dydrogestérone ne semblent pas avoir d'effet sur la survenue potentielle de cancer du sein, sauf s'ils sont utilisés sur une période de plus de cinq ans. Pour les autres formes de THM, mêmes s'ils sont utilisés sur une courte durée, le risque de développer un cancer du sein reste présent.

Cependant, le risque encouru par les femmes sous traitement hormonal substitutif décline rapidement après l'arrêt de celui-ci.

A la suite de ces études, le nombre de prescriptions a chuté. Les recommandations générales de prescription ont également été modifiées ; le traitement devra être initié chez les femmes pour qui les troubles climatériques

altèrent de façon importante la qualité de vie, la posologie minimale efficace devra être utilisée et pendant une durée la plus courte possible. Le nombre de cancers du sein a alors diminué rapidement chez les femmes de plus de 50 ans. Le THM a donc bien un effet promoteur de tumeur ; c'est à dire qu'il favorise l'accélération du développement des lésions cancéreuses déjà présentes mais ne les initie pas.

5.2. Facteurs reproductifs

5.2.1. La grossesse et la parité (21)

Les grossesses menées à terme diminuent le risque de développer un cancer du sein. Mais plus elle est entreprise tardivement et plus le risque de développer un cancer augmente, ce sur-risque est évalué à +3% par année supplémentaire avant le premier enfant. Néanmoins, plus le nombre de grossesses est important et plus ce risque semble diminuer.

5.2.2. L'allaitement maternel (21)

L'allaitement maternel semble être un facteur protecteur contre le cancer du sein mais uniquement pour des périodes d'allaitement prolongées.

5.3. Facteurs alimentaires (21)

Actuellement, dans le domaine de l'alimentation, le seul facteur augmentant le risque de cancer du sein de façon sûre est la consommation d'alcool. Le mécanisme mis en cause serait la participation de l'éthanol à l'augmentation des taux d'hormones sexuelles circulantes.

Concernant les autres facteurs alimentaires, rien n'est vraiment certain et il est nécessaire d'avoir accès à de nouvelles études à l'appui avant de tirer des conclusions.

Les hypothèses énoncées sont les suivantes :

- la consommation de légumes diminuerait le risque notamment grâce à la présence de caroténoïdes, de folates, de vitamine C et D et de phyto-œstrogènes,
- à l'inverse une alimentation riche en sucres et en acides gras trans augmenterait le risque,
- une autre hypothèse serait que ce sont plutôt les régimes alimentaires qui seraient impactants plutôt que des aliments pris séparément. Ainsi le "régime sain" ou "régime méditerranéen" riche en fruits, légumes, poissons, céréales et huiles végétales diminuerait le risque tandis que le "régime occidental" riche en graisses, charcuterie, viandes, œufs, café et alcool l'augmenterait.

5.4. Facteurs environnementaux (21)

5.4.1. Les radiations ionisantes

Ces radiations sont classées comme cancérigènes avérés, groupe 1 de la classification du CIRC. Il a été démontré qu'il existe une relation dose-effet avec un effet cumulatif des doses reçues de radiations ionisantes. En effet le risque de développer un cancer du sein augmente si l'on a été exposé à des radiations avant l'âge de 40 ans. De plus, les femmes qui ont subi des examens de radiologie thoraciques répétées avant l'âge adulte voient leur risque augmenter, et ce même si les doses utilisées étaient faibles. Les femmes ayant été traitées par radiothérapie pour un lymphome hodgkinien ont un risque de développer un cancer du sein secondaire. Enfin il existerait un risque à long terme de développer un cancer du sein suite à des examens de mammographies chez les femmes avant 40 ans.

5.4.2. Les perturbations du rythme circadien

Les perturbations du rythme veille-sommeil engendrées par le travail de nuit induisent la sécrétion de mélatonine qui induirait elle-même l'augmentation de la sécrétion des œstrogènes. De ce fait le CIRC a classé le travail posté ou travail de nuit comme facteur probablement cancérigène au groupe 2A.

5.4.3. Le tabac (23)

Le tabac est classé dans le groupe 1 des cancérigènes pour l'Homme. Que ce soit le tabagisme actif ou passif, les deux tendent à augmenter le risque de développer un cancer du sein. En cause, les 7000 substances chimiques retrouvées dans la fumée de tabac dont 70 sont des cancérigènes avérés. Ces substances constituent la première cause de cancer toutes localisations confondues.

5.4.4. L'exposition aux perturbateurs endocriniens

D'après la définition de l'OMS de 2002 "*Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations*" (24)

Les perturbateurs endocriniens agissent de différentes façons sur l'organisme :

- soit en mimant une hormone naturelle
- soit en se fixant sur les récepteurs de ces hormones naturelles
- ou encore en interférant avec la production et la régulation des hormones et de leurs récepteurs.

Ainsi, le rôle de ces substances dans les cancers hormono-dépendants, comme le cancer du sein, est suspecté. Deux cent cinquante perturbateurs endocriniens sont identifiés dont 127 substances sont utilisées quotidiennement en Europe comme les pesticides par exemple. Dans les autres substances suspectées

d'augmenter le risque de développer un cancer, on retrouve : les dioxines, les phtalates, le bisphénol A, les alkylphénols, les HAP.

5.4.5. Les déodorants et antitranspirants

Les études menées ne permettent pas de conclure de façon certaine à un lien de causalité entre l'utilisation des déodorants et anti-transpirants et le cancer du sein. Cependant le principe de précaution s'impose tout de même au vu des résultats des études disponibles. En tant que pharmacien d'officine et acteur de la prévention on conseillera de limiter la fréquence d'utilisation des produits à base de sels d'aluminium et ce d'autant plus après le rasage qui peut créer des microlésions de la peau et faciliter le passage des substances nocives dans la circulation générale.

III. Le dépistage organisé (25) (26)

1. Objectif (27) (28)

Le dépistage organisé a été mis en place en 2004 dans tous les départements français. Son objectif est de repérer un éventuel début de maladie avant que celle-ci soit cliniquement identifiable, c'est à dire les cancers de petites tailles non palpables spontanément par la patiente ou son médecin. Chaque année, ce dispositif permet la détection de 6 % des cancers du sein diagnostiqués chaque année.

Plus la détection du cancer est précoce et plus on peut agir rapidement et efficacement avec des traitements forcément moins lourds, moins contraignants et plus facilement acceptables pour la patiente.

Bien évidemment, ce dépistage ne doit pas se substituer à la consultation spontanée en cas d'apparition de changements morphologiques au niveau des seins; ce peut être l'apparition d'une grosseur, une modification physique de la peau, du mamelon ou de l'aréole etc.

2. Population concernée

Nous l'avons vu, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge et ce d'autant plus après la ménopause. Par conséquent la population concernée par le dépistage organisé est justement cette tranche d'âge de femmes entre 50 et 74 ans qui voient leur risque de développer un cancer du sein atteindre son maximum.

3. Déroulement (29)

Tous les deux ans, la structure départementale organisant le dépistage, envoie une invitation (cf annexe 1) à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans n'ayant jamais eu de cancer du sein.

Avec ce courrier, les femmes ont directement accès à l'examen de radiologie, elles n'ont pas besoin de passer par leur médecin traitant ou leur gynécologue et peuvent directement prendre rendez-vous auprès d'un radiologue. Le dépistage consiste à réaliser un examen clinique ainsi qu'une mammographie de contrôle. Dans le cadre du programme de dépistage ces examens sont entièrement pris en charge par la sécurité sociale.

L'examen clinique comporte lui aussi deux étapes. Une première d'inspection visuelle des seins dans différentes positions à la recherche d'un nodule ou d'une tuméfaction, d'un écoulement ou encore de ganglions lymphatiques palpables. La deuxième étape consiste en une palpation des seins. Celle-ci se fait en position allongée et a pour but de rechercher la présence éventuelle de nodules.

La mammographie dure de 10 à 20 minutes. Afin que l'image radiographique soit d'une qualité optimale, il est d'usage de comprimer le sein entre 2 plaques ce qui

peut rendre l'acte douloureux. Cette manipulation permet une meilleure précision des détails, une meilleure séparation des tissus, il permet de limiter les mouvements ainsi que la concentration de radiations ionisantes reçue par la patiente. Chaque radiographie réalisée bénéficie d'une double lecture par deux radiologues différents garantissant la fiabilité du résultat.

4. Résultats

Les résultats présentent l'ensemble des anomalies morphologiques qui auront été éventuellement repérés lors de l'examen clinique. La conclusion de la mammographie est présentée sous la forme d'une classification ACR (American College of Radiology) graduée de 0 à 5 selon le degré de suspicion d'une lésion tumorale (cf figure 14). Le grade ACR 5 étant attribué aux mammographies évocatrices d'un cancer qui devront faire l'objet d'examens diagnostics plus poussés comme la biopsie et l'examen anatomopathologique.



Figure 14 : Classification ACR des images mammographiques (30)

5. Rôles du pharmacien d'officine (31)

Le taux de participation au dépistage organisé pour l'année 2019 est de 48,6 %, ce qui n'est pas suffisant pour les autorités sanitaires qui aimeraient augmenter ce taux à 70 %. C'est surtout chez les populations défavorisées que la participation au dépistage est faible.

Face aux nombreuses interrogations des patientes au sujet du dépistage organisé, le pharmacien d'officine a un rôle à tenir, celui de conseiller, d'apporter des informations complémentaires et d'orienter si nécessaire la personne vers les professionnels compétents.

Dans cette partie, nous allons aborder les principales questions qui pourraient être posées au pharmacien et quelques pistes pour y répondre.

5.1. La mammographie : est-ce douloureux ?

Nous l'avons vu, la compression des seins entre les plaques est parfois douloureuse, néanmoins elle ne dure que quelques secondes. Pour limiter la douleur de la mammographie, on peut conseiller aux femmes non ménopausées de prendre leur rendez-vous plutôt dans les 10 premiers jours du cycle menstruel, période pendant laquelle les seins sont moins sensibles.

De plus, pour améliorer la qualité de l'image il sera demandé à la femme de n'appliquer aucun produit cosmétique sur les seins et les aisselles avant l'examen.

5.2. Que faire si une anomalie est détectée ?

Si une anomalie est détectée, on poursuit les examens de diagnostic avec par exemple une IRM ou une biopsie. Si, à la suite de tous ces examens, le diagnostic de cancer est évoqué la patiente sera immédiatement orientée vers un oncologue et une équipe de soins avec un appui psychologique dans cette étape difficile qu'est l'annonce du diagnostic.

En tant que pharmacien, on peut tout à fait orienter les patientes vers des associations de soutien.

5.3. Et si l'on me détecte un cancer qui n'évoluera peut être pas ? (32)

Là se trouve la limite du dépistage organisé. En effet, à l'heure actuelle aucune méthode diagnostique, ne permet de discerner les cancers qui vont évoluer de ceux qui n'évolueront sans doute pas. Par principe de précaution, il sera proposé de traiter l'ensemble des lésions cancéreuses diagnostiquées.

5.4. On m'a dit que la mammographie exposait aux rayonnements ionisants ?

En effet, la mammographie utilise les rayons X qui sont, comme nous l'avons vu précédemment, un des facteurs de risques de développer un cancer. C'est donc pour cela que le dépistage n'est proposé que chez les femmes de plus de 50 ans et se réalise tous les 2 ans.

De plus, la quantité de rayonnements utilisée chez les femmes de plus de 50 ans est plus faible que pour les mammographies réalisées chez les femmes plus jeunes car la composition des seins se modifie avec l'âge et nécessite ainsi moins de rayonnements pour en apprécier la structure.

La concentration de rayons utilisée est également beaucoup plus faible que pour d'autres examens d'imagerie comme les scanners abdomino-pelviens par exemple.

Enfin, la dose moyenne d'irradiation naturelle reçue par une personne dans la vie de tous les jours en France est encore plus importante que la simple dose de rayonnements utilisée lors de la mammographie de dépistage.

Le risque de développer un cancer suite à des mammographies réalisées tous les 2 ans pendant 10 ans a été évalué à 1 à 10 cas pour 100 000 femmes, ce qui est largement inférieur au nombre de décès évités depuis la mise en place du dépistage.

IV. Les thérapeutiques

1. Stratégies thérapeutiques

Il existe différentes stratégies thérapeutiques comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée et enfin l'hormonothérapie. Le traitement de base utilisé est la chirurgie à laquelle on va venir ajouter un traitement dit adjuvant qui a pour objectifs de réduire le risque de récurrence du cancer et d'augmenter les chances de survie (cf figure 15).

Le choix du schéma thérapeutique dépend :

- du type de cancer auquel on va faire face; carcinome *in situ*, infiltrant ou métastatique et de son stade évalué selon la classification TNM vu précédemment,
- de la présence de récepteurs hormonaux ou de HER2,
- des éventuelles pathologies intercurrentes de la femme qui pourraient contre indiquer tel ou tel traitement.

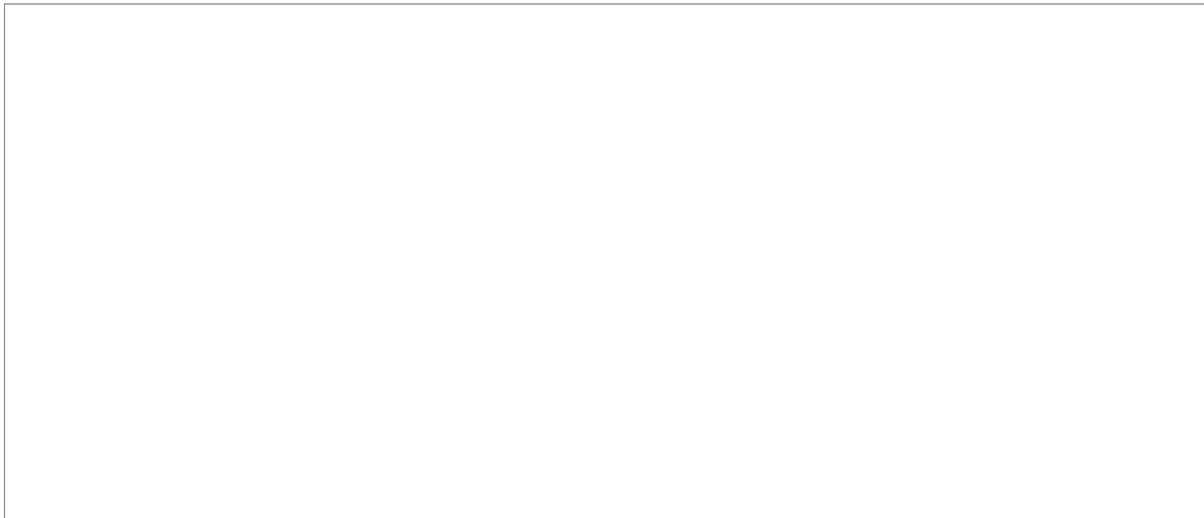


Figure 15 : Tableau des stratégies thérapeutiques selon le type de cancer du sein
(29)

1.1. Carcinome du sein à un stade précoce (33)

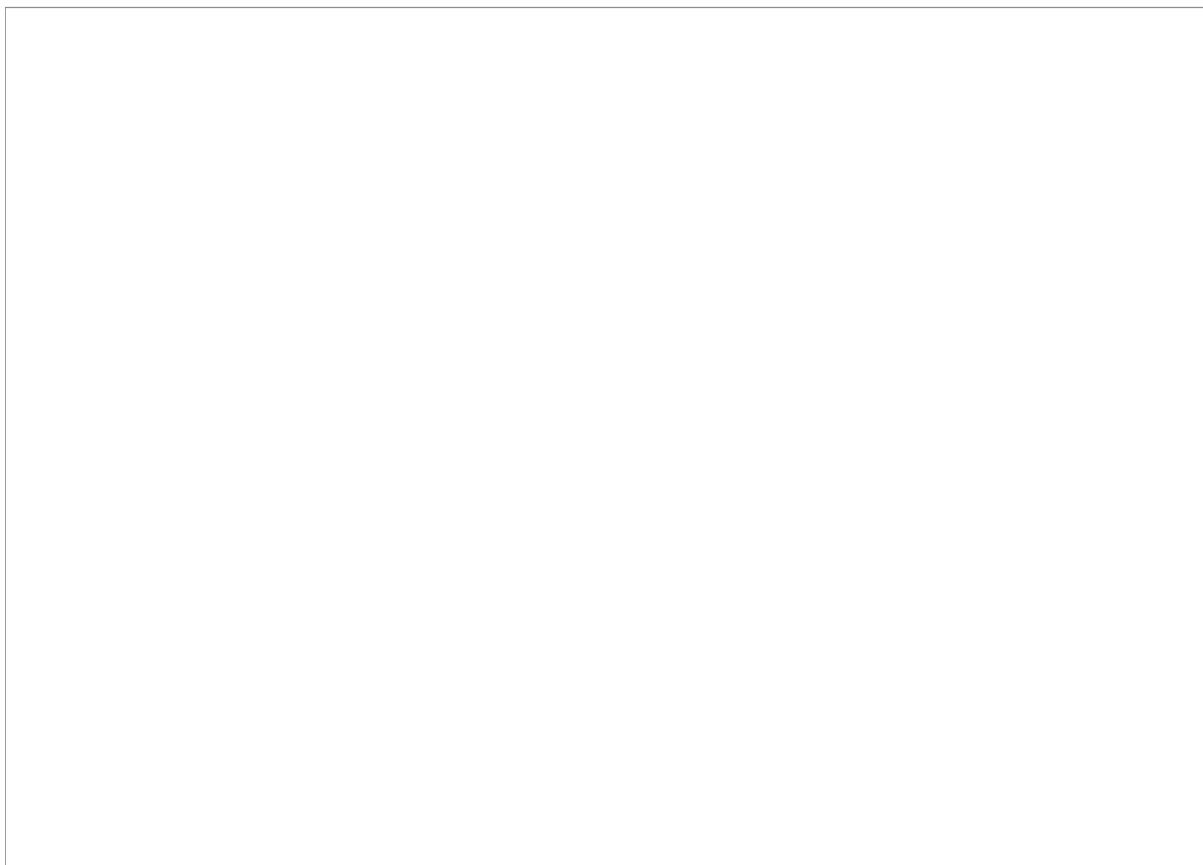


Figure 16 : Stratégie de prise en charge du cancer du sein à un stade précoce (33)

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend notamment de plusieurs facteurs :

- le stade de la tumeur selon la classification TNM à savoir la taille de la tumeur initiale, l'atteinte plus ou moins importante des ganglions lymphatiques et enfin la présence ou l'absence de métastases,
- le statut moléculaire de la tumeur c'est à dire l'expression éventuelle de récepteurs hormonaux ou de HER2,
- l'âge de la patiente,
- son état de santé général,
- si elle est ménopausée,
- les préférences de la patiente

Face à un cancer à un stade précoce, on peut plus facilement avoir recours à la chirurgie conservatrice sauf si celle-ci est impossible au vu de la taille trop importante de la tumeur par exemple (cf figure 16).

Dans certains cas, la chirurgie peut être précédée d'un traitement dit néo-adjuvant comme la chimiothérapie par exemple. Cette option peut être utilisée pour les tumeurs exprimant des récepteurs HER2 ou les cancers triple-négatifs de mauvais pronostic ou encore pour les tumeurs de grande taille. Le but étant ici de

réduire la taille ou l'agressivité de la tumeur afin de pratiquer une chirurgie conservatrice là où la mastectomie aurait été indiquée en premier lieu.



Figure 17 : Choix du traitement adjuvant selon les caractéristiques biologiques de la tumeur (33)

L'intervention chirurgicale, qu'elle soit conservatrice ou non, sera dans tous les cas suivie d'un traitement adjuvant débuté dans les 3 à 6 semaines suivant la chirurgie (cf figure 17).

Le choix du traitement adjuvant dépend lui aussi de plusieurs facteurs :

- le risque de récives dépendant des caractéristiques biologiques de la tumeur,
- la sensibilité particulière de la tumeur à certains types de traitements,
- la toxicité propre de chaque traitement,
- les caractéristiques de la patiente à savoir : son âge, son état général de santé, ses pathologies intercurrentes et ses choix.

Ainsi, tous les cancers luminaux, i.e. les cancers hormono-dépendants, seront suivis d'un traitement d'hormonothérapie.

La majorité des cancers luminaux de type A ne nécessitent pas de chimiothérapie là où les luminaux de type B en recevront. La chimiothérapie est également utilisée pour les cancers HER2 positifs ainsi que les cancers triple-négatifs. Enfin pour les cancers HER2 positifs, on pourra rajouter une thérapie ciblée anti-HER2.

Pour terminer, la radiothérapie est fortement recommandée après toute intervention chirurgicale conservatrice ou non conservatrice.

1.2. Carcinome du sein à un stade avancé (34)

L'appellation cancer du sein au stade avancé regroupe en fait les carcinomes infiltrants et les métastatiques.

1.2.1. Cancer du sein infiltrant

Le risque de ce type de cancer est d'engendrer des métastases. C'est pourquoi avant tout choix de traitement il est nécessaire de réaliser une batterie de tests à la recherche d'autres foyers tumoraux.

La première chose à faire dans ce type de cancer est de réduire la taille de la tumeur par chimiothérapie ou hormonothérapie dans le but de la rendre plus facilement opérable. Suite à l'intervention chirurgicale, il est recommandé de réaliser une radiothérapie des zones atteintes afin de limiter le risque de récives.

1.2.2. Cancer du sein métastatique (35)

Pour les cancers du sein métastatiques, la stratégie thérapeutique doit tenir compte de différents facteurs :

- le statut biologique de la tumeur,
- si la patiente a déjà eu recours à des thérapies: qu'elles ont été les résultats ? Quels ont été les effets indésirables ?
- le nombre et la localisation des métastases,
- les caractéristiques de la patiente: ses comorbidités, si la patiente est ménopausée et qu'elles sont ses volontés,
- enfin est prise aussi en compte la nécessité d'agir rapidement afin de stopper l'évolution de certaines tumeurs.

L'objectif des traitements dans le cadre d'un cancer métastatique, est de prolonger la survie tout en maintenant une qualité de vie acceptable pour la patiente. On va donc privilégier les traitements les moins toxiques. Ainsi pour les patientes ayant un cancer hormono-dépendant exprimant des récepteurs aux hormones sexuelles on proposera d'abord un traitement par hormonothérapie.

Chez les femmes non ménopausées, il est recommandé de pratiquer une ablation des fonctions ovariennes. Cette suppression ovarienne peut être définitive, si l'on utilise une technique chirurgicale d'ovariectomie ou une irradiation par radiothérapie localisée, ou réversible en utilisant un agoniste de la LHRH (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*). L'association de cette technique avec l'hormonothérapie par tamoxifène donne de bons résultats en terme d'allongement de la survie (cf figure 18).

	LHRH (n = 256)	LHRH + tamoxifène (n = 250)
Réponse objective	29,7%	38,8%
Survie médiane (ans)	2,5	2,9
Survie sans récurrence	84,8%	89,1%
Médiane (mois)	5,4	8,7

Figure 18 : Tableau de l'efficacité des analogues de la LHRH seuls ou en association avec le tamoxifène, chez la femme non ménopausée (35)

Pour les patientes avec un cancer HER2 positif on utilise en première intention les thérapies ciblées anti HER2. A cela, pourra être associé une hormonothérapie ou une chimiothérapie.

Enfin, pour les femmes avec un cancer triple négatif, la seule option thérapeutique sera la chimiothérapie.

2. Interventions chirurgicales (36)

La première étape du traitement fait généralement intervenir la chirurgie. Il existe deux techniques chirurgicales pour traiter un cancer du sein :

- la tumorectomie ou chirurgie conservatrice,
- et la mastectomie qui est une chirurgie non conservatrice.

Ces deux techniques seront accompagnées d'une exérèse du ganglion sentinelle.

2.1. Tumorectomie

La tumorectomie est le traitement dit conservateur. Elle pourra être utilisée pour les tumeurs uniques de petite taille. Cette technique va consister à enlever la tumeur en elle-même ainsi qu'une partie de tissus sain autour de la tumeur mais sans enlever le sein dans son ensemble (cf figure 19).



Figure 19 : Tumorectomie ou chirurgie conservatrice du sein (37)

Cette chirurgie comporte néanmoins des complications comme par exemple les hématomes, les abcès, les lymphocèles ou encore les déformations.

2.2. Mastectomie

La mastectomie est une chirurgie non conservatrice qui consiste à retirer le sein dans son ensemble (cf figure 20). La mastectomie est utilisée pour traiter les tumeurs volumineuses, mal situées pour la réalisation d'une tumorectomie ou si on est face à plusieurs tumeurs présentes dans le même sein.



Figure 20 : Mastectomie ou chirurgie non conservatrice (37)

A la suite de cette chirurgie, le chirurgien pourra procéder à une reconstruction mammaire.

2.3. Exérèse du ganglion sentinelle (38)

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion lymphatique axillaire où est drainée la lymphe provenant de la tumeur mammaire.

C'est la première voie qui pourrait hypothétiquement être empruntée par les cellules cancéreuses pour envahir les autres organes et former des métastases. Ce ganglion va être retiré au cours de l'intervention chirurgicale, puis être analysé en anatomopathologie afin de rechercher la présence de cellules cancéreuses. Si celles-ci sont retrouvées, le chirurgien devra retirer un ou plusieurs des ganglions suivant sur la chaîne ganglionnaire. On parlera alors de curage axillaire ou ganglionnaire. Cette technique permet de réduire le risque de récives.

2.4. Reconstruction mammaire

2.4.1. Reconstruction autologue (39) (40)

La reconstruction mammaire est une technique chirurgicale qui consiste à reconstruire la forme du sein, soit en utilisant des tissus sains prélevés chez la patiente on parle de reconstruction autologue, soit en utilisant une prothèse.

Cette reconstruction peut être immédiate après la mastectomie ou alors plus tardive si un traitement adjuvant par chimiothérapie ou radiothérapie s'avère nécessaire. Enfin, la reconstruction est accompagnée de la formation de l'aréole ou du mamelon chirurgicalement ou par technique de tatouage en 3D.

Pour la reconstruction autologue, le chirurgien peut utiliser plusieurs zones donneuses :

- le dos ; avec prélèvement du lambeau musculo-cutané du grand dorsal ou du lambeau perforant lombaire,
- le ventre ; c'est la technique du DIEP (*Deep Inferior Epigastric Perforator*),
- les fesses ; ce sont les techniques IGAP (*Inferior Gluteal Artery Perforator*) et SGAP (*Superior Gluteal Artery Perforator*),
- les cuisses ; technique du PAP (*Profunda Artery Perforator*) ou technique GRACILIS,
- les transferts de graisse provenant de zones présentant des surcharges adipocytaires.

Chacune de ces techniques présente des avantages et des inconvénients et sera discuté en fonction de la morphologie et des zones de cicatrices souhaitées par la patiente.

2.4.2. Reconstruction par prothèse - affaire des prothèses PIP (41) (42) (43)

Cette technique est la plus utilisée dans le monde pour la reconstruction mammaire.

Le chirurgien procédera dans un premier temps à l'utilisation d'une prothèse dite d'expansion qui va permettre l'étirement progressif de la peau de la poitrine afin d'y placer par la suite, après un délai minimum de quatre à six semaines, la prothèse dite permanente. Cette expansion peut aussi être obtenue par technique de lipomodélage qui consiste à injecter du tissu graisseux pour assouplir la peau et permettre l'utilisation d'une prothèse permanente plus petite.

L'avantage de la reconstruction par prothèse est qu'elle n'induit pas de cicatrice supplémentaire puisqu'on utilise la cicatrice de la mastectomie. Cependant si la paroi thoracique est trop fragile elle ne pourra pas être réalisée.

La chirurgie de reconstruction mammaire a été entachée par un scandale dans les années 2010; celui des prothèses frauduleuses du fabricant français PIP (*Poly Implant Prothese*). En 2007, des spécialistes avaient déjà remarqué le nombre conséquent de ruptures précoces de prothèses chez les femmes à qui l'on avait implanté des prothèses de la marque PIP. En 2010, l'ANSM a mené une enquête

auprès du fabricant français révélant l'utilisation d'un gel de silicone industriel de mauvaise qualité au lieu du gel de silicone médical homologué CE. La dérive va même plus loin; l'enveloppe même de ces prothèses était frauduleuse, car elle ne présentait pas de barrière anti-suintements donc aucune protection en cas de rupture du gel de silicone.

Suite à ces découvertes, l'utilisation des prothèses PIP a été interdit dans plusieurs états européens et le fabricant a été contraint de fermer son entreprise et de dédommager financièrement les patientes concernées. Les patientes ont, quant à elles, été invitées à contacter leur chirurgien pour pratiquer une explantation de l'implant en cause.

Le système de certification européen des dispositifs médicaux a été remanié en intégrant une évaluation médicale obligatoire avant la mise sur le marché des dispositifs à risque. La matériovigilance et le processus de déclarations d'événements et d'accidents graves ont eux aussi été rectifiés.

2.5. Prothèses mammaires externes (44) (45)

2.5.1. Objectifs

Selon une étude canadienne, 90 % des femmes ayant bénéficié une intervention chirurgicale pour traiter leur cancer du sein décident de porter une prothèse mammaire.

Après la chirurgie, beaucoup de femmes sont dans la détresse face à leur nouvelle image corporelle. La perte d'un sein est vécue comme une perte de féminité. Ainsi, l'apport d'une prothèse mammaire externe a un rôle psychologique car elle peut aider ces femmes à surmonter le choc émotionnel de leur changement d'apparence. Elle a aussi un rôle sur le plan physique en permettant de corriger les déséquilibres posturaux et la symétrie de la poitrine.

2.5.2. Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien a l'obligation d'avoir une formation adéquate pour proposer la dispensation de prothèses mammaires externes. Dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) cette formation s'adresse aux pharmaciens déjà détenteur d'un diplôme universitaire (DU) d'orthopédie et dure 20 heures.

Pour ouvrir les droits à une prise en charge par la sécurité sociale, il est aussi dans l'obligation de faire essayer le produit dans la pharmacie et ce même pour les renouvellements. Ainsi, les locaux de l'officine doivent disposer d'un espace confidentiel permettant des essayages dans le respect de l'intimité de la patiente.

La prescription des prothèses mammaires externes n'est pas restreinte au seul chirurgien ayant réalisé l'intervention, elle peut être faite par tout médecin suivant de façon régulière la patiente y compris son médecin traitant.

Néanmoins, cette prescription doit comporter un certain nombre d'informations pour permettre de cibler au mieux la prothèse adéquate notamment (cf figure 21) :

- les informations relatives à la patiente : nom, date de naissance et poids,

-
- les informations relatives à l'opération : nature, type et date de l'intervention, quel sein a été opéré,
 - ainsi que des informations sur la symptomatologie post mastectomie : état de la cicatrice, œdème, lymphœdème, douleurs cervicales, dorsales, hypersudation, bouffées de chaleur etc.

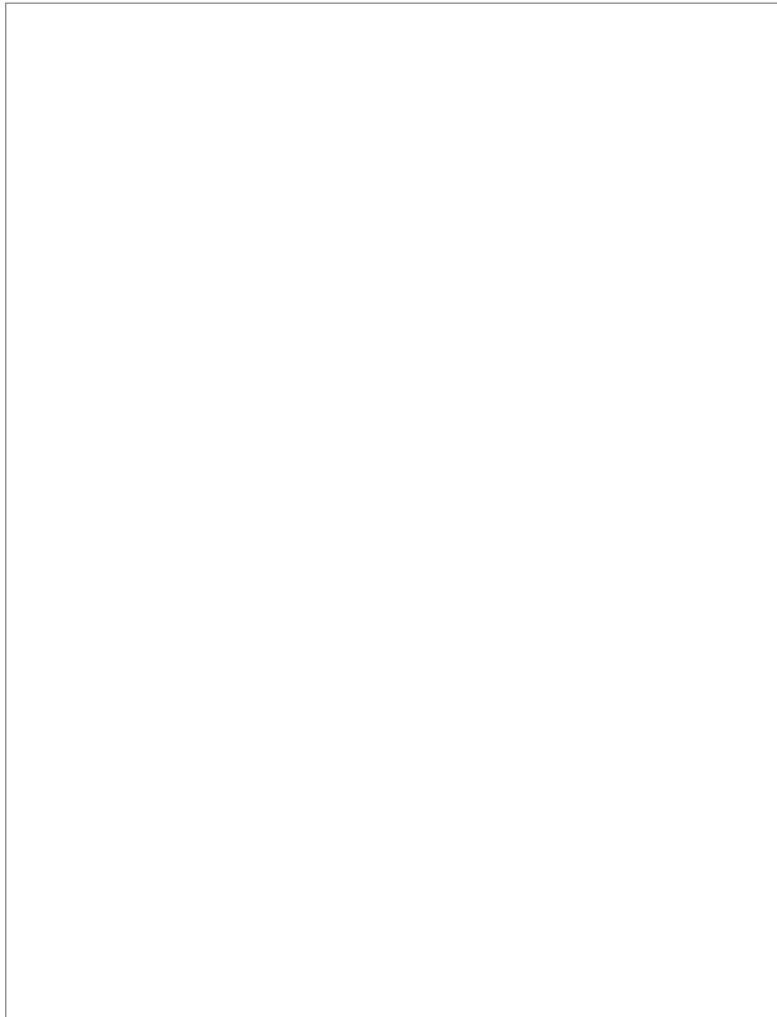


Figure 21: Modèle de prescription de prothèses mammaires externes (46)

Le pharmacien devra s'assurer de la conformité de l'ordonnance ainsi que des délais de prescription à savoir :

- la prise en charge d'une prothèse externe en silicone n'est possible qu'après un délai de 2 mois suivant l'opération,
- si la première prise en charge de prothèse a été faite dans les 14 mois suivant l'intervention chirurgicale, le renouvellement pourra être fait à la fin de la première année de prise en charge. Ceci a été fait pour faciliter le renouvellement de prothèse en cas d'évolutions de la pathologie (prise ou perte de poids, évolution de la cicatrisation...) qui sont des phénomènes fréquents dans la première année suivant la mastectomie.
- Au-delà des 14 mois post mastectomie, le renouvellement ne pourra intervenir qu'après un délai de 18 mois minimum.

Une fois que toutes ces informations ont été vérifiées le pharmacien pourra procéder à la prise de mesures. Pour se faire on doit tout d'abord déterminer la taille de soutien-gorge en mesurant la circonférence de la cage thoracique sous la poitrine. Puis, on mesure la profondeur du bonnet par mesure de la distance colonne vertébrale-sternum en passant par le sein non opéré. Cette mesure sera multipliée par 2 pour prendre en compte le sein opéré. Cette mesure sera ensuite reportée dans les tableaux de mesure des laboratoires qui donneront la taille de prothèse correspondante.

2.5.3. Les différents modèles existants sur le marché (47) (48)

Trois laboratoires proposent des prothèses mammaires externes ouvrant lieu à une prise en charge par l'assurance maladie :

- la société AMOENA
- la société ANITA
- et la société THUASNE.

On retrouve 3 grandes catégories de prothèses (cf annexe 2) :

- les prothèses de première compensation ou prothèses transitoires destinées à être utilisées juste après l'intervention chirurgicale pendant l'étape de cicatrisation ou de radiothérapie. Elles sont composées de microfibres ou de coton pour permettre une protection optimale de la peau fragile. Elles sont utilisées tant que la peau n'a pas suffisamment cicatrisée pour recevoir une prothèse en silicone.
- les prothèses de compensation partielle destinées aux femmes ayant subi une chirurgie du sein conservatrice qui a créé une asymétrie partielle au niveau de la poitrine. Elles sont composées de silicone.
- et les prothèses de compensation totale portées suite à une mastectomie composées de silicone ne pouvant être utilisées que si la peau a correctement cicatrisée. Cette catégorie peut être subdivisée avec d'un côté les modèles standards et de l'autre les modèles techniques. Les nouvelles technologies de fabrication ont permis de varier les gammes disponibles avec l'apparition de prothèses techniques destinées aux femmes présentant des symptômes comme l'hypersudation, des bouffées de chaleur ou des problèmes de cicatrisation. Ces prothèses techniques sont plus légères, plus respirantes voire même rafraîchissantes.

Il existe de nombreuses formes et couleurs de prothèses, ce qui permet vraiment une adaptation à la morphologie de la poitrine de chaque patiente (forme cœur, asymétrique, ronde, triangulaire, ovale, couleur chair, brun clair, brun foncé...). On peut aussi proposer des aréoles auto adhésives pour permettre une apparence plus naturelle de la prothèse. Elles sont également disponibles en plusieurs tailles et plusieurs teintes. Il existe également des accessoires que l'on peut proposer comme des soutiens- gorges et maillots de bains adapté au port de la prothèse mammaire.

Les règles d'hygiène sont indispensables; ainsi le pharmacien doit insister sur l'importance de laver quotidiennement la prothèse à l'eau et au savon doux ou en utilisant la lotion et la brosse nettoyante pour coussins adhésifs disponibles auprès des fabricants de prothèses. Après le nettoyage, il est nécessaire de bien sécher la

prothèse avec une serviette éponge pour éviter toute sensation désagréable lors du port. Il ne faut pas exposer la prothèse à une source de chaleur en la posant sur le radiateur ou en utilisant un sèche-cheveux par exemple.

3. Radiothérapie (49) (50)

La deuxième technique de traitement du cancer du sein fait appel à des rayonnements ionisants que l'on va diriger sur la tumeur à traiter; il s'agit de la radiothérapie.

Deux techniques de radiothérapie ont été développées :

- la radiothérapie externe pour laquelle on utilise un faisceau de rayonnements ionisants délivré par un accélérateur de particules que l'on dirige vers la peau au niveau de la zone tumorale à traiter.
- la radiothérapie interne, ou curiethérapie fait, quant à elle, intervenir une source de rayonnements ionisants placée directement dans le corps au contact de la tumeur.

La radiothérapie intra opératoire s'est aussi largement développée. Elle consiste à délivrer la dose de rayonnements ionisants directement au contact de la tumeur lors de l'intervention chirurgicale. Cette technique permet la réduction de la toxicité vis à vis des organes avoisinants (poumons et cœur) mais aussi la réduction de la durée totale de traitement.

L'objectif de la radiothérapie est d'éradiquer les cellules cancéreuses qui pourraient persister à la suite de l'opération chirurgicale et ainsi d'éviter tout risque de récurrence.

Le principal effet indésirable causé par la radiothérapie est l'apparition d'une radiodermite localisée.

4. Thérapeutiques médicamenteuses

4.1. Chimiothérapie (51) (52) (53)

4.1.1. Principe général

Pour traiter un cancer du sein, on fait appel à des médicaments cytotoxiques que sont les chimiothérapies. Ces médicaments vont bloquer les cellules cancéreuses dans leur cycle cellulaire en empêchant leur division, on empêche ainsi l'expansion du cancer.

Ces thérapies sont utilisées le plus souvent sous forme de perfusion mais plus récemment on a vu apparaître sur le marché des chimiothérapies utilisables par voie orale permettant ainsi une prise en charge de la patiente en ville.

4.1.2. Bonnes pratiques de dispensation des anticancéreux oraux (53)

La chimiothérapie orale offre plusieurs avantages : elle réduit les risques liés aux administrations par voie veineuse et elle apporte un confort dans la prise du traitement pour les patients donc une amélioration de leur qualité de vie. Néanmoins elle n'est pas moins toxique. Les professionnels de santé de proximité ne semblent pas assez formés pour faire face aux nouvelles prescriptions ; les toxicités de ces nouveaux traitements et les différentes interactions médicamenteuses qu'elles pourraient engendrer sont mal connues.

Lors de la dispensation du traitement, le pharmacien devra vérifier certains éléments sur l'ordonnance :

- le statut de la molécule et du médecin prescripteur pour définir si celui-ci a le droit de prescrire le traitement
- l'identification du patient avec notamment : son poids, sa taille et sa surface corporelle
- la dénomination de la molécule, sa posologie et son rythme d'administration

Pour accompagner le patient dans la prise de son traitement on peut :

- lui fournir un plan de prise détaillé,
- lui donner quelques règles hygiéno-diététiques par exemple le lavage des mains avant et après la manipulation des comprimés ou le port de gants jetables,
- rappeler au patient de ne pas laisser son traitement à la portée des enfants et de ne pas jeter les comprimés inutilisés dans la poubelle ménagère mais les ramener à la pharmacie pour une destruction sécurisée via la filière CYCLAMED,
- de ne pas essayer d'ouvrir, de couper ou de broyer les comprimés mais les avaler tels quels avec un grand verre d'eau,
- de ne pas prendre de traitement en automédication sans avoir préalablement demandé l'avis du médecin traitant ou du pharmacien. Rappeler au patient que même les traitements de phytothérapie peuvent engendrer des interactions plus ou moins importantes avec la chimiothérapie.

4.1.3. Famille de cytotoxiques utilisés

4.1.3.1. Alkylants

Les médicaments alkylants vont agir par réaction nucléophile directement au niveau des bases d'ADN des cellules cancéreuses en leur transférant un groupement alkyle. L'adjonction de ce groupement n'étant pas réparable par la cellule, la mort cellulaire est inévitable.

Les médicaments alkylants les plus utilisés dans le cadre du traitement du cancer du sein sont les moutardes à l'azote :

- cyclophosphamide ENDOXAN ® (54)
- ifosfamide HOLOXAN ® (55)
- melphalan ALKERAN ® (56)

On peut aussi utiliser un médicament alkylant de la classe des ethyleneimines ; il s'agit du thiotépa TEPADINA ®.(58)

4.1.3.2. Antibiotiques cytotoxiques

Dans le traitement du cancer du sein, on peut avoir recours à des antibiotiques de la famille des anthracyclines comme les inhibiteurs de topoisomérases.

Les topoisomérases sont des enzymes capables de réparer les dommages causés sur l'ADN. Deux types de topoisomérases ont été identifiés l'une ne pouvant agir que sur un seul brin d'ADN tandis que l'autre est capable d'agir sur les deux brins en même temps. Ainsi en inhibant l'action de ces enzymes, on empêche la réparation correcte de l'ADN ce qui entraîne la mort cellulaire de la cellule cancéreuse.

Dans le cadre du traitement du cancer du sein, on fait le plus souvent appel aux inhibiteurs de topoisomérases de type 2 :

- doxorubicine (ADRIBLASTINE ®, CAELYX ® et MYOCET ® sous forme liposomale) (59)
- épirubicine (FARMORUBICINE ®) (60)
- mitoxantrone (NOVANTRONE ®)

D'autres antibiotiques cytotoxiques peuvent être utilisés comme le mitomycine (AMETYCINE ®) (57) qui est extrait d'une bactérie *Streptomyces caespitosus*. Son action alkylante lui permet de former des adduits avec l'ADN des cellules.

4.1.3.3. Alcaloïdes végétaux et médicaments d'origine naturelle

Encore appelés agents du fuseau, leur nom leur vient de leur mécanisme d'action vis à vis des fuseaux de microtubules dont ils empêchent, soit leur construction; on parlera alors de poisons du fuseau ou vinca-alcaloïdes, soit leur déconstruction qu'on nommera donc stabilisants du fuseau ou encore taxanes. En empêchant la polymérisation et la dépolymérisation des microtubules, on bloque la division des chromosomes entre les deux cellules filles et on empêche ainsi la division cellulaire.

Ces poisons du fuseau ont la particularité d'avoir été extraits à partir de plantes naturellement présentes dans notre environnement comme la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) ou l'if européen (*Taxus baccata*).

Ainsi dans le groupe des poisons du fuseau on retrouve :

- la vinblastine (VELBE ®) (61)
- la vincristine (ONCOVIN ®) (62)
- la vindésine (ELDISINE ®) (63)
- et la vinorelbine (NAVELBINE ®) (64)

Et dans le groupe des taxanes nous retrouvons :

- le docétaxel (TAXOTERE ®) (65)
- le paclitaxel (TAXOL ®) (66)
- et l'association paclitaxel + albumine (ABRAXANE ®) (67)

Certaines espèces de Podophyllum produisent une toxine; la podophyllotoxine, dont on a extrait plusieurs médicaments notamment l'étoposide (CELLTOP ®, ETO-GRY ®, ETOPOPHOS ®). A la différence des agents du fuseaux, ce composé agirait plutôt comme les inhibiteurs de topoisomérases, en provoquant une rupture de l'ADN des cellules cancéreuses .

4.1.3.4. Anti-métabolites

Ce sont des analogues des composants naturellement utilisés pour la synthèse des acides nucléiques. En prenant la place des bases puriques et pyrimidiques ces composants empêchent une synthèse correcte d'ADN et d'ARN.

Il existe trois catégories d'anti-métabolites (cf figure 22) :

- les analogues de bases puriques encore appelés antipuriques
- les analogues de bases pyrimidiques ou antipyrimidiques
- et les antagonistes foliques ou antifoliques. L'acide folique ou vitamine B9 est nécessaire à la synthèse des bases d'ADN. Les antagonistes foliques empêchent la transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique par l'intermédiaire d'une enzyme : la dihydrofolate réductase.

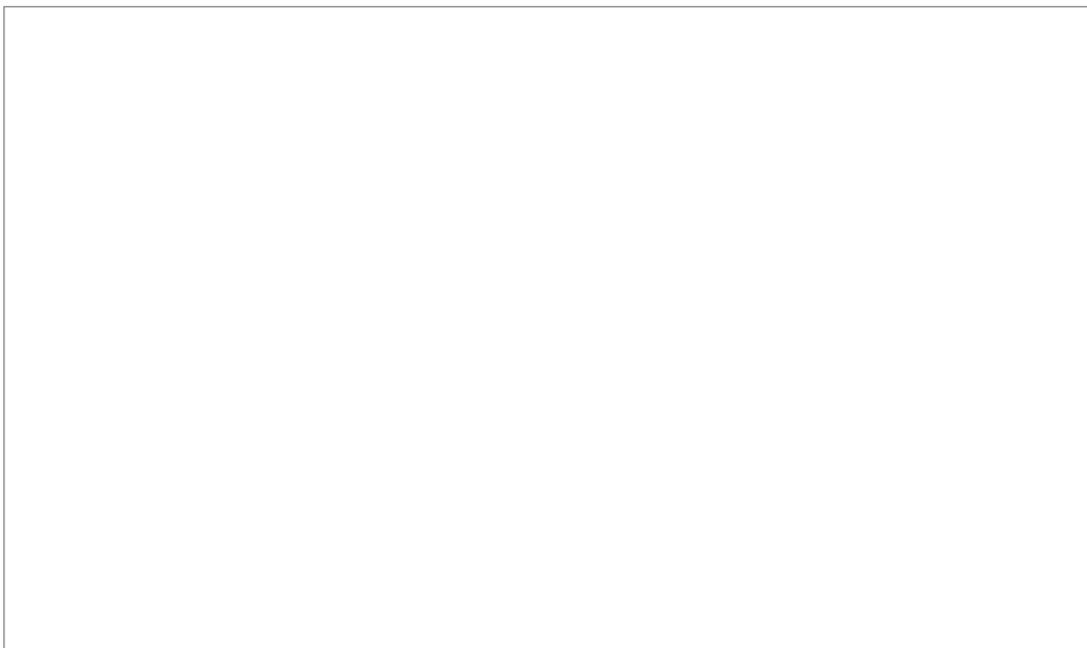


Figure 22 : Cibles des antimétabolites analogues de l'acide folique et du 5-FU

Dans le cadre du cancer du sein seuls les antipyrimidiques et les antifoliques sont utilisés. Les antipyrimidiques utilisés sont les suivants :

- 5 fluoro uracile (FLUOROURACIL ®) (68)
- capécitabine (XELODA ®) (69)
- gemcitabine (GEMZAR ®) (70)

Comme antifolique, on utilise le méthotrexate (LEDERTREXATE ®). (71)

Sur le schéma suivant (figure 23) sont récapitulées les différentes catégories de chimiothérapies anticancéreuses avec leur site d'action :



Figure 23 : Cibles des principaux anticancéreux (72)

4.1.4. Déroulement de la chimiothérapie (73) (74)

Elle pourra être réalisée avant la chirurgie, on parlera alors de chimiothérapie néoadjuvante ayant pour but de réduire préalablement la taille de la tumeur afin de permettre une chirurgie conservatrice. Elle peut aussi avoir lieu après le traitement chirurgical pour diminuer le risque de récurrence.

Les cures de chimiothérapie sont réalisées sous forme de cycles alternant une période de traitement avec une période d'arrêt ou repos thérapeutique. Les cures seront systématiquement précédées d'un bilan sanguin obligatoire.

Le protocole de chimiothérapie le plus utilisé dans le cadre du cancer du sein est le protocole EC. Ce traitement associe deux cytotoxiques : l'épirubicine qui fait partie de la classe des anthracyclines et le cyclophosphamide de la famille des alkylants. Les doses de chacune des molécules sont adaptées en fonction de la surface corporelle de la patiente.

L'administration se fait par voie veineuse, par l'intermédiaire d'une chambre implantable (ou PAC) préalablement posée, et va durer environ deux heures. L'épirubicine est injectée en premier suivi du cyclophosphamide. Ce traitement sera

répété toutes les 3 semaines (soit un cycle de 21 jours) pour une durée totale de 4 à 6 cycles.

4. 2. Hormonothérapie

Comme nous l'avons vu précédemment, certaines tumeurs expriment biologiquement des récepteurs pour des hormones sexuelles que sont l'œstrogène et la progestérone. La fixation de ces hormones sur les récepteurs des cellules cancéreuses induit la croissance de celles-ci et donc l'expansion du cancer.

L'hormonothérapie consiste à stopper l'expansion de ces cancers hormono-dépendants en interférant avec les hormones naturelles : œstrogène et progestérone.

L'hormonothérapie peut être utilisée de trois façons différentes :

- après une intervention chirurgicale ; on parle alors de traitement adjuvant qui consiste à administrer pendant 5 ans après la chirurgie un traitement hormonal à la patiente afin de réduire le risque de récives.
- on peut également l'utiliser dans les cas plus graves de cancers avancés métastasés, l'objectif étant ici de stopper l'avancé et l'expansion du cancer. On parlera alors d'hormonothérapie palliative.
- comme nous l'avons vu pour la radiothérapie, il est aussi possible d'utiliser le traitement hormonal en situation néoadjuvante i.e. avant l'intervention chirurgicale dans le but de réduire la taille de la tumeur afin de permettre une chirurgie conservatrice du sein.

Le blocage de la fonction hormonale peut avoir lieu à différents niveaux (cf figure 24):

- on peut faire appel à des inhibiteurs de l'aromatase. L'aromatase est une enzyme responsable de la production d'œstrogène à partir des androgènes (androstènedione et testostérone). Les médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication sont l'anastrozole (ARIMIDEX ®) , le létrozole (FEMARA ®) (75) et l'exemestane (AROMASINE ®) (76) . Cette méthode est utilisée chez les femmes ménopausées.



Figure 24 : Mécanismes d'action des anti-œstrogènes et anti-aromatases (77)

- on pourra aussi bloquer la fonction hormonale en utilisant des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (appelés SERM) qui vont se lier au récepteurs des œstrogènes empêchant ainsi la fixation et l'action des hormones sexuelles. Le médicament le plus connu de cette catégorie est le tamoxifène (NOLVADEX[®]) (78) qui a été le premier traitement hormonal disponible pour le traitement du cancer du sein. Il existe aussi un autre médicament dans cette classe ; le torémifène (FARESTON[®]) (79) , qui est moins utilisé. Le tamoxifène est la méthode de choix chez les femmes non ménopausées.



Figure 25 : Choix du traitement d'hormonothérapie selon le statut ménopausique de la patiente (80)

4.3. Thérapies ciblées (81)

C'est une technique novatrice qui fait appel à des médicaments qui vont être dirigés vers des cibles spécifiques nécessaires à la cellule cancéreuse pour se développer. Ainsi, on espère une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et on limite donc les effets indésirables.

Parmi les thérapies ciblées utilisées pour traiter le cancer du sein on retrouve :

- les anticorps monoclonaux,
- et les inhibiteurs de protéines kinases.

Les anticorps monoclonaux sont administrés en perfusion. Ils vont se lier à leurs antigènes cibles créant ainsi un complexe immun qui sera pris en charge par le système immunitaire de la patiente pour être éliminés de l'organisme. Parmi ces anticorps monoclonaux on retrouvera les inhibiteurs de HER2 et les inhibiteurs de VEGF.

Les tyrosines kinases sont des enzymes participant à la signalisation cellulaire des cellules cancéreuses. Elles agissent par phosphorylation c'est à dire adjonction d'un groupement phosphate sur un résidu d'acide aminé : sérine, thréonine ou tyrosine. Cette addition d'un groupement phosphate active la voie de signalisation et la prolifération cellulaire. Ainsi en utilisant un inhibiteur de tyrosine kinase on bloque la phosphorylation essentielle au mécanisme de prolifération, l'expansion tumorale est donc impossible.

4.3.1.1. Trastuzumab (HERCEPTIN ®, HERZUMA ®, KANJINTI ®, OGIVRI ®, ONTRUZANT ®, TRAZIMERA ®) (82) (83)

Le trastuzumab est le premier représentant des anticorps monoclonaux. Il agit par fixation à HER2 qui est un récepteur à activité tyrosine kinase permettant de réguler la croissance, la division et la différenciation des cellules.

Dans certains types de cancers du sein, on retrouve une expression excessive de ce récepteur au niveau des cellules cancéreuses ce qui leur permet d'échapper à toute régulation.

La liaison du Trastuzumab avec sa cible HER2 bloque la prolifération des cellules cancéreuses et donc l'expansion du cancer. On comprend donc bien que ce traitement ne sera proposé que chez les femmes ayant un cancer du sein exprimant fortement le récepteur HER2.

La mise sous traitement par Herceptin nécessite une surveillance étroite de la fonction cardiaque de la patiente; avant le début du traitement, tous les 3 mois durant sa poursuite puis chaque année pendant les 5 années suivant son arrêt.

4.3.1.2. Lapatinib (TYVERB ®) (84)

Le deuxième inhibiteur de tyrosine kinase que nous allons voir est le lapatinib. Cette molécule a un double mécanisme d'action lui accordant une double indication ; elle inhibe non seulement le récepteur à activité tyrosine kinase HER2, mais aussi le récepteur EGFR impliqué dans les cancers du poumon non à petites cellules.

4.3.1.3. Pertuzumab (PERJETA ®) (85) (86)

Le pertuzumab est quant à lui un anticorps monoclonal anti HER2. Par sa liaison au récepteur HER2 il empêche la production des signaux de croissance cellulaire. De plus par sa nature d'anticorps il va former un complexe immun avec sa cible antigénique : le récepteur HER2. L'ensemble antigène-anticorps sera ensuite repéré et pris en charge par le système immunitaire de la patiente pour être éliminé.

4.3.1.4. Évériolimus (AFINITOR ®) (87)

Parmi les inhibiteurs de protéine kinase, on retrouve un inhibiteur cette fois ci de sérine-thréonine kinase; l'évérolimus qui inhibe sélectivement mTOR. En bloquant ce facteur on empêche la croissance cellulaire tumorale.

4.3.1.5. Bevacizumab (AVASTIN ®) (88)

Le bévacizumab est le premier représentant de la catégorie des anticorps monoclonaux anti VEGF. Le VEGF est un facteur de croissance pour les vaisseaux sanguins.

Lorsqu'un cancer du sein se déclare, ce facteur de croissance est détourné pour permettre à la tumeur la création de ses propres vaisseaux sanguins afin de détourner nutriments et oxygène vers les cellules tumorales; c'est ce que l'on appelle l'angiogenèse. En bloquant ce facteur de croissance clé, l'Avastin empêche la croissance tumorale.

4.3.1.6. Palbociclib (IBRANCE ®) (89)

Le palbociclib est une nouvelle thérapie ciblée mise sur le marché en 2018. Cet antinéoplasique est un inhibiteur des protéines kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines. Ces kinases ont un rôle dans la progression des cellules dans le cycle cellulaire et dans la prolifération cellulaire.

La posologie s'organise selon un cycle de 21 jours de prises suivis de 7 jours d'arrêt. Il est préférable d'avalier la gélule tous les jours à la même heure au cours d'un repas.

La prise de ce traitement nécessite une surveillance régulière de la numération formule sanguine à la recherche d'une éventuelle neutropénie, leucopénie, ou thrombopénie et ce à chaque début de cycle de prise.

4.3.1.7. Abémaciclib (VERZENIOS ®) (90)

L'abémaciclib est le 2ème inhibiteur de kinases cycline-dépendantes 4 et 6 arrivé sur le marché en 2019. Pour ce traitement, la prise se fait en continue de préférence tous les jours à la même heure.

La thérapie sera également suivie par numération formule sanguine ainsi qu'une évaluation de la fonction hépatique par dosage des enzymes ASAT et ALAT. Ces analyses se feront toutes les 2 semaines pendant les deux premiers mois de traitement puis seront réduites à une fois par mois.

4.3.1.8. Ribociclib (KISQALI ®) (91)

Le ribociclib appartient, lui aussi, à la classe des inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes 4 et 6, il est disponible à l'hôpital et en ville. La posologie s'organise, comme le palbociclib, selon un cycle de 28 jours avec 21 jours consécutifs de prise suivi de 7 jours d'arrêt. Ce traitement doit être associé à la prise de létrozole, d'un inhibiteur de l'aromatase ou encore de fluvestrant. La prise se fera préférentiellement le matin, pendant ou en dehors du repas, avec un grand verre d'eau, si possible tous les jours à la même heure.

Les modalités de surveillance des patientes traitées par Kisqali comprennent une numération formule sanguine ainsi qu'un bilan hépatique régulier. Une

surveillance de la fonction cardiaque par ECG est également nécessaire en début de traitement. En cas d'anomalies de ces bilans ; neutropénie, toxicité hépato biliaire, allongement de l'intervalle QT, une réduction de la posologie voir une interruption de traitement peuvent être envisagés.

4. 4. Renforcer l'adhésion (92) (93) (94)

Nous l'avons vu, une grande majorité des cancers du sein sont des cancers hormono-dépendants pour lesquels on recommande un traitement par hormonothérapie pendant une période minimale de 5 ans afin de réduire les risques de récurrences et de mortalité.

L'adhésion thérapeutique (adherence en anglais) est définie comme l'acte d'agir conformément à la prescription du professionnel de santé pour la prise des traitements médicamenteux et se mesure en pourcentage. Être adhérent signifie respecter le dosage du médicament prescrit mais aussi l'intervalle entre chaque prise et la fréquence des prises.

De nombreuses femmes n'adhèrent pas correctement à leur traitement d'hormonothérapie. Si le taux d'adhésion au tamoxifène se situe entre 65 et 79 % et celui des inhibiteurs de l'aromatase entre 72 et 80 %, ces deux seuils pourtant corrects au départ s'effondrent à 50 % après 4 ans de traitement. Ainsi, près de la moitié des femmes ne recevront pas tous les bénéfices de l'hormonothérapie et verront leur risque de récurrences augmenté.

L'objectif de cette partie est d'analyser les facteurs poussant les femmes à stopper la prise de leur thérapie afin de faciliter les interventions des professionnels de santé pour agir en faveur de cette adhésion et augmenter les bénéfices des thérapeutiques.

Les facteurs pouvant contribuer à une mauvaise adhésion thérapeutique sont :

- les facteurs associés au traitement,
- les facteurs démographiques,
- et les facteurs psychologiques.

Parmi ces facteurs, les plus intéressants à étudier sont ceux qui sont modifiables, sur lesquels on va pouvoir agir pour influencer positivement l'adhésion.

Concernant la prescription, il a été démontré que plus le nombre de médicaments prescrits est important et moins l'observance est bonne.

La survenue d'effets indésirables avec l'hormonothérapie a également un impact négatif sur l'observance du traitement en modifiant la qualité de vie des patientes.

Ces effets sont comparables aux symptômes ressentis au cours de la ménopause, parmi eux on retrouve :

- les bouffées de chaleur qui sont les plus fréquentes, elles sont liées à la baisse des œstrogènes,

-
- les sécheresses vaginales pouvant être accompagnées de troubles sexuels sont plus fréquentes sous inhibiteurs d'aromatase que sous tamoxifène,
 - les arthromyalgies fréquentes sous inhibiteurs de l'aromatase,
 - l'augmentation du risque d'ostéoporose due à une diminution de la densité osseuse par diminution du taux d'œstrogènes.

Ces effets indésirables ne remettent pas en cause la prise du traitement. Néanmoins il est nécessaire que la patiente en fasse part à son médecin pour permettre une prise en charge rapide et éviter tout arrêt prématuré du traitement.

Pour les patientes souffrant de bouffées de chaleur, on pourra proposer de la phytothérapie comme l'actée à grappes. L'acupuncture peut aussi être une alternative. Il arrive aussi que les médecins prescrivent des médicaments comme la venlafaxine ou encore la gabapentine.

Pour les sécheresses vaginales, il peut être proposé l'utilisation de lubrifiants, de crèmes ou de produits à base d'acide hyaluronique.

Concernant les arthromyalgies, on peut conseiller des antalgiques non opioïdes comme le paracétamol ou les AINS ou encore de pratiquer une activité physique.

Enfin, le risque d'ostéoporose peut être limité par une supplémentation en calcium et vitamine D voire même un traitement par bisphosphonates pour les patientes à haut risque.

De plus, il semble que si la patiente est suivie par son médecin généraliste et pas par son oncologue, son adhésion est moins bonne. En effet, les spécialistes en oncologie ont le bagage de connaissances nécessaires pour apporter les bonnes informations et répondre à toutes les inquiétudes de leurs patientes.

Les patientes qui ont compris l'efficacité et la nécessité du traitement d'hormonothérapie seront plus disposées à le suivre. Les croyances doivent être déconstruites pas à pas pour apporter à leur place des connaissances solides par l'intermédiaire de professionnels compétents. Ainsi les connaissances et les croyances relatives aux traitements, ainsi que la relation patiente-soignant et donc les formations apportées aux soignants dans ces domaines, sont un ensemble de facteurs importants à optimiser si on veut favoriser l'adhésion thérapeutique.

Au sujet des facteurs démographiques, il semble que les femmes jeunes suivent moins bien leur traitement d'hormonothérapie possiblement en raison des problèmes liés à l'apparition des symptômes de ménopause précoce ou concernant l'impact sur leur fertilité. Les jeunes femmes ne s'adapteraient pas aussi bien à l'annonce du diagnostic de cancer du sein que les femmes plus âgées.

En termes de facteurs psychologiques, le soutien social semble être important pour la poursuite de la prise du traitement. Certaines études ont même montré l'impact positif que pouvait avoir les interventions de soutien et d'accompagnement social au travers des associations de patientes par exemple.

De plus, si la patiente a confiance en elle et en sa capacité de s'administrer elle-même ses traitements comme ils ont été prescrits, alors elle a plus de chance

d'être observante. Ce point est particulièrement intéressant car on va pouvoir intervenir dessus positivement par l'intermédiaire d'exercices pour prendre ou renforcer la confiance en soi par exemple

Sur le plan pratique, pour éviter les oublis de prise non intentionnels, le pharmacien peut proposer des solutions innovantes comme par exemple les piluliers connectés ou les applications d'aide à la prise de traitement.

V. Exemples d'effets indésirables courants engendrés par les traitements anticancéreux : place des soins du support (95)

Dans le cadre du processus de soin de la patiente il pourra lui être proposé des soins de support en oncologie, i.e. des soins mais aussi des soutiens nécessaires en plus des traitements oncologiques spécifiques qui lui sont déjà dispensés.

L'objectif étant d'atténuer les effets indésirables des thérapeutiques et les effets du cancer et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patientes tant sur le plan physique que psychologique et social.

Les soins de support peuvent concerner différents domaines dont nous allons donner ici quelques exemples.

1. Douleurs (96) (97) (98) (99) (100) (101)

Le cancer est souvent perçu par le public comme pourvoyeur de douleurs. Cependant, comme les autres effets indésirables que nous verrons par la suite, celles-ci ne sont pas systématiques. De plus les équipes médicales de cancérologie sont extrêmement bien formées sur ce sujet et pourront apporter de nombreuses solutions qu'elles soient médicamenteuses ou non. Il existe aussi dans certains centres de cancérologie des équipes de soin spécialisées dans la douleur.

Les douleurs peuvent être attribuées à différents facteurs. Le cancer en lui-même notamment sa localisation, les éventuelles métastases et son stade sont pourvoyeurs de douleurs. Mais elles peuvent aussi être dues aux traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie etc.

Les douleurs ressenties peuvent être aiguës, chroniques voire paroxystiques. Les plus difficiles à prendre en charge étant les douleurs paroxystiques qui peuvent survenir et perdurer malgré la prise d'antalgiques régulière.

Chez les femmes traitées pour un cancer du sein par chirurgie on observe parfois certain type de douleurs neuropathiques ressenties au niveau de la poitrine voire même du bras. Les causes de ces douleurs ne sont pas clairement identifiées mais semblent être dues aux lésions causées sur le trajet des nerfs lors de l'intervention chirurgicale.

Les traitements médicamenteux prescrits peuvent être classés en deux grandes catégories que sont les antalgiques opioïdes et les non opioïdes (cf tableau 1). Cette nouvelle classification remplace l'ancienne, qui séparait les antalgiques en palier 1, 2 et 3.

Antalgiques non opioïdes	Paracétamol	
	Anti inflammatoire stéroïdien : prednisone, prednisolone, dexaméthasone	
	Anti inflammatoire non stéroïdien : acide acétylsalicylique, ibuprofène, naproxène, célécoxib, diclofenac etc	
Antalgiques opioïdes	Faibles (agonistes partiels)	Tramadol Codéine
	Forts (agonistes purs)	Fentanyl Morphine Oxycodone
Autres médicaments utilisés pour leurs actions antalgiques	Antidépresseurs : tricycliques (amitriptyline), IRSNA (duloxétine, venlafaxine) Anxiolytiques : diazépam, lorazépam Anticonvulsivants : carbamazépine, prégabaline, gabapentine	

Tableau 1 : classification des antalgiques

Lors de la dispensation de ces traitements, il est important de toujours bien rappeler les posologies, le nombre de prise et l'intervalle à respecter entre deux prises. Les patientes doivent bien comprendre la distinction entre les médicaments à libération immédiate qui vont traiter l'accès douloureux et les médicaments à libération prolongée pour traiter le fond douloureux qui ne doivent se prendre qu'une à deux fois par jour selon les spécialités.

L'équipe officinale devra bien retranscrire toutes les informations de manière lisible sur les boîtes. On pourra par exemple proposer un plan de prise personnalisé ou un pilulier pour faciliter la prise. Dans le cadre des nouvelles missions des pharmaciens d'officine et selon les critères d'inclusion on pourra aussi proposer à la patiente de réaliser un bilan de médication partagé à la sortie de l'hôpital pour rediscuter avec elle de sa nouvelle prescription, ses nouveaux traitements, leur intérêt, les modalités de prise et répondre à toutes ses interrogations qui auraient pu rester sans réponse.

Notre rôle est également de répondre aux inquiétudes face à l'accoutumance, la tolérance ou la perte de contrôle des antidouleurs. Il faut rassurer les patientes si le traitement est conduit correctement, que les posologies et les doses sont respectées ces phénomènes sont rares en particulier dans le cadre du traitement des douleurs cancéreuses.

Toutes ces actions menées ont pour principal but de faciliter l'adhésion et d'éviter les dangers de la sur ou sous consommation.

Il semble également nécessaire d'indiquer à la patiente que si les douleurs persistent malgré un traitement bien conduit, elle devra en référer au plus vite à l'équipe médicale qui la suit en cancérologie et de ne pas rester sans solution, car toute douleur doit être prise en charge et ne doit pas être sous-évaluée.

Si ces thérapies médicamenteuses ne donnent pas les résultats escomptés, l'équipe médicale peut aussi proposer une intervention chirurgicale qui peut consister par exemple à stopper l'influx nerveux douloureux vers le cerveau en pratiquant une ablation d'un nerf.

En accord toujours avec l'équipe médicale d'oncologie, des techniques non médicales peuvent être proposées à ces patientes pour soulager les douleurs.

Face à la quantité déjà bien importante de médicaments prescrits, ces thérapeutiques peuvent être une bonne alternative si elles sont pratiquées correctement afin de ne pas surcharger encore plus la prescription.

Parmi ces techniques, on retrouve l'acupuncture ou la relaxation par exemple. Attention toutefois aux dérives et aux pratiques dangereuses. Ce sont bien des thérapies complémentaires qui ne doivent pas se substituer aux traitements médicamenteux, leurs objectifs et d'atténuer les douleurs en lien avec le cancer et pas de traiter le cancer lui-même. Pour éviter tout risque supplémentaire, il est important que la patiente se réfère toujours à l'équipe médicale d'oncologie pour s'assurer que la pratique complémentaire soit adaptée à son état de santé.

2. Lymphoedème du membre supérieur (102) (103) (104) (105)

L'étymologie du mot permet aisément d'en comprendre le sens ; c'est un œdème causé par la stagnation de lymphe dans le bras. Cet effet secondaire n'est pas systématique, il est retrouvé chez les femmes ayant subi une intervention chirurgicale avec notamment la technique de curage axillaire. Cet œdème peut apparaître immédiatement après la chirurgie ou à distance; plusieurs mois voire plusieurs années après.

Chez ces femmes la lymphe circulant dans les vaisseaux lymphatiques n'est plus drainée correctement et vient s'accumuler au niveau de la peau du bras causant une augmentation de son volume pouvant être accompagné de sensations de tension, de gonflement avec parfois une modification de l'aspect de la peau du bras, des difficultés à le mobiliser et des douleurs.

L'objectif du traitement du lymphœdème est d'atténuer le gonflement et d'empêcher l'aggravation de la pathologie pouvant entraîner une infection. Face à ce lymphœdème on a le plus souvent recours à la kinésithérapie qui se déroulera en 2 phases ; une première phase intensive pour réduire au maximum le volume de l'œdème suivi par une phase de maintien.

Les kinésithérapeutes peuvent utiliser différentes méthodes qui auront toutes pour but d'aider le système lymphatique déficient en accompagnant le drainage qui ne se fait plus correctement.

La kinésithérapie du lymphœdème est un traitement combiné associant pendant la période intensive :

- le drainage lymphatique manuel (DLM) qui est une technique manuel de massage circulatoire,
- accompagnée de la pose de bandages de décongestion,
- et des séances de pressothérapie pneumatique.

Pendant la phase de maintien, il est conseillé de porter des vêtements de compression pour maintenir les résultats obtenus lors de la première phase. Pour se faire la HAS préconise d'utiliser des bandes ou des vêtements de compression type manchons (cf figure 26). Ces dispositifs vont exercer une pression continue pour permettre l'évacuation de la lymphe.

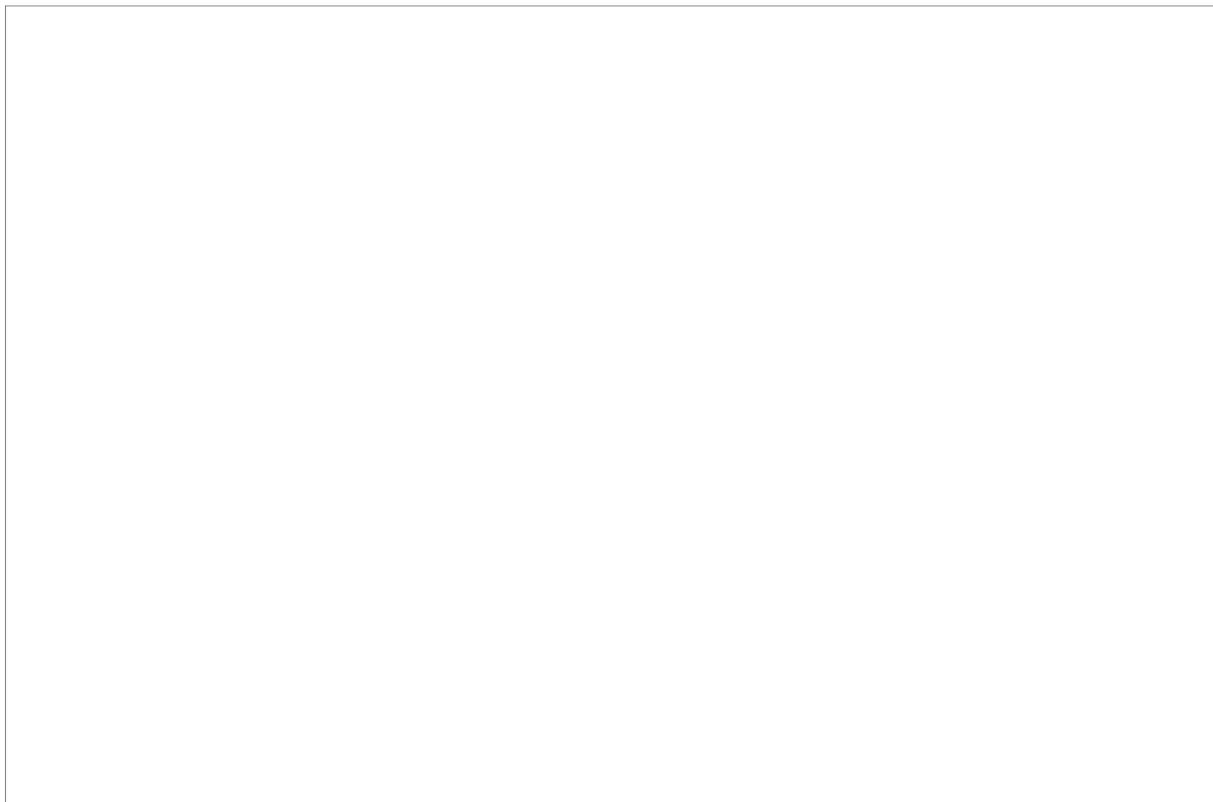


Figure 26: Exemple de manchon de compression Mobiderm autofit (laboratoire Thuasne) (106)

En France, un seul médicament dispose d'une AMM pour la prise en charge du lymphœdème du membre supérieur post cancer du sein. Il s'agit de l'Endotelon® qui est composé d'oligomères procyanidoliques de la famille des flavonoïdes. Néanmoins ce médicament n'est pas pris en charge par la sécurité sociale en raison d'une efficacité insuffisante.

Certaines interventions chirurgicales peuvent parfois être proposées chez les patientes pour qui la kinésithérapie n'a pas fonctionné.

En présence d'un lymphœdème ou pour prévenir son apparition, il est nécessaire de prendre soin de la peau afin d'éviter toute infection. Pour cela, des conseils simples peuvent être donnés :

- garder une peau bien propre, éviter les températures extrêmes,

-
- la protection solaire est indispensable par des vêtements couvrants associé à une crème solaire protégeant contre les UVA et les UVB avec un indice de protection maximal,
 - porter des vêtements et des bijoux qui ne serrent pas trop, n'exercer aucune pression sur le bras atteint,
 - prendre des précautions pour éviter les coupures et les égratignures, si cela arrive nettoyer la zone avec un antiseptique non coloré,
 - éviter le port de charges lourdes.

3. Radiodermite (107) (108) (109)

La radiodermite est une lésion cutanée qui peut se manifester lors de l'exposition aux rayonnements ionisants de la radiothérapie. On distingue les radiodermes aiguës et les chroniques.

3.1. Radiodermes aiguës

Les lésions aiguës touchent l'épiderme dans les 10 à 15 jours suivant la séance de radiothérapie. Elles sont dues à l'altération de l'ADN des kératinocytes par les radicaux libres. Elles dépendent de la nature et de l'énergie du rayonnement utilisé, de la dose totale de rayonnements ionisants reçue au cours du traitement de radiothérapie mais aussi à la dose unitaire utilisée à chaque séance.

Il existe une classification internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) qui permet d'évaluer facilement la toxicité cutanée aiguë :

- grade 1 si la toxicité est nulle,
- grade 2 lorsque l'érythème est modéré, des plaques exsudatives peuvent apparaître au niveau du site d'irradiation uniquement et un œdème mais qui reste modéré,
- grade 3 stade de la radiodermite exsudative, l'œdème devient intense,
- grade 4 avec inflammation très douloureuse accompagnée d'ulcères, de nécroses profondes et d'hémorragies spontanées,
- grade 5 où la toxicité est maximale est peut entraîner le décès de la patiente.

Dès le grade 3, un arrêt de la radiothérapie est nécessaire pour permettre une cicatrisation correcte.

3.2. Radiodermes chroniques

Les radiodermes chroniques ne touchent cette fois ci plus les kératinocytes mais les cellules qui se renouvellent moins vite. Elles peuvent survenir des mois voire des années après le traitement radiothérapeutique et se caractérise par une fibrose du derme et l'amincissement de la couche épidermique.

C'est souvent suite à ce type de lésions que l'on peut voir apparaître des tumeurs dites radio-induites.

3.3. Prévention et prise en charge

Les nouvelles techniques de radiothérapie comme la radiothérapie intra opératoire ont permis une large diminution des radiodermites.

Notre rôle en tant que pharmacien est avant tout de rassurer les patientes sur le caractère transitoire et généralement bénin de ces lésions. De plus, des conseils simples peuvent être apportés pour permettre de prévenir les radiodermites.

Il est recommandé, pendant le traitement de radiothérapie, pour prévenir au mieux la survenue de radiodermite de :

- laver la zone irradiée à l'eau froide ou tiède, mais pas chaude, en utilisant un savon doux à un pH proche de 5 qui ne soit pas parfumé. Ce nettoyage pourra être répété plusieurs fois dans la journée en fonction de la transpiration.
- bien sécher la peau après la douche en tamponnant doucement la zone traitée ou éventuellement avec un sèche-cheveux en position air froid. Il est important de réduire au maximum l'humidité car elle favorise l'apparition de l'érythème cutané.
- se couper les ongles courts et d'éviter le plus possible de gratter la zone irradiée si celle-ci démange.
- utiliser un rasoir électrique.
- faire particulièrement attention à l'exposition solaire en maintenant la zone irradiée couverte et en y associant une protection solaire contre les UVA et UVB avec un indice de protection SPF50+.
- porter un soutien-gorge sans couture si possible, ne pas trop le serrer, porter des vêtements en coton préférentiellement et éviter les matières synthétiques.
- hydrater convenablement la peau avec une crème émolliente sans parfum ni alcool ou de la lanoline 1 à 2 fois par jour après la séance de radiothérapie. La patiente devra toujours demander conseil à son oncologue pour le choix de la crème émolliente.

Si, malgré tout cela, la patiente finit par ressentir les symptômes d'une radiodermite elle devra consulter son médecin. Celui ci pourra lui conseiller en plus de:

- porter un pansement protecteur à forte teneur en eau (type hydrogels) afin de rafraîchir la zone irradiée et d'appliquer une crème dermocorticoïde pour réduire la réaction inflammatoire locale.
- d'appliquer une lotion antiseptique asséchante, puis une crème cicatrisante à base d'acide hyaluronique (Ialuset ®, Effidia ®), et si besoin un dermocorticoïde avec port d'un pansement absorbant mais non adhésif de type hydrocellulaire ou hydrogel pour une lésion de grade 2.
- enfin, pour une radiodermite de grade 3, on utilisera les mêmes produits que ceux utilisés dans le traitement des plaies superficielles comme les pansements vaselinés type tulle ou interfaces pour favoriser la cicatrisation en milieu humide. Une crème antibiotique peut être proposée en cas de risque infectieux (Flammazine ®). L'ensemble de ces traitements devra être stoppé 24 heures avant la reprise du traitement radiothérapeutique.

4. Chute de cheveux (110)

C'est l'un des effets indésirables le plus redoutée par les femmes : l'alopecie n'est tout de fois pas systématique elle dépend du type de chimiothérapie utilisée et intervient en moyenne au bout de 2 à 3 semaines. Cette alopecie ne sera pas non plus définitive ; les cheveux repoussent après la chimiothérapie, cependant la texture et la couleur peuvent changer.

Ainsi, le méthotrexate est l'une des thérapies les moins alopeciantes, tandis que les anthracyclines et les taxanes sont les thérapies qui entraînent les pertes les plus importantes.

Il est souvent conseillé à la patiente d'adopter une coupe de cheveux courte avant le traitement par chimiothérapie afin d'atténuer l'impact psychologique qu'occasionne la chute de cheveux.

Au cours du traitement et lors de la repousse des cheveux, il faudra recommander à la patiente de limiter les traitements capillaires agressifs comme les colorations, les brushings, les permanentes etc. Au contraire, il faut essayer de les solliciter le moins possible en limitant le nombre de shampoings, en utilisant des shampoings lavants doux pour adulte, non détergent et haute tolérance. Déconseiller l'utilisation de shampoings pour bébé qui ne sont pas adaptés. Le rinçage du produit doit être fait à l'eau tiède et le séchage à l'air libre ou avec une serviette, on déconseille l'utilisation du sèche- cheveux trop chaud et trop puissant. Le coiffage doit être fait en utilisant une brosse douce ou avec les doigts.

Dans certains services d'oncologie, les équipes soignantes proposent aux patientes de porter des casques réfrigérants pour une durée de 10 min avant le début de leur cure. Le froid entraîne une vasoconstriction des capillaires sanguins du crâne limitant le passage du cytotoxique et donc son effet néfaste sur les follicules pileux. Cependant ce traitement est souvent mal toléré par les patientes, car il peut déclencher des crises de migraines importantes.

Le temps de la repousse, il peut être proposé à la patiente de porter un foulard ou une perruque. Si le choix se tourne vers la perruque il est recommandé à la patiente de l'acheter avant le début du traitement de chimiothérapie. Il peut être aussi judicieux de demander une prescription médicale par l'oncologue car une partie du prix de la prothèse capillaire peut être pris en charge par la sécurité sociale. Si la personne préfère utiliser un foulard il est recommandé de choisir une matière coton plutôt que les matières synthétiques.

Dans tous le cas, si la perte de cheveux est totale, il est important de toujours protéger le crâne du froid en hiver, mais aussi du chaud et des rayonnements UV en été par des protections solaires adaptées avec un indice UV maximum.

Cette alopecie ne se limite pas aux cheveux ; elle touche également les cils et sourcils. Il existe sur le marché des soins à appliquer à la base des paupières ou sur les sourcils pour faciliter la repousse, la patiente pourra aussi se tourner vers les associations de lutte contre le cancer qui proposent des cours de maquillage menés par des esthéticiennes pour appréhender au mieux ce nouveau visage.

5. Nausées et vomissements (111) (112)

Ils sont fréquemment retrouvés au cours du traitement par chimiothérapie.

On distingue trois types de vomissements au cours d'un traitement cytotoxiques :

- les vomissements anticipés survenant dans les 24 heures précédant la cure de chimiothérapie. Ces vomissements toucheraient préférentiellement les patientes jeunes de moins de 50 ans, anxieuses, sujette au mal des transports.
- les vomissements aigus apparaissent dans les 24 premières heures suivant la chimiothérapie
- et les vomissements retardés surviennent dans un délai supérieur à 24 heures suivant le traitement.

Chacun donnera lieu à une thérapeutique adaptée.

5.1. Pouvoir émétisant des chimiothérapies

Avant de débiter toute prise en charge il est nécessaire de déterminer le pouvoir émétisant du protocole de chimiothérapie utilisé. Dans le cas d'une association de plusieurs cytotoxiques, le médicament le plus émétisant impose le niveau émétisant de l'ensemble du protocole.

Il existe de ce fait des classifications des médicaments cytotoxiques selon leur plus ou moins grande capacité à induire des vomissements.

Pouvoir émétisant	Chimiothérapie cytotoxique
Très faiblement	Vinblastine Vincristine Vinorelbine Bévacizumab
Faiblement	Paclitaxel Docétaxel Mitoxantrone Doxorubicine Méthotrexate Mitomycine Gemcitabine 5-fluoro-uracile Trastuzumab
Moyennement	Ifosfamide Cyclophosphamide < 1 500 mg/m ² Doxorubicine Épirubicine
Hautement	Cyclophosphamide ≥ 1 500 mg/m ²

Tableau : Pouvoir émétisant des agents cytotoxiques par voie injectable

Pouvoir émétisant	Chimiothérapie cytotoxique
Très faiblement	Méthotrexate Sorafenib
Faiblement	Capecitabine Lapatinib Évérolimus
Moyennement	Cyclophosphamide Vinorelbine

Tableau : Pouvoir émétisant des agents cytotoxiques par voie orale

5.2. Prise en charge médicamenteuse

Une fois que le pouvoir émétisant du protocole de soin a été établi, l'équipe médicale procédera à la mise en place systématique d'un traitement prophylactique dès le 1er cycle de chimiothérapie. Puis selon la réponse à ce traitement au cours de la première cure de chimiothérapie, le traitement sera réadapté.

Pour les protocoles très faiblement émétisant aucune prophylaxie primaire n'est nécessaire. Dans le cas des protocoles faiblement émétisants la prise en charge se fera par une monothérapie de corticoïde ou d'antagonistes des récepteurs dopaminergique.

Concernant les protocoles moyennement émétisants, il est recommandé d'utiliser un antagoniste des récepteurs de la sérotonine de type 3 ou sétron avec un corticoïde. Cependant, pour les protocoles associant anthracycline et cyclophosphamide, il est recommandé d'associer en plus l'aprépitant qui est un antagoniste puissant des récepteurs à la neurokinine 1. Pour la prise en charge des vomissements retardés on recommande la prise de corticoïdes dans le cas général. Pour les chimiothérapies associant anthracycline et cyclophosphamide il est plutôt recommandé de passer sous aprépitant.

Enfin, pour les protocoles fortement émétisants il est conseillé d'utiliser une trithérapie avec l'aprépitant, un corticoïde et un sétron. Cette prise en charge sera accompagnée d'une prophylaxie pour les vomissements retardés avec de l'aprépitant et un corticoïde à prendre dans les jours suivants la chimiothérapie.

Pour les nausées et vomissements anticipés, seules les benzodiazépines de demi-vie courte peuvent être utilisées.

5.3. Conseils hygiéno diététiques (113)

Si la patiente ressent une perte d'appétit en lien avec ses vomissements il faudra l'accompagner par des conseils et astuces pour maintenir un état de santé correct. L'important dans un tel contexte est de conserver le plaisir de manger tout en apportant les calories nécessaires pour éviter la perte de poids.

La patiente devra continuer de bien s'hydrater tout au long de la journée et par petites quantités afin d'éviter la déshydratation, on peut lui conseiller de boire plutôt entre les repas que pendant pour éviter les vomissements.

Pour éviter les remontées gastriques, on conseillera de se coucher au moins 30 min après le repas.

Il est préférable de fractionner ses repas i.e. d'en faire plusieurs dans la journée, mais en réduisant les quantités ingérées à chacun d'eux et en prenant le temps de bien mastiquer.

Il vaut mieux manger des repas froids pour éviter les odeurs de cuisine qui pourraient engendrer des nausées.

On peut aussi conseiller de préparer à l'avance des repas simples et facilement portionnables. Si les odeurs sont pourvoyeuses de nausées, il est préférable de demander à une tierce personne de confectionner le repas ou d'utiliser des modes de cuisson comme la cuisson vapeur ou en papillotes qui limitent les odeurs.

Cuisiner des aliments faciles à mastiquer et à digérer, ainsi éviter les repas trop gras ou trop sucrés qui allongent le temps de digestion.

Si, malgré tout les vomissements surviennent, il faut quand même conseiller d'attendre au moins 2h avant de se réalimenter. Pendant ce délai, il est plutôt conseillé de bien s'hydrater par petites quantités.

6. Mucites (114) (115)

Des lésions de la bouche peuvent survenir avec la plupart des chimiothérapies utilisées dans le cadre du traitement du cancer du sein, généralement au cours de la première semaine de traitement.

Ces lésions sont nommées mucites ; ce sont des atteintes de l'épithélium de la bouche plus ou moins profondes et étendues pouvant évoluer vers des ulcérations donnant parfois lieu à des hospitalisations. En effet, l'épithélium de la bouche étant constitué de cellules qui se renouvellent rapidement, celles-ci vont être particulièrement sensible aux traitements de chimiothérapie.

Ces lésions peuvent aussi engendrer des difficultés pour s'alimenter et s'hydrater correctement; on parle de dysphagie.

Les symptômes sont divers. En effet on peut observer :

- des rougeurs dans la bouche,
- les lésions, des ulcérations,
- des taches blanches ou des gonflements,
- une modification de la quantité ou de l'aspect de la salive,
- la langue peut changer d'aspect, être plus sèche que d'habitude ou se couvrir de boutons,
- les lèvres peuvent aussi être atteintes,
- tous ces symptômes peuvent être accompagnés de douleurs, de sensations gênantes de brûlures, d'hypersensibilité aux aliments, de difficulté à déglutir et avaler et parfois même de saignements.

Il peut parfois être conseillé à la patiente de sucer des glaçons au cours de la séance de chimiothérapie afin de limiter la survenue de lésions. Le froid entraîne une vasoconstriction des petits capillaires sanguins et donc une exposition plus faible des cellules de la muqueuse buccale aux cytotoxiques administrés.

Le plus important pour réduire le risque de mucites est d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire. Pour ce faire il est recommandé de consulter un chirurgien-dentiste avant le début de la chimiothérapie pour faire un bilan complet de l'état de la dentition et entreprendre si besoin les soins nécessaires. Le brossage des dents est primordial et doit être fait systématiquement après chaque repas avec une brosse à dents souple ou extra souple de préférence. Il peut aussi être recommandé d'utiliser des brossettes interdentaires ou du fil dentaire afin d'éliminer au maximum la plaque dentaire.

Pour prévenir ces lésions, on a le plus souvent recours à des bains de bouche de bicarbonate de sodium disponibles en pharmacie d'officine. Le bicarbonate va permettre de neutraliser le pH de la bouche et de réduire le risque de mucites. Il semble important du point de vue officinal d'insister auprès du patient sur l'observance et la nécessité de réaliser ces bains de bouche le plus régulièrement possible. Pour être pleinement efficaces, ceux-ci doivent être réalisés 8 à 10 fois par jour et la solution doit être conservée en bouche au minimum 30 secondes à 1 min avant d'être recrachée.

Si la mucite est avérée, il convient de redoubler d'utilisation de bains de bouche auquel pourront être ajoutés des anesthésiques locaux comme la lidocaïne ou encore des antalgiques par voie systémique prescrit par le médecin. En cas de surinfection bactérienne, virale ou fongique la prescription contiendra en plus des antibiotiques, antiviraux ou antifongiques selon le cas.

Des petites astuces peuvent aussi être apportées en cas de mucites si des difficultés pour s'alimenter surviennent (cf tableau 2) :

- boire beaucoup de liquides et si la bouche est trop douloureuse utiliser une paille,
- limiter les aliments acides et épicés,
- préférer les aliments mous, mixés, onctueux à texture lisse et température tiède comme par exemple : la purée, les compotes, les potages et soupes, les yaourts, les gelées, les crèmes etc

L'alcool et le tabac sont quant à eux à proscrire.

Aliments à privilégier	Aliments à éviter
<p>Fromages frais, à pâte molle, fromage blanc, yaourt à boire, lait, crème, beurre cru</p> <p>Viande hachée, blanc de volaille, filet mignon émincés et mijotés, poissons en sauce</p> <p>Mie de pain, pain, biscottes ou céréales trempées dans du lait, pâtes</p> <p>Potage épais, gaspacho, purée de légumes, de pommes de terre, flan, terrine</p> <p>Légumes verts cuits vapeur</p> <p>Herbes aromatiques</p> <p>Fruits cuits, au sirop, mixés, compotes, smoothies</p> <p>Milkshake, glaces</p> <p>Boissons non alcoolisées, non gazeuses, eau, tisane</p>	<p>Produits laitiers acides, fromages à pâte dure</p> <p>Croûtes de pain, céréales sèches</p> <p>Biscottes, biscuits et gâteaux secs</p> <p>Aliments panés, cuits au four ou frits</p> <p>Riz, petits pois, semoule de couscous, potage avec de petits morceaux...</p> <p>Vinaigre, épices fortes, piment, moutarde, cornichons, ketchup</p> <p>Tomates, fruits acides (agrumes, kiwi...), banane, jus de fruits purs</p> <p>Fruits secs, noix</p> <p>Chocolat</p> <p>Alcool</p>

Tableau 2 : Aliments conseillés et déconseillés en cas de mucites (115)

7. Syndrome mains-pieds et xéroses cutanées (116) (117)

Avec l'avènement des thérapies ciblées on a vu apparaître des nouveaux types d'effets indésirables notamment des signes de toxicités cutanées. Ces effets indésirables, même s'ils ne mettent pas en jeu le pronostic vital des patientes, impactent de façon importante leur qualité de vie et doivent donc être pris en charge le plus tôt possible.

Le syndrome mains-pieds, que l'on appelle également érythrodysesthésie palmoplantaire, touche la paume des mains et la plante des pieds. Il peut être observé lors d'un traitement par thérapie ciblée ou lors de chimiothérapie principalement avec des cytotoxiques comme les taxanes ou le 5-FU.

Les symptômes sont multiples et peuvent regrouper l'apparition :

- de rougeurs,
- d'érythème,
- d'un œdème,
- avec parfois des décollements bulleux et des desquamations,
- des sensations de fourmillements,
- de prurit,
- de dysesthésies,
- de brûlures,
- entraînant une gêne à la marche ou pour la préhension.

Une classification en 3 grades a été réalisée, allant d'un grade 1, où l'on observe que des modifications légères de la peau non douloureuses, au grade 3 où

les lésions cutanées sont sévères et les douleurs intenses imposant une réduction des activités quotidiennes.

En tant que pharmacien d'officine, notre rôle est d'orienter la patiente vers les professionnels compétents. Afin d'éviter la survenue de ces lésions on peut orienter la patiente vers une consultation de pédicurie-podologie pour permettre :

- de repérer avant de débiter le traitement les zones d'échauffement ou de frottement à risques,
- de venir les traiter préventivement par ablation mécanique,
- si besoin de faire réaliser des semelles orthopédiques pour réduire les points de pression et d'échauffement.

On conseillera aussi à la patiente d'hydrater régulièrement sa peau avec un émollient adapté et ce pendant toute la durée du traitement.

Si la patiente présente des zones d'hyperkératose, on pourra associer à l'émollient un composant kératolytique comme l'urée ou l'acide salicylique pour venir éliminer la peau morte excédentaire. Les composés faiblement dosés en urée (à moins de 10 %) peuvent être disponibles directement sans ordonnance.

Enfin, quelques conseils hygiéno-diététiques peuvent être donnés pour prévenir le syndrome mains-pieds :

- éviter le port de vêtements ou de bijoux trop serrés au niveau des mains et des pieds, préférer à cela des vêtements amples, confortable en coton,
- ne pas utiliser des produits trop agressifs ou trop irritants dans la vie quotidienne pour l'entretien par exemple,
- ne pas faire de randonnées trop prolongées ou de longs trajets en voiture, éviter aussi la station debout prolongée,
- attention aux activités risquant d'engendrer des lésions au niveau des mains et des pieds (jardinage, bricolage, course à pieds), penser à se protéger à l'aide de gants,
- éviter les sources de chaleur comme les bains et douches chaudes et l'exposition solaire ou se protéger avec des vêtements couvrants et une protection solaire d'indice 50,
- si besoin consulter un podologue pour faire réaliser des semelles orthopédiques de décharges.

Si, malgré toutes les mesures préventives, un syndrome mains pieds est diagnostiqué, il faudra adapter la prise en charge.

Pour un syndrome mains pieds de grade 1, il est conseillé de venir rafraîchir ponctuellement les zones touchées par des bains d'eau fraîche, des compresses froides ou en pulvérisant de l'eau thermale. L'hygiène locale est aussi très importante; conseiller l'utilisation d'un produit dermo-nettoyant doux, hypoallergénique sans savon, sans alcool et non parfumé sous forme d'huile lavante ou de pain surgras. Sécher soigneusement la peau après la toilette. En plus de ces mesures la peau doit être régulièrement réhydratée et nourrie par des crèmes, baumes ou des dispositifs comme les chaussons et les gants hydratants et apaisants. En cas de fissures débutantes utiliser un topique réparateur.

Si les lésions sont jugées trop sévères caractéristiques d'un syndrome mains pieds de grade 2 ou 3 la consultation d'un dermatologue est impérative. Celui-ci pourra alors décider de la mise en place d'un traitement par corticoïdes locaux de classe 1 avec une activité très forte pour traiter l'inflammation. Associée à cela la prise en charge des douleurs par des anesthésiques locaux comme la lidocaïne voire avec un traitement antalgique par voie orale selon le cas.

Parallèlement à cette prise en charge, une réduction des posologies voire un arrêt temporaire du traitement anticancéreux, notamment pour le grade 3, peut être suggérée afin de faciliter la cicatrisation des lésions.

La xérose cutanée est une sécheresse cutanée excessive apparaissant sous traitement par thérapie ciblée, chimiothérapie ou encore sous hormonothérapie. Encore une fois on est face à un effet indésirable ne mettant pas en jeu le pronostic vital de la patiente mais qui peut altérer la qualité de vie par son côté inesthétique et donc influencer sur l'adhésion thérapeutique et la poursuite du traitement.

Les traitements anticancéreux modifient progressivement la couche cornée de la peau qui n'assure plus sa fonction principale de barrière et ne peut plus bloquer l'eau qui peut plus facilement diffuser hors de l'organisme et induire une déshydratation locale.

A des stades plus avancées, cette xérose peut s'accompagner de prurit, de desquamations, de fissures et de douleurs.

Pour prévenir ces sécheresses, il est conseillé :

- d'éviter de prendre des bains chauds et prolongés et de préférer les douches tièdes,
- d'éviter l'air sec et les pièces surchauffées,
- d'éviter les toilettes trop fréquentes avec des produits trop irritants ou trop agressifs. Il est plus judicieux de recommander l'utilisation de produits lavants sans savon, non parfumés, à pH proche de 5 sous forme d'huile lavante ou de pain surgras.

On recommandera:

- de porter des vêtements amples en coton, il est préférable d'éviter les matières synthétiques,
- d'utiliser des gants pour faire le ménage, la vaisselle ou le jardinage,
- de laver son linge avec une lessive hypoallergénique sans parfum.

La prise en charge des xéroses au stade précoce peut se faire par de simples conseils de dermo-cosmétiques. Le premier conseil à donner est l'application d'émollients 2 fois par jour sur peau humide. Il est préférable de choisir un émollient contenant un minimum d'ingrédients, qui soit non parfumé, sans alcool et hypoallergénique. Si l'inflammation locale devient importante, la consultation médicale est indispensable pour mettre en route un traitement par dermocorticoïdes. Ne pas oublier également de recommander une bonne hydratation des mains et des pieds, du visage et des lèvres.

8. Dénutrition (118) (119) (120)

Les traitements anticancéreux, notamment la chimiothérapie, engendrent en plus des nausées, vomissements et mucites, des altérations gustatives pouvant engendrer des aversions alimentaires. Tout cela conduit à une diminution de l'appétit et donc une diminution des ingestas. Or au cours de la pathologie cancéreuse les besoins énergétiques sont augmentés et ne sont de ce fait plus couverts par les apports spontanés des patients ce qui conduit à l'apparition d'une dénutrition. Cette perte de poids représente un facteur de risque d'augmentation de la toxicité des traitements et de dégradation de l'état de santé du patient.

Des consultations de diététique peuvent être proposées par l'oncologue dès le début du traitement, qui permettront une surveillance régulière du poids et de l'appétit. Le diététicien ou nutritionniste peut proposer des régimes alimentaires adaptés en fonction des besoins et des contraintes liés aux symptômes de la patiente pour prévenir et prendre en charge une éventuelle dénutrition.

Dans un premier temps, des conseils vont être apportés pour enrichir l'alimentation en calories et en protéines sans pour autant augmenter la portion alimentaire :

- on peut proposer l'ajout d'aliments riches en protéines dans le repas comme le jambon, la viande hachée, les œufs, du fromage râpé, des produits laitiers, le lait en poudre...
- le repas peut aussi être enrichi avec des aliments riches en graisse comme le beurre, la crème, le fromage ou avec des fruits oléagineux
- on pourra conseiller l'ajout d'aliments riches en sucres dans les desserts comme le sucre, le miel, la confiture, le chocolat, le caramel...

Si la patiente présente une baisse d'appétit, on conseillera de fractionner les repas c'est à dire d'essayer de consommer des plus petites quantités mais plus fréquemment en faisant par exemple des collations entre les repas. Il est aussi conseillé de boire régulièrement.

L'alimentation doit rester un plaisir et non une corvée, il faut que la patiente consomme ce dont elle a envie sans se forcer. La présentation de l'assiette peut jouer un rôle dans la mise en appétit. Le maintien d'un contact social avec des repas conviviaux, en famille est aussi une notion importante qu'il faut essayer de préserver au maximum.

Le maintien d'une activité physique adaptée aux capacités individuelles de la patiente peut permettre de maintenir la masse musculaire tout en augmentant l'appétit.

Si ces conseils ne sont pas suffisants pour maintenir un poids correct, on a parfois recours à l'alimentation artificielle sous forme de compléments nutritionnels oraux (CNO). Ce sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales disponibles sur prescription médicale qui apportent beaucoup de calories et de protéines dans un volume réduit. Ils permettent de renforcer l'apport journalier devenu insuffisant. Ils existent sous différentes formes ; soupes, boissons lactées, jus de fruits, crèmes dessert, riz au lait, yaourts, gâteaux etc.. et sous différents goûts pour s'adapter aux envies de chacun. Certaines spécialités sont sans sucre ou

sans lactose pour s'adapter au régime alimentaire des patients diabétiques ou intolérants au lait. Les formes de boissons lactées neutres peuvent être incorporées dans une préparation culinaire afin de l'enrichir en protéines et calories par exemple.

Les CNO ne doivent pas se substituer à l'alimentation classique mais plutôt l'accompagner, ainsi on conseille plutôt de les consommer en collation à distance des repas pour ne pas couper l'appétit.

Le rôle du pharmacien d'officine est de présenter au patient le panel des CNO disponibles mais aussi d'en expliquer les modalités de prise et de vérifier l'observance à chaque renouvellement d'ordonnance. Il est maintenant obligatoire pour une première prescription de CNO de ne délivrer la quantité suffisante que pour 10 jours de traitement afin de cibler les goûts et les préférences des patients pour éviter le gaspillage.

VI. Conclusion

En réalisant mes premiers stages en pharmacie d'officine j'ai plusieurs fois été confrontée à des situations difficiles de patientes en détresse face aux effets indésirables de leur thérapie anticancéreuse. Ce sont des problématiques sur lesquelles les prises de décision sont délicates et on ne sait pas toujours bien où rechercher les informations pour qu'elles soient le plus sûres possibles sans porter préjudice ou avoir un effet néfaste pour la patiente.

La pharmacie d'officine semble être un espace approprié pour accompagner les patientes atteintes de cancer du sein à tous les stades de leur maladie.

Du fait de sa proximité, de son accessibilité, de l'écoute et de la disponibilité de l'équipe officinale elle permet d'offrir un soutien privilégié aux patientes et aux aidants.

Le pharmacien doit établir une relation de confiance avec les malades pour permettre de recueillir et de donner des informations qui vont participer à l'amélioration de la coordination ville-hôpital dans le cadre du traitement du cancer du sein.

Dans cette thèse, nous avons abordé l'aspect pratique de l'accompagnement des patientes atteintes de cancer du sein, avec notamment l'apport de conseils personnalisés pour gérer au mieux les aléas des traitements.

Cependant, l'aspect psychologique est tout aussi important et ne doit pas être oublié. On parle dans le cadre de la pathologie cancéreuse de psycho-oncologie qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients en apportant un confort moral et en réduisant le plus possible la souffrance psychologique.

Durant tout son parcours de soin, la patiente va être confrontée à des étapes traumatisantes. A chacune de ses étapes, une prise en charge psychologique sera nécessaire.

Dès que le pharmacien d'officine prend connaissance de l'état de santé de la patiente il devra mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour l'accompagner au mieux dans l'épreuve de la maladie tout en respectant le secret médical. Cela peut passer par exemple par des propositions de rendez-vous personnalisés dans le local de confidentialité de l'officine pour prendre le temps de discuter et de répondre au mieux à toutes les interrogations de la patiente sans être dérangés ou perturbés par les éléments extérieurs.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien peut orienter la patiente vers un psychologue au sein de l'établissement de soins ou en ville si nécessaire. Ces consultations psychologiques ne s'adressent pas uniquement à la personne malade, mais aussi à son entourage.

Pour le pharmacien d'officine, il peut être intéressant de se rapprocher des réseaux de soins de sa région pour obtenir la liste des psychologues habilités à prendre en charge les patientes.

L'éducation thérapeutique peut être un atout majeur à mettre en place par la pharmacie pour créer un lien ville-hôpital intéressant et permettre de donner aux patientes et à leur entourage toutes les clés nécessaires à la compréhension de la maladie et du traitement. Elle permet aussi d'acquérir des compétences d'auto-soins et d'adaptation pour devenir acteur à part entière de sa prise en charge.

VII. Annexes

A. Classification TNM du cancer du sein (121)

➤ Tumeur primitive (T)

Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T1mic	Micro invasion ≤ 0,1 cm
T1a	0,1 cm ≤ T ≤ 0,5 cm
T1b	0,5 cm ≤ T ≤ 1 cm
T1c	1 cm ≤ T ≤ 2 cm
T2	Tumeur 2 cm ≤ T ≤ 5cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Oedème ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire

➤ Adénopathies régionales (N)

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement détectable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires internes et axillaires

N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)
-----	---

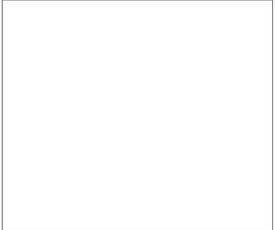
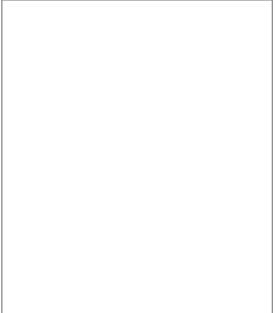
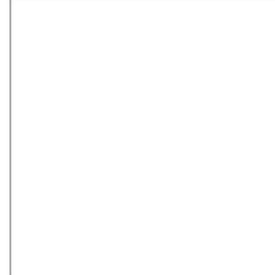
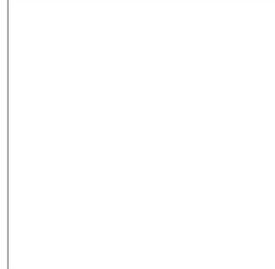
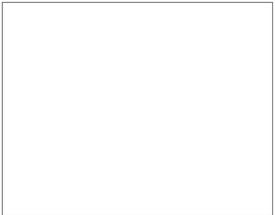
➤ Métastases à distance (M)

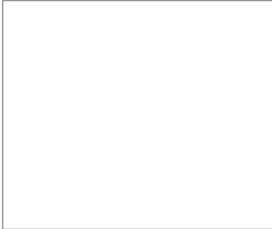
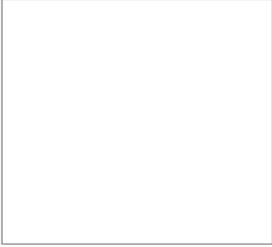
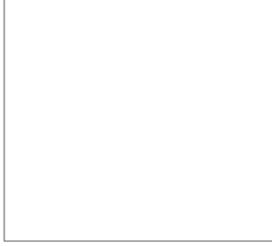
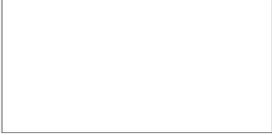
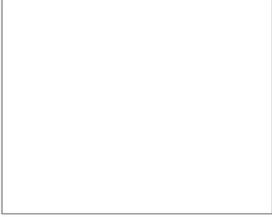
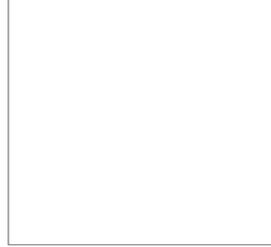
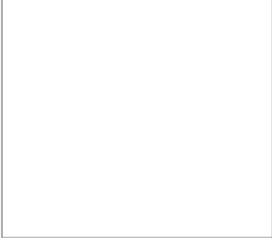
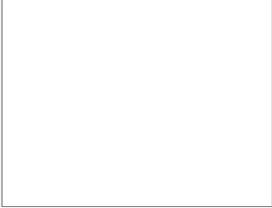
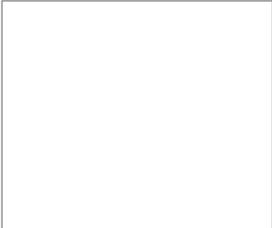
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

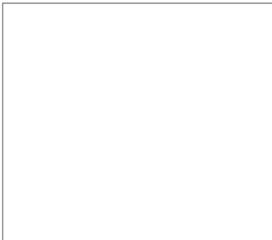
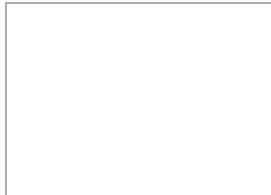
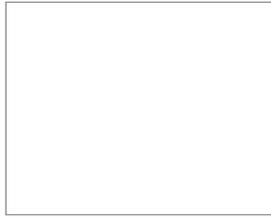
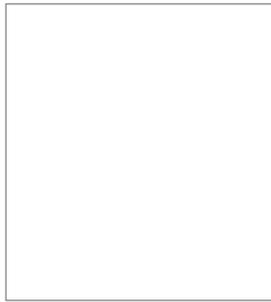
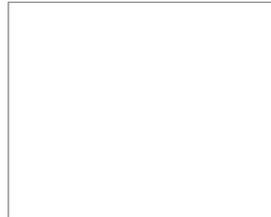
B. Exemple d'un courrier d'invitation au dépistage du cancer du sein (122)

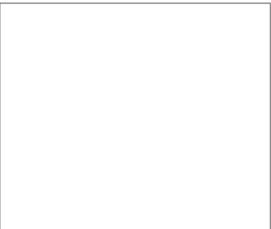
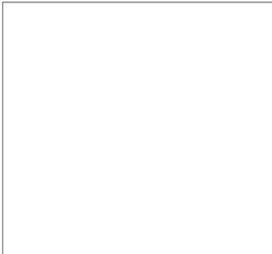
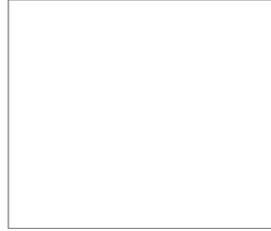
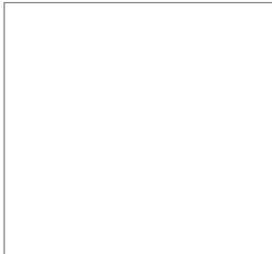
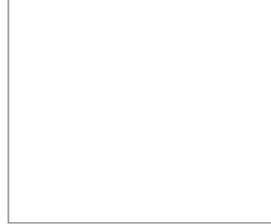
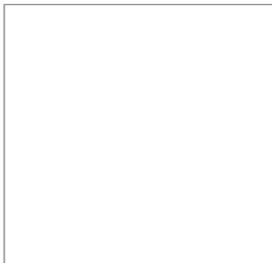
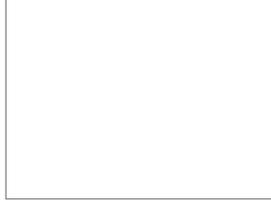
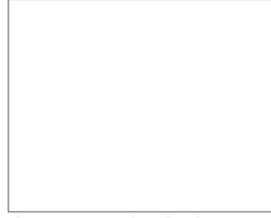


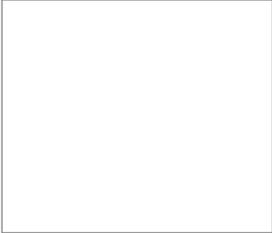
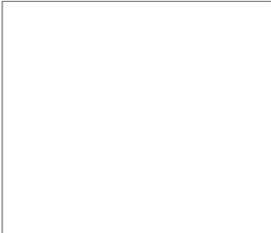
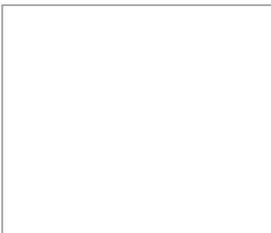
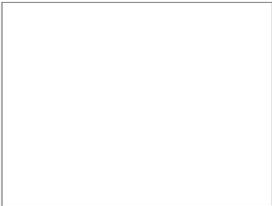
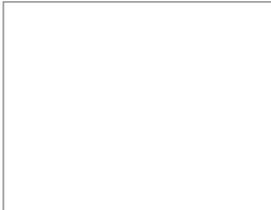
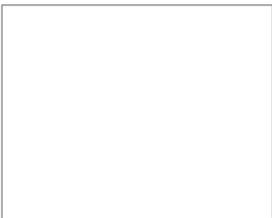
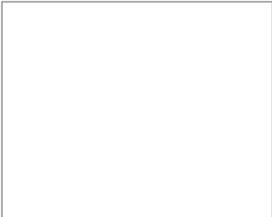
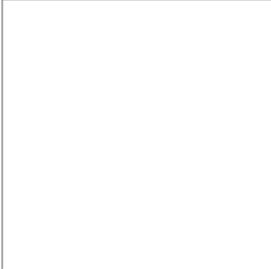
C. Les différentes prothèses mammaires existantes (123) (124) (125)

Laboratoires	AMOENA	ANITA	THUASNE
Prothèses de première compensation		 TriFirst 1014X  TriFirst 1019X  EquiLight	 SILIMA Fiberfill ovale  SILIMA Fiberfill triangulaire
Prothèses de compensation partielle		Prothèses standards	
		 SequiNature 	 SILIMA Shell  SILIMA Shell ovale

		Sequitex	
	Prothèses techniques		
			
	Balance delta	Sequitex Vario	SILIMA Xtra
			
	Balance oval	Sequitex trapez	SILIMA Shell direct one
			
		Volume	SILIMA Conform
			
		Fashion 1056X2	SILIMA Ultra light
			
		Equitex	
			

		Equitex Volume	
Prothèses de compensation totales	Prothèses standards		
			
	ESSENTIAL	Active 1054X	SILIMA Classic symétrique
			
	ESSENTIAL light	Active Asymmetric	SILIMA Classic Asymétrique
			
		TriWing	Serena triangulaire
			
		TriVaria	Serena lite
			
	Trinature	Serena coeur	
			

			Serena ovale
	Prothèses techniques		
	 <p>NATURA</p>	 <p>Velvety</p>	 <p>SILIMA Light symétrique</p>
	 <p>NATURA comfort +</p>	 <p>Tricup</p>	 <p>SILIMA direct</p>
	 <p>NATURA cosmetic</p>	 <p>Amica Supersoft</p>	 <p>SILIMA Elite</p>
	 <p>NATURA light</p>	 <p>Valance 1052X</p>	 <p>SILIMA Ultra light</p>
	 <p>NATURA Xtra light</p>	 <p>Fashion 1152X</p>	 <p>SILIMA Soft & Light Super Soft</p>

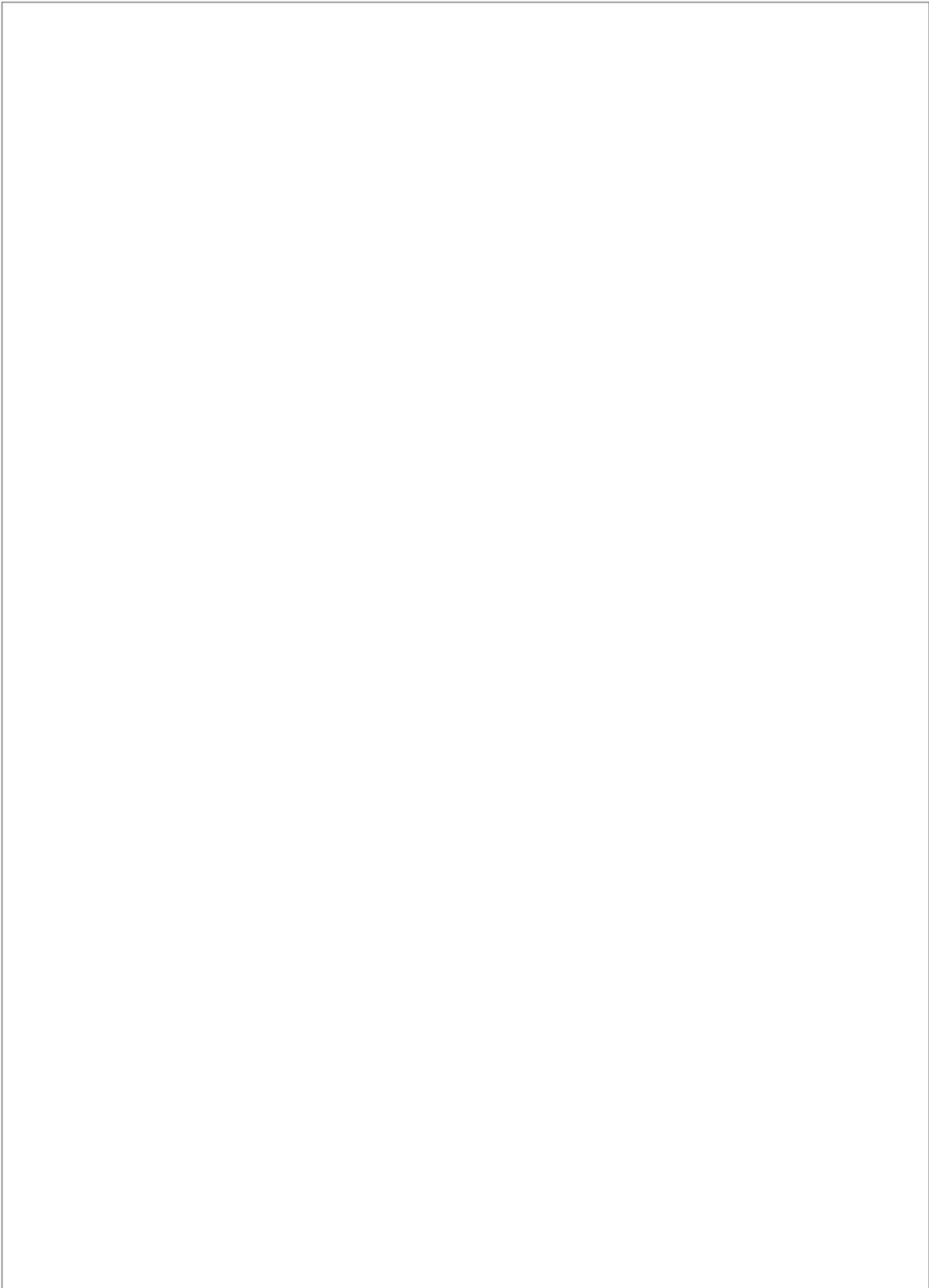
	 <p>ENERGY</p>	<p>Fashion 1151X2</p>  <p>TriNature SoftLite</p>	 <p>SILIMA Soft & Light Symétrique</p>
	 <p>ENERGY cosmetic</p>	 <p>TriNature Asymétrique SoftLite</p>	 <p>SILIMA Soft & Light coeur</p>
	 <p>ENERGY light</p>	 <p>TwinFlex Asymmetric</p>	 <p>SILIMA Soft & Light asymétrique</p>
	 <p>CONTACT</p>	 <p>Softtouch</p>	
	 <p>CONTACT light</p>	 <p>Authentic</p>	
	 <p>CONTACT comfort</p>		

	+	<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 60px; margin: 0 auto;"></div> <p style="text-align: center;">Softback</p>	
		<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 60px; margin: 0 auto;"></div> <p style="text-align: center;">Softback Asymmetric</p>	
		<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 60px; margin: 0 auto;"></div> <p style="text-align: center;">Tritex</p>	
		<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 60px; margin: 0 auto;"></div> <p style="text-align: center;">Tritex Asymmetric</p>	

D. Anticancéreux disponibles à l'officine utilisés dans le traitement du cancer du sein

Agents cytotoxiques	Thérapies ciblées	Hormonothérapies
ALKERAN (melphalan) ENDOXAN (cyclophosphamide) NAVELBINE (vinorelbine) METHOTREXATE (methotrexate) XELODA (capecitabine)	AFINITOR (everolimus) TYVERB (lapatinib)	ARIMIDEX (anastrozole) FEMARA (letrozole) NOLVADEX (tamoxifène) FARESTON (toremifène)

**E. Exemple de fiche de bon usage des cytotoxiques par voie orale :
capécitabine Xeloda (126)**



VIII. Bibliographie

1. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. Institut national du cancer. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
2. 2019_EtatDesLieuxSocioSanitaire_BassinUrbainADynamiser_HautsDeFrance.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: http://or2s.fr/images/EtatsDesLieuxSocioSanitaire/2019_EtatDesLieuxSocioSanitaire_BassinUrbainADynamiser_HautsDeFrance.pdf
3. Evolution de l'incidence estimée du cancer du sein chez la femme de 1980 à 2012 - Nombre de cas et taux standardisé monde [Internet]. [cité 2 nov 2019]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Localisation-Sein/Evolution-de-l-incidence-estimee-par-localisation-cancereuse-selon-le-sexe-de-1980-a-2012-Nombre-de-cas-et-taux-standardise-monde#graphique>
4. Evolution de la mortalité estimée du cancer du sein chez la femme de 1980 à 2012 - Nombre de cas et taux standardisé monde [Internet]. [cité 2 nov 2019]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Localisation-Sein/Evolution-de-mortalite-estimee-par-localisation-cancereuse-selon-le-sexe-de-1980-a-2012-Nombre-de-cas-et-taux-standardise-monde2#graphique>
5. Cancer du sein [Internet]. [cité 2 nov 2019]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
6. Cancer today [Internet]. [cité 2 nov 2019]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Charafe-Jauffret E, Chaffanet M, Bertucci F, Ginestier C, Jacquemier J, De Lapeyrière O, et al. Les cancers du sein: Vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré. *médecine/sciences*. juin 2007;23(6-7):626-32.
8. Évidement ganglionnaire axillaire - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/axillary-lymph-node-dissection/?region=qc>
9. Glande mammaire [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anatomie-humaine.com/Glande-mammaire.html>
10. Leclers D, Durand K, Dutour A, Barrière G, Monteil J, Rigaud M, et al. Vaisseaux lymphatiques et cancer. *MS Médecine Sci*. 2005;21(10):839-47.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
12. Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
13. Cancer du sein | Ligue contre le Cancer [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: https://ligue-cancer-prod.publiccorp.net/article/26094_cancer-du-sein

-
14. Blomme A, Cusumano P, Peulen O, Bellahcène A, Castronovo V, Turtoi A. L'asporine : une nouvelle défense naturelle contre le cancer du sein. *médecine/sciences*. 2016;32(11):1019-22.
 15. TNM | UICC [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
 16. Les stades du cancer - Cancer du sein [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-stades-du-cancer>
 17. Cancer : des causes multiples - Comment prévenir au mieux les cancers ? [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Cancer-des-causes-multiples>
 18. Age - Facteurs de risque [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age>
 19. Principaux facteurs de risque de cancer - Comment prévenir au mieux les cancers ? [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
 20. Prédispositions génétiques - Facteurs de risque [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
 21. Facteurs de risque du cancer du sein | Cancer et environnement [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/144-Cancer-du-sein.ce.aspx>
 22. Lasserre A, Fournier A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2016;44(7):424-7.
 23. Le tabac, premier facteur de risque évitable de cancers - Tabac [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac/Le-premier-facteur-de-risque-evitable-de-cancers>
 24. Les perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>
 25. Dépistage du cancer du sein : partagez l'information avec celles que vous aimez - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Des-informations-sur-le-depistage>
 26. Kalecinski J, Régnier-Denois V, Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Dumas A, Arveux P, et al. Dépistage organisé ou individuel du cancer du sein ? Attitudes et représentations des femmes. *Sante Publique (Bucur)*. 2015;Vol. 27(2):213-20.
 27. De 50 à 74 ans - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/De-50-a-74-ans>

-
28. Cancer du sein : la détection précoce - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur:
<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Cancer-du-sein-la-detection-precoce>
 29. Dépistage et prévention du cancer du sein [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
 30. ACR.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur:
<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ACR.pdf>
 31. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2017-2018 [Internet]. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2017-2018](https://www.has-sante.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2017-2018)
 32. Dépistage du cancer du sein : avantages et inconvénients - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur:
<https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Avantages-et-inconvenients>
 33. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
 34. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) | ESMO [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4>
 35. Ségura C, Avenin D, Gligorov J, Selle F, Estéso A, Beerblock K, et al. Analogues de la LHRH : leur utilisation dans le traitement du cancer du sein en situation métastatique et adjuvante. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2005;33(11):914-9.
 36. Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) - Cancer du sein [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur:
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie>
 37. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
 38. Exérèse du ganglion sentinelle - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Exerese-du-ganglion-sentinelle>
 39. Breast Reconstruction After Mastectomy [Internet]. National Cancer Institute. 2016 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur:
<https://www.cancer.gov/types/breast/reconstruction-fact-sheet>

-
40. Qu'est ce que le DIEP ? | Association pour la Reconstruction du Sein par D.I.E.P. [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.diep-asso.fr/content/quest-ce-que-le-diep>
 41. Bachour Y, Heinze ZCM, Dormaar TS, van Selms WG, Ritt MJPF, Niessen FB. Poly Implant Prothèse silicone breast implants: implant dynamics and capsular contracture. *Eur J Plast Surg.* 1 oct 2018;41(5):563-70.
 42. Y.-M.D. Prothèses mammaires PIP : il faut revoir la certification des dispositifs médicaux. *Option/Bio.* 2012;23(478):10.
 43. Fitoussi A. La reconstruction mammaire par prothèse. *Ann Chir Plast Esthét.* 2018;63(5):381-401.
 44. Fitch MI, McAndrew A, Harris A, Anderson J, Kubon T, McClennen J. Perspectives des femmes concernant les prothèses mammaires externes. *Can Oncol Nurs J Rev Can Soins Infirm En Oncol.* 2012;22(3):168-74.
 45. Arrêté du 4 avril 2016 portant modification des modalités de prise en charge des prothèses de sein inscrites au chapitre 4, titre II, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale | Legifrance [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/4/4/AFSS1609152A/jo>
 46. Prescription_protheses_mammaires.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Prescription_protheses_mammaires.pdf
 47. Prothèses pour la première compensation [Internet]. Anita since 1886 : Lingerie et des maillots de bain. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anita.com/fr/univers-de-produits/breast-care/protheses-mammaires/premiere-compensation.html>
 48. Cancer du sein | Thuasne (FR) [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://fr.thuasne.com/fr/tous-les-produits/par-pathologie/cancer-du-sein>
 49. Radiothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Radiotherapie>
 50. Harris EER, Small WJ. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2017 [cité 30 sept 2019];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00317/full>
 51. Chimiothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie>
 52. Buxeraud J, Lagarde A, Vuillet-A-Ciles H. La chimiothérapie cytotoxique. *Actual Pharm.* 2014;(540):16.
 53. Bonnes Pratiques de Dispensation des anticancéreux oraux - Molécules disponibles en officine [Internet]. [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/1-molecules_dispo_en_ville.html
 54. ENDOXAN 1000MG PDR INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 55. HOLOXAN 1000MG PDR INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>

-
56. ALKERAN 2MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 57. MITOMYCINE ACC 10MG PDR INJ FL - Monographie spécialité [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 58. THIOTEPA - Monographie substance active [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 59. ADRIBLASTINE 10MG PDR INJ DR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 60. EPIRUBICINE ACC 10MG/5ML SOL INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 61. VELBE 10MG PDR INJ FL - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 62. ONCOVIN 1MG/1ML INJ FL 1ML - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 63. ELDISINE 5MG PDR INJ FL - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 64. NAVELBINE 20MG CAPSULE - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 65. DOCETAXEL ACC 160MG/8ML SOL INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 66. PACLITAXEL AHL 6MG/ML SOL INJ 100ML - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 67. ABRAXANE 100MG (5MG/ML) PDR INJ FL - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 68. FLUOROURACILE ACC 50MG/ML INJ 100ML - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 69. XELODA 500MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 70. GEMZAR 1000MG PDR INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 71. LEDERTREXATE 50MG/2ML SOL INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 72. Clere N, Faure S. Les cytotoxiques par voie orale. Actual Pharm. 2018;57(578):1-6.
 73. Fiche-Conseils-Patients-Epirubicine-Cyclophosphamide-V2.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/05/Fiche-Conseils-Patients-Epirubicine-Cyclophosphamide-V2.pdf>
 74. Hormone Therapy for Breast Cancer Fact Sheet - National Cancer Institute [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet>
 75. FEMARA 2,5MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 76. AROMASINE 25MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>

-
77. Cancer du sein - 2- Les différents types de traitement du cancer du sein [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unsfpf/Concours/2012_Angers_Poussin_Devys_CancerSein/co/Cancer_sein_17.html
 78. TAMOXIFENE ARW 20MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 79. FARESTON 60MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 80. ald_30_gm_ksein_vd.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
 81. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. :14.
 82. Clere N. Les traitements du cancer du sein. Actual Pharm. (558):20.
 83. HERCEPTIN 150MG PDR INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 84. TYVERB 250MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 85. PERJETA (pertuzumab) : nouvelle spécialité dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13570/perjeta_pertuzumab_nouvelle_specialite_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_du_sein_metastatique_her2/
 86. PERJETA 420MG/14ML SOL INJ FL - Monographie spécialité [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 87. AFINITOR 10MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 88. AVASTIN 25MG/ML SOL INJ FL 16ML - Monographie spécialité [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie>
 89. Gauthier Y. Les 25 nouvelles molécules de 2018 à l'officine. Monit Pharm. 2 mars 2019;(3262):20.
 90. Gauthier Y. Verzenios dans le cancer du sein. Monit Pharm. 2 mars 2019;(3262):22-3.
 91. KISQALI (ribociclib) : nouvel inhibiteur des protéines kinases dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique [Internet]. VIDAL. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23204/kisqali_ribociclib_nouvel_inhibiteur_des_proteines_kinases_dans_le_traitement_du_cancer_du_sein_rh_her2_avance_ou_metastatique/
 92. Moon Z, Moss-Morris R, Hunter MS, Carlisle S, Hughes LD. Barriers and facilitators of adjuvant hormone therapy adherence and persistence in women with breast cancer: a systematic review [Internet]. Patient Preference and Adherence. 2017 [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/barriers-and-facilitators-of-adjuvant-hormone-therapy-adherence-and-pe-peer-reviewed-article-PPA>

-
93. Corter AL, Broom R, Porter D, Harvey V, Findlay M. Predicting nonadherence to adjuvant endocrine therapy in women with early stage breast cancer. *Psychooncology*. 2018;27(9):2096-103.
 94. Netgen. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>
 95. Que sont les soins de support ? - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
 96. Facts About Cancer Pain [Internet]. [cité 13 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/pain/facts-about-cancer-pain.html>
 97. Acute, Chronic, and Breakthrough Pain [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/pain/other-types.html>
 98. Post-mastectomy Pain Syndrome [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/pain/post-mastectomy-pain-syndrome.html>
 99. Antidouleurs - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/pain/pain-medicines/?region=qc>
 100. Other Medical Treatments for Cancer Pain [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/pain/other-medical-treatments-for-cancer-pain.html>
 101. Médecines douces et thérapies complémentaires - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-soin/medecines-douces-therapies-complementaires/>
 102. Rapport_lymphoedeme_2012-12-20_09-18-24_35.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/rapport_lymphoedeme_2012-12-20_09-18-24_35.pdf
 103. Fernandez J.-C. - Que faire devant un lymphoedème ? - [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9824/SFSPM_2006_16_394.pdf?sequence=1
 104. Ferrandez J.-C., Bouchet J.-Y., Richaud C., Theys S. - Recommandations kinésithérapiques basées sur les faits du traitement des lymphoedèmes des membres *Kinésithér Scient* 2012;534:17-31
 105. Lymphoedème - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/lymphedema/?region=qc>

-
106. Manchon MOBIDERM Autofit | Thuasne (FR) [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://fr.thuasne.com/fr/manchon-mobiderm-autofit>
 107. Fromantin I, Lesport G, Le Mée M. Comment optimiser les soins cutanés pendant la radiothérapie ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2015;19(6):543-7.
 108. Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JLF. Complications from radiotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(2):116-7.
 109. Seité S, Bensadoun R-J, Mazer J-M. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis [Internet]. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017 [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/prevention-and-treatment-of-acute-and-chronic-radiodermatitis-peer-reviewed-fulltext-article-BCTT>
 110. Coping With Hair Loss [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/hair-loss/coping-with-hair-loss.html>
 111. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
 112. Rey J-B, Launay-Vacher V, Scotté F, Krakowski I, Apro M. Mise à jour des recommandations de la MASCC et de l'ESMO pour la prévention des nausées et vomissements chimio- et radio-induits: résultats de la conférence de consensus de Pérouse. *Oncologie*. 2012;14(5):329-42.
 113. Douleur dans la bouche et mal de gorge - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/sore-mouth-and-throat/?region=qc>
 114. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0515370015004036>
 115. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un adulte présentant des troubles buccaux chimio-induits. *Actual Pharm*. 2014;53(541):53-6.
 116. Battu C. L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds. *Actual Pharm*. 2018;57(577):57-60.
 117. Battu C. L'accompagnement d'un patient sous anticancéreux présentant une xérose et/ou des fissures cutanées. *Actual Pharm*. 2018;57(573):55-8.
 118. Bien manger - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 17 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-soin/bien-manger/>
 119. Raynard B. Les compléments nutritionnels oraux en cancérologie (en dehors de la période périopératoire). *Nutr Clin Métabolisme*. 2005;19(2):102-5.
 120. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une perte de poids. *Actual Pharm*. 2015;54(551):51-4.

-
121. What is TNM ? - UICC [Internet]. Disponible sur :
<https://www.uicc.org/resources/tnm#:~:text=The%20UICC%20TNM%20Classification%20is%20an%20anatomically%20based,tumor%20and%20the%20absence%20or%20presence%20of%20metastases.>
122. Le dépistage du cancer du sein organisé en pratique – Centre Régional de Coordination des Dépistages des Cancers Auvergne-Rhône-Alpes [Internet]. Disponible sur : <https://www.depistagecanceraura.fr/cancer-sein/depistage-organise-pratique-sein/>
123. Prothèses Mammaires Partielles en Silicone | Compléments Mammaires Symétriques | Amoena France [Internet]. [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.amoena.com/fr/protheses-mammaires/compl%C3%A9ments-mammaires/>
124. Prothèses mammaires Anita care [Internet]. ANITA & ROSA FAIA - Sous-vêtements, lingerie gainante et maillots de bain. [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.anita.com/fr/univers-de-produits/breast-care/protheses-mammaires.html>
125. Thuasne_catalogue_prothese_mammaires_2019.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: http://www.orthodiffusion.fr/catalogues/thuasne_catalogue_prothese_mammaires_2019.pdf
126. Fiche-conseil-professionnel-capecitabine.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/13494/fiche-conseil-professionnel-capecitabine.pdf>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Vuylsteker
Prénom : Alice

Titre de la thèse : Cancer du sein : quelle place pour le pharmacien d'officine dans le parcours de soin de la patiente ?

Mots-clés : cancer, sein, femme, épidémiologie, facteurs de risques, dépistage, thérapeutiques, effets indésirables, conseils, soins de support

Résumé : Les campagnes de dépistage organisés permettant une détection plus précoce des cancers du sein et donc une prise en charge sensiblement différente.

Avec l'évolution des stratégies thérapeutiques sont apparus de nouveaux effets indésirables qu'il faut prendre en charge au même titre que le cancer lui même. Pour ce faire, des soins de support sont proposés aux patientes. En tant que pharmacien d'officine et acteur de santé, il est important de connaître l'existence et le principe de ces traitements, afin d'orienter au mieux les patientes qui se tournent vers leur pharmacie de proximité pour obtenir des conseils sur leur pathologie.

Membres du jury :

Président : Monsieur le professeur Jean-Louis CAZIN

Assesseur(s) : Madame le professeur Réjane PAUMELLE-LESTRELIN

Membre(s) extérieur(s) : Madame Alison PULIEZ