

Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 13 juin 2018

Par

Ayse BICAR

Né(e) le 26 août 1992 à Perpignan

Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge

Thèse dirigée par Jeanne MOREAU

Examineurs :

Mme. Le Docteur Anne-Catherine JAMBUT ABSIL, MCU

Mme. Le Docteur Jeanne MOREAU, MCU

Mme. Le Docteur Christelle POUGET, MCU

Mme. Le Docteur Elise DELUCHE, PH

Présidente
Directrice/ Juge

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 13 juin 2018

Par **Ayse BICAR**

Né(e) le 26 août 1992 à Perpignan

Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge

Thèse dirigée par Jeanne Moreau

Examineurs :

Mme. Le Docteur Anne-Catherine JAMBUT ABSIL, MCU

Mme. Le Docteur Jeanne MOREAU, MCU

Mme. Le Docteur Christelle POUGET, MCU

Mme. Le Docteur Elise DELUCHE, PH

Présidente
Directrice/Juge
Juge
Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
----------------------------	-----------------------------------

BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

Remerciements

À ma directrice de thèse, Mme Jeanne MOREAU, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Limoges, je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils et d'avoir participé activement pour arriver à terme de ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

À ma présidente de thèse, Madame le Docteur Anne-Catherine JAMBUT, maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Limoges, je vous remercie d'avoir porté un intérêt pour mon travail et d'avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie aussi Madame le Docteur Elise DELUCHE, praticienne hospitalière qui m'a fait honneur en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. J'aimerais remercier particulièrement Madame le Docteur Christelle POUGET, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Limoges, d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

À mes parents, sans lesquels je ne sais pas ce que je serai devenu dans la vie. Toujours présents quand j'ai fait appel, toujours motivants dans ce que j'ai entrepris et que je continue d'entreprendre, ils m'ont orienté vers le bon chemin même dans les moments les plus sombres. Ils ont toujours tout donné pour que je puisse réaliser mes rêves, pour que je sois heureuse. Je suis fière et heureuse d'être votre fille et si j'avais à choisir mes parents, c'est vous que je choisirai à nouveau.

À ma Rahma, tu fais partie des personnes que je regretterai dans l'avenir lorsque nous serons chacune dans nos vies et que nous ne trouverons plus le temps de nous voir. Tu as dû me voir dans tous mes états... En fait, je rectifie, « on a grandi ensemble ». Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi pendant mes années d'études. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour l'avenir, et que dieu t'apporte ce qu'il y a de mieux.

À Farida, Prisca, Nadia, Rime ... Même si nos chemins se sont séparés avec certaines d'entre vous, sachez que vous avez chacune laissé une trace dans ma vie et que je suis contente que nos chemins se soient croisés à un moment donné. Je n'oublierai jamais nos WE et nos vacances de folies.

À Aurélie, John, Julien, Christelle, Julie, Pauline... merci d'avoir toujours répondu présent et de ne pas m'avoir abandonné malgré la distance. Les vrais amis sont ceux qui se conservent à jamais.

À Eda, ma sœur, je te remercie d'être venu faire tes études sur Limoges pour me tenir compagnie. Franchement, nous devons être les rares sœurs qui se sont tenu compagnie pendant si longtemps : le même lycée, la même faculté, les mêmes études et les mêmes vacances, je t'attends pour la suite de l'aventure ☺ . Je ne sais pas ce que j'aurai fait sans toi durant les moments difficiles, j'avais plus l'impression que la grande sœur c'était toi à certains moments. Love You. Entre nous, c'est plus qu'un lien de sang.

J'aimerais adresser mes remerciements à toutes les personnes que j'ai oublié de citer involontairement et qui ont participé au bon déroulement de mes études, mais aussi à la réalisation de ce travail.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations	15
Introduction.....	17
I. Partie 1 : Le sein	19
I.1. Anatomie du sein.....	19
I.2. Physiologie du sein.....	20
II. Partie 2 : Le cancer du sein	23
II.1. L'histoire du cancer du sein.....	23
II.1.1. Le cancer, une vieille maladie	23
II.1.2. Le cancer dans l'antiquité	24
II.1.3. Du XVIème au XIXème Siècle.....	25
II.1.4. Le XXème Siècle	25
II.1.5. Transition entre le XXème et le XXIème siècle.....	26
II.2. Les plans cancers.....	26
II.2.1. Le premier plan cancer (2003-2007)	26
II.2.2. Le deuxième plan cancer (2009-2013)	27
II.2.3. Le troisième plan cancer (2014-2019)	28
II.3. Épidémiologie du cancer du sein	29
II.4. Épidémiologie du cancer du sein chez la jeune femme	32
II.4.1. L'incidence et la mortalité du cancer du sein	33
II.4.2. La survie du cancer du sein.....	36
II.4.2.1. Sources de données	37
II.4.2.2. Le taux de survie du cancer du sein à l'échelle européenne	37
II.4.2.3. Le taux de survie du cancer du sein à l'échelle mondiale.....	38
II.5. Les différentes étapes de la cancérogénèse	40
II.6. Les différents types de cancer du sein	41
II.6.1. Les cancers in situ	42
II.6.2. Les carcinomes infiltrants	42
II.6.3. Autres cancers	43
II.7. La classification du cancer du sein	43
II.7.1. Les stades du cancer.....	43
II.7.2. Les grades du cancer du sein	46
II.7.3. La classification du cancer du sein en fonction des récepteurs	46
II.8. Les facteurs de risque du cancer	47
II.8.1. Les facteurs de risque internes	47
II.8.2. Les facteurs de risque externes	49
II.9. Les symptômes du cancer du sein.....	50
II.10. Le dépistage du cancer du sein	52
II.10.1. Les techniques de découverte précoce du cancer du sein	53
II.10.2. Les avantages et les inconvénients du dépistage du cancer du sein	53
II.10.3. L'autopalpation des seins	54
II.10.3.1. L'inspection visuelle des seins.....	54
II.10.3.2. La palpation.....	55
II.10.3.3. Que faire si on découvre des anomalies au niveau des seins ?.....	57
II.11. Le diagnostic du cancer du sein.....	57
II.11.1. La consultation médicale	57

II.11.2. La mammographie.....	58
II.11.3. L'échographie mammaire	60
II.11.4. Le scanner	62
II.11.5. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)	62
II.11.6. La biopsie.....	63
II.11.7. La ponction cytologique	67
II.11.8. La scintigraphie osseuse	68
III. Partie 3. Le cancer du sein est-il héréditaire ?	71
III.1. La consultation oncogénétique	71
III.1.1. Le test génétique	72
III.1.2. Conduites en cas de risques génétiques	73
III.1.3. Prise en charge des familles dont plusieurs membres sont atteints du cancer du sein sans risques génétiques	74
III.2. Les gènes responsables de l'apparition et du caractère héréditaire du cancer du sein	75
III.2.1. Les oncogènes jouant un rôle dans le cancer du sein.....	77
III.2.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs	78
IV. Partie 4 : La prise en charge et le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient cancéreux	80
IV.1. Le rôle du pharmacien d'officine dans la promotion de la prévention et du dépistage	80
IV.2. Les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient cancéreux : la réunion de concertation pluridisciplinaire	81
IV.3. Les traitements du cancer du sein	82
IV.3.1. Les traitements loco-régionaux	82
IV.3.1.1. La chirurgie	82
IV.3.1.1.1. La chirurgie conservatrice.....	82
IV.3.1.1.2. La chirurgie non conservatrice (mastectomie totale)	84
IV.3.1.1.3. La chirurgie oncoplastique	87
IV.3.1.2. La radiothérapie	91
IV.3.2. Les traitements oraux du cancer du sein	92
IV.3.2.1. La chimiothérapie	92
IV.3.2.1.1. Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse	94
IV.3.2.1.1.1. Les médicaments agissant au niveau de l'ADN	94
IV.3.2.1.1.2. Les antimétabolites	97
IV.3.2.1.1.3. Les anticancéreux agissant au niveau du fuseau mitotique	98
IV.3.2.1.1.4. Les inhibiteurs du protéasome.....	99
IV.3.2.1.2. Les combinaisons utilisées en chimiothérapie anticancéreuse	101
IV.3.2.1.3. L'hormonothérapie	101
IV.3.2.1.3.1. Les indications de l'hormonothérapie	102
IV.3.2.1.3.2. Les anti-estrogènes.....	102
IV.3.2.1.3.3. Les inhibiteurs de l'aromatase	103
IV.3.2.1.3.4. Les analogues de la LH-RH.....	104
IV.3.2.1.3.5. Thérapies ciblées et cancer du sein	105
IV.3.2.1.4. La thérapie génique	105
IV.3.2.1.4.1. Qu'est-ce que la thérapie génique ?.....	105
IV.3.2.1.4.2. Les différentes techniques de la thérapie génique.....	106

IV.3.2.1.4.3. Les désavantages de la thérapie génique.....	106
IV.4. La prise en charge des effets indésirables des traitements anticancéreux	106
IV.4.1. Les effets indésirables des traitements anticancéreux.....	107
IV.4.2. Au niveau psychologique	107
IV.4.3. Au niveau gastro-intestinal.....	108
IV.4.4. Au niveau cutané.....	109
IV.4.5. Au niveau buccal	111
IV.4.6. Au niveau hématologique.....	112
IV.4.7. Au niveau cardiaque.....	113
IV.4.8. Au niveau neurologique	113
IV.4.9. Au niveau rénal.....	114
IV.4.10. Au niveau hépatique.....	114
IV.4.11. Et la fertilité dans tout ça ?.....	114
IV.5. Les traitements complémentaires proposés aux patientes pour soulager ces effets indésirables.....	115
IV.5.1. L'homéopathie	115
IV.5.2. Les plantes et le cancer	118
IV.5.3. Le cancer et les compléments nutritionnels oraux (CNO).....	119
IV.5.4. Les prothèses mammaires externes	120
V. Partie 5 : Suivi d'une patiente atteinte du cancer du sein en officine	122
Conclusion.....	130
Références bibliographiques	131
Annexes.....	144
Serment De Galien.....	153

Table des illustrations

Figure 1 : La glande mammaire	19
Figure 2 : Le cancer du sein, au premier rang des cancers chez la femme	30
Figure 3 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine	31
Figure 4 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde	31
Figure 5 : L'incidence et la mortalité dû au cancer du sein dans les régions développées et non-développées en 2012.....	32
Figure 6 : L'incidence du cancer du sein chez la femme en fonction de son âge	33
Figure 7 : Evolution du taux de mortalité par cancer du sein entre 1971 et 1992	34
Figure 8 : Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005....	34
Figure 9 : Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005....	35
Figure 10 : Incidence du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans dans le monde	36
Figure 11 : Taux de survie relative à 5 ans en Europe chez les femmes atteintes du cancer du sein	38
Figure 12 : Taux de survie relative à 5 ans dans 9 régions des USA, 22 pays d'Europe et 5 pays en voie de développement	39
Figure 13 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.....	40
Figure 14 : Les différentes étapes de la cancérogénèse	41
Figure 15 : Les différents types de cancers du sein	42
Figure 16 : Classification TNM du cancer du sein	44
Figure 17 : Les symptômes du cancer du sein.....	52
Figure 18 : Les différentes positions à adopter pour l'inspection visuelle de l'autopalpation des seins	55
Figure 19 : Les différentes méthodes de palpation du sein	55
Figure 20 : Palpation des seins en position debout.....	56
Figure 21 : Palpation en position couché sur le dos.....	56
Figure 22 : Palpation en se couchant sur le côté	57
Figure 23 : La mammographie.....	59
Figure 24 : L'échographie mammaire	60
Figure 25 : Kystes compliqués avec niveau liquide.....	61
Figure 26 : Masse de forme ovale de contours nets	61
Figure 27 : IRM mammaire du sein gauche	62

Figure 28 : IRM mammaire d'un cancer du sein.....	63
Figure 29 : La biopsie mammaire	64
Figure 30 : La biopsie stéréotaxique.....	65
Figure 31 : La biopsie échoguidée.....	66
Figure 32 : La biopsie chirurgicale	67
Figure 33 : La ponction cytologique guidée par une échographie	68
Figure 34 : La scintigraphie osseuse	69
Figure 35 : Le Pet-scan.....	70
Figure 36 : Transmission autosomique dominante	75
Figure 37 : Les gènes responsable du cancer	76
Figure 38 : La chirurgie mammaire conservatrice	83
Figure 39 : Déformation après segmentectomie	84
Figure 40 : : La mastectomie simple.....	85
Figure 41 : La mastectomie radicale modifiée.....	85
Figure 42 : Retrait du ganglion sentinelle par la méthode isotopique.....	87
Figure 43 : Les différentes étapes de retrait du ganglion sentinelle	87
Figure 44 : Technique de reconstruction mammaire par prothèse	89
Figure 45 : La technique de reconstruction mammaire du grand dorsal	90
Figure 46 : La technique de reconstruction mammaire par lambeau du muscle grand droit .	90
Figure 47 : Le dispositif implantable pour la chimiothérapie	94
Figure 48 : Le syndrome main-pied	111

Table des tableaux

Tableau 1 : Les 17 objectifs du troisième plan cancer (2009-2014)	29
Tableau 2 : Classification TNM du cancer du sein	45
Tableau 3 : Dépistage en fonction du risque d'apparition d'un cancer du sein	53
Tableau 4 : Orientation du patient vers une consultation oncogénétique à partir du score d'EISINGER.....	72
Tableau 5 : Les syndromes pouvant être responsable de cancers	77
Tableau 6 : Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.....	100
Tableau 7 : La classification des médicaments utilisés en hormonothérapie.....	104
Tableau 8 : Protocole de prise de l'aprépitant	108
Tableau 9 : Les facteurs de risque du cancer du sein chez la patiente X	123

Liste des abréviations

ACR : American College of Radiology
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
AJCCA : American Joint Committee On Cancer
ATM : Ataxia telangiectasia mutated
AVK : Anti-vitamine K
BI-RADS : Breast Imaging-Reporting And Data System
BRCA1 : Breast Cancer 1
BRCA2 : Breast Cancer 2
CCIS : Carcinome canalaire in situ
CH (1) : Centre hospitalier
CH (1) : Centésimale Hahnemannienne
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CMU : Couverture Maladie Universelle
C-MYC : C-myelocytose
DIEP : Deep Inferior Epigastric Perforator
ECG : Électrocardiogramme
EPA : Acide eicosapentaénoïque
EUROCARE : European Council for Alcohol Research Rehabilitation and Education
18-FDG : 18-fluoro-D-glucose
5-FU : 5-Fluoro-Uracile
FRANCIM : Réseau Français des Registres du Cancer
FSH : Follicle stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
HAS : Haute Autorité de Santé
HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2
IARC : International Agency for Research on Cancer
IRM : Imagerie par résonance magnétique
JAMA : Journal of American Medicine Association
J.-C : Jésus-Christ
LH : hormone lutéinisante
INCA : Institut national du Cancer
INVS : Institut de veille sanitaire
LDL-cholestérol : low density lipoprotein
NFS : Numération Formule Sanguine
NYHS : New-York Historical Society
OMS : Organisation Mondiale de Santé
P53 : Protein of 53 kilodalton
PALB2 : Partner and localizer of BRCA2
PET scan : Positron emission tomography
PICC Line : Peripheric Inserted Central Catheter
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
PORT À CATH : Cathéter à chambre implantable
PTEN : Phosphatase and TENsin homolog
RCP(1) : Résumé Caractéristique du Produit

RCP(2) : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
ROHLim : Réseau d'Oncologie Hématologie Limousin
SEER : Surveillance Epidemiology and End Results program
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators
SERD : Selective Estrogen Receptor Degradation
STAR : Study of Tamoxifen And Raloxifene
Tep-Scan : Tomographie par émission de positrons
TRAM : Transverse Rectus Abdominus Muscle Flap
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
USA : United States of America
UV : Le rayonnement Ultraviolet

Introduction

D'après l'INCA (Institut National du Cancer), « on estime à 400 000 le nombre de nouveaux cas de cancers (incidence) et à 150 000 le nombre de décès (mortalité) en 2017 en France » [1]. Les cancers les plus fréquemment rencontrés sont : les cancers du sein, du poumon, de la prostate et du côlon-rectum. D'ailleurs, avec presque 2 millions de nouveaux cas dans le monde tous les ans, le cancer du sein est le cancer « de la femme » le plus fréquemment rencontré et constitue clairement un problème de santé publique majeur. Du début du diagnostic jusqu'aux effets secondaires des traitements subi par les patientes en passant par des moments de stress, d'angoisse et de déni de la maladie mais aussi du questionnement sur la fertilité surtout quand la patiente est jeune, il constitue un véritable « cauchemar » pour la patiente mais aussi pour son entourage. La plupart du temps, une prise en charge psychologique est nécessaire pour aider la patiente à accepter sa pathologie et à « mieux » la supporter.

Cependant, malgré la gravité de cette maladie, on sait que le cancer du sein peut être traité. S'il est diagnostiqué assez tôt, et que la patiente est prise en charge rapidement, il s'agit même d'une maladie qui peut être guérie « définitivement » grâce à l'avancée des nouvelles thérapeutiques. Compte tenu des risques que porte cette pathologie sur la vie humaine si elle n'est pas traitée, l'importance du dépistage, de la mammographie, de la technique des ganglions sentinelles ou tout simplement d'une consultation médicale est encore soulignée.

D'ailleurs, déjà en 2003, l'importance de la prévention a été soulignée par la mise en place d'un programme préventif pour les patientes atteintes d'un cancer du sein notamment avec la mise en place du dépistage pour les femmes de 50 à 75 ans mais aussi, par l'accès aux tests de prédisposition génétique dans le premier plan cancer lancé par le gouvernement. Le but de ces plans cancers est l'amélioration de la prise en charge des patients mais aussi l'amélioration de l'espérance de guérison. La prise en charge du cancer du sein est-elle toujours identique ? En effet, un cancer du sein peut être traité de différentes façons puisque certains développeront des métastases, d'autres évolueront favorablement alors que d'autres n'évolueront tout simplement pas et qu'il faudra renforcer le traitement par une association de thérapie anticancéreuse afin d'optimiser le bénéfice.

Face à cette complexité, l'enjeu majeur est de déterminer le bon traitement pour chaque patiente en prenant compte du bénéfice et des risques de ces traitements pour chacune d'elles. Le but est donc d'allonger la survie de la patiente tout en réduisant au maximum les effets indésirables des traitements mais aussi de la pathologie. Actuellement, le traitement le plus décisif du cancer du sein est la chirurgie qui consiste à retirer les cellules cancéreuses, le plus souvent associée à une radiothérapie qui va « tuer » les cellules cancéreuses restantes ou alors empêcher la multiplication de ces cellules. L'hormonothérapie occupe également une place importante dans la prise en charge du cancer du sein puisqu'elle permet surtout de créer un environnement non bénéfique au développement des cellules cancéreuses. (Les hormones jouent un rôle important dans le développement de certains cancers).

Il nous a donc paru intéressant d'étudier la prise en charge d'une patiente âgée de moins de 35 ans atteinte d'un cancer du sein (et traitée au CH de Perpignan), en fonction de son profil clinique mais aussi d'étudier sa tolérance vis-à-vis de cette prise en charge. A ce niveau-là, le pharmacien d'officine joue un rôle très important puisqu'une connaissance de la diversité des traitements proposés à la jeune femme atteinte d'un cancer du sein ainsi que de la toxicité dont elle en émane, permettra à celui-ci de participer à l'accompagnement de la patiente et de son entourage dans cette pathologie. Le but n'est pas de délivrer des « boîtes », mais de participer activement à la prise en charge du patient.

Cette thèse a pour objectif de souligner l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de maladies chroniques comme le cancer du sein. Évidemment, nous ciblerons plus spécialement la prise en charge des jeunes femmes qui se distinguera de celles des femmes plus âgées non seulement par la thérapeutique mais aussi par les prises en charges complémentaires tels que le soutien psychologique, la question de la fertilité qui en découle...

En effet, le cancer est dans sa globalité une pathologie très difficile à prendre en charge. Que la personne soit âgée, jeune ou enceinte, il constitue un sujet délicat à aborder puisqu'il représente à la fois une atteinte physique mais aussi psychologique chez ces patientes. Le cancer du sein chez la femme jeune est plus difficile à prendre en charge que chez la femme âgée, du fait de l'agressivité du cancer mais aussi de l'âge de la patiente, une prise en charge psychologique est souvent indispensable. D'où la nécessité d'être proche de ses patientes, de les éclairer sur leurs pathologies, leurs médicaments, leurs donner des conseils, les rassurer et être présent afin d'améliorer leurs qualités de vie.

Tout d'abord, nous ferons un rappel rapide sur l'anatomie et la physiologie du sein puisqu'il m'a paru assez important de pouvoir localiser cet organe et pouvoir mettre en avant ses fonctions dans le corps. Connaître l'aspect d'un sein normal permettra de pouvoir identifier l'aspect d'un sein « anormal ». Ensuite, nous aborderons les différentes caractéristiques du cancer du sein en faisant un rappel sur l'historique de cette pathologie, les 3 plans cancer qui ont été mis en place, l'épidémiologie du cancer du sein chez la jeune femme, les facteurs de risque, les symptômes du cancer du sein, mais aussi son diagnostic, nous soulignerons aussi l'importance du dépistage. Dans une troisième partie, nous nous interrogerons sur le caractère héréditaire du cancer du sein. Par la suite, nous mettrons en évidence le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein en exposant les différentes méthodes de traitement mais aussi les traitements qui permettent de réduire ou d'éviter les effets indésirables tout en gardant à l'esprit que le but est d'améliorer la qualité de vie des patientes grâce aux avancées thérapeutiques dans le domaine de la cancérologie.

Et enfin, dans une dernière partie, j'ai voulu exposer l'évolution de la maladie, le profil clinique, les traitements, la toxicité des traitements prises par l'une de mes patientes atteintes du cancer du sein et ayant moins de 35 ans. Cet exemple permettra de mieux voir la place importante qu'occupe le pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie.

Nous terminerons cette thèse par une question d'ouverture où nous nous interrogerons sur la mise en place d'entretiens pharmaceutiques systématiques pour la prise en charge des patients cancéreux à l'officine.

I. Partie 1 : Le sein

I.1. Anatomie du sein

Le sein, l'un des organes sexuels de la femme, est situé anatomiquement entre la deuxième et la sixième côte, au niveau du sternum et au-dessus du thorax. Plus précisément, « les seins sont situés au niveau du thorax, en avant du muscle pectoral de chaque côté et s'étendent en hauteur jusqu'à la clavicule et, en largeur de l'aisselle jusqu'au milieu du sternum environ. Ils sont asymétriques et ne contiennent pas de muscle. Ils sont soutenus par des ligaments » [2].

C'est un organe très important chez la femme en raison de sa fonction biologique, qui est la production du lait permettant de nourrir le nouveau-né, mais aussi de sa fonction sexuelle responsable de sa féminité. L'esthétique de cet organe est donc tout aussi important que sa fonction biologique. Anatomiquement, nous pouvons voir que le sein est constitué au niveau externe, d'une peau périaréolaire, d'une aréole et d'un mamelon. Au niveau interne, il est formé de la glande exocrine qui est la glande mammaire, d'un tissu adipeux et conjonctif.

La glande mammaire est cette « grappe de raisin » qui se développe au milieu d'un tissu adipeux (Figure 1). « Elle est constituée de canaux et de lobules organisés en compartiments séparés les uns des autres par du tissu conjonctifs contenant des vaisseaux, graisses... » [3]. Ces compartiments peuvent également être appelés « lobes ». Ces derniers, au nombre de 20 environ par glande mammaire, contiennent des lobules ou alvéoles ou encore « **acini sécrétoire** » ayant pour rôle la sécrétion de lait. Ils contiennent aussi des canaux que nous appelons « canaux galactophores » qui jouent un rôle dans l'acheminement de ce lait au niveau de l'aréole (la zone pigmenté marron foncé) et du mamelon. D'ailleurs, ces canaux sont prolongés jusqu'au mamelon. Un canal galactophore part de chaque lobe, ils convergent vers le mamelon. À environ 1 cm, avant d'atteindre le mamelon, les conduits galactophores se dilatent : c'est le sinus lactifère.

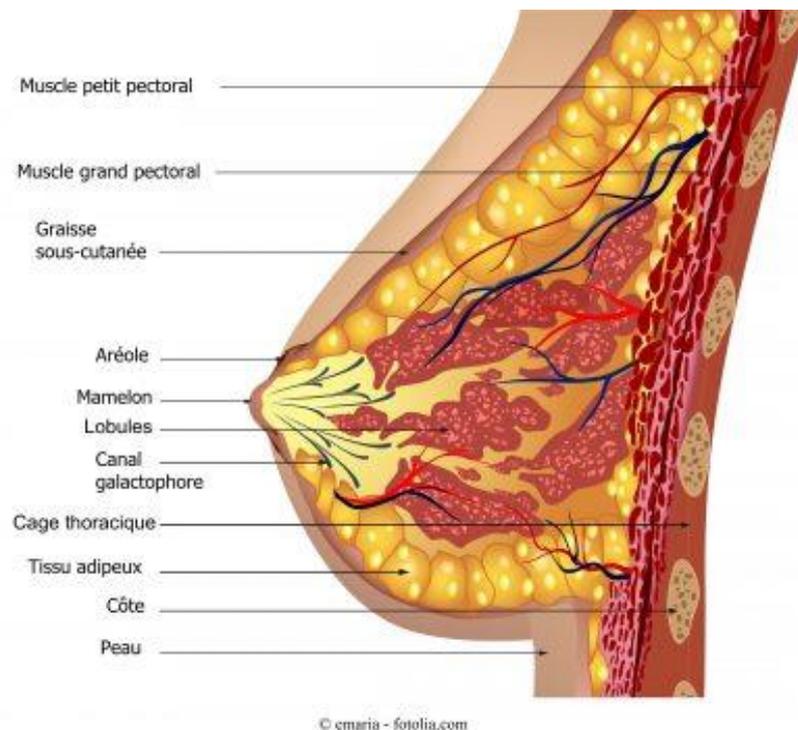


Figure 1 : La glande mammaire [4]

Le volume du sein dépend en partie de la quantité de tissus adipeux et conjonctif, liés eux-mêmes au tissu glandulaire. La glande mammaire est formée de deux couches : tout d'abord, de la couche pré-glandulaire antérieure cloisonnée par des ligaments suspenseurs du sein appelés aussi « ligaments de Cooper » qui relient la glande à la peau et de la couche postérieure. En effet, ce sont ces ligaments qui permettent de soutenir les seins et d'assurer leurs fermetés. Nous savons qu'avec le temps, ces ligaments peuvent s'affaiblir entraînant un affaissement des seins. Ce qui est intéressant au sujet de ces ligaments, c'est qu'ils jouent un rôle important dans la mise en évidence des symptômes mais aussi dans la propagation du cancer du sein.

L'aréole est cette zone pigmentée d'une vingtaine de mm de diamètre, de couleur marron foncé qui entoure le mamelon. Elle devient plus foncée et augmente de taille à la grossesse, à la lactation mais aussi à la puberté. Elle est constituée de petites glandes sébacées que l'on appelle « les tubercules de Morgagni » qui deviennent plus volumineuses au cours de la grossesse et se nomment à ce moment-là, « les tubercules de Montgomery ».

Le mamelon est le cône pigmenté situé au niveau de l'aréole. Sa forme, son volume, sa largeur varient d'une personne à une autre. Les conduits lactifères ou canaux galactophores aboutissent au niveau du mamelon que le bébé « tête » pour se nourrir.

Le sein, est l'un des organes du corps qui évolue au cours du temps. Il est même considéré des fois comme étant, l'organe qui subit le plus de modification au cours de la vie d'une femme. Ce sont les facteurs individuels, les grossesses, les modifications hormonales, l'activité génitale qui modifient tout autant l'aspect mais aussi le poids de cet organe.

En effet, le sein d'une jeune fille pèse environ 200 à 250 grammes ; ce poids peut atteindre 500 grammes chez une femme allaitante. En ce qui concerne les dimensions du sein, il mesure en moyenne 12 cm, possède une largeur d'une dizaine de cm et est épais de 6 cm. Les dimensions varient bien évidemment en fonction des facteurs individuels de la personne. À côté de cela, il ne faut pas négliger le fait que l'aspect du sein (conique, discoïde, piriforme...) varie en fonction de l'ethnie de la personne. De plus, le poids de la personne déterminera la quantité de tissus adipeux au niveau du sein et donc par conséquent sa taille, son poids et forcément son aspect. La période menstruelle peut également entraîner une augmentation de la taille du sein. Il se peut même des fois que les deux seins d'une même personne ne soient pas de tailles égales. Cependant, cette différence de taille peut souvent évoquer la présence de nodules cancéreux, d'où l'importance de bien connaître son corps et de rechercher la présence d'un cancer en cas de différence de poids ou d'aspect anormal du sein.

I.2. Physiologie du sein

Toute au long de leurs vies, les femmes observeront des changements au niveau de leurs seins. En effet, la glande mammaire, l'élément constitutif majeur du sein, est soumise à un contrôle hormonal qui provoque des modifications au niveau des seins. Nous observons ces modifications au cours des trois périodes de la vie d'une femme. La première période se situe entre la naissance et la puberté. La seconde correspond à la puberté et la troisième période correspond à la ménopause.

En effet, si nous reprenons les grandes périodes de la vie d'une femme, nous observerons globalement des changements :

- **À la puberté**, sous l'influence des estrogènes qui accélèrent la croissance des seins d'une femme. En effet, la taille, la densité et le volume des seins sont étroitement liés au cycle menstruel.
- **Pendant les grossesses** : la glande mammaire se développe énormément pour accéder à une capacité maximale de production du lait.
- **Pendant l'allaitement**, les seins augmentent de volume en raison d'une grande production du lait par les cellules laticifères.
- **À la ménopause**, les seins deviennent moins fermes et les grossesses passées provoquent un affaissement des seins accentué par un relâchement musculaire.

Il est important de savoir que ces changements physiologiques sont normaux afin de les distinguer et pouvoir détecter des changements pathologiques tels que des cancers.

Nous savons maintenant qu'un grand nombre d'hormones interviennent dans le développement des seins mais celles qui ont vraiment un rôle décisif sont les hormones sexuelles telles que les estrogènes et la progestérone produites par les ovaires à partir de la période de puberté jusqu'à la ménopause. Les estrogènes sont les premières hormones qui interviennent dans le développement des seins et qui ont donc un rôle dans la modification du volume et de la forme des seins, elles sont sécrétées dans la première partie du cycle, tout de suite après les règles. La progestérone est l'hormone qui vient compléter l'action des estrogènes, elle est sécrétée en deuxième partie du cycle. La production de ces hormones est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, l'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone) qui elle-même stimule l'hypophyse et induit la sécrétion de la FSH et de la LH. Ces deux hormones agissent au niveau des ovaires et induisent la sécrétion de l'œstrogène et de la progestérone.

Au cours du cycle d'une femme pubère, il y a une variation importante de la synthèse d'estrogènes et de progestérones responsables de la modification de la taille et de la densité des seins.

Si nous étudions de façon plus précise le cycle menstruel d'une femme, nous pouvons voir que :

-Le premier jour des règles correspond au début du cycle menstruel, elle dure en moyenne 5 jours. Déjà, au tout début du cycle, l'hormone folliculostimulante (FSH) fabriquée par l'hypophyse induit une augmentation de la synthèse des follicules en stimulant les ovaires. Ainsi, la FSH intervient et induit la sécrétion des estrogènes qui permettent aux follicules de se développer. L'augmentation du taux d'estrogènes au cours de la phase folliculaire du cycle menstruel est d'abord lente (au premier jour des règles) puis plus rapide par la suite jusqu'à atteindre « le pic de l'hormone hypophysaire LH » ou « l'hormone lutéinisante ». Un grand nombre de follicules débutent leurs développements mais un seul arrivera à terme et deviendra le follicule dominant qui contient un ovule mature. Le pic est généralement atteint au quatorzième jour du cycle et permet de déclencher l'ovulation responsable de la rupture du follicule et donc de la libération d'un ovule mature par les ovaires. L'hormone lutéinisante induit aussi la sécrétion d'une nouvelle hormone, la progestérone qui débute après l'ovulation et se poursuit tout au long de la phase lutéale. Elle a pour rôle d'épaissir la glaire cervicale et les parois de l'utérus afin de permettre la fécondation. De plus, cette progestérone est plus précisément synthétisée par le corps jaune qui apparaît suite à la transformation du follicule qui devient jaune.

Les estrogènes sont des hormones sexuelles qui jouent certes, un rôle dans le développement des seins mais elles interviennent aussi dans le développement de l'utérus et du vagin. La progestérone, quant à elle, joue un rôle important dans «la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel, en préparant par exemple l'utérus à une éventuelle grossesse » [3]

Il existe une autre hormone qui intervient dans la physiologie du sein : il s'agit de la « **prolactine** » qui est sécrétée par l'hypophyse. Le taux de prolactine augmente au cours de la grossesse de façon assez stable. Juste avant l'accouchement, elle atteint un taux de 200 ng/mL. Ce taux reste élevé au cours de l'allaitement. En effet, le taux de prolactine est assez variable en fonction de la situation de la femme. « Avant la ménopause, il doit être compris entre 2 et 20 ng/mL. Après la ménopause, entre 0.17 à 19 ng/mL » [6] Elle a pour rôle de provoquer une montée de lait en stimulant les alvéoles situées au niveau du tissu glandulaire qui sont responsables de la production du lait. Elle provoque donc la synthèse et le maintien de la production du lait.

L'ocytocine fait également partie des hormones qui peuvent provoquer des modifications au niveau des seins. Elle est aussi sécrétée par l'hypophyse et provoque des contractions au niveau des muscles qui englobent les canaux au niveau des seins et permet donc l'éjection du lait. Elle provoque aussi des contractions au niveau de l'utérus. Elle apparaît donc surtout lors de l'accouchement mais aussi pendant l'allaitement, et complète donc un peu l'action de la prolactine. Ainsi, nous en déduisons que la prolactine stimule la production du lait, la succion du bébé favorise la sécrétion et l'ocytocine permet l'éjection du lait.

II. Partie 2 : Le cancer du sein

II.1. L'histoire du cancer du sein

II.1.1. Le cancer, une vieille maladie [7]

Le cancer du sein est une pathologie qui existe dans presque toutes les périodes de l'histoire, il est donc aussi ancien que l'existence humaine. Mêmes à l'époque de la préhistoire, nous pouvons trouver des traces de cancers sur les anciens squelettes, sur des momies en Egypte. [6]. Cette découverte précoce est due au fait que le sein est l'un des organes le plus facile à voir et à manipuler lors d'une consultation médicale. En effet, la plupart du temps, le cancer du sein se manifeste par des gonflements assez visibles à l'œil nu. Ainsi, la mise en évidence des situations pathogéniques au niveau des seins remontent à l'antiquité.

Ce sont les Égyptiens qui ont découvert cette maladie en premier. Les premières descriptions du cancer du sein ont été réalisées en Egypte, inscrit sur des papyrus notamment les papyrus découverts par Edwin Smith et George Ebers. Il s'agit de deux papyrus médicaux bien distincts mais qui proviennent de la même tombe : la nécropole de Thèbes. Ces textes très anciens, décrivent le cancer du sein comme un gonflement qui ne possède pas de traitement. Tout d'abord, le papyrus d'Ebers est l'un des plus anciens, rédigé pendant le règne d'Amenhotep. Il contient de nombreuses informations concernant la pratique de la médecine générale. Il est actuellement conservé à Leipzig. En ce qui concerne le papyrus d'Eden Smith, nous savons que pendant longtemps, il n'a pas été étudié jusqu'à ce qu'il fût offert à la New York Historical Society (NYHS) où James Breasted, un célèbre archéologue mais aussi directeur de l'institut oriental de Chicago traduit ce papyrus médical qui contient la description et le traitement de nombreuses pathologies tels que les plaies, les fractures du crâne, les blessures au niveau du visage, du nez, de la tempe... Ce traité basé sur la traumatologie mais aussi sur la chirurgie contient également la description de la circulation sanguine et donc des notions de physiologie. Il identifie aussi le système digestif avec le foie et la rate mais aussi le système urinaire avec la vessie, les uretères et les reins. Il contient également une pharmacopée rédigée principalement à partir des plantes. « Chaque observation débute par une description clinique suivie du diagnostic et du verdict puis de la thérapeutique à adopter » [7]. Il est même dit que ce papyrus contient la description de traitement de 8 cas de cancers du sein, guéri en brûlant les boutons au niveau des seins par du feu. Il contient aussi une classification du cancer du sein en détail et même une distinction de cette pathologie avec les maladies inflammatoires. Cependant, il est bien précisé qu'il n'existe pas de traitement pour le cancer du sein. Évidemment, il existe de nombreux autre papyrus apparu à différents moments de l'histoire (Hearst, Berlin, Leyde...) qui ont permis de faire avancer la médecine.

En Inde, il a été également retrouvé lors des fouilles archéologiques, des objets, des documents montrant que de nombreuses recherches concernant les pathologies du sein ont déjà été effectuées à cette époque. Il a même été découvert, qu'à l'époque, les hindous, appliquaient de l'arsenic sur les tumeurs afin de les détruire. La plupart du temps, les personnes mourraient empoisonnées par l'arsenic. Des études sérieuses ont par la suite été lancées pour essayer de comprendre comment cela marchait. Il a été mis en évidence « que l'arsenic détruisait l'oncoprotéine appelée PML/RARA responsable de la maladie, cela provoquait l'élimination des cellules souches leucémiques » [8].

II.1.2. Le cancer dans l'antiquité

Durant l'antiquité, les choses deviennent plus sérieuses avec les travaux de grands médecins, chercheurs et philosophes de l'époque.

Le père de la médecine moderne, Hippocrate est celui qui a réalisé la description du cancer du col de l'utérus, de la peau, de l'estomac mais aussi de celle du sein. Même le mot « cancer » (en grec karkinos et en latin cancer) que nous employons toujours au 21^{ème} siècle est un terme inventé par Hippocrate au Vème siècle avant Jésus-Christ. C'est lui qui en donne donc la première définition. « Il compare le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. La tumeur est en effet centrée par une formation arrondie entourée de prolongements en rayons semblables aux pattes d'un crabe » [9]. Le mot cancer vient donc du fait de sa ressemblance aux pâtes de crabes lorsqu'ils se propagent au niveau du corps. « Il décrit le carcinome comme étant une tumeur envahissante, conduisant à une mort inéluctable » [10]. Ainsi, le père de la médecine pensait à cette époque que le cancer pouvait toucher la totalité du corps, pouvait se propager et ne pouvait pas être guéri, donc le patient devait mourir de façon inéluctable. D'ailleurs, d'après lui, la chirurgie n'était pas efficace pour traiter cette pathologie. « Les seuls traitements à l'époque consistaient en la cautérisation, c'est-à-dire l'utilisation de la chaleur ou de produits chimiques pour brûler et détruire les cellules affectées ; et de divers onguents (pommade) ». [11]

Cependant, pendant longtemps, l'ablation de tumeur a été réalisée pour traiter les cancers, au début sans anesthésie et sans respect des règles de stérilisation indispensables pour éviter les infections ultérieures. Il est évident que c'était voué à l'échec puisque la plupart des cancers se propagent dans le corps et forment des métastases et lorsque les règles d'asepsie sont négligées, si le patient ne mourrait pas de métastases, il mourrait d'infections, de douleurs...

C'est Leonides (180 ap.J.-C), qui réalise la première mastectomie en découpant avec un scalpel les tissus sains autour du mamelon rétracté. C'est d'ailleurs, lui qui a découvert que la rétraction du mamelon est un signe du cancer du sein.

La technique de chirurgie de Leonides fut améliorée par d'autres par la suite comme Mondeville qui écrivit en 1320 « aucun cancer ne guérit, à moins d'être radicalement extirpé tout entier. En effet, si peu qu'il en reste, la malignité augmente dans la racine. » [12]

Avant Leonides, Aulus Cornelius Celsus (25 av. J.-C - 50 ap. J.-C) a réalisé une classification des cancers localisées au niveau des membres supérieurs en fonction de leurs degrés d'évolution. Il définit donc en quelque sorte les stades de la maladie. Pour les cancers du premier degré, il écrivit que ce sont les seuls à pouvoir être traités par chirurgie et les nomma « cacoethes ». Pour ceux qui sont du deuxième et troisième degré et donc pour les carcinomes sans ulcération et les carcinomes avec lésion exubérante, il écrivit qu'il ne fallait pas pratiquer la chirurgie, ni la cautérisation, car cela peut accélérer leurs croissances. Il définit donc les moyens de traitements (excision, cautérisation ou onguent) en fonction du stade du cancer et insiste sur le fait que la chirurgie ne doit être appliquée que pour un stade précoce du cancer du sein.

À son tour Galien (130-201 ap. J.-C), un médecin d'Alexandrie, a fait de nouvelles découvertes concernant le cancer du sein. D'après sa théorie, le cancer était dû à un excès de bile noire et donc d'humeur. Ainsi, le traitement passe par l'alimentation, « en l'administration de purges pour dissoudre la bile solidifiée. » [13]. Il conseillait tout de même de passer à la chirurgie si les lésions ne régressaient pas petit à petit. Les théories de Galien furent admises et acceptées telles qu'une doctrine avec très peu d'évolution pendant près de mille ans.

LA MÉDECINE ARABE ET NOTIONS DE CANCER

Les médecins arabes confirmèrent les théories et les observations des grands médecins de l'antiquité.

Tout d'abord, Avicenne ou Ibn Sina, (980-1037), médecin et philosophe, observa également que le cancer se propageait dans le corps en touchant les tissus sains avoisinants. Ceci aboutissait à une perte de sensibilité du membre atteint.

Puis Abdulcassis (1033-1106) conseillait de pratiquer la chirurgie lorsque le cancer est à un stade précoce en n'omettant pas de cautériser les tissus sains qui entourent la tumeur. Il déconseille aussi comme Celsus toute pratique de chirurgie sur une lésion. Il conseille la purge et la saignée.

II.1.3. Du XVIème au XIXème Siècle

C'est à ce moment-là de l'histoire que, les autopsies furent autorisées ce qui poussa de nombreux médecins à étudier de façon plus précise le corps humain et les tumeurs. Ils étudièrent également les textes d'Hippocrate et de Galien. Ainsi, à cette époque, il y aura la découverte du système lymphatique par le chirurgien Gaspard Aselli. C'est l'une des découvertes majeures dans l'histoire du cancer car la plupart des métastases se forment par une prolifération des cellules cancéreuses par ce système lymphatique. De son côté, Ambroise Paré, décrit la tumeur du sein de Cathérine de Médicis. Il « décrit dans son traité des « tumeurs contre nature », les métastases comme des manifestations locales de l'humeur noire » [13]

Après la découverte du système lymphatique, Henri François Pedrei (1685-1770) est celui qui a insisté sur le fait qu'il fallait « exciser non seulement la tumeur, mais aussi les ganglions lymphatiques axillaires dans le cancer du sein ». [13]

De plus, on peut voir à cette époque, la création des premiers hôpitaux pour cancéreux en raison de nombreuses théories émises par des médecins et des professeurs tels que le professeur de Wittenberg, Daniel Sennert (1572-1637), qui affirma que le cancer est une maladie contagieuse. Un hôpital pour patients atteints de cancer fut construit à Reims en 1740 par Jean Godinot.

Par ailleurs, la notion « d'hérédité » du cancer, des liens entre l'âge, le climat et le cancer furent évoquée par John Hunte (1728-1791).

II.1.4. Le XXème Siècle

C'est au XXème Siècle, qu'est découverte la chimiothérapie après des expériences avec les gaz moutarde et la radiothérapie. La radiothérapie vient de la découverte des rayons X en 1895 et de la radioactivité découverte par Marie et Pierre Curie Bequère en 1898. Il y a aussi de nombreuses avancées en ce qui concerne le diagnostic du cancer du sein.

Cependant, c'est avec la découverte de l'ADN que la cancérologie connaîtra un grand tournant. On distinguera d'une part l'origine du cancer qui peut être due à un dérèglement au niveau du génome et d'autre part des facteurs internes ou externes qui peuvent être responsables de ces dérèglements et de l'apparition des tumeurs.

De nombreuses associations de lutte contre le cancer sont créés. C'est d'ailleurs, en 1990, qu'est apparu un ruban rose ayant pour but de sensibiliser contre le cancer du sein. Il est apparu également de nouvelles thérapies tel que l'immunothérapie. Elle consiste en des

thérapies ciblées qui utilisent des anticorps monoclonaux qui permettent de mieux cibler les cellules cancéreuses et de limiter la destruction des cellules saines et donc l'apparition de nombreux effets indésirables.

II.1.5. Transition entre le XXème et le XXIème siècle

En 2003, sous le gouvernement de Chirac, de nombreux plans cancers ont été mis en place afin d'améliorer la prise en charge des patients cancéreux et surtout de lutter contre les cancers, y compris le cancer du sein qui sont devenus un majeur problème de santé publique. C'est à ce moment-là de l'histoire que la prise en charge des patients cancéreux ne consiste plus seulement à « tuer » les cellules cancéreuses mais aussi à améliorer la qualité de vie des patientes en mettant en place des prises en charges psychologiques, des prises en charges des effets indésirables des traitements cancéreux qui sont très lourds. Le but est « d'accompagner le patient » et le pharmacien d'officine a un rôle primordial à ce niveau-là.

II.2. Les plans cancers

C'est avec l'expression « Pour nous tous ce que le cancer peut atteindre, ou que le cancer a déjà touché, la recherche, c'est l'espoir » de Claudie Haigneré, ministre déléguée chargée de la recherche et des nouvelles technologies que commence le fascicule de synthèse du premier plan cancer. [14]

Actuellement, il y a en tout 3 plans cancer qui ont été lancés par le gouvernement dans le but d'améliorer la prise en charge des patients cancéreux mais aussi de lutter contre le cancer.

II.2.1. Le premier plan cancer (2003-2007)

Initié sous le gouvernement de Jacques Chirac, il représente le début d'une période de lutte contre le cancer, le but est donc de prévenir et non seulement de le guérir. « Le cancer, c'est un véritable drame national, qui exige un effort considérable, un effort de recherche, un effort de prévention et de dépistage, un effort de traitement, y compris de soutien psychologique de la maladie » [15]. C'est un plan très ambitieux contenant 70 mesures. Il est divisé en 6 chapitres chacun jouant un rôle primordial dans l'amélioration de la prise en charge des patients atteints du cancer.

Tout d'abord, il s'agit d'un plan, axé sur « la prévention » en privilégiant une meilleure connaissance de la progression de la maladie ; en prévoyant de lutter contre le tabac qui « a fait progresser le nombre de cas de cancer du poumon de 75% en 20 ans » [16] mais qui est aussi responsable de l'apparition des cancers de la bouche, de l'œsophage ; et en luttant également contre les cancers professionnels en favorisant une meilleure prévention au travail mais aussi contre les polluants cancérigènes... La première mesure de lutte contre le tabac a été d'augmenter son prix « Le plan prévoit enfin de dissuader l'accès au tabac en augmentant résolument son prix de vente ». [17]. Cette augmentation a permis de diminuer considérablement les ventes de cigarettes. Le plan a également interdit la vente du tabac pour les moins de 16 ans. Il s'agit aussi d'interdire de fumer dans les lieux collectifs (hôtels, restaurants...), de lutter contre le tabagisme chez les femmes enceintes, d'interdire la promotion du tabac, de renforcer le rôle des associations dans la lutte contre le tabac, d'accentuer les programmes d'éducation et de prévention du tabac dans les établissements scolaires (« Ecole sans tabac ») [18]. Par ailleurs, ce plan a aussi pour objectif de lutter contre la prise d'alcool chronique qui est, comme nous pourrions le voir plus loin, l'un des facteurs de risque du cancer, en mettant en place des aides afin de permettre aux patients de réduire

progressivement leurs consommations d'alcool mais aussi d'expliquer les risques d'une consommation d'alcool.

Ce plan vise ensuite à améliorer « le dépistage » en généralisant en 2004 l'accès à ces tests car un cancer découvert à un stade précoce est guéri avec des traitements moins lourds que s'il s'agit d'un stade avancé. La probabilité de guérir d'un cancer précoce est plus importante par rapport à un cancer à un stade plus avancé et donc l'espérance de vie est plus élevée à un stade précoce qu'à un stade avancé. C'est aussi un plan qui a pour but de faciliter « l'accès aux tests de prédisposition génétique des cancers du sein (BRCA1 et 2) » [19] mais aussi d'autres cancers.

Un autre objectif est de centrer les soins autour du patient en mettant en place un « programme personnalisé de soins » qui permettent de prendre en charge le patient dans sa globalité.

C'est grâce à ce plan que nous verrons, d'ailleurs, la création de l'INCa (Institut National du Cancer) en 2005. « Cette institution emblématique sera un centre d'expertise et de ressources ainsi, qu'un lieu de coordination » [20]. « Par la mise en place de l'INCa, il s'agit de doter la lutte contre le cancer d'une institution emblématique destinée à coordonner l'ensemble des acteurs de la cancérologie et à donner une visibilité internationale à notre politique de santé en cancérologie » [20]

Il y a une partie « social » dans le premier plan cancer qui, pour ma part est tout aussi importante que le dépistage ou la prise en charge personnelle et optimale du patient. En effet, ce chapitre a pour but de lutter contre l'exclusion sociale des patients cancéreux. Il est stipulé que le maintien ou le retour à l'emploi doivent être améliorés pour ces patients-là, que les prêts et les assurances doivent également être maintenus, certains dispositifs médicaux nécessaires à améliorer la qualité de vie de ces patients doivent être pris en charge de façon plus importantes.

Ce plan souhaite également augmenter le nombre de médecins capables de prendre en charge un cancer mais aussi le nombre de professionnels de santé paramédicaux en lien avec la prise en charge des cancers.

La recherche est au centre du plan également puisqu'elle permet d'avancer dans la connaissance de la pathologie mais aussi de découvrir de nouveaux moyens de prise en charge de la maladie. Ainsi, le but de ce plan est de permettre une meilleure prise en charge de cette pathologie en faisant intervenir un grand nombre de professionnels de santé. « Développer, notamment au travers de l'Institut National du Cancer, une politique de recherche orientée par programmes, et favorisant les partenariats entre recherche publique et recherche privée » [21]. D'ailleurs, 7 cancéropôles ont été créés pour dynamiser la recherche dans les régions.

Bien évidemment, même si ce plan a marqué le début d'une « guerre contre le cancer », tous les objectifs du premier plan cancer n'ont pas forcément été atteints et d'après certaines critiques, beaucoup ont été délaissés. Ainsi, un second plan cancer a été lancé.

II.2.2. Le deuxième plan cancer (2009-2013)

Un deuxième plan cancer a été remis par le professeur Jean-Pierre Grünfeld à Nicolas Sarkozy, président de la République à cette époque. Il s'agit d'un plan de lutte organisé en cinq axes qui a été élaboré avec Roselyne Bachelot (docteur en pharmacie de formation, ministre de la Santé sous le gouvernement de Sarkozy). Ce plan a pour objectif d'apporter plus d'amélioration dans le projet de lutte contre le cancer tout en renforçant les mesures prises dans le plan précédent. Ainsi, comme le premier plan, il est centré sur la prévention, le dépistage, la recherche, les soins mais en plus de cela, il vise surtout à réduire au maximum

les inégalités d'accès aux soins mais aussi permettre une prise en charge plus organisée des patients cancéreux. L'un de ses objectifs est aussi de prendre en compte les facteurs individuels pour personnaliser la prise en charge et non la généraliser ; donner plus de pouvoir au médecin traitant afin d'améliorer la qualité de vie des patients pendant et après la maladie. Par ailleurs, nous avons pu observer une progression des essais cliniques, mais aussi, de la recherche au niveau du génome, et donc des nouvelles innovations thérapeutiques, « Afin d'assurer une continuité des parcours des patients, des programmes personnalisés de soins et de l'après-cancer ont été expérimentés » [22].

Cependant, ce plan montre quelques failles qui doivent être améliorées, comme « l'accès à une médecine personnalisée plus facile. La coordination entre les hôpitaux et les médecins de ville pour le suivi personnel des soins et de l'après-cancer reste encore à améliorer. L'accompagnement des malades dans leur vie personnelle comme professionnelle doit être encore travaillé. » [23] Par ailleurs, il ne faut pas omettre que la France reste un pays qui manque d'appareils d'IRM et d'imagerie qui retardent le diagnostic et donc la mise en place d'un traitement adapté. Ainsi, un troisième plan cancer a été lancé pour pallier à ces problèmes.

II.2.3. Le troisième plan cancer (2014-2019)

Le troisième plan cancer élaboré par le professeur Jean Paul Vernant (spécialisé en hématologie) a été lancé sous la présidence de François Hollande. En tout, 17 objectifs ont été énoncés dans ce plan cancer avec pour but principal de « répondre aux besoins et aux attentes des personnes malades, de leurs proches et de l'ensemble des citoyens » [24].

Il s'agit d'un plan, qui contient d'énormes ambitions qui vont permettre à la fois de renforcer les plans précédents et d'apporter du nouveau. « Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France » [25] c'est avec cette phrase que débute le troisième plan cancer, il est donc clairement évoqué que l'objectif est de réduire les inégalités d'accès aux soins (sociale, territorial), mais aussi de réduire les inégalités de soins (certains médecins étant mieux formés que d'autres). Le but est vraiment d'égaliser les chances de survie de tous les patients cancéreux en leur décernant les mêmes soins.

Comme dans les plans précédents, il est axé sur la prévention (tabac, alcool, cancers professionnels ou liés à l'environnement), la recherche (découverte de nouvelles thérapies de traitement du cancer) mais aussi sur le diagnostic de plus en plus précoce, le dépistage, les programmes de soins personnalisés, l'évolution des formations en cancérologie qui vont permettre d'améliorer la prise en charge des malades. Ce plan cancer a aussi pour objectif de « préserver la continuité et la qualité de vie » [25] qui consistent à réduire les risques d'apparition d'autres cancers, d'améliorer la qualité de vie des patients avant et après le cancer en essayant de préserver au maximum une vie normale (accès aux prêts, préserver ou favoriser le retour à l'emploi, scolarité).

C'est l'un des plans qui concernent le plus le pharmacien d'officine car il insiste sur le fait que tous les professionnels de santé doivent être impliqués dans la prise en charge du patient cancéreux. « Il est également question d'un renforcement de la coopération entre professionnels de santé, et de trouver de nouveaux moyens pour améliorer la vie sociale et professionnelle des patients face à la maladie et de les aider dans la gestion de leurs traitements » [26]. Étant donné qu'un enfant est différent d'un adulte, ce plan porte une attention particulièrement importante sur l'amélioration de la prise en charge des enfants, des adolescents dont les traitements doivent être adaptés.

	AXE 1 : GUERIR LE PLUS DE PERSONNES MALADES
Objectif 1	Favoriser des diagnostics plus précoces du cancer et dépistage
Objectif 2	Améliorer la qualité des soins en insistant sur la sécurité des patients : réduire les délais d'attente pour avoir accès à un médecin
Objectif 3	Suivre les évolutions thérapeutiques mais aussi technologiques.
Objectif 4	Améliorer les formations en oncologie et créer de nouvelles en lien avec les besoins des patients cancéreux.
Objectif 5	Faire avancer et propager la recherche en oncologie.
Objectif 6	Renforcer l'avancée de la France dans la prise en charge personnalisée des patients en mettant en place des nouvelles méthodes d'analyse des cancers.
	AXE 2 : PRESERVER LA CONTINUITÉ ET LA QUALITÉ DE VIE
Objectif 7	Mettre en place des prises en charge globales et personnalisées en améliorant l'accès aux soins de support, en adaptant chaque parcours de soins à un patient, en améliorant la vie au retour au domicile.
Objectif 8	Promouvoir le dépistage et prendre en charge les séquelles.
Objectif 9	Aider à la poursuite des études, au maintien ou au retour dans l'emploi.
	AXE 3 : INVESTIR DANS LA PRÉVENTION ET LA RECHERCHE
Objectif 10	Lutte contre le tabagisme : aide pour le sevrage tabagique, augmentation du prix du tabac, lutter contre le tabac chez les jeunes.
Objectif 11	Réduire les facteurs de risque du cancer : réduire la consommation d'alcool pour réduire les cancers induit par celui-ci, conseils sur une alimentation saine et les bénéfices d'une activité physique régulière.
Objectif 12	Prévention des cancers professionnels ou induit par les agents polluants que l'on retrouve dans l'environnement : protection de l'exposition
Objectif 13	Recherche innovante
	AXE 4 : OPTIMISER LE PILOTAGE ET LES ORGANISATIONS
Objectif 14	Importance du rôle des associations pour faire vivre la démocratie sanitaire.
Objectif 15	Observation des cancers et réduction des inégalités.
Objectif 16	Augmenter l'efficacité du plan de lutte contre le cancer.
Objectif 17	Adapter des modes de financements en fonction des ambitions du plan : recherche, innovation...

Tableau 1 : Les 17 objectifs du troisième plan cancer (2009-2014) [25]

II.3. Épidémiologie du cancer du sein

Malgré le fait que le cancer du sein semble être de plus mauvais pronostic chez la femme jeune que chez la femme âgée, il est considéré comme le plus agressif des cancers rencontrés chez les femmes dans le monde. Le cancer du sein se situe en tête du podium de tous les autres cancers (figure 2), il représente donc un réel problème de santé publique.

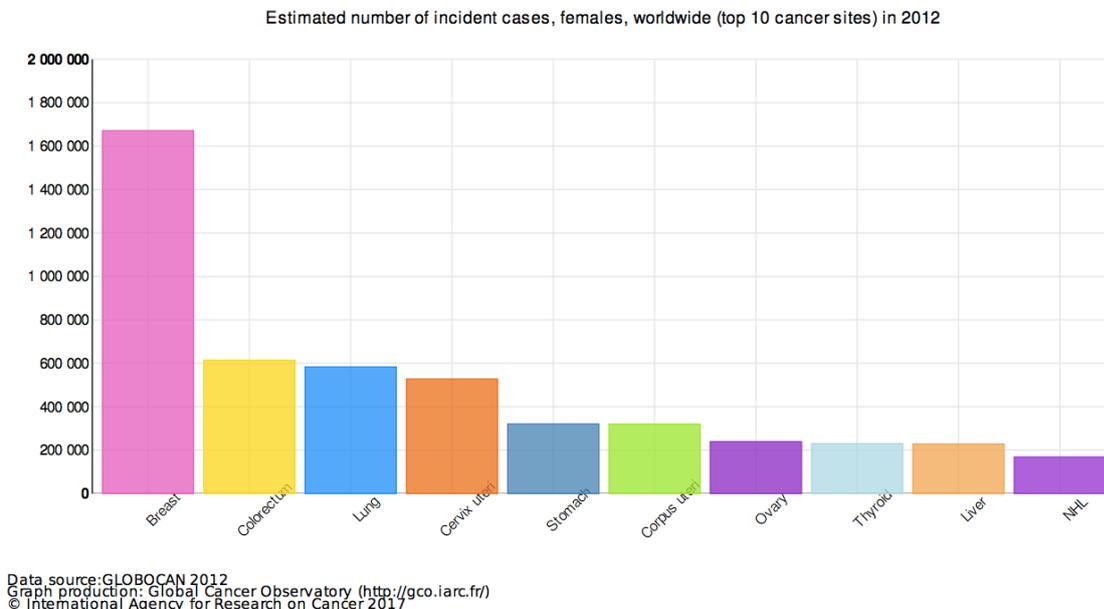


Figure 2 : Le cancer du sein, au premier rang des cancers chez la femme [27]

D'après l'INVS (Institut de Veille Sanitaire), « avec environ 54000 nouveaux cas et 12000 décès par an, le cancer du sein se situe au 2^{ème} rang des cancers et au 3^{ème} rang de la mortalité par cancer. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme en France » [28]. La situation en France, n'est donc guère brillante par rapport au reste de la planète. De plus, une étude dont le but est d'évaluer l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980-2012,(figure 3) montre clairement que l'incidence des cancers a augmenté largement pendant cette période chez l'homme et chez la femme parmi lesquels le cancer du sein est considéré comme étant le cancer le plus fréquemment rencontré chez la femme avec 48800 nouveaux cas par ans alors que le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment rencontré chez l'homme avec plus de 55000 nouveaux cas par an. [29]

Parallèlement, avec plus de 11000 décès par an, le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme ; le cancer du poumon se positionne en deuxième place alors que chez l'homme, il est la première cause de décès avec plus de 21000 décès par an. [29]

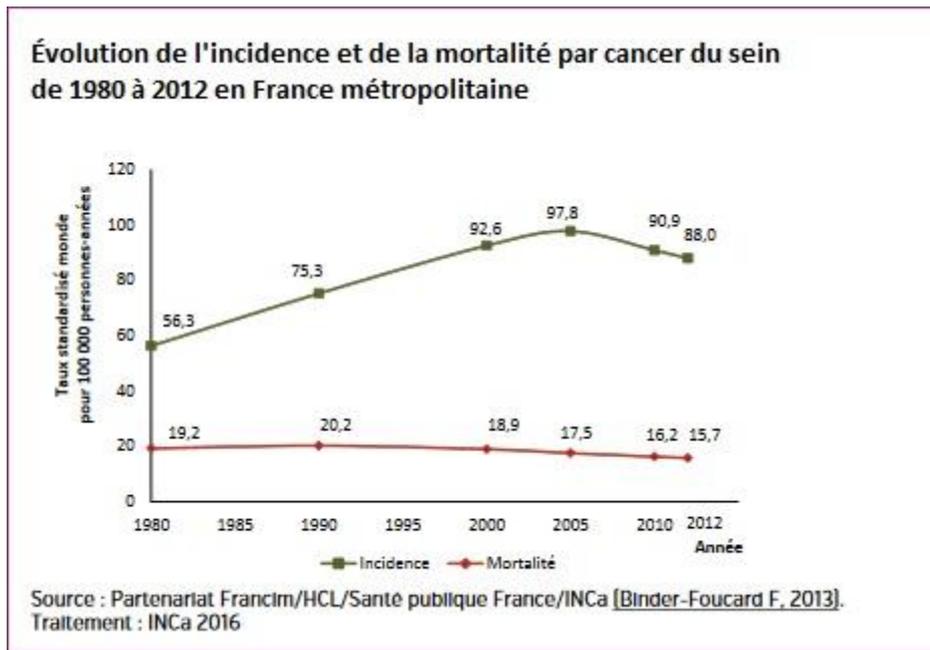


Figure 3 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine [30]

Alors que le cancer du sein apparaît plus fréquemment dans les pays développés tels que le Canada, les Etats-Unis, l'incidence du cancer du sein dans les pays en voie de développement est très faible. Ainsi, comme nous pouvons le voir sur la figure 4 et 5, une américaine a plus de chance de développer un cancer du sein par rapport à une africaine au cours de sa vie.

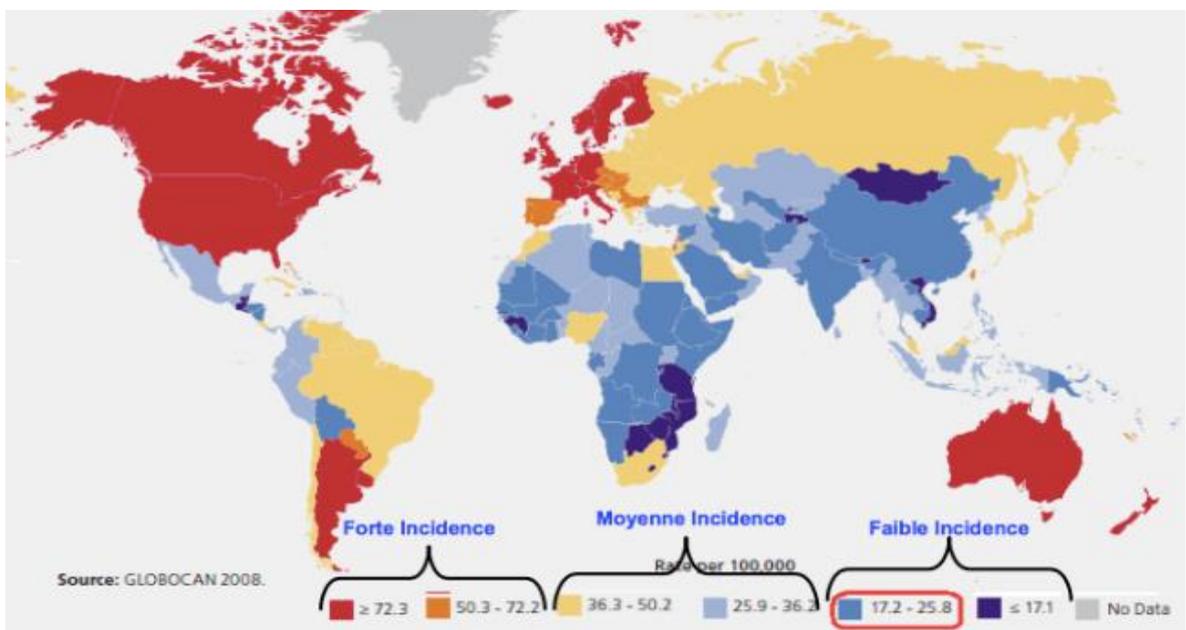


Figure 4 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde [31]

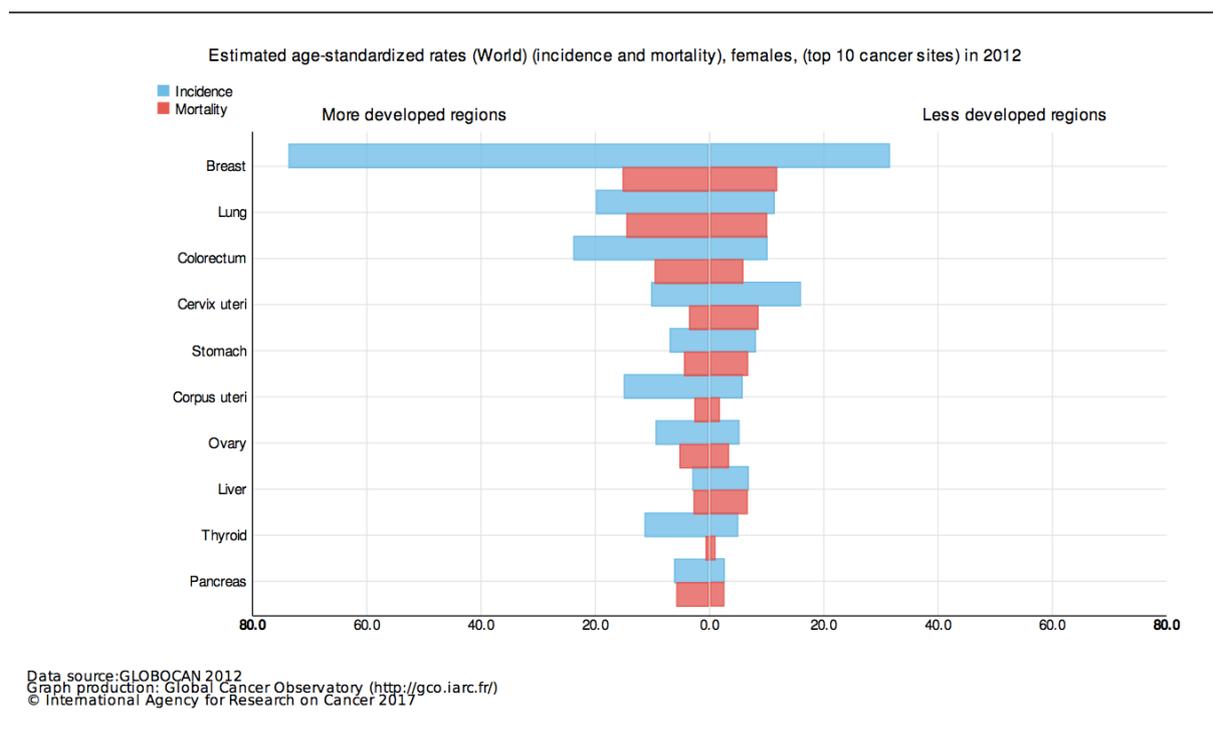


Figure 5 : L'incidence et la mortalité dû au cancer du sein dans les régions développées et non-développées en 2012 [32]

Cette différence d'incidence est également observée chez des ethnies différentes à l'intérieur d'un même pays. Elle est présente aussi au niveau des populations noires et des populations blanches et est probablement due aux différences socio-économiques mais aussi aux différences de cultures (alimentation, loisirs...) entre ces ethnies. Ainsi, l'importance des facteurs individuels tels que l'âge, le sexe mais aussi les modes de vie sont encore une fois soulignés comme facteurs de risque du cancer du sein. Plusieurs études montrent que l'incidence du cancer du sein au sein d'une population ayant migré dans un pays développé, atteint l'incidence du pays quelques générations plus tard probablement en raison des habitudes alimentaires du pays que la nouvelle génération adopte. Cette observation a encore une fois mis en évidence l'importance de l'environnement et du mode de vie dans l'apparition ou alors la prévention du cancer du sein.

II.4. Épidémiologie du cancer du sein chez la jeune femme

Quelle est la place de la femme de moins de 35 ans dans le cancer du sein ?

Qu'est-ce qu'une femme jeune ? Une femme est jeune, si elle a moins de 35 ans, au-delà de ce seuil, elle ne rentre plus dans cette catégorie. Selon des études, « le cancer du sein de la femme de moins de 35 ans représente environ 2% de l'ensemble des cancers du sein en France » [33]. Quand on parle d'épidémiologie du cancer du sein chez la femme jeune, plusieurs éléments sont à prendre en compte tels que l'incidence, la mortalité, la survie.

II.4.1. L'incidence et la mortalité du cancer du sein

L'incidence ainsi que la mortalité dues au cancer du sein sont différentes en fonction de la tranche d'âge de la femme (figure 6). En effet, plus une personne est âgée, plus elle a le risque de développer un cancer du sein. Cette incidence double tous les 10 ans environ jusqu'à la ménopause. A cette période de la vie, il y a une diminution de la production d'hormones stéroïdiennes traduisant un aplatissement de la courbe.

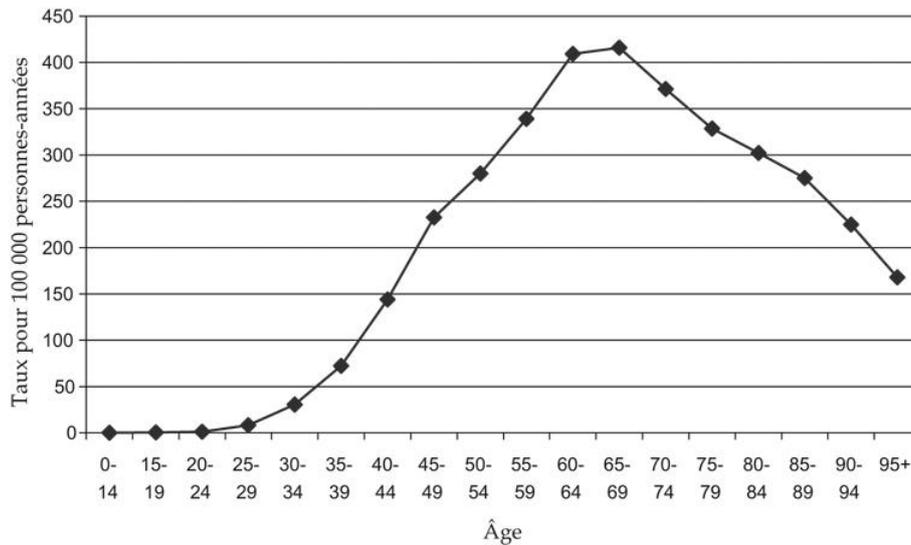


Figure 6 : L'incidence du cancer du sein chez la femme en fonction de son âge [34]

D'après le registre des cancers FRANCIM, nous pouvons voir aussi que l'incidence augmente avec l'âge. Il existe deux explications à cela :

- Le dépistage et le diagnostic précoce permettent d'identifier plus facilement les cancers.

- L'augmentation de l'espérance de vie et l'accroissement de la population.

Parallèlement, la mortalité reste proportionnelle à l'incidence chez la jeune femme alors qu'elle augmente beaucoup chez la femme âgée.

Nous pouvons clairement voir sur la figure 7 que la mortalité due au cancer du sein en Europe est passée de 4% dans les années 1971 à 1981 à 14% entre 1981 à 1992 chez la femme de 35 à 49 ans alors que la mortalité des femmes de la tranche d'âge entre 65 et 74 ans est celle qui a augmentée énormément.

Les variations de la mortalité pour chaque tranche d'âge entre chacune des périodes [1971-1981] et [1981-1992] sont indiquées au-dessus des courbes.

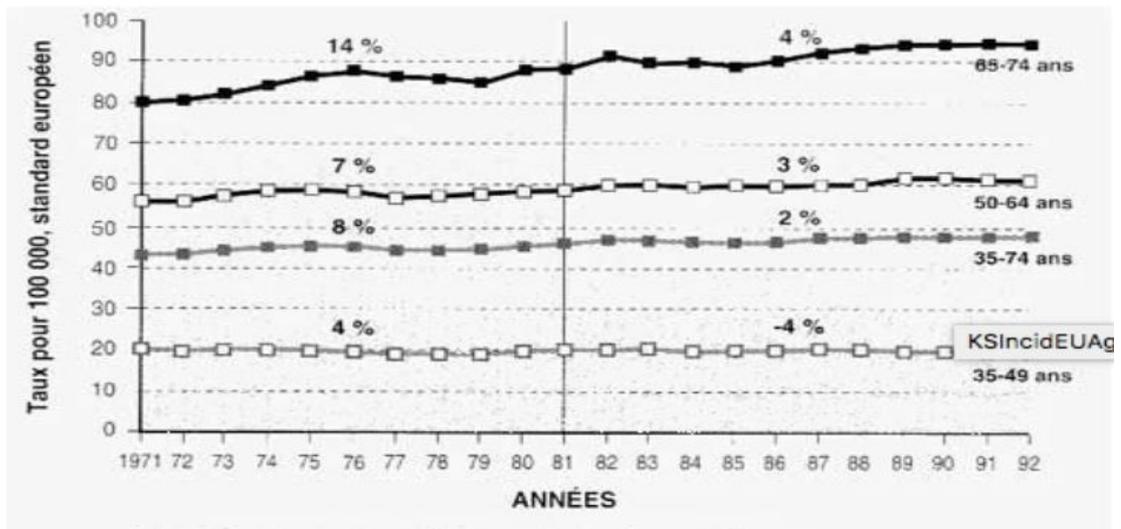


Figure 7 : Evolution du taux de mortalité par cancer du sein entre 1971 et 1992 [35]

En ce qui concerne l'incidence, les deux figures 8 et 9 tirées du réseau FRANCIM (Réseau Français des Registres du Cancer) montrent clairement que l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en passant de 1.7% en 2005 pour les moins de 35 ans à 4.8% pour les moins de 40 ans pour la même année. La mortalité augmente également avec l'âge.

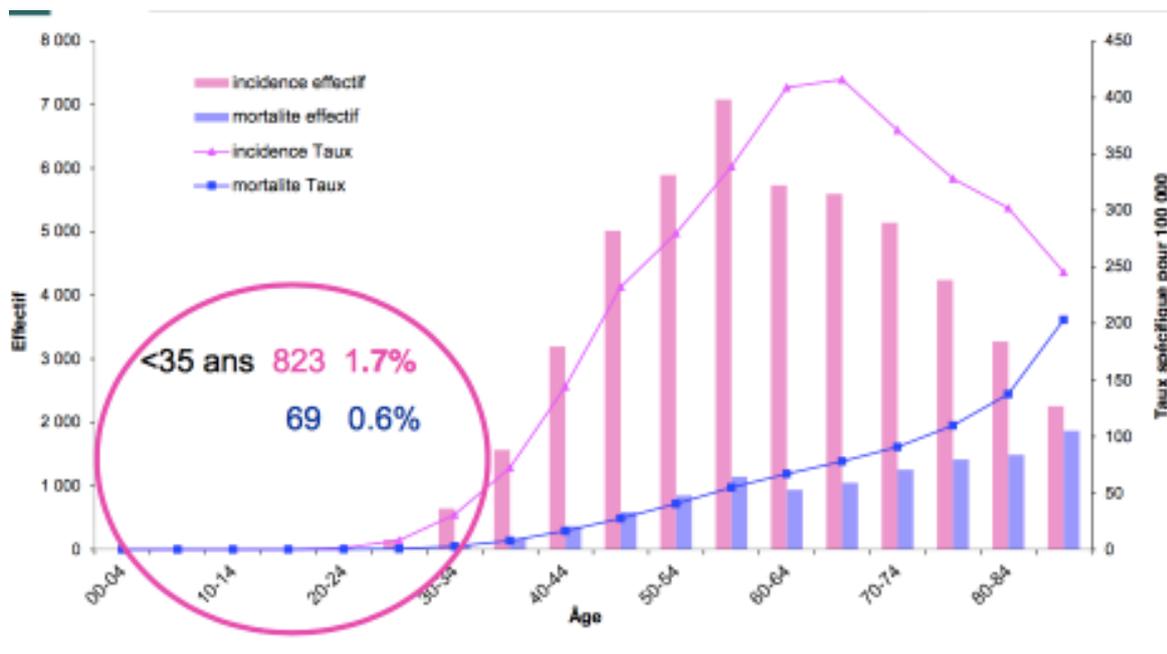


Figure 8 : Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005 [36]

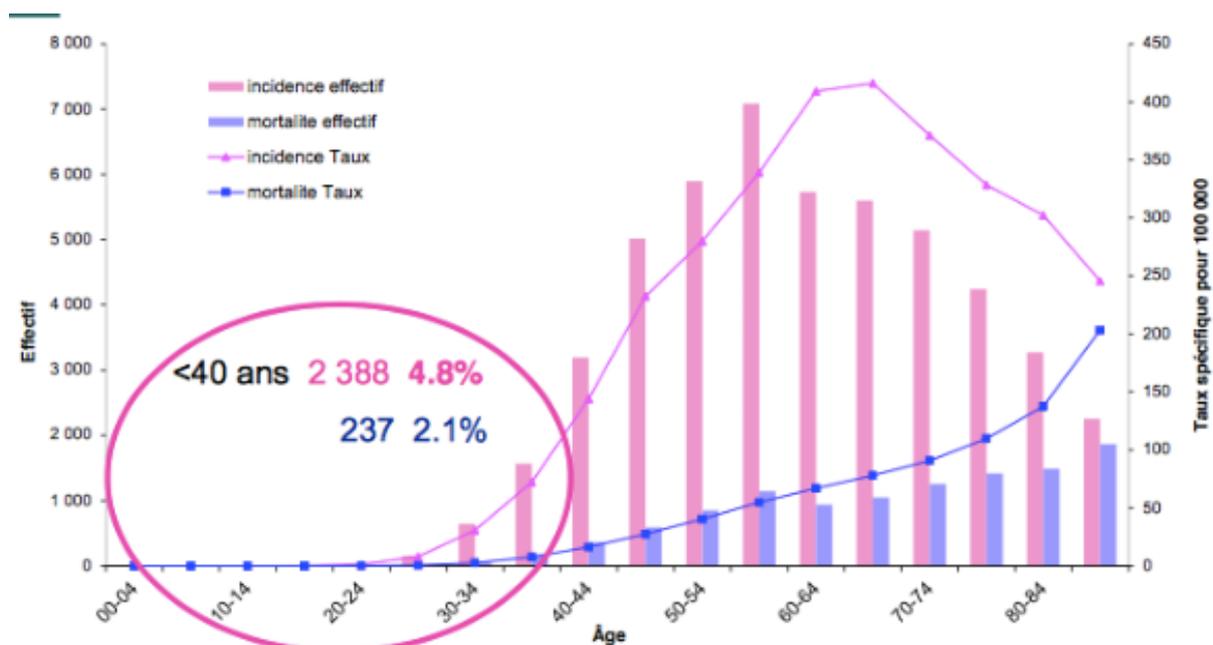


Figure 9 : Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005 [36]

Par ailleurs, une étude américaine publiée dans la revue Journal of American Medicine Association (JAMA) montre que même si l'incidence du cancer du sein chez la jeune femme est plus faible que chez les femmes âgées (seulement 10% des cancers du sein touchent les femmes jeunes), ce sont les formes les plus sévères qui touchent les jeunes femmes de moins de 40 ans. Il s'agit d'une étude réalisée sur 940000 femmes auxquelles un cancer du sein a été diagnostiqué entre 1976 et 2009 dont l'objectif était d'étudier le nombre de cancers métastasés. Il a été observé chez les femmes de 25 à 39 ans, une augmentation de 2.07% par an des cas de cancers du sein métastasés. [37]

A l'échelle mondiale, « selon les données du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) détaillées dans le volume IX de « Cancer incidence in five continents » sur la période 1998-2002, le taux d'incidence standardisé du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans est majoritairement compris entre 1 et 7 pour 100000 femmes » [36]

D'ailleurs, comme nous l'avons évoqué un peu plus haut, le cancer du sein touche plus les pays développés à savoir l'Europe et les Etats-Unis même si quelques cas exceptionnels comme le Pakistan ou l'Egypte font parti des pays où l'incidence du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans est la plus importante. Les pays qui sont les moins concernés sont les pays asiatiques à savoir la Thaïlande, le Japon, l'Inde...) mais aussi des pays comme la Pologne, Norvège ou alors des pays d'Amérique du Sud tel que le Chili. (Figure 10)

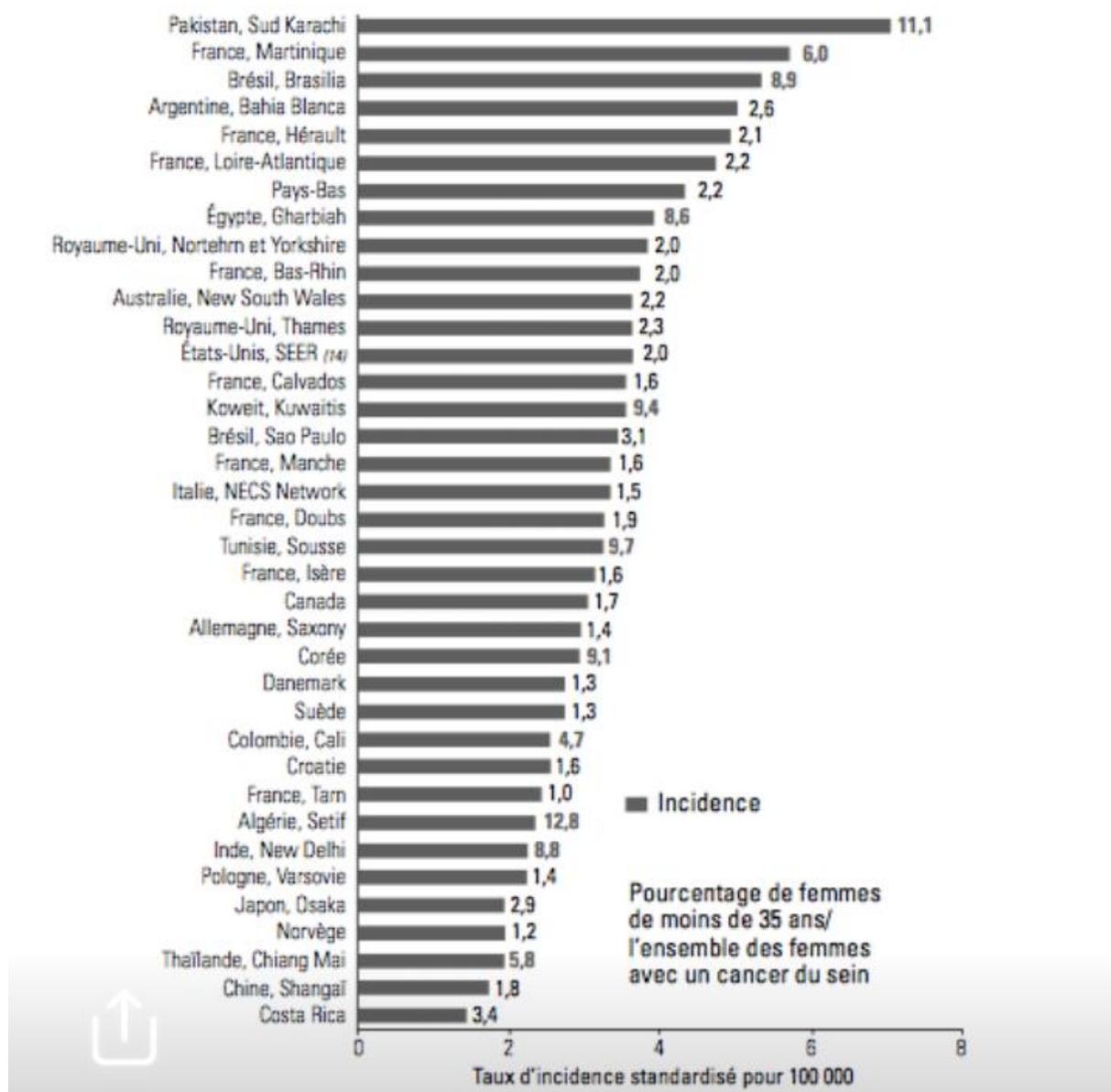


Figure 10 : Incidence du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans dans le monde [33]

II.4.2. La survie du cancer du sein

« La survie est un indicateur central dans l’observation des cancers, car elle permet de prédire le taux de guérison » [38]. Elle est en général obtenue à partir d’études scientifiques réalisées sur des patients. Le taux de survie relative représente en quelque sorte le nombre de patientes qui survivent au moins 5 ans après le diagnostic d’un cancer du sein en excluant les personnes qui décèdent à cause d’autres pathologies ou évènements en dehors du cancer du sein.

Ce taux de survie permet non seulement d’évaluer l’amélioration de la prise en charge des patients cancéreux mais aussi d’évaluer l’efficacité des différents plans cancer que nous avons évoqué auparavant. Il s’agit d’un taux qui dépend bien évidemment du type, du stade du cancer mais aussi de la précocité du dépistage. Ainsi, une amélioration du taux de survie montre que les objectifs des plans cancer sont atteints avec notamment une amélioration de la prise en charge des patients mais aussi un diagnostic de plus en plus précoce favorisé par la mise en évidence de l’importance du dépistage par les acteurs de santé mais aussi les

associations. Une augmentation du taux de survie est donc l'une des raisons d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein.

II.4.2.1. Sources de données

Les données qui permettent d'indiquer le taux de survie sont des données qui sont obtenues à partir de différentes études sur la population. Nous avons bien évidemment des études regroupant une population au même stade de la maladie pour que ce soit plus indicatif ou alors à différents stades. Ces données de survie peuvent certes être obtenues qu'à partir d'études réalisées au niveau territorial mais elles peuvent également s'étendre au niveau européen, et au niveau mondial afin de comparer le taux de survie à différentes échelles de la planète.

- La première source de données est une source de données françaises regroupant le réseau FRANCIM et les Hospices civils de Lyon. Cette source présente ses limites car elle ne prend pas en compte les progrès réalisés après l'an 2000. En effet, les estimations de survie qui en découlent concernent les patients diagnostiqués entre 1989 et 1997.
- L'EUROCARE est la seconde source de données qui permet d'avoir des données au niveau européen puisqu'elles englobent 23 pays européens. Les patients sont diagnostiqués entre 1995 et 1999 essentiellement. Ce sont principalement des études qui sont souvent citées lors des conférences scientifiques et médicales.
- Le programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results program) se base quant à elle sur des patients diagnostiqués entre 1999 et 2005.
- Au niveau mondial, le taux de survie à 5 ans concerne le cancer du sein, colorectal et de la prostate : on parle de l'étude CONCORD.

II.4.2.2. Le taux de survie du cancer du sein à l'échelle européenne

Nous pouvons voir sur la figure 11, que le taux de survie relative à 5 ans pour les femmes âgées de 15 à 99 ans est meilleur en Finlande qu'en Pologne ou en République Tchèque. Cela, peut s'expliquer par une meilleure prise en charge dans les pays au Nord de la planète qu'en Europe de l'Est. En effet, dans les pays européens, il existe des moyens thérapeutiques plus accessibles aux patients et le dépistage constitue une place plus importante que dans les pays d'Europe de l'Est.

Les différences de survie au sein de l'Europe sont probablement dues au fait que les personnes atteintes du cancer du sein qui ont été prise en compte dans l'étude, sont à des stades plus avancées dans certains pays que dans d'autres.

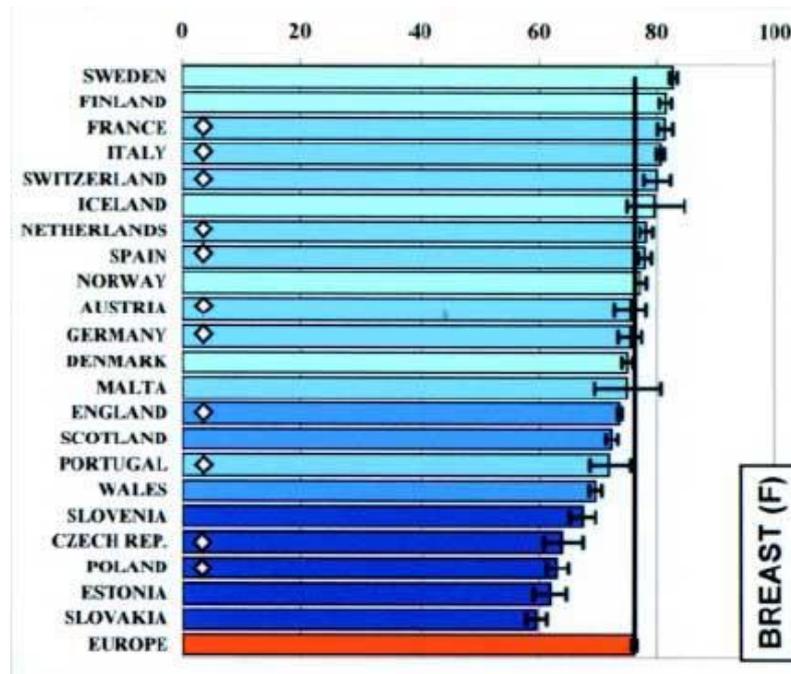


Figure 11 : Taux de survie relative à 5 ans en Europe chez les femmes atteintes du cancer du sein [35]

II.4.2.3. Le taux de survie du cancer du sein à l'échelle mondiale

Lorsque nous nous penchons à l'échelle mondiale pour comparer les taux de survie, nous nous retrouvons face à un énorme écart de ce taux entre les pays européens et les Etats-Unis. Comme nous pouvons le voir sur la figure 12, le taux de survie dépasse les 80% aux Etats-Unis, alors qu'en France, nous nous limitons à 60%. Certes, le programme SEER aux Etats-Unis ne standardise pas l'âge des patients inclus dans l'étude, mais cela n'est pas suffisant à lui seul pour expliquer cette différence puisque les Etats-Unis sont un pays où la majeure partie de la population n'ont pas d'assurance sociale et l'accès aux soins n'est pas aussi facilité que dans les pays européens.

En revanche, l'Europe reste meilleure que les pays en voie de développement tels que la Thaïlande, Cuba, Philippines, Inde et la Chine en ce qui concerne la survie à 5 ans après le diagnostic du cancer du sein chez la femme.

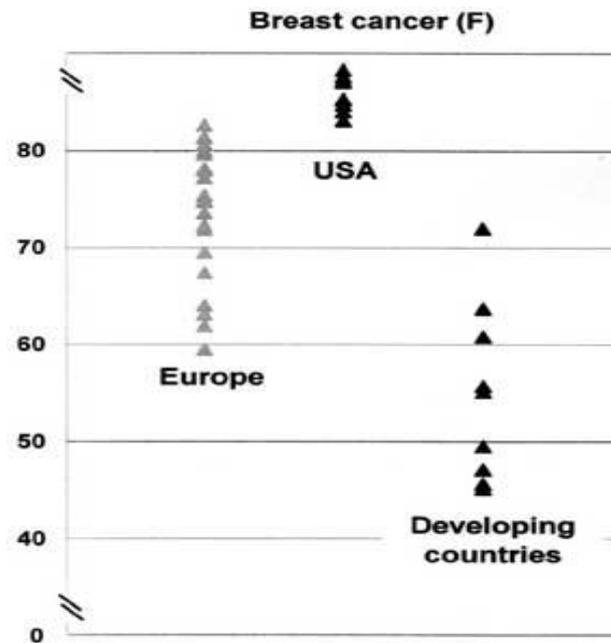


Figure 12 : Taux de survie relative à 5 ans dans 9 régions des USA, 22 pays d'Europe et 5 pays en voie de développement [35]

Le corps humain est constitué de plusieurs milliards de cellules contenant chacune un noyau qui contient l'ADN. Cette cellule entre en mitose et donc se divise pour donner un clone cellulaire contenant la même information génétique que la cellule-mère. Cependant, il arrive des fois qu'il y ait des perturbations du génome au niveau de la cellule mère, qui lors de la mitose aboutit à une cellule avec un ADN endommagé. Ainsi, ces nouvelles cellules filles seront soit réparées, soit détruites en entrant en apoptose (Figure 13). Ainsi, une cellule saine effectue trois processus au cours de sa vie : elle se divise, se différencie et entre en apoptose donc meurt. Il existe donc un équilibre entre la régénération de nouvelles cellules et la destruction des anciennes.

On parlera de cancer lorsque cet équilibre sera rompu par des cellules qui échapperont au mécanisme de régulation du corps humain. En effet, lors de la division cellulaire, certaines cellules filles obtenues peuvent échapper à l'apoptose et au fur et à mesure de l'accumulation des mutations, elles peuvent devenir immortelles et donc cancéreuses (figure 13). Le cancer consiste donc en une « perte de contrôle « accidentelle » de la régulation des cellules qui aboutit à leur prolifération anarchique ». [39] Cette prolifération anarchique des cellules est causée d'une part par la diminution de l'apoptose et d'autre part, par une activation des oncogènes ainsi qu'une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs.

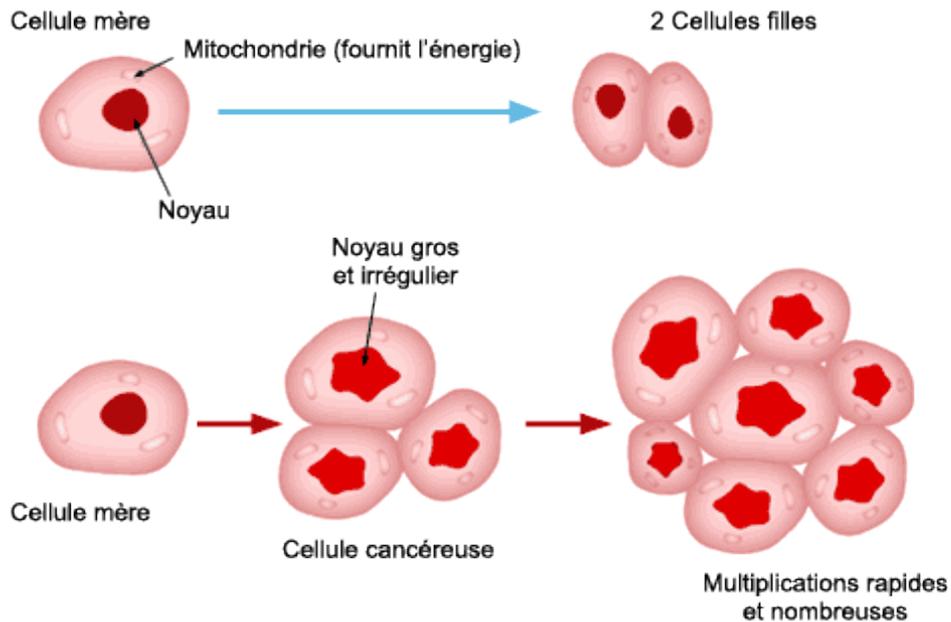


Figure 13 : La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse [40]

La cancérogénèse est quant à elle « l'ensemble des phénomènes ou évènements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux » [41]. Elle est formée de trois étapes : (figure 14)

- **L'initiation** : « L'initiation » des cellules est provoquée par une mutation au niveau de l'ADN induite elle-même par des virus, des rayons ionisants, des agents chimiques (le benzopyrène du tabac), des UV... Cette étape peut démarrer également suite à des mutations chromosomiques, géniques...et est une étape irréversible.
- **La promotion** : Sous l'action des agents promoteurs (alcool, infection, hormones notamment pour le cancer du sein hormono-dépendant) auxquels les cellules initiées sont exposées de façon répétée, les lésions initiées sont entretenues et stabilisées. On a donc en quelque sorte une stimulation des cellules initiées : on parle d'une sélection positive.
- **La progression** : est l'étape où la cellule cancéreuse acquiert des capacités de prolifération non-contrôlée. Il y a également une invasion locale représentée par une perte de cohésion et donc l'envahissement des tissus voisins par les cellules cancéreuses, nous pourrions ainsi distinguer les cancers in situ et les cancers invasifs caractérisés par un franchissement de la membrane basale. De plus, l'angiogenèse leur procure une certaine indépendance puisque qu'en créant de nouveaux vaisseaux, les cellules cancéreuses assurent leurs développements. (Elles se nourrissent par ces vaisseaux sanguins). Les cellules cancéreuses peuvent également acquérir des propriétés métastatiques.

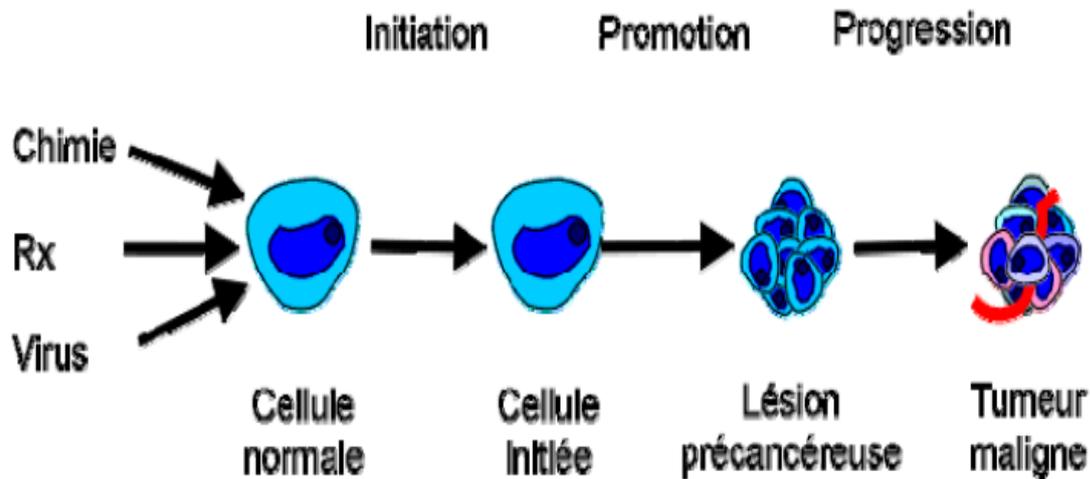


Figure 14 : Les différentes étapes de la cancérogénèse [42]

- ❖ Nous pouvons ainsi résumer les propriétés des cellules cancéreuses : [43]
 - Perte de l'inhibition de contact
 - Néoangiogénèse
 - Prolifération incontrôlée
 - Immortalisation
 - Échappement à la mort cellulaire et aux défenses immunitaires
 - Invasion et formation des métastases dans certains cas

II.5. Les différents types de cancer du sein

C'est avec les méthodes de dépistage et de diagnostic vues précédemment que nous allons pouvoir déterminer le type de cancer qui est une information très importante dans la détermination du protocole de prise en charge des patients.

Dans 95% des cas, le cancer du sein se développe à partir des cellules épithéliales, on les appelle « les adénocarcinomes ». (« adéno » vient de glande mammaire et « carcinome » vient de cellules épithéliales). De plus, on parlera de « carcinomes canaux » lorsque l'origine du cancer est canalaire ou alors de « carcinomes lobulaires », lorsque l'origine du cancer est lobulaire. Il existe globalement deux grands groupes : « les cancers in situ » et « les cancers infiltrants ». (Figure 15)

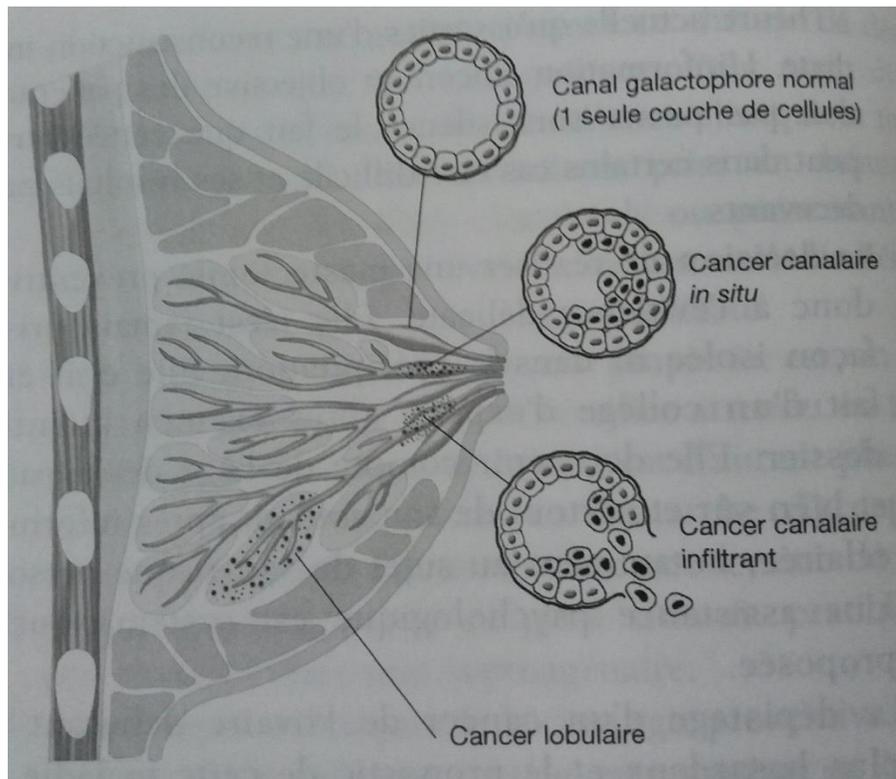


Figure 15 : Les différents types de cancers du sein [44]

II.5.1. Les cancers in situ

Lorsque la prolifération des cellules cancéreuses se limite aux canaux ou aux lobules et ne franchit pas la membrane basale, on parle de « cancer in situ ».

Souvent, ce type de cancer est diagnostiqué par la mammographie de dépistage puisqu'il n'y a ni douleur, ni autre anomalie au niveau des seins. Nous pouvons observer par exemple des microcalcifications.

D'ailleurs, « le cancer canalaire in situ ou carcinome canalaire in situ (CCIS) est le plus fréquent : huit à neuf cancers in situ sur dix sont des cancers canaux in situ » [45]

Par ailleurs, il convient de préciser que les carcinomes lobulaires in situ ne sont même plus considérés comme des lésions malignes mais plutôt comme un indicateur ou un marqueur de risque d'apparition de cancer dans l'avenir.

Les carcinomes in situ sont en général de meilleurs pronostics que les carcinomes infiltrants puisque comme les cellules cancéreuses n'ont pas franchi la membrane basale, il n'y a pas de risques de formation de métastases. Ainsi, le traitement ne sera que local, il n'y aura donc pas de mise en place de chimiothérapie ou d'hormonothérapie. Le patient guérit en général à la suite de la chirurgie.

II.5.2. Les carcinomes infiltrants [45]

« Lorsque les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules, on parle de cancer ou carcinome infiltrant » [45]. On les appelle aussi les cancers invasifs. Ce sont ces cancers-là qui entraînent la formation de métastases en se propageant vers les aisselles, les bras. Ils se manifestent essentiellement par une tumeur qu'il va falloir classer selon la classification TNM (taille de la tumeur, ganglions touchés ou non et présence de

métastases ou pas). C'est cette classification qui permettra de déterminer le traitement le mieux adapté.

II.5.3. Autres cancers [45]

Cette catégorie regroupe les cancers qui ont des caractéristiques qui leur sont propres. Ils ne sont ni lobulaires, ni canaux et représentent un faible pourcentage.

- **Le carcinome médullaire** : (1 % des cancers infiltrants), il s'agit d'un cancer bien délimité qui touche surtout les femmes de moins de 50 ans. Chez une jeune femme, il y a de grande chance qu'il s'agit d'un cancer héréditaire.
- **Le carcinome mucineux** : (2% des cancers infiltrants), il s'agit d'un cancer qui sécrète du mucus d'où le terme « mucineux ». Il touche essentiellement les femmes de 60 à 70 ans.
- **Le carcinome tubuleux** : (1 à 2 % des cancers infiltrants) ce sont les femmes de 55 ans qui sont les plus touchées. Il doit son nom à l'aspect de ses cellules cancéreuses. C'est un carcinome qui ne se propage que très rarement au niveau des aisselles.
- **Le carcinome papillaire** touche essentiellement les femmes âgées.

II.6. La classification du cancer du sein [46]

La connaissance du stade et du grade du cancer du sein, de l'état des récepteurs mais aussi de la quantité de récepteurs HER2 permettent d'établir un pronostic du cancer du sein. Ainsi, toutes ces informations permettront à la fois de déterminer le type de cancer du sein mais aussi de déterminer le traitement le mieux adapté au patient. Ces informations sont obtenues par de nombreux tests réalisés à l'hôpital tels que les échographies, les radiographies, les tomodensitométries, les scintigraphies osseuses, les biopsies ...

II.6.1. Les stades du cancer

Les médecins prennent en compte trois critères afin de stadifier un cancer du sein. Il s'agit de la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) (figure 16) qui prends en compte l'infiltration et la taille de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques touchés ou non et le caractère métastatique de la tumeur. Ces trois critères constituent la base de la classification TNM de l'UICC (Union internationale contre le cancer) et de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) qui permet de mettre en évidence la propagation et la gravité de la maladie.

En outre, cette classification peut être établie deux fois, une première fois avant toute mise en place d'un traitement : il s'agit de la classification cTNM, le stade pré-thérapeutique. Et une deuxième fois après une intervention chirurgicale et un examen anatomopathologique qu'on appelle « la classification pTNM autrement dit le stade anatomopathologique.

- **T** : cette lettre désigne « la taille » de la tumeur et peut aller de 0 à 4. Nous savons que les cellules cancéreuses se développent au niveau des lobules du sein et certaines peuvent devenir invasives. Plus les cellules cancéreuses sont importantes, plus la tumeur est de grande taille et donc plus elle est à un stade avancé. Il en est de même pour l'infiltration puisqu'une tumeur en stade précoce ne sera pas infiltrante. Ainsi, plus une tumeur est invasive plus le cancer est à un stade avancé.

- **N** : cette lettre indique le nombre de ganglions qui sont touchés ou pas et peut aller de 0 à 3. En effet, comme le cancer a un caractère invasif, il peut également toucher les ganglions (essentiellement les ganglions axillaires). Ainsi, le médecin examinera le patient pour pouvoir détecter une telle atteinte. Il réalisera par la suite, un examen microscopique, afin de pouvoir mettre en évidence des cellules cancéreuses dans les ganglions prélevés. Plus un nombre important de ganglions seront touchés, plus la maladie sera à un stade avancé.
- **M** : cette lettre désigne le caractère métastatique ou non du cancer du sein et la cotation, ici, est soit 0 soit 1. C'est par le système lymphatique que les cellules cancéreuses peuvent se propager dans le corps et former des métastases en touchant d'autres organes à savoir les os essentiellement pour le cancer du sein. Il va de soi qu'un cancer est plus agressif s'il est métastaté.

TNM Classification System:

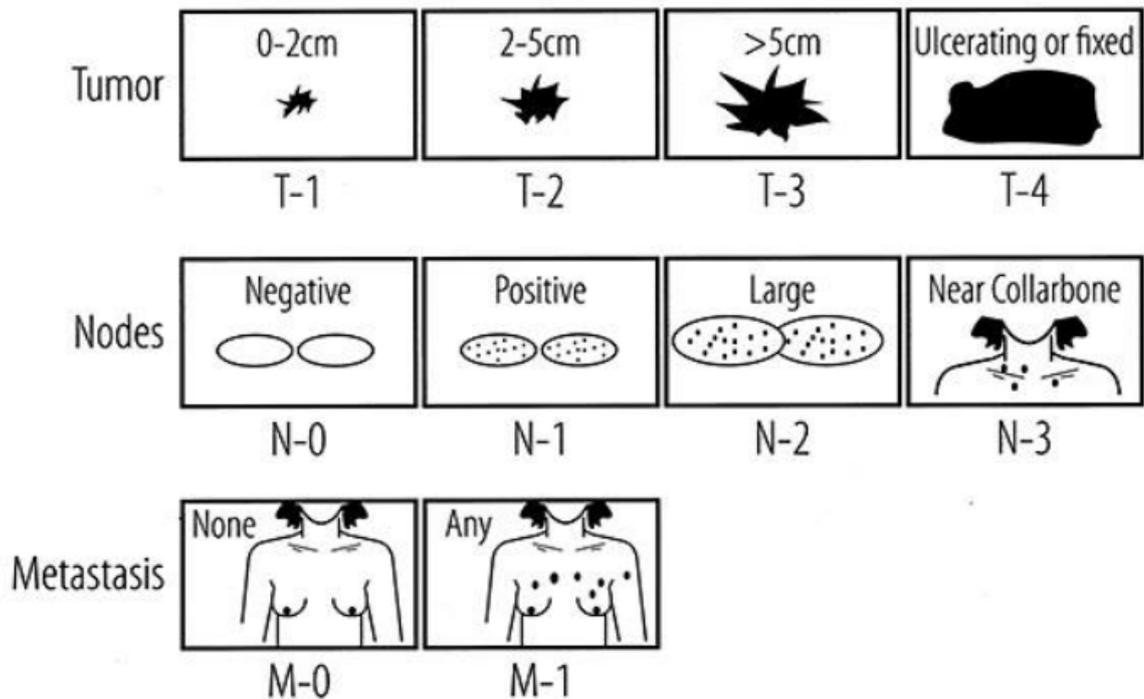


Figure 16 : Classification TNM du cancer du sein [47]

Nous pouvons détailler cette classification internationale en interprétant les valeurs que les médecins attribuent pour chacun de ces critères dans le tableau suivant (Tableau 2) :

<ul style="list-style-type: none">• <u>Pour la taille de la tumeur :</u> Tx : Aucune évaluation possible de la taille de la tumeur T0 : Palpation impossible de la tumeur T1 : Tumeur situé entre 0 et 2 cm T1mic : invasion inférieure à 1 mm T1a : tumeur compris entre 1 et 5 mm T1b : Tumeur compris entre 5mm et 1 cm T1c : Tumeur compris entre 1 cm et 2 cm T2 : Tumeur situé entre 2 et 5 cm T3 : Tumeur de taille supérieure à 5 cm T4 : Tumeur présentant une ulcération T4a : infiltration dans la paroi thoracique T4b : présence d'œdèmes T4c : T4a+T4b T4d : tumeur inflammatoire
<ul style="list-style-type: none">• <u>Pour l'envahissement des ganglions :</u> Nx : Aucune évaluation possible des ganglions N0 : Aucun envahissement des ganglions N1 : N1a : 1 à 3 ganglions axillaires envahit N1b : ganglions internes mammaires (CMI) envahit et détectés par la méthode des ganglions sentinelles. N1c : N1a+N1b N2 : N2a : 4 à 9 ganglions axillaires envahit N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux suspects envahit en l'absence de ganglions axillaires touchés. N3 : N3a : Au moins 10 ganglions axillaires touchés ou ganglions sous-claviculaires envahit N3b : ganglions axillaires envahit avec ganglions mammaires internes homolatéraux suspects touchés ou plus de 3 ganglions axillaires + ganglions de la CMI détecté par la méthode des ganglions sentinelles. N3c : ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Tableau 2 : Classification TNM du cancer du sein [48]

A partir de ces critères, est déterminé un stade global situé entre 0 et 4 noté en chiffres romain et qui permet d'indiquer si le cancer du sein est à un stade métastatique, avancé ou alors précoce.

- Stade 0 : le cancer est à un stade précoce, il n'est ni invasif, ni métastatique.
- Stade I : le cancer est invasif mais situé uniquement dans le sein (taille de la tumeur est inférieure à 2 cm).
- Stade II : le cancer touche les ganglions (1 à 3 ganglions) ou alors il est de plus grande taille (situé entre 2 et 5 cm)

- Stade III : le cancer touche plus de 4 ganglions ou alors dépasse 5 cm de taille.
- Stade IV : le cancer se propage au niveau d'autres organes : on parle de cancer métastatique.

II.6.2. Les grades du cancer du sein

Il existe également une classification par « grade » du cancer du sein. En effet, l'agressivité c'est-à-dire la vitesse de propagation et de multiplication des cellules cancéreuses n'est pas identique pour tous les cancers du sein. Les cellules cancéreuses différenciées c'est-à-dire qui ressemblent aux cellules normales sont celles qui se propageront lentement et auront donc un grade faible tandis que les cellules indifférenciées qui ne ressemblent pas aux cellules normales, se propageront rapidement et on leur attribuera un grade plus élevé. Ainsi, cette classification est basée sur l'aspect de la cellule cancéreuse, la taille et la forme du noyau ainsi que le nombre de cellules en phase de mitose. Ces critères sont évalués par un examen anatomopathologique au microscope.

- L'apparence de la cellule cancéreuse : une cellule cancéreuse qui ressemble aux cellules normales est dite différenciée, elle se multiplie lentement et est peu agressive. Une cellule indifférenciée, est celle qui s'est modifiée et qui se multiplie rapidement, elle est donc agressive.
- Le noyau : plus le noyau de la cellule cancéreuse est grand et que sa forme varie, plus le grade du cancer est élevé.
- La division des cellules cancéreuses : plus la cellule se divise rapidement, plus elle est agressive.

Le système qui permet de déterminer un grade au cancer du sein est la modification de Nottingham du grade de « Bloom-Richardson ». Après addition des scores de ces trois critères, nous obtenons un total qui permet de donner le grade du cancer du sein.

Les différents grades du cancer sont résumés dans le tableau se trouvant en annexe 1 [49]

II.6.3. La classification du cancer du sein en fonction des récepteurs [50]

Les tissus prélevés par les pathologistes lors de la biopsie permettent d'évaluer l'état des récepteurs des cellules cancéreuses. Cela permettra de connaître les molécules auxquelles seront sensibles les cellules cancéreuses et donc de déterminer la thérapeutique la plus efficace contre ce type de cancer.

Il existe des cancers qui ont des récepteurs au niveau desquels les hormones femelles peuvent se fixer (œstrogènes ou progestérones). Ce sont les cancers à récepteurs hormonaux positifs. (RH+). Ainsi, les œstrogènes et progestérones favorisent le développement de la tumeur, d'où l'usage de l'hormonothérapie dans ce type de cancer.

La protéine HER2 joue un rôle important dans la prolifération cellulaire. En cas de cancer, il y a une surproduction de cette protéine qui accélère la croissance des cellules cancéreuses : ce sont les HER2 +. Cette protéine est la cible d'un anticorps monoclonal utilisé en immunothérapie.

II.7. Les facteurs de risque du cancer

L'une des caractéristiques du cancer du sein est sa capacité à pouvoir se multiplier et à se propager dans le reste du corps en utilisant les vaisseaux sanguins et donc former des métastases. Cependant, certains nodules peuvent être bénins donc non cancéreux et ne formeront pas de métastases. Les facteurs qui induisent l'apparition d'un cancer du sein ne sont pas connus avec détails actuellement. Les recherches réalisées dans le monde entier ont permis de montrer que certaines femmes présentant des caractéristiques particulières avaient plus de risques d'être touchés par le cancer du sein que d'autres femmes. Ce que nous appelons « caractéristiques » sont en réalité « les facteurs de risque ».

Les facteurs de risque qui augmentent le risque d'apparition d'un cancer du sein chez une femme sont classés en deux catégories avec d'abord les facteurs de risque internes puis les facteurs de risque externes.

II.7.1. Les facteurs de risque internes

- **Le sexe**

Le fait d'être une femme est un facteur de risque principal d'apparition d'un cancer du sein. Il est évident que le cancer du sein est également observé chez des hommes mais cela reste à un pourcentage faible (environ 1%) par rapport aux femmes.

- **L'âge [51,52]**

Certaines études ont montré que seulement 20% des femmes de moins de 50 ans sont touchées par le cancer du sein alors que le risque de développer cette maladie est multiplié par 4 chez les femmes de plus de 50 ans. Ce chiffre est seulement de 10% quand la femme est âgée de moins de 35 ans. Ainsi, plus une femme prend de l'âge, plus le risque d'apparition du cancer du sein augmente. Ceci s'explique par le fait que plus nous prenons de l'âge, plus il y aura une accumulation des mutations aléatoires au niveau de l'ADN qui expliquent la survenue des cancers. C'est d'ailleurs, pour cette raison que les femmes sont invitées à réaliser des tests de dépistage du cancer du sein (mammographie) tous les deux ans à partir de 50 ans.

- **L'hérédité [53,54]**

Seulement 5% des cancers sont héréditaires et ce caractère héréditaire explique le fait que certaines personnes ont une prédisposition génétique à développer un cancer. En effet, il s'agit, ici, de la transmission d'une mutation génétique essentiellement au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 responsable du développement du cancer d'une génération à une autre. Ainsi, les personnes concernées devraient plus souvent faire contrôler leurs gènes BRCA1 et BRCA2.

Une autre étude met en évidence que la probabilité de développer un cancer du sein est multipliée par 2 lorsque nous avons une mère, une tante ou une sœur qui est touché par le cancer du sein surtout lorsque le cancer du sein a fait son apparition avant l'âge de 40 ans. Il est donc conseillé à ces femmes-là de se faire dépister plus souvent et de faire plus attention à une éventuelle apparition d'un nodule cancérigène au niveau de leurs seins.

- **Des antécédents personnels de cancer du sein [55]**

En dehors du risque de récurrence, le risque de développer un cancer du sein est multiplié par 3 ou 4 lorsqu'une femme a déjà eu un cancer du sein dans le passé. Ceci est souvent expliqué par le fait que les femmes sont exposées à des radiations pendant leurs traitements et ces radiations peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein dans le deuxième sein.

Le fait d'avoir eu un cancer du sein dans le passé est un facteur de risque car le cancer peut récidiver quelques semaines ou quelques mois après un traitement initial, d'où l'intérêt de mettre en place un traitement adjuvant pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein.

- **Des troubles génétiques [56]**

Certains troubles génétiques caractérisés par des mutations au niveau des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent accroître le risque d'apparition d'un cancer du sein.

Nous pensons automatiquement au syndrome de Li-Fraumeni, caractérisé par une mutation au niveau d'un gène suppresseur de tumeur qui est le TP53 ou alors au syndrome de Cowden, caractérisé par une mutation au niveau d'un autre gène suppresseur de tumeur qui est le gène PTEN. Nous pouvons citer divers autres syndromes où les gènes responsables de la réparation de l'ADN, les gènes suppresseurs ont été mutés.

Les mutations des gènes BRCA (BRCA1 ou BRCA2) sont également imputés dans l'augmentation du risque d'apparition d'un cancer du sein. Ce sont des gènes qui contrôlent la multiplication des cellules cancéreuses. La mutation les empêche donc de remplir leurs rôles correctement ce qui accroît le risque de développement d'un cancer du sein.

- **La période de fertilité [56,57]**

C'est l'une des périodes critiques de la femme où le risque de tomber enceinte est important. Cette période est caractérisée par une sécrétion d'œstrogène importante. Il arrive que des fois, une augmentation de la sécrétion d'œstrogène provoquée par un déséquilibre hormonal peut entraîner l'apparition de certains cancers. Il a été également démontré que l'apparition des règles à un âge précoce (avant 12 ans) ou alors la ménopause tardive (après 55 ans) peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein car ces femmes ont été exposées plus longtemps à la sécrétion d'œstrogène.

- **Les grossesses [56,57]**

L'âge de la première grossesse est un facteur très important indiquant si la personne a plus de chance de développer un cancer du sein ou pas. En effet, le risque de développer un cancer du sein est multiplié par 2 lorsque la première grossesse arrive après la trentaine. L'absence de grossesse augmente aussi ce risque.

Par ailleurs, d'autres études laissent entendre que le poids de la naissance est un facteur de risque qui pourrait augmenter le risque de cancer du sein. En effet, plus un bébé né avec un poids important, plus il a le risque d'avoir un cancer du sein car il a été exposé à une quantité plus importante d'œstrogène qu'un bébé né avec un faible poids.

II.7.2. Les facteurs de risque externes

- **La prise de la pilule contraceptive** [56,57,58]

Des études réalisées par les chercheurs américains et publiées dans le Cancer Research ont montré clairement que l'usage de la pilule contraceptive entre 20 et 49 ans pendant plus de 5 ans, augmente le risque du cancer du sein de 50%. De plus, des études américaines réalisées en 2002 puis en 2003, ont également montré que la prise de la pilule contraceptive augmentera le cancer du sein. D'autres études menées par l'expertise du CIRC, ont montré que l'usage d'une pilule associant des œstrogènes et progestérones augmenterait le risque de cancer du sein.

Cette théorie reste assez controversée parce-que pour certains gynécologues, la prise de la pilule n'augmente pas le risque d'apparition d'un cancer du sein mais accélère le processus de multiplication des cellules cancéreuses déjà présentes au niveau du sein. De plus, l'INCA indique que l'arrêt de la prise de la pilule pendant 10 ans, après le début de la prise, permet de réduire cette hausse du risque de cancer du sein.

Il est donc la plupart du temps recommandé aux femmes de ne pas utiliser la pilule à long terme, pendant plusieurs années.

- **La situation socio-économique** [56]

Les femmes qui ont une situation économique élevée sont celles qui sont le plus touchées par le cancer du sein. Cela pourrait s'expliquer par le fait que ces femmes-là vont avoir des enfants à un âge tardif en raison de leurs études, carrières et/ou de leurs travaux.

- **L'obésité** [56]

Plusieurs études américaines ont montré que l'obésité accroît le risque de développer un cancer du sein chez des femmes âgées de plus de 50 ans particulièrement. [56]

D'autres facteurs tels que l'inactivité physique, l'allaitement maternel, la consommation importante de viandes rouges peuvent également augmenter le risque d'apparition d'un cancer du sein ou alors accélérer son développement.

En revanche, il est important de souligner qu'aucune étude n'a démontré qu'une perte de poids puisse réduire le risque de cancer du sein.

- **La consommation d'alcool** [56]

L'alcool est une boisson qui accroît la synthèse d'œstrogène qui est responsable du développement du cancer du sein. Ainsi, même une consommation faible augmente le risque d'apparition de la maladie.

- **Le tabac** [56]

Selon l'INCA, il a été démontré que la fumée de tabac peut augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées qui n'ont jamais fumé auparavant.

- **Une mauvaise alimentation**

La culture, le transport, le stockage des produits alimentaires peuvent influencer sur la santé des patients. [59]

Il va de soi qu'une mauvaise consommation d'aliments joue un rôle important dans l'accélération du cancer du sein. On ne le dira pas assez, mais il ne faut pas consommer des viennoiseries, pizzas, pâtisseries mais préférer plutôt une alimentation saine, riche en

fibres et donc en fruits et légumes, à base d'acides gras insaturés plutôt que d'acides gras saturés. En effet, les acides gras trans pourraient doubler le risque de cancer du sein. Il faut bien évidemment couronner le tout avec une activité physique régulière.

- **Produits cancérigènes [59]**

Actuellement, plusieurs études ont démontré que le risque de cancer du sein peut être augmenté par l'usage des savons, lessives, pesticides, cosmétiques qui contiennent la plupart du temps des conservateurs du type parabens, benzène... qui accélèrent la production d'œstrogène. Ainsi, ces produits augmentent d'environ 2 % les risques d'apparition du cancer du sein. [59]

II.8. Les symptômes du cancer du sein

« On appelle symptômes d'une maladie, toute manifestation anormale provoquée par cette maladie » [60].

En effet, les symptômes du cancer du sein ne sont pas les mêmes pour tous les cancers du sein et dépendent beaucoup de la vitesse de multiplication des cellules cancéreuses, autrement dit du « potentiel de croissance » de la tumeur et donc de la dissémination dans le corps mais aussi des facteurs personnels de l'individu touché.

Ainsi, nous savons que plusieurs années s'écouleront entre l'apparition d'une première cellule cancéreuse (initiation) et l'obtention d'une tumeur. Cette durée de développement de la tumeur n'est pas la même pour tous les cancers du sein et varie en fonction du temps de doublement potentiel de chacune des tumeurs.

Deux types de tumeurs sont à distinguer : celles qui sont à croissance rapides et celles qui sont à croissance lentes.

Les tumeurs à croissance lentes sont essentiellement formées de cellules différenciées c'est-à-dire qui présentent de nombreuses caractéristiques semblables aux cellules normales du sein comme la capacité à former des tubes glandulaires mais aussi la présence de récepteurs hormonaux. Ces cellules se multiplient également lentement.

Les tumeurs à croissance rapides sont quant à elles, essentiellement formées de cellules indifférenciées. Elles ne présentent aucune ressemblance morphologique avec les cellules différenciées et n'ont pas de récepteurs hormonaux. Ce sont des tumeurs très agressives car les cellules se multiplient très rapidement, nous pouvons observer un grand nombre de cellules en phase de mitose. L'un des indicateurs des tumeurs à croissance rapides est l'augmentation rapide du volume des seins avec apparition d'un nodule détectable suite à une radio récente où aucune lésion n'avait pu être détectée. Ceci est accompagné de signes tels qu'une rougeur, chaleur, douleurs qui sont des signes inflammatoires.

Au tout début de la maladie, un grand nombre de femmes ne présentent aucune douleur qui puisse les alerter, mais cela ne supprime pas le risque de développer chacun des symptômes que nous allons citer un peu plus loin. Comme nous l'avons vu un peu plus haut, les seins subissent de nombreuses modifications au cours de la vie d'une femme et que la plupart sont des changements physiologiques donc sans danger. Cependant, il ne faut pas omettre le fait que chacun de ces changements peuvent également être les premiers signes d'un cancer du sein, d'où il est indispensable de consulter un médecin même en cas de petites modifications que nous jugeons sans risque. Il est donc important qu'une femme sache s'auto-examiner en manipulant ses seins assez régulièrement et qu'elle participe également aux tests de dépistage de cancer du sein, le mieux adapté à son âge et à ses facteurs personnels.

Les symptômes les plus souvent rencontrés dans un cancer du sein sont les suivants : [60]

- Une boule dans le sein : c'est le signe le plus fréquent. Il s'agit d'une masse dure avec des contours non-réguliers. Cette masse n'est pas douloureuse.
- Des modifications au niveau de la peau du sein : la peau prend un aspect de peau d'orange, se rétracte et devient rouge.
- Des modifications au niveau du mamelon qui se rétracte également en changeant de couleur. Nous pouvons observer également un écoulement au niveau du mamelon.
- La présence de ganglions axillaires (au niveau de l'aisselle) ou alors sous le bras : c'est le signe même d'une propagation des cellules cancéreuses.
- Des changements au niveau de la forme et de la taille du sein avec l'apparition des signes inflammatoires comme une rougeur, chaleur, œdème au niveau du sein.

Dès l'apparition de ces symptômes, les femmes doivent consulter un médecin. Cependant, de nombreuses études montrent que la plupart d'entre elles, retardent la consultation soit par manque de connaissances, soit par manque de temps, soit par refus de croire que le cancer peut également les toucher (« ça n'arrive qu'aux autres ») ou alors en raison d'habitudes socio-culturelles [61]. Les cellules cancéreuses se dissémineront au début au niveau des ganglions axillaires. Par la suite, elles passeront dans la circulation sanguine pour toucher le foie, la plèvre, les os, le péritoine, le cerveau... Il y a donc formation de métastases. Lorsqu'une patiente arrive à ce stade de métastase, la prise en charge devient problématique malgré l'avancée des prises en charges et l'apparition de nouveaux traitements. Malheureusement, un grand nombre de femmes se trouvent à ce stade malgré la promotion des moyens de dépistage. Les différents symptômes qui touchent les femmes se trouvant à ce stade tardif sont les suivantes : [60] (figure 17)

- Les douleurs osseuses dues aux métastases osseuses.
- Une perte d'appétit et des nausées.
- Une toux, des essoufflements et des fois un épanchement pleural.
- Un mal de tête, une faiblesse musculaire et une vision doublée.

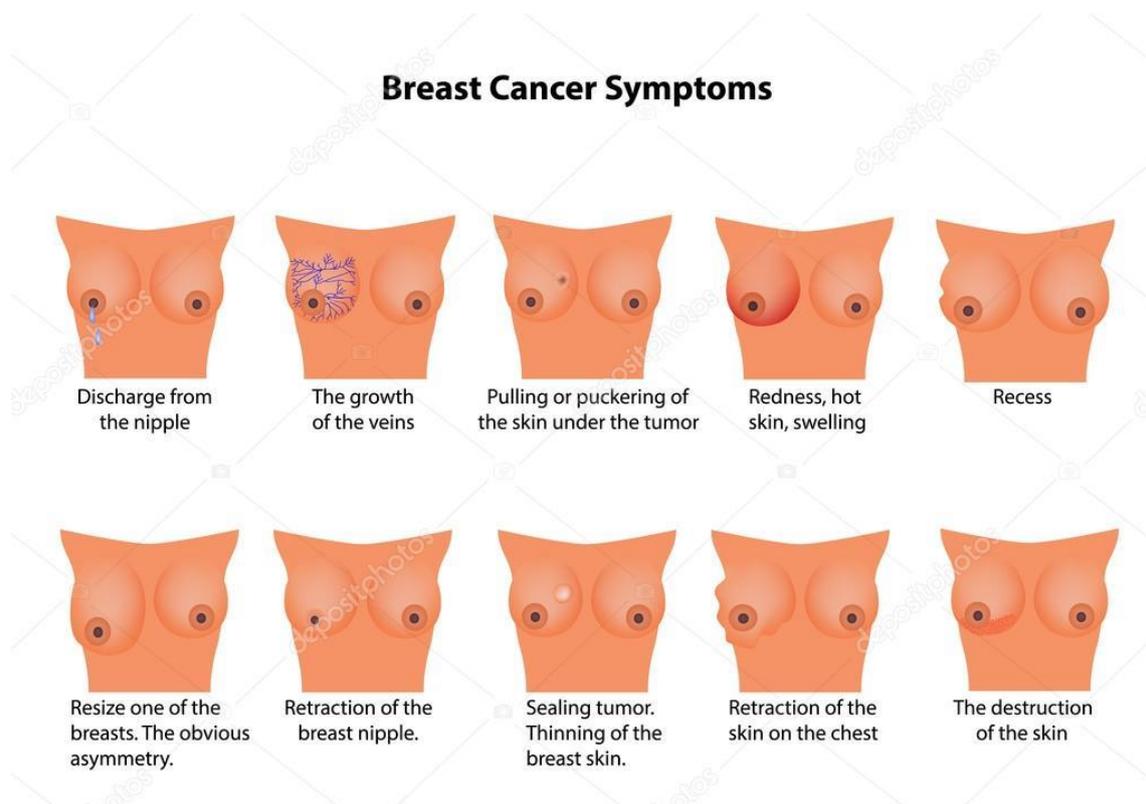


Figure 17 : Les symptômes du cancer du sein [62]

II.9. Le dépistage du cancer du sein

« Le programme français de dépistage des cancers du sein a été initié en 1989 par le Fonds national de prévention de la caisse nationale de l'assurance maladie. Il a été généralisé en 2004, 15 ans plus tard » [63]

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment rencontré chez la femme. Elle induit une forte mortalité et constitue un problème de santé publique majeur. Au fil des années, grâce aux objectifs des plans cancers notamment, de nombreux programmes de dépistages sont organisés. Le but étant de découvrir de façon précoce un cancer du sein afin d'augmenter au maximum les chances de guérison de la patiente. Le dépistage peut être individuel en fonction des facteurs de risque de la patiente et de ses facteurs personnels mais il peut-être aussi collectif c'est-à-dire lors d'une campagne organisée.

L'objectif attendu de ces campagnes de dépistages est de réduire la mortalité. Il a été observé un inversement des courbes d'incidence et de mortalité. La mortalité a diminué tandis que l'incidence a augmenté. D'après l'INCA, cet inversement est essentiellement dû au dépistage qui permet de dépister les cancers mais aussi à une amélioration des traitements qui permettent d'augmenter l'espérance de vie.

Le dépistage organisé ne concerne que les femmes entre 50 et 74 ans. Pourquoi cette limite d'âge ? En effet, nous savons que le cancer du sein est une maladie qui apparaît plus fréquemment après l'âge de 50 ans, le but est donc de limiter la réalisation d'examen inutiles d'autant plus que le dépistage est pris en charge en totalité par l'assurance maladie.

Cette limite d'âge permet donc à la fois de limiter les faux négatifs mais aussi de réduire le coût de l'assurance maladie.

II.9.1. Les techniques de découverte précoce du cancer du sein

Il existe plusieurs techniques de dépistages qui permettent de diagnostiquer un cancer du sein de façon précoce : [64]

- **Une consultation médicale** : Dès l'apparition des premiers symptômes qui peuvent faire penser à un cancer du sein, les patientes doivent consulter un médecin. Il peut s'agir de l'apparition d'une boule au niveau des seins, des aisselles ou alors sous le bras, de l'apparition d'une rougeur, œdème ou alors d'un aspect peau d'orange au niveau de la peau, mais aussi d'écoulement au niveau du mamelon.
- **La palpation des seins lors d'un examen clinique** : c'est un examen indolore et très rapide pouvant être effectué par un médecin généraliste, une sage-femme ou alors un gynécologue, recommandé dès l'âge de 25 ans, à effectuer tous les ans.
- **La mammographie de dépistage** : c'est cet examen associé à l'examen clinique qui est gratuit à partir de 50 ans jusqu'à 74 ans même en l'absence des premiers signes d'un cancer du sein et de facteur de risque. L'échographie peut également venir compléter la mammographie en cas d'apparition d'anomalies. Cependant, il faut savoir que les mammographies sont examinées par deux radiologues expert.
- **Des modalités de suivi spécifique** en fonction des facteurs personnels des patientes. Il peut s'agir d'une mammographie associée à un examen clinique et si besoin à une échographie pour les moins de 50 ans ou alors d'une IRM pour les patientes qui présentent des antécédents de cancer du sein, de l'endomètre, de l'utérus ou alors qui ont subies des expositions à de hautes doses d'irradiation thoracique avant la trentaine.
Pour celles qui ont une prédisposition génétique, un test génétique peut être proposé suite à une consultation oncogénétique.

Pour toutes les femmes	Examen clinique (palpation) à effectuer à partir de l'âge de 25 ans tous les ans.
Niveau « moyen » (2 facteurs de risques : sexe et âge)	Mammographie suivie d'un examen clinique et échographie pour les femmes entre 50 et 74 ans et sans antécédents familiaux de cancer du sein
Niveau élevé (antécédents familiaux de cancer du seins, utérus, endomètre ou irradiation thoracique importante avant 30 ans)	Modalités de suivi spécifiques déterminé en fonction de la situation de la patiente
Niveau très élevé (prédisposition génétique au cancer du sein)	Consultation oncogénétique - test génétique

Tableau 3 : Dépistage en fonction du risque d'apparition d'un cancer du sein [65]

II.9.2. Les avantages et les inconvénients du dépistage du cancer du sein [66]

Le dépistage offre un suivi régulier et une chance de guérison gratuite au patient. « La survie à 5ans ? est de 99% pour un cancer du sein détecté à un stade précoce, elle est de 26% pour un cancer métastasé » [66]

Le dépistage est donc une technique qui permet de guérir un patient si la maladie est détectée précocement et donc de réduire les souffrances des traitements curatifs et la mortalité due à cette pathologie.

Cela fait partie des avantages de cet acte médical mais elle présente également des limites que la patiente doit connaître avant de s'engager là-dedans. En cas de découverte de « cancers peu évolutifs », le médecin peut choisir de traiter ces cancers afin de ne pas prendre le risque de les laisser évoluer. Il pourrait donc avoir un surtraitement des cancers.

De plus, les techniques de dépistages notamment la mammographie exposent aux rayons X qui peuvent être responsables de cancers en cas d'exposition à plusieurs reprises.

II.9.3. L'autopalpation des seins

Il s'agit d'une technique de dépistage très importante que toutes les femmes devraient effectuer fréquemment. Si elle est réalisée de façon régulière, elle permet aux femmes de bien connaître leurs seins et donc de détecter des éventuelles anomalies qui pourront servir à diagnostiquer un cancer du sein précocement. Ainsi, toutes les femmes devraient non seulement apprendre à s'autopalper mais aussi en faire une habitude. S'autopalper tous les mois quelques jours (2 ou 3 jours) après les règles à partir de la vingtaine permet de « sauver sa vie ». D'ailleurs, un grand nombre de cancers qu'ils soient malins ou bénins ont été découvert au hasard par les femmes sous la douche, en s'habillant ou alors lors d'autopalpation mensuelle. La taille des nodules paraît plus petite lorsque celles-ci sont découvertes intentionnellement en s'autopalpant, donc diagnostiquées plus précocement que lorsqu'elles sont découvertes hasardeusement (à la douche par exemple). D'où l'importance d'adopter cette méthode de dépistage. En outre, il est recommandé aux femmes qui ne sont pas réglées, de choisir n'importe quel jour du mois pour s'autopalper et d'effectuer la même opération le mois suivant le même jour.

Il est évident que cette méthode ne remplace pas une consultation médicale et il est recommandé d'effectuer une visite annuelle régulière chez son gynécologue ou médecin généraliste.

Cet examen se fait en deux étapes :

- L'inspection visuelle des seins.
- La palpation

II.9.3.1. L'inspection visuelle des seins

Cette première étape permet d'observer s'il y a un gonflement, une asymétrie au niveau des seins, une rétraction, une rougeur, un écoulement au niveau du mamelon (presser légèrement le mamelon), un aspect en peau d'orange...

La patiente peut observer ses seins dans différentes positions afin d'identifier des anomalies non visibles dans une seule position. Il faut qu'elle se place devant un miroir, et observe l'aspect de ses seins tout d'abord les bras lâchés le long du corps (A), puis en plaçant les bras au niveau des hanches (B), les bras levés vers le haut (C), le buste penché en avant (D). (Figure 18)

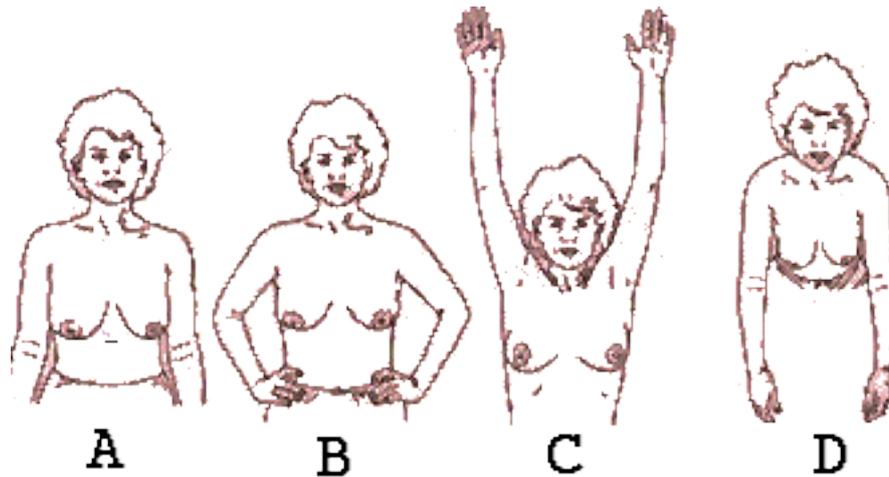


Figure 18 : Les différentes positions à adopter pour l'inspection visuelle de l'autopalpation des seins [67]

II.9.3.2. La palpation

Une fois l'inspection visuelle terminée, il faut passer à l'étape de palpation. Il y a plusieurs méthodes de palpations, le but étant à chaque fois d'examiner à la fois les seins et les aisselles afin d'identifier la présence d'un nodule si c'est le cas. (Figure 19)



Figure 19 : Les différentes méthodes de palpation du sein [68]

Pour chacune des méthodes, il faut utiliser les trois doigts du milieu pour palper ses seins et répéter l'opération trois fois avec différents niveaux de pression. Au début, il faut appuyer faiblement, puis un peu plus fort et enfin il faut exercer une pression forte sur le sein.

- La méthode radiale consiste à palper du bout du mamelon jusqu'au niveau du sternum. Il faut répéter l'opération de façon à faire un cercle.
- La méthode circulaire consiste à palper les seins en commençant du haut de l'aisselle et de tourner les doigts dans le sens des aiguilles d'une montre en formant des cercles. Pincez le mamelon pour voir s'il y a des écoulements.
- La méthode verticale consiste à palper les seins de haut en bas.

EXAMEN MANUEL DEBOUT (figure 20)

C'est le plus classique et celui qui est le plus souvent effectué par les patientes. Il est souvent recommandé de réaliser cet examen sous la douche. En effet, l'eau hydrate le sein, ce qui permet d'identifier plus facilement la présence d'anomalies au niveau des seins surtout lorsque l'eau contient du savon, car celui-ci permet à la main de glisser sur la peau.

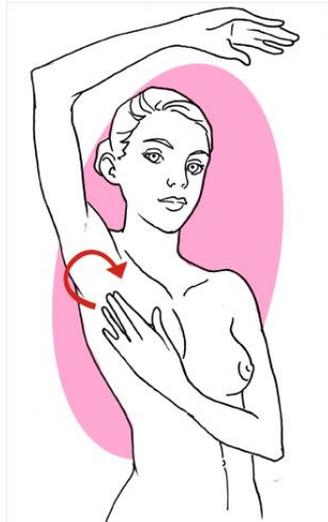


Figure 20 : Palpation des seins en position debout [69]

EXAMEN MANUEL ALLONGÉ (Figure 21 et 22)

L'autopalpation peut être effectuée en position allongée en utilisant l'une des trois méthodes précédentes.



Il est recommandé de se coucher sur le dos, mettre un coussin sous l'épaule droite. Placez la main droite sous la tête et appliquer l'une des trois méthodes décrites ci-dessus. Une fois le sein droit examiné, effectuer les mêmes étapes pour le sein gauche.

Figure 21 : Palpation en position couché sur le dos [70]



Figure 22 : Palpation en se couchant sur le côté [71]

Pour les femmes qui ont des seins volumineux, il faut faire l'examen en deux étapes : d'abord, il faut examiner la partie externe du sein en se couchant sur le côté gauche et en mettant l'épaule droite en position horizontale puis adopter la position couchée sur le dos pour examiner le reste.

II.9.3.3. Que faire si on découvre des anomalies au niveau des seins ?

La première chose à faire est de ne pas paniquer en essayant de se rassurer et en se répétant que tout nodule découvert au niveau du sein n'est pas forcément synonyme de cancer, il peut s'agir de mastoses qui sont assez fréquemment rencontrées chez de nombreuses femmes. Cependant pour en être sûre, il faut rapidement consulter un médecin généraliste ou alors un gynécologue qui sont les seuls à pouvoir déterminer s'il s'agit d'un cancer ou pas. Les patientes peuvent également s'orienter vers leurs pharmaciens pour demander conseil. Un bon pharmacien les prendra en charge correctement en les aidant à vaincre leurs peurs et en les orientant vers un médecin.

II.10. Le diagnostic du cancer du sein

Diagnostic et dépistage du cancer du sein regroupent les mêmes techniques puisque le dépistage permet le diagnostic du cancer du sein. En effet, le dépistage permet un diagnostic précoce du cancer du sein mais cela n'est pas suffisant pour classer un cancer et mettre en place un protocole de prise en charge. Il faut d'autres méthodes afin de « confirmer » le diagnostic d'un cancer du sein. Il y a deux bilans qui sont réalisés lorsqu'un patient consulte son médecin avec l'inquiétude d'avoir un cancer du sein : le bilan initial et le bilan d'extension comportant chacun différents examens permettant de confirmer le diagnostic du cancer du sein, de déterminer son agressivité, de connaître les facteurs de risque des patientes mais aussi leur situation actuelle (maladies, traitements...) qui pourraient éventuellement contre-indiquer certains traitements. Ainsi, ces examens permettront surtout de déterminer le traitement le plus approprié au patient afin d'assurer une prise en charge optimale.

Le bilan initial est celui qui débute avec une consultation médicale, des examens de mammographies et d'échographies, des biopsies, des examens anatomopathologiques mais aussi une IRM mammaire dans certains cas.

Le bilan d'extension est celui qui permettra de confirmer l'agressivité d'un cancer du sein en recherchant des métastases avec des examens tels qu'une scintigraphie osseuse, une IRM, le TEP-Scan, des analyses sanguines...

II.10.1. La consultation médicale [72]

Suite à un test de dépistage qui a permis d'identifier des anomalies au niveau des seins, que ce soit par mammographie de dépistage ou alors par l'autopalpation, le patient doit consulter un médecin spécialisé dans ce domaine. Cette consultation se déroule en deux étapes : un entretien et un examen clinique.

Lors de l'entretien, le médecin va essayer de collecter le maximum d'informations qui pourront l'aider dans l'identification d'une éventuelle tumeur. Il va interroger la patiente au sujet de ses symptômes, des facteurs de risque qu'il a (prise d'alcool, surpoids, tabac, prise de pilule, alimentation), ses antécédents personnels (ménopause ?) et familiaux. Tout ce questionnement lui permettra de définir le contexte, l'évolution de la tumeur. Le médecin essaiera également de dater la tumeur à partir de ces informations. Si une forme familiale est détectée, il orientera la patiente vers une consultation oncogénétique.

Suite à l'entretien, le médecin effectue un examen clinique qui lui permettra de définir la taille, la mobilité, la localisation de la tumeur mais aussi l'aspect de la peau et la forme du mamelon et de l'aréole. Il essaiera également de rechercher des ganglions anormaux et une éventuelle formation de métastases qui se manifestent essentiellement par des douleurs osseuses pour le cancer du sein.

Par ailleurs, cette consultation médicale doit être réalisée chaque année pour toutes les femmes à partir de 25 ans en guise de dépistage du cancer du sein.

II.10.2. La mammographie [73]

Il s'agit d'une technique qui, en utilisant les rayons X permet d'obtenir des clichés du sein (figure 29). Elle permet en effet d'observer l'intérieur du sein et donc de détecter la présence d'anomalies. Cette radiographie des seins peut être effectuée non seulement en dépistage (comme nous l'avons vu un peu plus haut) mais aussi en diagnostic. La mammographie de diagnostic, est effectuée dès que les symptômes apparaissent à l'inverse de la mammographie de dépistage, qui est effectué tous les deux ans à partir de 50 ans même en l'absence de symptômes, donc dans le cadre d'un programme de dépistage.

Lors de la mammographie de dépistage, deux clichés par sein sont effectués (par-dessus et oblique), d'autres clichés peuvent également être effectués en cas de suspicion de cancer. L'avantage de cette mammographie de dépistage qui est « la référence » du dépistage du cancer du sein, est qu'elle permet un diagnostic précoce et donc une prise en charge précoce et moins lourde des patientes qui permet de réduire la mortalité due au cancer du sein. Étant donné que ce cancer est détecté précocement, la taille de la tumeur est encore petite et donc le risque de métastases est faible, la mammographie réduit donc aussi la formation de métastases. Par ailleurs, de nombreuses études réalisées par l'IARC (The World Health Organization International Agency for Research on Cancer) un centre de recherche américain, montre que la mammographie de dépistage permet de réduire la mortalité due au cancer du sein. Cependant, elle n'est pas suffisante pour une femme de moins de 35 ans ou pour une femme qui a des seins plus volumineux. Ainsi, souvent des examens complémentaires sont conseillés. La mammographie est donc adaptée pour les femmes âgées, de plus de 50 ans. (Une des raisons du dépistage tardif recommandé).

La mammographie de diagnostic est celle qui est réalisée lorsque les patientes présentent des symptômes du cancer du sein ou ont des « boules » au niveau de leurs seins. Le but est de rechercher si ce nodule est un simple kyste ou alors une tumeur. S'il ne s'agit pas de kyste, une biopsie sera effectuée par la suite pour confirmer le cancer du sein.



Figure 23 : La mammographie [74]

- Avant la mammographie, il faut veiller à ce que la patiente soit bien située « dans la première partie du cycle menstruel (idéalement entre le 8^{ème} et le 12^{ème} jour après le début des règles). Les seins sont à ce moment-là plus faciles à examiner et moins douloureux » [73]. Cet examen ne nécessite pas l'usage de produits de contraste et d'être à jeun, la patiente peut également continuer à prendre ses traitements. Les seules choses auxquelles il faudra faire attention c'est de ne pas se parfumer, ne pas appliquer de crèmes sur ses seins et d'enlever tous ses bijoux pour ne pas fausser les résultats. Il faut rappeler à la patiente de ne pas oublier ses anciennes radios le jour de la mammographie afin de pouvoir les comparer.
- Lors du déroulement de la mammographie, la patiente se retrouve torse nu debout devant l'appareil où se trouve deux plaques de compression et un émetteur de rayons X. Le sein est placé entre les deux plaques de compression. Il s'agit d'un examen qui peut être douloureux mais ça ne dure que quelques secondes. (Figure 23)
- Les résultats de la mammographie sont classés en 6 catégories selon « un système BIRADS de l'ACR (American College of Radiology) : [73]
 - **ACR 0** : pas suffisant pour donner une classification définitive, souvent des examens complémentaires tels qu'une échographie, d'autres clichés, un second avis par un autre radiologue sont demandés.
 - **ACR 1** : il n'y a pas d'anomalies mises en évidence : la mammographie est normale.

- **ACR 2 :** observations d'anomalies bénignes telles que des kystes, des cicatrices, des microcalcifications... qui ne nécessitent aucun examen complémentaire ni un suivi de la patiente.
- **ACR 3 :** observation d'anomalies bénignes : amas rond de calcifications...une biopsie peut être réalisée, une surveillance de 3 à 6 mois est recommandée pour éviter l'évolution d'un nodule bénin en tumeur.
- **ACR 4 :** présence d'une « anomalie suspecte » qui nécessite un examen histologique. Une biopsie est également recommandée.
- **ACR 5 :** suspicion de cancer. Une biopsie est recommandée.

La classification peut varier en fonction du contexte de la patiente, des facteurs de risque, des antécédents...

II.10.3. L'échographie mammaire

Il s'agit d'un examen simple, fiable, rapide, non irradiant et donc non invasif qui complète la mammographie (figure 24). Elle est en général effectuée lorsque des lésions sont identifiées avec une mammographie ou lorsque la patiente possède des seins denses ou encore si elle est jeune. Chez la femme enceinte, il s'agit également de la technique de référence puisqu'elle n'expose pas aux rayons X. Certains médecins, chercheurs, estiment même qu'il s'agit d'un examen qui doit être effectué de façon systématique d'autant plus que certaines tumeurs sont parfois identifiées par l'échographie et non la mammographie.

L'échographie permet de distinguer le solide du liquide et d'établir par la suite une classification des lésions en catégories BI-RADS que nous ne détaillerons pas dans la thèse. Ainsi, elle fera la différence entre un kyste et un nodule, donnera des indications sur l'anomalie (hypo ou hyperéchogène) et permet aussi d'observer une tumeur dans ses trois dimensions.

Elle présente cependant quelques limites :

- Elle n'identifiera pas des microcalcifications visibles avec une mammographie.
- Elle ne différenciera pas un amas graisseux, d'un petit cancer. Elle ne peut pas détecter les tumeurs de petites tailles.



Figure 24 : L'échographie mammaire [75]

[76]

- L'échographie mammaire est un examen qui peut être réalisée à n'importe quel moment de la journée, qui ne nécessite donc pas d'être à jeun, ni d'arrêter ses médicaments. Il n'y a pas de produits de contrastes à utiliser, il est juste demandé aux patients de venir propre.
- C'est le radiologue qui réalise cet examen en appliquant tout d'abord un gel hypoallergénique au niveau du sein de la patiente. Puis, il fait glisser une sonde au niveau du sein et prends en même temps des photos des zones qu'il juge utile.
- Une fois qu'il a détecté une anomalie, le médecin décidera de réaliser ou non une biopsie afin de confirmer s'il s'agit bien d'un cancer car l'échographie à lui seul n'est pas suffisante pour dire si une anomalie est cancéreuse ou pas, elle ne permet que de la détecter.

- **Quelques exemples de clichés échographiques : (figure 25 et 26)**



Figure 25 : Kystes compliqués avec niveau liquide [77]



Figure 26 : Masse de forme ovale de contours nets [78]

II.10.4. Le scanner

Il s'agit d'un examen qui ne permet pas en lui-même le diagnostic du cancer du sein mais il permet la recherche de métastases qui est une conséquence du cancer du sein.

II.10.5. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) [79]

Il s'agit d'un examen non-irradiant qui est utilisé en seconde intention dans le cas où la mammographie et l'échographie ne suffisent pas à diagnostiquer un cancer du sein. Ce sont des ondes électromagnétiques qui permettent d'obtenir un cliché de la zone que l'on veut étudier. Ces clichés sont transmis à un ordinateur qui permet le diagnostic.

Les indications de l'IRM sont nombreuses puisqu'elle permet de détecter même une tumeur de très petite taille. Elle est surtout indiquée pour la recherche d'éventuelles récidives chez les femmes qui ont eu recours à une chirurgie conservatrice du sein. Elle est également utilisée pour distinguer une anomalie bénigne d'une anomalie maligne chez les femmes qui présentent des mutations BRCA, qui sont donc à haut risque, utilisée aussi avant une chirurgie en cas de soupçons de cancers bi ou multifocal. D'après L'INCA (Institut National du Cancer), l'IRM est aussi utilisée « pour guider un prélèvement par biopsie » [79], « dans le cadre du bilan d'extension » [79], « pour évaluer la réponse aux thérapeutiques néo-adjuvantes [79], « pour vérifier l'états d'implants mammaires » [79].

Ainsi, il s'agit d'un examen ayant une « grande sensibilité » qui représente un grand avantage pour le diagnostic d'un cancer du sein. Cependant, cet avantage peut devenir rapidement un désavantage. En effet, l'IRM détecte tout ce qui se distingue de la morphologie normale du sein, même les lésions qui ne sont pas cancéreuses ce qui peut entraîner un surdiagnostic et donc un surtraitement. Ainsi, pour chaque anomalie détectée par l'IRM mais qui n'a pas été auparavant retrouvée par la mammographie couplée à l'échographie mammaire, le médecin doit réaliser une biopsie afin de confirmer le diagnostic de cancer du sein.



Figure 27 : IRM mammaire du sein gauche [80]

- [79] Il s'agit d'une IRM classique qui est réalisée d'une manière différente : la patiente est couchée sur le ventre et place ses seins entre deux bobines qui

reçoivent les ondes électromagnétiques et forment les images (figure 33). L'usage d'un produit de contraste peut s'avérer utile mais n'est pas obligatoire. (Figure 27)



Figure 28 : IRM mammaire d'un cancer du sein [81]

II.10.6. La biopsie

Nous avons vu précédemment que la plupart des techniques de diagnostic du cancer du sein ne sont pas à elles-mêmes suffisantes pour confirmer la présence d'une tumeur. Lorsque les radiologues ne sont pas sûrs de l'interprétation des clichés, il faut effectuer une biopsie. C'est elle qui confirmera ou alors infirmera l'hypothèse d'un cancer du sein. Il existe plusieurs biopsies, et le type de biopsie à pratiquer dépendra à chaque fois de l'aspect de la tumeur mais aussi de la situation clinique de la patiente. Le but étant à chaque fois d'observer les lésions avec un microscope.

LA BIOPSIE PERCUTANÉE [82]

Il s'agit d'un examen que le médecin décide de pratiquer lorsqu'il observe des changements au niveau des tissus du sein. Le radiologue prélève des tissus à l'aide d'une aiguille. Ces tissus sont par la suite observés au microscope afin de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un cancer du sein (figure 29). Ainsi, à partir de cette biopsie, le médecin pourra déterminer le traitement le plus efficace et le plus adapté pour la patiente. Si le diamètre de l'aiguille se situe entre 3 à 5 mm, on parlera de **microbiopsie**, si elle est située entre 5 à 10 mm, il s'agira d'une **macrobiopsie**.

La microbiopsie est généralement pratiquée pour des petites lésions à savoir les petits nodules et les petites masses. Elle ne permet pas en outre de prélever les gros volumes tels que les microcalcifications.

La macrobiopsie, basée sur **le système Mammotome**, quant à elle, permet le prélèvement d'un grand nombre de cellules. Elle est donc utilisée souvent pour l'extraction entière d'une lésion. Elle remplace souvent la biopsie chirurgicale qui est invasive.

La biopsie percutanée n'est pas une intervention chirurgicale, il s'agit d'une technique aussi efficace, rapide, moins invasive et coûteuse qu'une biopsie chirurgicale ; elle ne modifie pas l'aspect extérieur du sein (cicatrice...). C'est donc une intervention très importante car elle empêche d'opérer le patient inutilement.

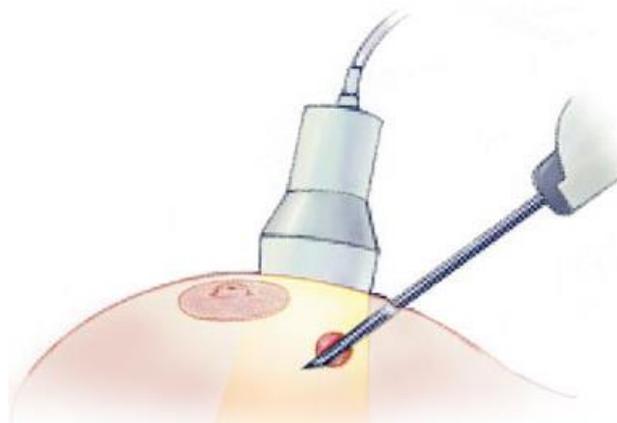


Figure 29 : La biopsie mammaire [83]

[82]

- La patiente n'a pas besoin d'être à jeun le jour de l'examen, il lui suffit d'enlever ses bijoux et de venir propre, sans crème ou parfum appliqués sur la peau juste avant l'examen. Signaler la prise d'aspirine ou alors d'anticoagulant au radiologue pour que des précautions soient prises afin d'éviter des saignements ultérieurs. L'examen se fait sous anesthésie locale, donc la patiente ne devrait pas ressentir de douleur. L'aiguille est positionnée sur la lésion à prélever, c'est un pistolet qui actionne les aiguilles. « Les prélèvements sont aspirés à l'intérieur de l'aiguille, puis extraits du sein pour être transmis au laboratoire afin d'être analysés » [82].
- Le pharmacien est un des acteurs de santé important pour le suivi d'une patiente qui a subi une biopsie. En effet, la zone où des tissus ont été prélevés peut devenir bleu, la température du sein peut augmenter, nous pouvons observer une rougeur et une boule au niveau du sein. Ainsi, si une patiente arrive avec ce type de signes à l'officine, il faut l'orienter vers son médecin car ce sont des événements indésirables rares qui peuvent évoquer une infection ou un hématome (saignement). Le pansement ne doit pas être mouillé pendant quelques jours suite à l'intervention pour éviter des infections et il faut également éviter la prise d'aspirine qui peut fluidifier le sang et porte donc un risque hémorragique.

- Si les résultats obtenus à l'aide de cette biopsie percutanée ne sont pas suffisants, une biopsie chirurgicale sera programmée par le médecin.

LA BIOPSIE STÉRÉOTAXIQUE ET ÉCHOGUIDÉE

Lorsque le médecin ne perçoit pas correctement la lésion pour réaliser une biopsie, il peut associer à cet examen soit une mammographie, soit une échographie afin de suivre avec précision l'aiguille et de prélever avec la plus grande précision. Ainsi, lorsqu'il s'agit de petits nodules ou de microcalcifications, la biopsie est guidée par des techniques d'imagerie à savoir la mammographie ou alors l'échographie.

La biopsie stéréotaxique [84] : C'est cette technique qui sera utilisée lorsque la lésion est de petite taille et non palpable donc peu visible à l'échographie. L'aiguille sera guidée avec précision à l'aide d'une mammographie. (Figure 30)

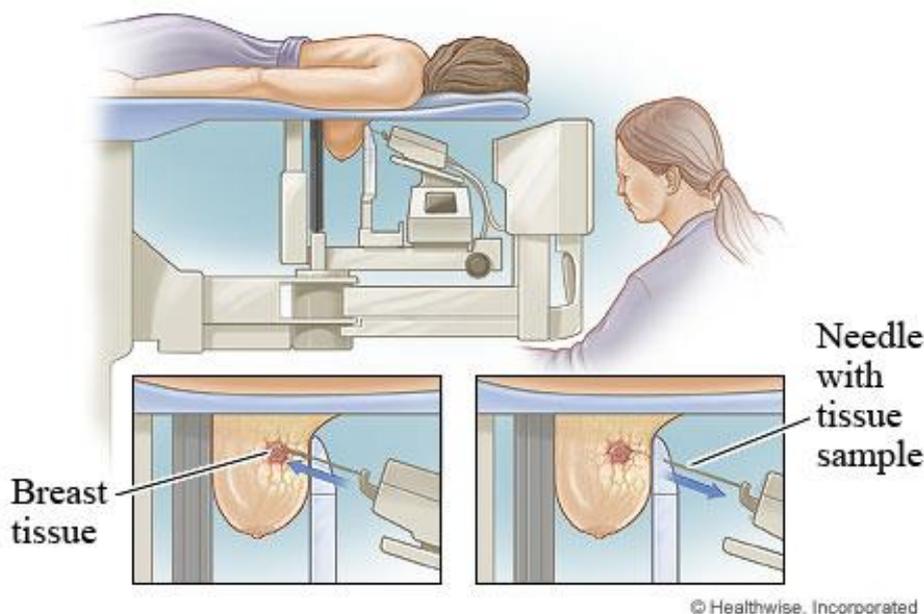


Figure 30 : La biopsie stéréotaxique [85]

[84]

- Lors de l'examen, la patiente s'allonge sur le ventre sur une table, le torse nu. Le sein est comprimé à l'aide d'une mammographie, et pendant toute l'heure que dure l'examen, le patient reste dans cette position. Il faut prendre le temps d'expliquer à la patiente que cette intervention est peu confortable et donc la rassurer. Un produit désinfectant est appliqué sur la peau du sein avant toute intervention. Pour trouver l'endroit exact où l'aiguille sera introduite, de nombreuses radiographies sont réalisées au niveau du sein. Une fois que l'anomalie a été détectée à l'aide de la mammographie, l'aiguille est introduite et des prélèvements sont effectués. A la fin de l'intervention, en cas de prélèvement totale des lésions, ou si des lésions sont laissées au niveau du sein, en cas d'une chimiothérapie prévue ultérieurement, le radiologue placera une agrafe ou un « clip métallique » afin de retrouver facilement l'anomalie. (Figure 30).

- A la fin de l'intervention, il faut placer de la glace sur la zone où les prélèvements ont été effectués en évitant de mettre en contact directement la glace sur la peau. Ceci évitera les cicatrices mais aussi la formation d'hématome. Il faut également éviter de mouiller le pansement quelques jours suite à l'intervention pour éviter le risque d'infection comme dans le cas de la biopsie percutanée. Il faut expliquer à la patiente qu'il ne faut pas qu'elles prennent de l'aspirine qui comporte un risque hémorragique mais d'utiliser plutôt des antalgiques. Conseiller également à la patiente de ne pas faire d'efforts importants avec le bras au niveau du sein qui a été prélevé.

La biopsie échoguidée [85] : Lorsqu'une lésion est de petite taille, non palpable, le médecin peut également décider de réaliser une biopsie échoguidée. Il s'agit aussi d'une technique qui permet de guider avec précision l'aiguille afin de réaliser des prélèvements exacts de l'anomalie. (Figure 31)



Figure 31 : La biopsie échoguidée [86]

[85]

- La patiente s'allonge torse nu sur le dos sur une table d'examen. Elle place un bras au-dessus de la tête. A l'aide d'une échographie, le radiologue trouve l'endroit où se situe l'anomalie et y introduit l'aiguille au niveau de cette zone. Comme pour la biopsie stéréotaxique, à la fin de la biopsie échoguidée, le médecin dépose un clip au niveau de l'anomalie pour pouvoir localiser plus facilement cette zone en cas d'éventuelle chirurgie ultérieure.

BIOPSIE CHIRURGICALE [87]

C'était, dans le passé, la technique de référence qui était pratiquée de façon systématique. Cependant, avec l'évolution de la médecine et la découverte de nouvelles techniques, elle est devenue aujourd'hui, une technique de seconde intention, qui n'est pratiquée que lorsque les autres biopsies s'avèrent insuffisantes dans la confirmation du diagnostic du cancer du sein.

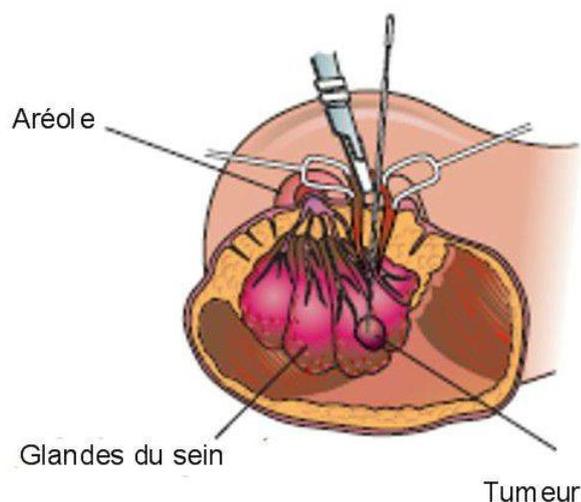


Figure 32 : La biopsie chirurgicale [88]

[87]

- Souvent, cette opération nécessite un « repérage mammaire » au préalable lorsque la lésion est visible par une mammographie ou alors une échographie, mais non palpable. Il s'agit de placer à l'intérieur du sein un indicateur de la zone où se trouve l'anomalie afin de faciliter sa recherche par le chirurgien, chargé de la retirer tout en enlevant le minimum de tissus mammaires. (Figure 32)
- Une semaine avant d'effectuer un tel examen, l'anesthésiste organise une consultation afin de se renseigner sur les antécédents du patient. Prend-elle des médicaments ? a-t-elle eu des réactions allergiques pour des produits ? « Cette consultation comporte également une prise de sang, un ECG (électrocardiogramme), et éventuellement une radiographie des poumons » [87].
- Souvent, les patientes peuvent être hospitalisées quelques jours pour effectuer cet examen (même si des fois, elles peuvent rentrer chez elles suite à l'intervention). Une fois, la biopsie réalisée, l'anomalie est examinée alors que la patiente est encore sous anesthésie. Le type de chirurgie dépendra du résultat anatomopathologique.
- Là aussi, il faut conseiller la patiente au sujet des complications qui peuvent survenir suite à ce type d'intervention et qui sont les mêmes que les biopsies précédentes à savoir le risque d'infection et de saignements.

II.10.7. La ponction cytologique

Il s'agit d'une intervention qui était énormément pratiquée dans le passé mais qui se voit remplacé par les nouvelles techniques de biopsies à savoir la biopsie percutanée en raison de son manque de fiabilité. Son principe est simple : elle consiste à extraire des cellules cancéreuses à l'aide d'une aiguille et d'une seringue à partir d'une anomalie au niveau du sein. Ces cellules sont par la suite observées au microscope afin de confirmer le diagnostic de cancer du sein et de mettre en place un traitement pour soulager la patiente. ((Figure 33)
 Cette technique est très simple et presque indolore mais elle n'est pas assez fiable puisqu'elle ne permet de prélever uniquement des cellules et non des tissus et ne pourra donc pas distinguer un carcinome infiltrant d'un carcinome in situ. De plus, l'interprétation de cette technique peut varier d'un médecin à un autre. Et ne parlons même pas des faux négatifs qui

peuvent survenir en raison d'un prélèvement mal effectué, d'un saignement qui peut rendre l'interprétation difficile. Ainsi, suite à la ponction, il est de coutume d'effectuer un second examen pour être sûre du faux négatif. Mais alors, pourquoi effectuer une ponction si le médecin ne va pas tenir compte du résultat ?



Figure 33 : La ponction cytologique guidée par une échographie [89]

- La cytoponction est souvent guidée à l'aide d'une échographie comme dans les biopsies (figure 33). Certes, elle présente une fiabilité importante dans deux cas : la ponction d'un ganglion et d'un kyste. Ce sont les ganglions de grandes tailles qui sont ponctionnés. Cependant, là aussi, ce sont les faux positifs qui sont pris en compte et les faux négatifs sont confirmés par d'autres examens. Pour la ponction d'un kyste, ce sont également ceux qui sont volumineux et douloureux qui seront ponctionnés. Ceci soulage la douleur puisqu'elle permet de vider le kyste.
- Pour cette technique aussi, il faut faire attention aux saignements et s'assurer que la patiente n'a pas pris d'aspirine avant la ponction et qu'elle n'en prenne pas après non plus.

II.10.8. La scintigraphie osseuse [90]

Il ne s'agit pas d'une technique de diagnostic du cancer du sein à proprement parler. C'est une technique qui a plusieurs indications comme la recherche d'embolie pulmonaire, la recherche de métastases osseuses qui est la conséquence de certains cancers... Etant donné que le but est de rechercher des métastases osseuses, ce n'est pas un examen qui sera réalisé à un stade précoce du cancer du sein.

Le principe repose sur l'injection « d'un traceur radioactif » au niveau d'un organe. Cette substance se fixera au niveau des zones pathologiques comme la zone où se trouve des métastases osseuses et émettra des radiations qui seront recueillies par une caméra spéciale (qui identifie donc des zones d'hyperfixation). Il s'agit d'une technique plus efficace que la radiographie puisqu'elle permet de mettre en évidence des métastases à un stade plus précoce que la radiographie. (Figure 34)

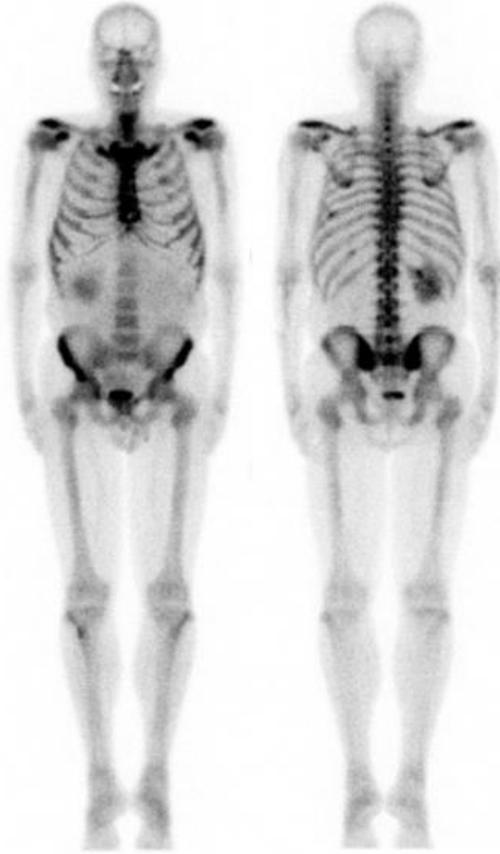


Figure 34 : La scintigraphie osseuse [91]

- 2 à 4 heures après l'introduction du produits radiopharmaceutiques dans le corps de la patiente, celle-ci s'allonge sur une table tandis qu'une caméra prend les images.
- Cet examen ne présente pas d'énormes effets indésirables puisque la dose de rayons X utilisée est extrêmement faible. Cependant, il faut signaler à la patiente qu'il s'agit d'un examen non douloureux qui peut induire des saignements surtout au niveau du point d'injection. Encore une fois, il faudrait faire attention à la prise d'aspirine pour éviter de fluidifier le sang. Des réactions allergiques à la substance injectée peuvent également survenir.
- Par ailleurs, les résultats de l'examen peuvent rapidement être faussés surtout lorsque la patiente a de l'arthrose ou une fracture sur lesquelles le produit de contraste se fixera. Ainsi, d'autres examens seront effectués pour confirmer l'hypothèse de cancer du sein.

II.11.9. Le Pet-Scan

Le PET-scan ou la tomographie par émission de positons, est l'une des plus récentes techniques d'imagerie. La technique est la même que celle de la scintigraphie. Elle consiste à injecter un traceur que l'on appelle le 18-FDG (18-fluoro-D-glucose) qui est un sucre marqué au fluor. Etant donné que les cellules cancéreuses se multiplient à grande vitesse, ils ont

besoin d'une grande quantité de carburant. Ainsi, le marqueur se fixera sur les tumeurs où les zones où l'activité métabolique est très importante.

Même si c'est une technique est moins sensible que la mammographie et l'IRM, elle permet de visualiser des tumeurs de petites tailles non visibles par radiographie. Cependant, elle ne présente aucun intérêt pour le dépistage mais est très efficace et performante pour la recherche de métastases osseuses. Elle permet également de distinguer une tumeur cancéreuse d'une masse non-cancéreuse.



Figure 35 : Le Pet-scan [92]

- Après l'injection du traceur, la patiente s'allonge sur une table. Une fois le PET-scan activé, la patiente entre à l'intérieur du tube où se trouvent « une série de capteurs sensibles au rayonnement radioactif de l'isotope (figure 35). Troisième étape, sur une base de données enregistrées, de puissants ordinateurs reconstruisent les images finales » [93].
- En dehors, du fait que la patiente doit être à jeun et du risque allergique au produit de contraste, il n'y a rien de particulier à signaler.
- Souvent, cette technique est combinée au scanner qui « permet de superposer les résultats des deux examens et de localiser tumeurs et métastases avec une grande précision » [93].

III. Partie 3. Le cancer du sein est-il héréditaire ?

Avec la montée de l'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2 en France, la découverte des cancers du sein dans plusieurs membres d'une même famille augmente et pousse même certains médecins à parler « de cancers familiaux ». Ces découvertes font penser que des personnes peuvent avoir une prédisposition génétique au cancer du sein.

« Pourtant, une mutation délétère n'est identifiée que dans 10% des cas » [94]. Des fois, le sort semble s'acharner sur quelques familles où presque tous les membres sont touchés... Pourtant, les raisons pour lesquelles ces personnes-là sont touchées ne sont pas forcément héréditaires ou génétiques. Seulement dans 10% des cas, nous pourrions parler de prédispositions ; dans les 90% des cas, même si le cancer touche les membres d'une même famille, il ne s'agit pas d'un cancer héréditaire.

Il y a des éléments d'orientation que le médecin doit tenir compte avant de se lancer dans une hypothèse de « prédisposition génétique ».

Quand est-ce qu'un médecin doit penser à une prédisposition génétique et orienter sa patiente vers une consultation d'oncogénétique ?

Il a été souligné que le risque de prédisposition génétique est important lorsqu'une famille présente plusieurs cas de cancer sur plusieurs générations ; pour les personnes atteintes du cancer du sein avant l'âge de 50 ans ; lorsqu'une personne a plusieurs cancers dans le même sein ou possède un cancer dans ses deux seins en même temps ou a des moments différents mais aussi lorsque le père a un cancer du sein. En outre, lorsqu'une femme a un cancer de l'ovaire en plus du cancer du sein, la recherche de la prédisposition génétique devient une obligation.

De nombreuses études effectuées ont montré par ailleurs, que lorsqu'un parent du premier degré est touché par le cancer du sein, la probabilité de développer un cancer du sein est très importante. Ainsi, si une femme a moins de 50 ans, et que sa mère, sa sœur ou alors sa fille sont atteints du cancer du sein, le risque qu'elle soit touché par ce cancer est multiplié par deux par rapport à une femme qui a des parents indemnes. Cependant, si un parent du second degré s'avère être touché du cancer du sein, le risque que la patiente soit à son tour touché est très léger.

Cependant, il ne faut pas omettre le fait qu'il se pourrait que plusieurs membres d'une même famille soient atteints d'un cancer du sein sans qu'il y ait une cause héréditaire, puisque l'hérédité n'est pas le seul facteur de risque du cancer du sein. Ainsi, la consultation oncogénétique a pour but de faire la différence entre les familles à risque génétiques et les personnes qui sont inquiètes en raison de nombreux cas de cancers diagnostiqués dans leurs familles. Cela pousse souvent à penser que le mode de vie (alimentation, activité physique...) des familles atteintes du cancer du sein est l'un des facteurs de risque essentiel dans l'apparition de ce type de cancer. N'oublions pas que le cancer du sein est le premier cancer féminin et peut toucher n'importe qui. C'est dans ces cas-là, qu'une consultation d'oncogénétique est programmée pour essayer de rechercher d'autres facteurs de risque qui pourraient renforcer l'hypothèse d'une prédisposition génétique et donc par la réalisation d'un test génétique. D'ailleurs, ce n'est pas un test qui est réalisé systématiquement.

III.1. La consultation oncogénétique [94,95]

La consultation d'oncogénétique s'organise autour d'un dispositif national d'oncogénétique qui a été mis en œuvre sous l'action des trois plans cancers de 2003 à 2019 ayant pour but de mettre en évidence des prédispositions génétiques à certains cancers. Actuellement, nous

pouvons dire qu'elle est bien ancrée dans le parcours de soin de la patiente qui en elle-même n'est pas touché par le cancer du sein mais chez laquelle, de nombreux membres de la famille sont atteints de cette maladie mais aussi chez celles qui sont atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire et dont les antécédents personnels font penser à une éventuelle prédisposition génétique. La prise en charge ne sera évidemment pas la même. Par ailleurs, pour les personnes qui sont touchées par le cancer du sein en l'absence d'histoire familiale, la consultation d'oncogénétique peut également être conseillée. Cependant, si une femme est atteinte du cancer du sein avant l'âge de 51 ans ou alors d'un cancer de l'ovaire, la consultation d'oncogénétique peut également être conseillée. [94]. C'est d'ailleurs le score d'EISINGER qui permet d'évaluer le risque de développer un cancer du sein chez une femme en prenant en compte plusieurs critères (personnels, familiaux...). (Tableau 5). Il permettra en effet d'orienter la patiente vers une consultation oncogénétique.

Antécédent familial	Cotation
Mutation BRCA1/2 dans la famille	5
Cancer du sein : femme avant 30 ans	4
Cancer du sein : femme 30-40 ans	3
Cancer du sein : femme 40-50 ans	2
Cancer du sein : femme 50-70 ans	1
Cancer du sein : homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Tableau 4 : Orientation du patient vers une consultation oncogénétique à partir du score d'EISINGER [94]

L'interprétation de ce score est la suivante :

- Score 1 ou 2 : faible utilité de la consultation très faible.
- Score 3 ou 4 : consultation oncogénétique possible.
- Score 5 : orienter vers une consultation oncogénétique.

En France, il y a 147 sites de consultations d'oncogénétiques constitués de 25 laboratoires qui réalisent les tests génétiques. Le but de ces consultations et de ces tests est de mettre en évidence une prédisposition génétique à développer un cancer afin d'intervenir et d'empêcher son développement. La recherche génétique permet en outre de pouvoir identifier les gènes mutés responsables du cancer du sein et donc de déterminer le traitement le plus adapté c'est-à-dire celui qui ciblera le gène altéré.

III.1.1. Le test génétique

« Un test génétique est une analyse moléculaire des gènes dont l'altération est transmissible de génération en génération et à l'origine d'un cancer. Chaque famille a son anomalie « propre » et qui oblige à étudier l'intégralité des gènes pour chaque famille ». [95]

Lors de la première consultation d'oncogénétique, le praticien construit l'arbre généalogique de la patiente en l'interrogeant sur sa famille (maternel et paternel en y incluant les oncles, tantes, grands-parents), ses antécédents personnels, son histoire personnelle. Il consulte également les dossiers médicaux des membres de la famille atteints du cancer ou d'autres maladies si c'est le cas. Si la patiente présente un risque élevé de prédisposition génétique, le praticien lui propose de réaliser un test génétique. Elle se fait à partir d'une prise de sang

qui est analysé dans l'un des 25 laboratoires chargés de l'analyse des test génétiques. Les résultats ne seront communiqués qu'après confirmation par une seconde prise de sang et uniquement à la patiente elle-même. La vérification ne se fait que lors de la deuxième consultation et les résultats sont transmis à la troisième consultation. La recherche génétique peut durer environ de trois mois à un an et peut même nécessiter plus de temps lorsque la patiente est jeune.

- Si le test s'avère positif, cela indique que le risque de développer un cancer du sein est très élevé (de 65 à 80%). La patiente devrait prévenir sa famille au cas où ils souhaiteraient également connaître leurs statuts génétiques et agir précocement sur leurs risques de développer un cancer du sein. L'analyse chez les cas apparentés (la famille) sera plus rapide et simple à réaliser car il s'agira d'un test ciblé sur l'anomalie déjà identifiée chez le cas index (la patiente). Par la suite, les patients index ou apparentés sont orientés vers un programme de suivi personnalisé qui permet une surveillance de la maladie.
- Mais si le test est négatif, cela ne signifie pas forcément qu'il n'y a pas de risques de développer un cancer du sein, le test peut ne pas avoir réussi à identifier une mutation présente ou alors il s'agit d'une mutation qui n'est pas encore reconnue comme causant la survenu d'un cancer du sein. Une sensibilité insuffisante de la méthode employée peut également être responsable d'un résultat négatif de ce test. Ainsi, si les antécédents familiaux sont en nombre important et que le test génétique est négatif, cela n'exclut pas un risque élevé de développer un cancer du sein, il faut mettre en place un suivi de la patiente. En revanche, s'il n'y a pas de mutation détectée chez le cas index et aucun diagnostic de cancer dans les cas apparentés, alors nous n'avons pas besoin de proposer un test aux membres de la famille.

Les tests génétiques ne sont pas prescrits à tous les patients qui arrivent en consultation non seulement parce qu'ils ne peuvent être interprétés chez une femme qui ne présente pas de facteur de risque mais qu'en plus, ils coûtent chères.

Les différentes étapes d'une consultation d'oncogénétique se trouve dans l'annexe 2 [96].

III.1.2. Conduites en cas de risques génétiques

Lorsque le test génétique est positif, il y a plusieurs méthodes de prises en charge :

- **Ne rien faire** : il peut s'agir du choix de la patiente, elle préfère agir qu'en cas d'apparition d'un cancer au lieu de prévenir cette maladie. Le médecin doit tout de même porter à la connaissance du patient les autres méthodes de prise en charge en cas de présence de mutation responsable du cancer du sein.
- **Un dépistage plus fréquent de ces femmes** : bien évidemment, la première méthode est celle de l'auto-palpation qui permet à la patiente de se « contrôler » plus souvent. L'examen clinique est également très recommandé (2 à 3 fois par an minimum puis de façon annuelle à partir de la trentaine).
- **Un traitement oral pour prévenir** : les anti-estrogènes tels que le Tamoxifène (NOLVADEX®) semble présenter une réelle efficacité pour les formes non familiale. Lorsque nous parlons de prévention, il faut bien distinguer la prévention primaire de la

prévention secondaire. Il va de soi que nous ne pouvons pas prévenir l'apparition d'un cancer du sein chez une femme en lui conseillant de prendre du tamoxifène, qui peut entraîner de nombreux effets indésirables comme le cancer de l'utérus. Il n'y a que les facteurs de risque qui peuvent prévenir un cancer. Ainsi, avoir une activité physique régulière, une alimentation saine, arrêter le tabac et l'alcool sont des règles hygiéno-diététiques indispensables pour une personne qui n'a jamais eu de cancer du sein (prévention primaire). En revanche, ce médicament peut être utilisé pour la prévention secondaire c'est-à-dire pour réduire le risque d'apparition d'un second cancer. En effet, la balance bénéfico-risque penche vers le côté du bénéfico. C'est d'ailleurs un médicament qui est largement utilisé en postopératoire en raison de son action préventive sur les risques d'apparition d'un second cancer. Des études appelées STAR (Study of Tamoxifen And Raloxifene) menées aux Etats-Unis financées par la NCI (Institut national américain du cancer) sont parvenues à conclure que, le raloxifène possède les mêmes propriétés que le tamoxifène mais, qu'en plus de son action préventive contre la déminéralisation osseuse, elle n'induit pas de cancer de l'utérus. "Les premiers résultats de cet essai clinique de phase III montrent que le raloxifène qui n'était jusqu'à présent commercialisé qu'avec l'indication de prévention des fractures osseuses dues à l'ostéoporose réduit l'incidence du cancer du sein dans les mêmes proportions que le tamoxifène, soit environ 50%. » [97]. De nombreuses recherches sont en cours pour trouver d'autres molécules capables de prévenir le cancer du sein. Actuellement, les recherches sont ciblées sur les antiaromatases pour la prévention du cancer du sein notamment chez les femmes ménopausées.

- **Un traitement chirurgical** pour prévenir le risque d'apparition d'un cancer du sein : il s'agit de la mastectomie totale qui est souvent très difficile à accepter par la patiente et non conseillé pour les femmes de moins de 30 ans. Pourquoi enlever un sein qui n'est pas malade ? Il s'agit d'une remarque tout à fait acceptable, mais le but ici est de faire de la prévention, on enlève le sein avant qu'elle ne soit touchée et surtout avant que le cancer se propage au niveau d'autres organes. En outre, il est indispensable d'expliquer à la patiente les différentes techniques de reconstruction au niveau des seins.

III.1.3. Prise en charge des familles dont plusieurs membres sont atteints du cancer du sein sans risques génétiques

Il y a beaucoup de familles dont plusieurs membres sont atteints du cancer du sein sans qu'il y ait l'identification d'une mutation au niveau des gènes. Ainsi, le test génétique n'a pas été utile car elle n'a pas permis d'identifier le gène responsable du cancer du sein. « Des recommandations récentes de la Haute-Autorité de santé (HAS) permettent d'avancer dans la prise en charge de ces familles en structurant, au moins en partie, la démarche d'évaluation de risque, afin de conduire à l'homogénéisation du niveau de surveillance mammaire dans ces familles. » [94].

En effet, lorsqu'un test génétique n'a pas permis d'identifier une mutation responsable d'un cancer du sein (BRCA1 ou BRCA2) chez une patiente qui a un score d'Eisinger supérieur à 3, la patiente est considérée comme tout de même à risque élevé. Dans ces familles, les dépistages se font de façon plus contrôlée, par exemple le dépistage des membres de la famille doit se faire 5 ans avant la date d'apparition d'un cancer chez le membre le plus jeune de la famille. Ces dépistages peuvent également débuter 10 ans avant l'âge conseillé de

dépistage du cancer du sein qui est de 50 ans. Elle doit également se faire de façon annuelle et non mensuelle.

Maintenant que nous savons tout sur la consultation oncogénétique qui est la première étape permettant d'avoir une idée sur le risque de cancer du sein, abordons les gènes responsables du caractère héréditaire du cancer du sein.

III.2. Les gènes responsables de l'apparition et du caractère héréditaire du cancer du sein

[98]

Nous pouvons évoquer un cancer du sein héréditaire lorsque plusieurs membres d'une même famille sont touchés par ce cancer. Il s'agit dans 10% des cas d'une mutation génétique qui va se transmettre à la génération suivante et ainsi de suite...

C'est la découverte de ces anomalies au niveau de l'ADN (délétion, mutation...) qui ont surtout permis de mieux comprendre la maladie du cancer du sein et donc d'adapter les traitements chez les patientes touchées par celui-ci. A partir du séquençage du génome complet de l'ADN de 560 cancers, les mutations au niveau des gènes responsables de cette pathologie ont été mise en évidence. On estime dans l'avenir que d'autres gènes responsables du cancer du sein seront mis en évidence grâce aux progrès des méthodes de séquençage à haut débit. Actuellement, ce sont les anomalies au niveau des gènes BRCA1 (identifié en 1994) et BRCA2 (identifié en 1995) qui sont recherchées en cas d'histoire familiale du cancer du sein. En effet, il suffit qu'un seul des deux parents soit porteur de l'anomalie, pour que l'enfant ait le risque de 50% d'être à son tour porteur de cette anomalie. Il s'agit d'une transmission autosomique dominante (figure 36). Ainsi, lorsque l'un des deux parents sont touchés, la mutation responsable du cancer du sein est transmise en moyenne à un enfant sur deux car un enfant portera la moitié du patrimoine génétique de la mère et du père.

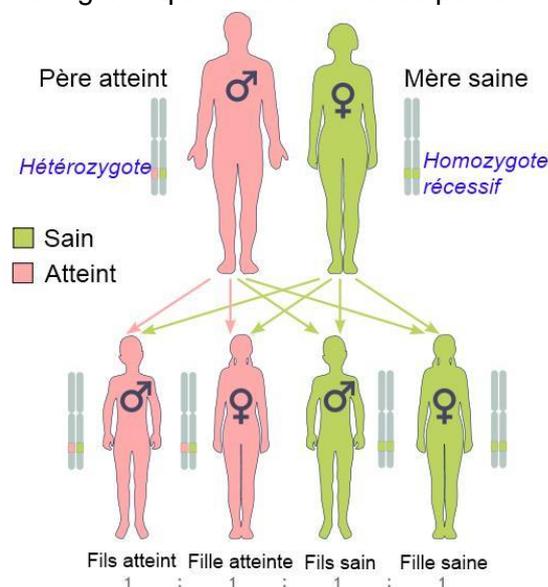


Figure 36 : Transmission autosomique dominante [99]

De nombreux agents peuvent être responsables du cancer du sein, d'où la difficulté de mettre en place un traitement adapté. Cependant, avec la mise en évidence de trois grands groupes de gènes qui participent au développement du cancer du sein : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes qui participent à la réparation de l'ADN, la prise en charge

de cette pathologie s'est améliorée (figure 37). Ce sont surtout les gènes BRCA1 et BRCA2 qui vont nous intéresser puisqu'ils jouent un rôle dans la prédisposition génétique du cancer du sein et sont en quelque sorte responsables du cancer du sein héréditaire.

Les proto-oncogènes ont une activité stimulant la prolifération cellulaire. Ce sont en quelques sortes les « accélérateurs ». Une seule mutation au niveau d'un seul allèle suffit pour les transformer en oncogènes et leurs activités de stimulation de la division cellulaire seront accentuées de ce fait. En effet, les oncogènes codent pour des facteurs de croissance qui en se fixant au niveau des récepteurs de la cellule, donneront le signal mitotique à la cellule. En revanche, les anti-oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur jouent le rôle inverse des oncogènes, on les appelle les inhibiteurs de la prolifération cellulaire et ils ont pour but de bloquer la division. Ici, les deux allèles du gène doivent être mutés et induire une inactivation de ce gène suppresseur de tumeur pour qu'il y ait apparition de cancer. Ainsi, l'activation d'un proto-oncogène et l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur sont responsables de l'apparition d'un cancer. En ce qui concerne les gènes de réparation de l'ADN, on sait qu'ils sont inactivés et ne peuvent donc corriger les mutations induisant une activation des oncogènes et une inactivation des anti-oncogènes. Il peut même y avoir plusieurs associations d'activation des oncogènes et d'inactivation des anti-oncogènes responsables du cancer du sein. Les associations sont variables en fonction du type de tumeur mais on peut trouver une même association pour deux tumeurs différentes. On parle de « carte génétiques » de la tumeur.

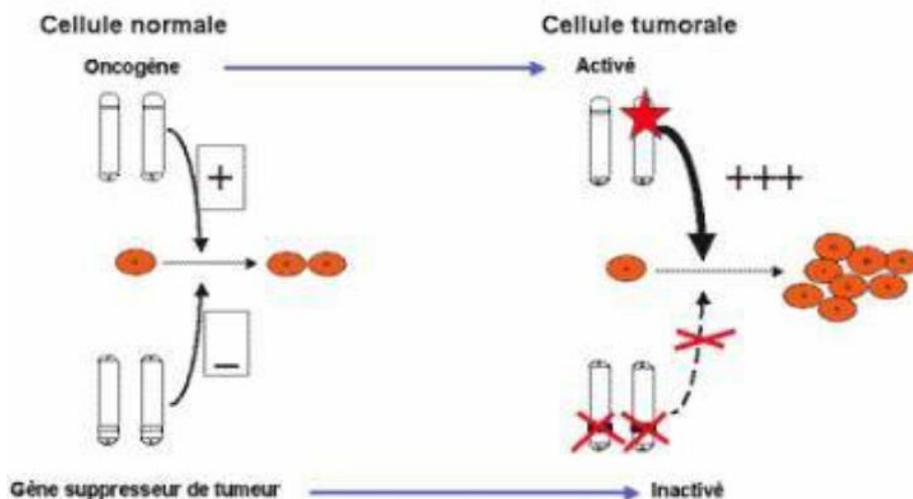


Figure 37 : Les gènes responsable du cancer [100]

Il existe bien évidemment d'autres mutations qui peuvent entraîner des syndromes de prédispositions qui à leur tour augmenteront le risque de cancer du sein. Bien que ce soit des syndromes rares, il ne faut pas négliger le fait qu'ils puissent induire des cancers du sein. Quelques-uns de ces syndromes figurent dans le tableau suivant.

Syndromes de prédisposition	Cancers induits par le syndrome
Mutation de BRCA1	Cancer de l'ovaire Cancer de la prostate Cancer colorectal Cancer du sein
Mutation de BRCA2	Cancer du sein masculin Cancer de l'ovaire Cancer du pancréas Cancer du sein
Syndrome de Cowden Mutation au niveau du gène PTEN	Cancer de la thyroïde Cancer colorectal Cancer du sein
Syndrome de Li-Frauménie Mutation au niveau de T53	Cancer du cerveau Sarcome Cancer du sang Cancer du sein
Ataxie-télangiectasies Mutation au niveau de ATM	Cancer intestinal Polypes Cancer du sein
Syndrome de Peutz-Jeghers Mutation au niveau de STK-11, appelé aussi PJS ou LKB1	Cancer de l'ovaire Cancer du pancréas Cancer du testicule Cancer colorectal Cancer du sein

Tableau 5 : Les syndromes pouvant être responsable de cancers [101]

III.2.1. Les oncogènes jouant un rôle dans le cancer du sein [102]

Comme nous l'avons vu, l'activation des proto-oncogènes en oncogène se fait à la suite d'anomalies au niveau des gènes (mutation, translocation, amplification...). Ces altérations peuvent apparaître au niveau de plusieurs gènes que nous allons citer par la suite. L'amplification génique est le mode d'altération le plus fréquemment rencontrée dans un cancer du sein. Plusieurs gènes ont été identifiés comme étant les zones les plus amplifiées dans les cancers du sein.

Le gène c-myc

Il joue le rôle de régulateur de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Il subit souvent des anomalies et entraîne l'apparition de cancer. « Les fréquences d'amplification rapportées dans les tumeurs du sein varient de 6 à 40% » [102]. Des cancers du poumon ont été aussi observés suite à des amplifications au niveau de ce gène. Les cancers les plus agressifs lui sont d'ailleurs imputés.

Le gène erbB2

On l'appelle aussi HER-2/neu (human epidermal growth factor receptor). Il a pour rôle de coder pour des récepteurs membranaires à tyrosine kinase. Nous savons qu'une amplification du gène HER2 induira une surexpression de celle-ci. D'ailleurs le statut de HER2 permet également de classer une tumeur en fonction de son agressivité (les cancers à HER2 positif

sont plus agressifs que celles qui sont à HER2 négatif) et de déterminer le traitement le plus approprié.

« C'est l'étude de Slamon et al., montrant que 25% des tumeurs primitives analysées présentaient une amplification d'erbB2, et que cet événement était relié à l'envahissement des ganglions axillaires et à une augmentation des risques de rechutes et de mortalité, qui lança la mode erbB2/neu dans le cancer du sein. » [102].

III.2.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs [102]

Il existe de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs qui vont inhiber la division cellulaire en raison d'une mutation ou d'une délétion essentiellement. Ils peuvent être responsables des cancers héréditaires.

BRCA1 et BRCA2

Le gène BRCA1 est localisé au niveau du chromosome 17q et possède 22 exons alors que le gène BRCA2 est localisé au niveau du chromosome 13q12-13 et possède 27 exons.

Ce sont des anomalies au niveau de ces deux gènes qui sont responsables des cancers du sein présents dans presque tous les membres d'une même famille.

Ces deux gènes ont essentiellement pour rôle de réguler le cycle cellulaire et de réparer les anomalies au niveau de l'ADN. Cependant, une mutation au niveau de ces gènes entraîne l'apparition d'un cancer du sein. Une mutation au niveau du gène BRCA1 semble être plus responsable de l'apparition d'un cancer du sein qu'une mutation au niveau du gène BRCA2. En effet, « le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une anomalie de BRCA2 est d'environ 55 à 85% » [103] alors que « près de 90% des familles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire de transmission dominante autosomal présentent une anomalie chromosomique de cette région » [103].

Par ailleurs, d'après l'INCA, le risque d'avoir un cancer du sein se situe entre 40 et 80% chez les personnes qui sont porteurs d'une mutation au niveau de ces gènes. Ces gènes augmentent aussi le risque d'apparition d'un cancer dans le second sein (BRCA1 de 3.8% à 6.4% et BRCA2 de 2.1 à 4.2%) [104].

P53

Localisé sur le chromosome 17p131, ses propriétés suppresseurs de tumeurs ont été mise en évidence récemment, il a été considéré pendant longtemps comme un oncogène. Il est impliqué dans presque tous les types de cancers. D'ailleurs, « La moyenne générale, tous types tumoraux confondus, se place à environ 50% de tumeurs mutées pour le gène P53 alors que les différentes études en détectent de 13 à 46% dans les tumeurs du sein » [102]. En effet, elle présente des anomalies du type mutation ou délétion en cas de cancers. De plus, c'est une altération au niveau du gène P53 qui est observé en cas de syndrome de Li-Frauménie. Par ailleurs, il a pour rôle d'induire l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire.

PTEN

Localisé au niveau du chromosome 10, il a pour rôle de réduire la vitesse de division des cellules et code pour le PI3K. Des mutations au niveau de ce gène peuvent être responsables de plusieurs cancers. D'ailleurs, une mutation au niveau de ce gène induit le syndrome de Cowden.

ATM

Localisé au niveau du chromosome 11, il a pour rôle de corriger des cassures au niveau de l'ADN, induites par des phénomènes physiologiques ou physiques. Il est connu qu'une mutation au niveau de ce gène induit l'ataxie télangiectasie. Par ailleurs, de rares cas de cancer du sein ont été observés en cas de mutation au niveau de ce gène.

PALB2 [105]

Il s'agit d'un gène qui a été découvert récemment par une équipe de chercheurs internationale. Cette étude est publiée dans le New England Journal of Medicine. Ils ont étudié le risque d'apparition d'un cancer du sein chez les membres de 154 familles possédant une mutation au niveau du gène PALB2. Ainsi, « le risque était multiplié par 8 ou 9 chez les femmes porteuses de mutations de moins de 40 ans, par 6 à 8 entre 40 et 60 ans, et approximativement 5 après 60 ans, comparé à la population générale ». [105] Le risque d'apparition d'un cancer du sein chez une femme porteuse de la mutation PALB2 est quasiment équivalente à celle des femmes porteuse d'une mutation au niveau du gène BRCA2.

IV. Partie 4 : La prise en charge et le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient cancéreux

La prise en charge du cancer a toujours été très complexe du fait de l'hétérogénéité tumorale ainsi que des profils d'évolution différents. Elle varie beaucoup en fonction de la phase à laquelle se trouve la patiente, son âge, ses comorbidités, son profil psychologique, de sa tolérance vis-vis des traitements et surtout du caractère malin ou bénin du cancer. Elle est donc unique pour chaque patiente. Une fois que le cancer du sein a été diagnostiqué par biopsie et après analyse de la tumeur (taille, aspect de la tumeur, la présence ou l'absence des récepteurs d'œstrogènes et de progestérones, mais aussi de métastases et encore diverses particularités) mais en prenant en compte aussi les antécédents médicaux, les éventuelles pathologies concomitantes et la situation actuelle de la patiente, les oncologues, les chirurgiens, les radiologues décident du type de prise en charge à mettre en place lors des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) avec l'accord de la patiente. Le but est de choisir un traitement adapté à la patiente et au stade de son cancer tout en conservant sa qualité de vie et en réduisant les risques de complications thérapeutiques.

Selon la loi relative aux recherches biomédicales n°2004-806 du 9 août 2004, il faut encourager les patientes à participer aux essais cliniques afin de participer à la mise en place de nouvelles thérapeutiques dans le domaine de la cancérologie.

IV.1. Le rôle du pharmacien d'officine dans la promotion de la prévention et du dépistage

Selon la HAS (Haute Autorité de Santé), « la prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités » [106]. Le dépistage quant à lui, permet de détecter une maladie afin de la traiter le plus rapidement possible à un stade précoce et éviter ainsi sa progression. D'autant plus que plus une maladie est détectée et traitée de façon précoce, plus un patient a des chances importantes de guérison. Ainsi, tous les acteurs de santé jouent un rôle fondamental dans la promotion de la prévention et du dépistage. Le pharmacien d'officine prend de plus en plus de responsabilités à ce sujet.

En effet, « L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R.4235-2 du Code de la santé publique précise en effet que le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ». [107]

Par ailleurs, l'article L.5125-1-1 A du Code de la santé publique renforce les missions du pharmacien d'officine. « Il mentionne notamment que les pharmaciens officinaux « contribuent aux soins de premier recours » (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients. » [107]

Le pharmacien d'officine est en effet, un acteur de santé reconnu comme étant le plus accessible au public (sans rendez-vous, proximité aux patients), théoriquement, il a le temps de répondre aux interrogations du patient dans la limite de ses compétences, il est même souvent le premier professionnel de santé qu'un patient consultera pour le traitement des pathologies bénignes. Du fait de cette proximité, le pharmacien d'officine est un acteur important dans la promotion du dépistage et de la prévention de nombreuses pathologies (cancer, diabète...). Il devra également sensibiliser et donner des informations sur les

méthodes de prévention et de dépistage et surtout identifier les personnes à risques en les orientant par la suite vers une consultation médicale.

Le pharmacien d'officine peut, en outre, participer « aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique. » [107].

IV.2. Les différents professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient cancéreux : la réunion de concertation pluridisciplinaire

Le cancer, comme nous le savons n'est pas une pathologie facile à prendre en charge et nécessite plusieurs intervenants. Au moins deux fois par mois, tous les acteurs de la prise en charge du patient cancéreux sont réunis autour d'une table et débattent sur les possibilités de prises en charge les plus bénéfiques pour les patients cancéreux : il s'agit du RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire). D'ailleurs, le plan cancer 2003 avait pour objectif de mettre en place ces RCP pour l'ensemble des patients cancéreux.

Selon la HAS, « au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis soumise et expliquée au patient » [108].

Pour le patient cancéreux, cette RCP qui a lieu dans une structure hospitalière est fondamentale pour une prise en charge optimale. Au moins trois spécialistes doivent être présents dans ce RCP, d'autres professionnels impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux peuvent également y être présents. L'oncologue ou le cancérologue spécialisé dans les traitements du cancer, est indispensable dans ces RCP. Il peut s'agir d'un chirurgien oncologue qui effectue en plus des interventions chirurgicales chez les patients atteints de cancer. Nous pouvons également trouver un chirurgien autre qu'oncologue, un anatomopathologiste, un anesthésiste, un psychiatre, radiologue... mais aussi une diététicienne, des infirmières, des kinésithérapeutes, sophrologues...et aussi une assistante sociale. Tous ces professionnels de santé qu'ils soient médicaux ou paramédicaux se complètent afin d'assurer une prise en charge sur tous les plans du patient (social, médicale...) et d'améliorer sa qualité de vie. La présence du médecin traitant est également souhaitée.

Une fois que le dossier du patient a été examiné, les professionnels de santé émettent des propositions de traitements et discutent des risques et des bénéfices pour le patient mais aussi des nouvelles avancées thérapeutiques et scientifiques afin de trouver la meilleure décision thérapeutique. Ils peuvent également proposer d'inclure le patient dans un essai clinique. Un programme personnalisé de soin est mis en place pour traiter le patient et un compte-rendu est par la suite envoyé au médecin traitant.

La place du pharmacien d'officine est primordiale dans l'amélioration de la qualité de vie des patientes. Certes, il ne participe pas aux RCP mais il joue un rôle de « conseils », « d'écoute » afin de soulager notamment les effets indésirables induits par les traitements anticancéreux. Il pourra par exemple donner aux patientes des conseils au niveau alimentaire ou sur la perte de cheveux, leur décerner des informations au sujet de leurs pathologies mais aussi leur donner des fiches (fiches Rohlim par exemple qui listent les effets indésirables et les moyens de les atténuer) qui permettent de mieux prendre en charge leurs pathologies.

De nombreuses études ont permis de voir que les RCP ont permis aux patients de bénéficier des meilleurs traitements, d'améliorer leurs qualités de vie, d'être informés des différentes aides qu'ils peuvent percevoir (sociale ou psychologique) mais aussi de faciliter la communication et permettre une meilleure coordination entre les différents professionnels de santé.

IV.3. Les traitements du cancer du sein

Les traitements du cancer du sein et la probabilité de guérison d'une patiente dépendent beaucoup du stade du cancer du sein. Les moyens de traitements sont organisés en 4 grands axes : la chirurgie, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Une fois que la biopsie a confirmé le diagnostic du cancer du sein, la chirurgie permet de retirer les tumeurs qui seront par la suite examinées microscopiquement. Un examen de la tumeur permettra de mettre en évidence sa taille, sa sensibilité aux œstrogènes et progestérones... mais aussi diverses caractéristiques de la tumeur qui permettront de décider des modalités de prises en charge lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le pharmacien d'officine a de plus en plus de rôles à ce niveau-là notamment en ce qui concerne l'observance des traitements. Ainsi, une bonne connaissance des traitements permettra de pouvoir expliquer aux patientes les bénéfices de ces traitements qui sont très lourds à supporter.

IV.3.1. Les traitements loco-régionaux

IV.3.1.1. La chirurgie

Pour un cancer du sein diagnostiqué assez tôt, la prise en charge classique est d'enlever la tumeur par voie chirurgicale et de faire un curage axillaire s'il y a propagation de la tumeur dans les ganglions lymphatiques. Actuellement, la chirurgie reste la technique la plus décisive dans la prise en charge du cancer du sein puisqu'elle permet à la fois « d'enlever » la tumeur et de limiter le risque de récurrence. Il faut d'abord une consultation avec l'anesthésiste qui recueille les antécédents du patient et la présence de pathologie cardiaques ou respiratoires afin d'adapter l'anesthésie et de voir s'il n'y a pas de contre-indications à anesthésier la patiente mais aussi de la rassurer car il s'agit d'une intervention source d'anxiété pour celle-ci.

On distingue des méthodes de traitements conservateurs du type tumorectomie : zonectomie, quadrantectomie, sementectomie (le nom varie en fonction de la quantité de tissu mammaire retiré) ainsi que d'autres traitements non conservateurs ou radicaux comme la mastectomie totale. La chirurgie oncoplastique reste une étape non-négligeable dans la vie d'une patiente atteinte d'un cancer du sein et ayant subi l'ablation de son sein.

Le choix de la chirurgie va dépendre de plusieurs facteurs. La taille, l'emplacement, le stade de la tumeur mais aussi de l'état de santé de la patiente ainsi que de son souhait. En effet, lorsque la femme participe à la décision du choix du type de chirurgie, elle accepte plus facilement les avantages et les inconvénients de chaque type d'intervention.

IV.3.1.1.1. La chirurgie conservatrice [109]

Si le cancer du sein a été diagnostiqué au tout début de son évolution soit au stade 1 et 2, s'il s'agit d'un cancer du sein non métastatique et qu'il n'y a aucune contre-indication pour la réalisation d'une radiothérapie chez la patiente, la chirurgie conservatrice est l'une des méthodes de chirurgie que la patiente devrait choisir puisqu'elle permet « de protéger » le sein en essayant de conserver une grande partie de celle-ci. La chirurgie conservatrice est donc efficace pour les cancers du sein précoces et unifocales. De plus, le rapport taille/tumeur est important. En effet, pour pouvoir conserver au maximum l'aspect du sein, il est préférable que la tumeur soit de petite taille par rapport à la taille du sein. D'ailleurs, un traitement néo-

adjuvant est souvent administré à la patiente afin de diminuer la taille de la tumeur et de permettre une chirurgie conservatrice.

Comment se passe cette chirurgie conservatrice ? [109]

Le but de la chirurgie conservatrice (figure 38) est d'enlever la tumeur en entier tout en veillant à conserver le sein. Ainsi, à l'hôpital, sous anesthésie locale ou générale, la tumeur et une partie du tissu sain autour en respectant la marge de sécurité (entre 1 à 10mm) sont enlevés par le chirurgien. Ce tissu mammaire est envoyé au laboratoire pour qu'il soit examiné par un pathologiste. S'il y a une présence de cellules cancéreuses dans ce tissu sain, cela justifie qu'il reste des cellules cancéreuses dans le sein. Il faudra faire à nouveau une chirurgie conservatrice pour enlever plus de tissus afin d'éviter une propagation des cellules cancéreuses restées dans le sein.

A l'inverse, s'il n'y a pas de cellules cancéreuses dans cette marge, on dit que les marges sont négatives.

Ainsi, lors de l'opération, le chirurgien doit respecter tout d'abord, une marge de sécurité en passant suffisamment à distance de la tumeur. Cette marge de sécurité est d'autant plus importante que la patiente est jeune, que la tumeur est agressive et qu'il existe des lésions.

Par la suite, une radiothérapie du sein opéré est programmée afin d'éviter des récurrences à proximité ou dans le site où se trouvait la tumeur. D'ailleurs, le chirurgien peut laisser des agrafes au niveau de la zone de la tumeur afin de faciliter la réalisation de la radiothérapie. Il doit également respecter l'esthétique du sein car si nous aboutissons à un sein déformé rempli de cicatrice, cette chirurgie conservatrice ne présentera aucun intérêt.

Etant donné que le sein est conservé, l'inconvénient de cette chirurgie conservatrice est le risque d'apparition d'un second cancer.

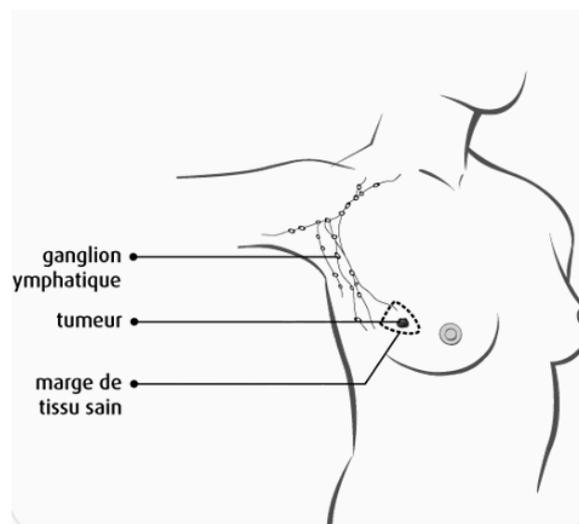


Figure 38 : La chirurgie mammaire conservatrice [110]

Différents types de chirurgie conservatrice existent : segmentectomie, zoonectomie (ablation d'une zone palpable), quadrantectomie, tumorectomie. Elles consistent toutes à enlever la tumeur et le tissu mammaire environnant contenant des cellules cancéreuses.

Il peut aussi arriver de pratiquer une incision sous l'aisselle pour enlever les ganglions axillaires touchés. Il s'agit d'une intervention qui dure environ 45 minutes. Qu'il s'agisse d'une chirurgie

conservatrice (mastectomie partielle) ou bien d'une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale), la plupart du temps, une chirurgie de reconstruction du sein est mise en place afin de préserver la féminité et le moral de la femme, surtout lorsqu'elle est jeune car de nombreuses déformations peuvent survenir après la chirurgie conservatrice (figure 39).



Figure 39 : Déformation après segmentectomie [111]

IV.3.1.1.2. La chirurgie non conservatrice (mastectomie totale)

Malgré, l'existence des bonnes méthodes de chirurgie conservatrice, des fois, la mastectomie totale reste la seule solution :

- Lorsque la tumeur est de très grande taille comme dans le cas des carcinomes canauxaires in situ étendus.
- Dans le cas de tumeurs multiples. Cependant une chirurgie conservatrice peut être envisagée si les foyers sont proches les uns des autres.
- Dans le cas d'une tumeur inflammatoire où le premier traitement mis en place est en général une chimiothérapie.

Les différents types de mastectomie :

-Mastectomie simple ou totale (figure 40) : le sein avec le mamelon, l'aréole, et la peau sont enlevés. Les ganglions lymphatiques axillaires sont également retirés. En revanche, les muscles ne sont pas touchés. C'est une technique utilisée pour les carcinomes canauxaires in situ ainsi que les cancers du sein diagnostiqués précocement donc sans atteinte des ganglions lymphatiques. Des fois, la mastectomie peut être pratiquée sur les deux seins, il s'agit à ce moment-là, d'une double mastectomie.

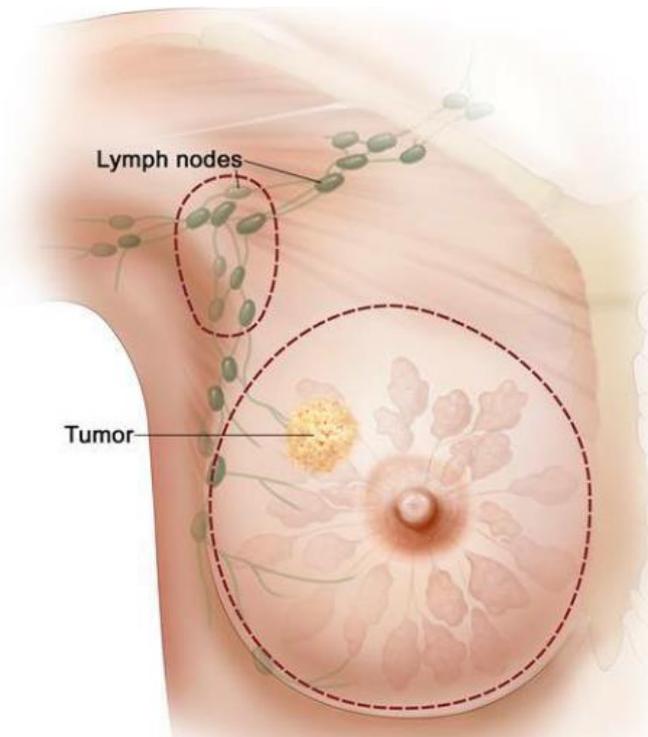


Figure 40 : : La mastectomie simple [112]

-Mastectomie radicale modifiée (figure 41) : utilisée pour les cancers invasifs du sein, elle consiste à enlever le sein et le tissu glandulaire en entier. C'est la technique la plus utilisée, on l'appelle aussi l'opération de Patey. Les ganglions axillaires seront retirés afin de déterminer le degré d'extension du cancer. Il s'agit d'une méthode qui permet une meilleure reconstruction du sein par la suite. L'opération chirurgicale dure moins de temps également.

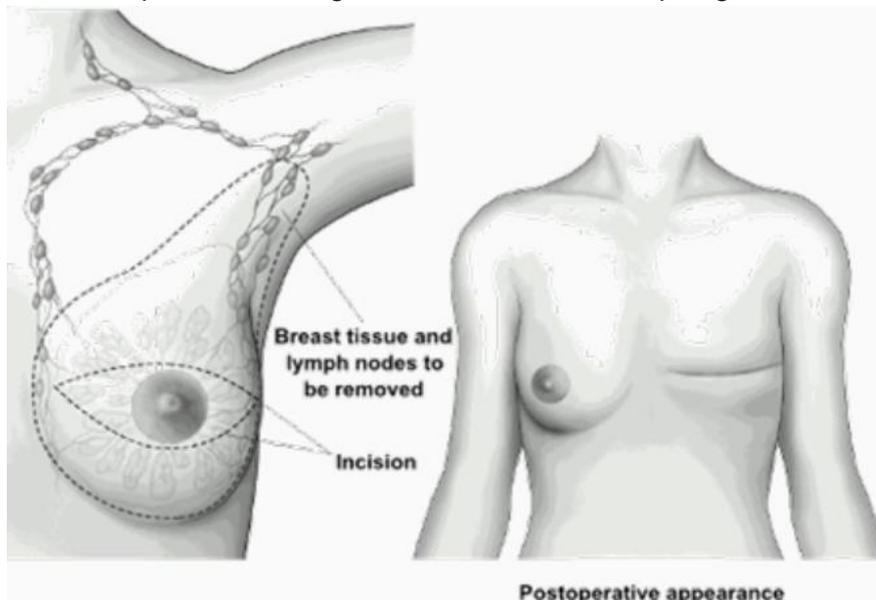


Figure 41 : La mastectomie radicale modifiée [113]

-Mastectomie radicale : elle consiste à retirer le sein, le contenu axillaire mais aussi les muscles pectoraux. C'était l'une des techniques la plus utilisée à l'époque. Aujourd'hui, c'est une technique utilisée uniquement lorsque la tumeur touche les muscles du thorax.

-Mastectomie sous-cutanée : il s'agit d'une technique de mastectomie qui permet de conserver le mamelon et l'aréole. En effet, la glande mammaire est enlevée, et des implants mammaires sont placés tout de suite. Souvent réalisée chez les femmes qui sont à haut risques, c'est-à-dire porteurs d'une mutation au niveau du gène BRCA1 ou alors ayant des antécédents personnel ou familiaux, il s'agit d'une chirurgie de prévention qui ne garantit pas à 100% qu'un cancer du sein ne surviendra pas dans les années à venir.

-Le curage axillaire : cette technique enlève les ganglions situés au niveau de l'aisselle. Ces ganglions, une fois analysés, permettent de connaître le statut du cancer (local ou régional) et permettent donc d'adapter les traitements et de diminuer les risques de récidives. Lors de l'opération du sein, 8 à 10 ganglions situés au niveau du creux de l'aisselle sont également retirés afin d'être analysés. La plupart du temps, un gonflement du bras (lymphoedème) peut survenir suite à ce type d'intervention. Il est utile de souligner que cette intervention est effectuée en deuxième intention à la suite de la détection de ganglions sentinelles contenant des cellules cancéreuses.

-L'exérèse du ganglion sentinelle (figure 43) : Avant de réaliser un curage axillaire, il est préférable de localiser le ganglion sentinelle qui est au niveau du creux axillaire et de le retirer afin de l'analyser. S'il ne contient pas de cellules cancéreuses, nous en déduisons que les autres ganglions ne sont pas touchés et il n'est donc pas utile de réaliser un curage axillaire en retirant tous les ganglions. En revanche, si le ganglion sentinelle présente des anomalies, il est utile de réaliser un curage axillaire en second lieu. Cependant, cette technique n'est pas applicable pour des tumeurs de grandes tailles, en cas de présence de ganglions palpables, si le sein a déjà été opéré ou s'il contient plusieurs tumeurs, en cas de prise d'une chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie par la patiente.

La localisation du ganglion sentinelle se fait soit par l'injection d'un produit radioactif qui se fixera sur les ganglions sentinelles, le chirurgien pourra ainsi détecter celui-ci à l'aide d'une sonde, soit par l'injection d'un colorant que l'on appelle le bleu patenté qui permettra de détecter le ganglion sentinelle (figure 42). Pour la première technique, le patient doit se rendre à l'hôpital quelques heures avant l'intervention afin d'injecter le produit radioactif tandis que le colorant peut être injecté quelques minutes avant. Les deux se fixeront sur le ganglion sentinelle.

C'est par une petite incision au niveau du creux axillaire que le chirurgien retirera le ganglion sentinelle qu'il analysera par la suite.

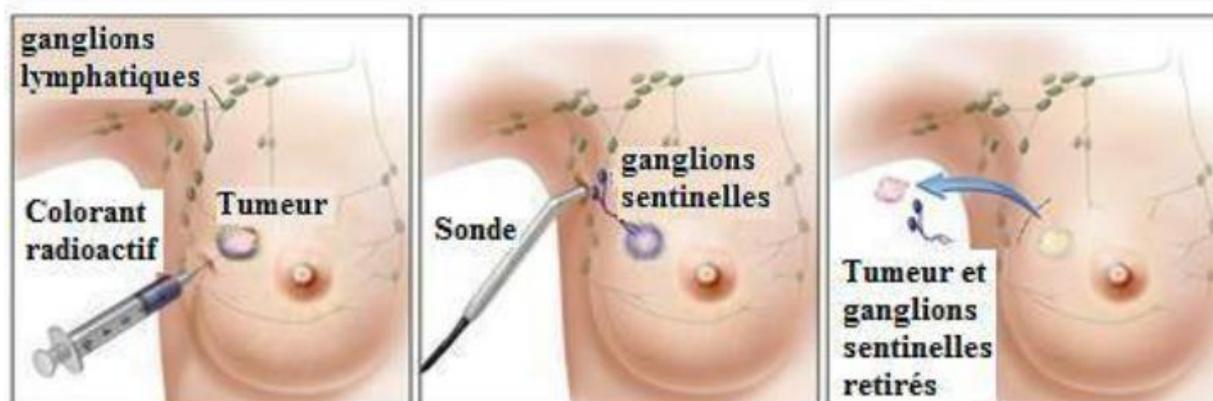


Figure 42 : Retrait du ganglion sentinelle par la méthode isotopique [114]



Figure 43 : Les différentes étapes de retrait du ganglion sentinelle [115]

Cette technique des ganglions sentinelles présente très peu d'inconvénients. En dehors, des risques de saignements, d'hématome, d'une fièvre, et des douleurs, ainsi que de la limite au niveau du diagnostic, elle constitue une excellente alternative au curage axillaire et permet donc d'éviter ce type d'intervention plus invasive et pouvant induire des complications plus graves.

La reconstruction :

Une fois que l'intervention chirurgicale est terminée, le médecin prescrit des bas de contention et un anticoagulant au patient pour réduire le risque de phlébite ainsi que des antidouleurs pour calmer les douleurs.

L'inconvénient ici, c'est que la plupart des femmes qui effectuent ce type d'intervention ne sont certes pas angoissées par le risque de récurrences mais elles ont du mal à accepter de ne plus avoir de sein, d'où pourquoi, elles sont tentées par « une reconstruction de leurs seins ».

IV.3.1.1.3. La chirurgie oncoplastique

L'expression « Ce n'est pas parce qu'on est malade qu'on doit être puni » tiré du livre « Cancer du sein : Nouveaux traitements, nouveaux médicaments » des docteurs Jacques Saglier et Joseph Gligorov est très évocatrice de la situation des patientes qui ont subi une chirurgie non conservatrice. Ce n'est pas non plus pour faire plaisir au conjoint que la patiente doit accepter de reconstruire son sein, il faut le faire parce pour elle-même.

En effet, la reconstruction mammaire n'est pas réalisée systématiquement suite à une mastectomie (seulement 1/3 des femmes en font la demande). Pourtant, c'est une technique

qui améliore la qualité de vie des patientes sur tous les plans que ce soit au niveau psychologique, social ou sexuel.

Même si actuellement, la chirurgie oncoplastique consiste souvent à associer tumorectomie et reconstruction mammaire en essayant de conserver au maximum l'aspect du sein, elle a longtemps été rejetée par les oncologues sous prétexte qu'une reconstruction du sein empêcherait la surveillance post-opératoire. Elle était donc souvent proposée au bout de 5 ans après une chirurgie non conservatrice et uniquement dans des cas où le risque de récurrence est devenu très faible.

Fort heureusement, cela a changé depuis et toutes les femmes peuvent bénéficier d'une chirurgie de reconstruction du sein si elles le souhaitent (sauf dans quelques cas rares).

La reconstruction du sein consiste à refaire le mamelon et l'aréole, respecter une symétrie avec l'autre sein ainsi que son volume. Il y a plusieurs techniques de reconstruction du sein : les prothèses, les lambeaux de grands droits, les lambeaux de grand dorsal, le lipofilling. Le choix dépendra de plusieurs facteurs (choix de la patiente, état du sein, morphologie du sein, les traitements...).

LE VOLUME DU SEIN

Les prothèses mammaires (figure 44) : Il s'agit d'une technique très à la mode chez les femmes puisqu'elle permet d'augmenter le volume des seins. En ce qui concerne la patiente cancéreuse, les prothèses mammaires remplacent la glande mammaire qui a été retirée. C'est la technique la plus fréquente de reconstruction mammaire du fait de sa simplicité. Il existe différents types de prothèses mammaires, le choix doit se faire en fonction des besoins de la patiente mais aussi en fonction de son corps. La prothèse mammaire doit en effet être adaptée au corps de la patiente. Globalement une prothèse mammaire interne ou implant est formée d'un contenu entouré d'une enveloppe en silicone. Le contenu peut être soit du gel en silicone ou alors du sérum physiologique. La reconstruction se fait suite à la mastectomie du sein, on parle de reconstruction immédiate ou alors elle peut avoir lieu dans un deuxième temps, on parlera de reconstruction différée. Le chirurgien mettra soit une prothèse d'expansion, soit une prothèse définitive. Dans le cas d'une prothèse d'expansion, il faudra attendre 3 semaines avant de la remplacer par une prothèse définitive une fois que la prothèse d'expansion atteindra le volume souhaité.

La patiente doit être à jeun le jour de l'intervention et elle doit avoir arrêté de fumer si elle était fumeuse auparavant. En effet, le tabac peut entraîner des complications et réduire la vitesse de cicatrisation. Suite à l'intervention, il est souvent mis en place un tuyau pour drainer et éviter la formation d'un hématome. Des antidouleurs puissants sont prescrits pour calmer la douleur. Si une fièvre, un hématome, des saignements et des problèmes au niveau de la cicatrisation apparaissent, il faut prévenir le chirurgien.

Cette technique est très avantageuse puisqu'elle est simple, rapide et peu douloureuse en comparaison avec les autres techniques de reconstruction. Cependant, elle peut avoir quelques inconvénients comme un aspect légèrement différent du sein controlatéral, une rupture ou un déplacement de la prothèse. De plus, la prothèse peut s'user avec le temps, il faut donc la changer.

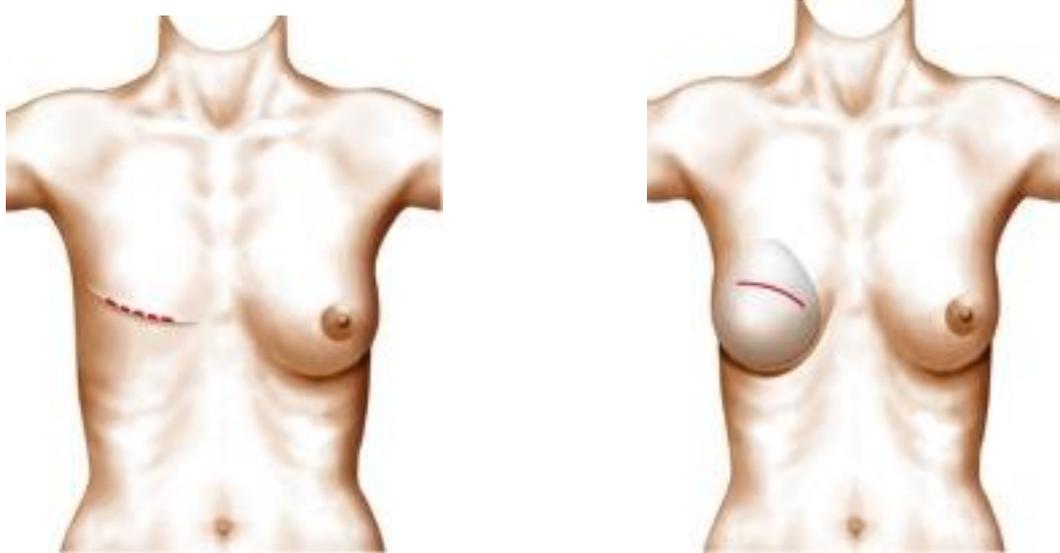


Figure 44 : Technique de reconstruction mammaire par prothèse [116]

Par ailleurs, l'usage des prothèses mammaires externes constitue une autre alternative à laquelle la patiente peut opter. Elles décident souvent de commencer avec une prothèse mammaire externe avant de passer à la reconstruction. Les différents types de prothèses que la patiente peut trouver chez un prothésiste sont les suivantes : [117]

- Les prothèses transitoires non adhérentes qui doivent être portées à partir de la date de l'opération et jusqu'à 2 mois après l'opération.
- Les prothèses externes en silicones dont le modèle standard peut-être porté au troisième mois après l'opération alors que le modèle technique ne peut être porté qu'à partir du 15^{ème} mois après être opéré.

La reconstruction par lambeau : Cette technique consiste à utiliser de la peau présente en excès dans une autre région du corps pour « créer » un sein. C'est une méthode de reconstruction autologue qui est interdite chez les femmes fumeuses et utilisée lorsque la reconstruction par prothèse mammaire n'est pas efficace. Il est fréquent de retirer de la peau au niveau du dos ou du ventre.

-Le lambeau du muscle grand dorsal [118]

Cette technique de reconstruction est plus fréquemment employée que la technique de reconstruction par lambeau du muscle grand droit car elle est plus facile à réaliser.

Le muscle grand dorsal est localisé au niveau du dos. Son prélèvement ne pose pas de véritable problème pour la patiente hormis la différence de couleur de la peau au niveau du buste et du sein. Des limitations de mouvements n'ont pas été observées chez les patientes. Souvent, cette technique doit être complétée par une prothèse car le volume prélevé reste insuffisant. (Figure 45)

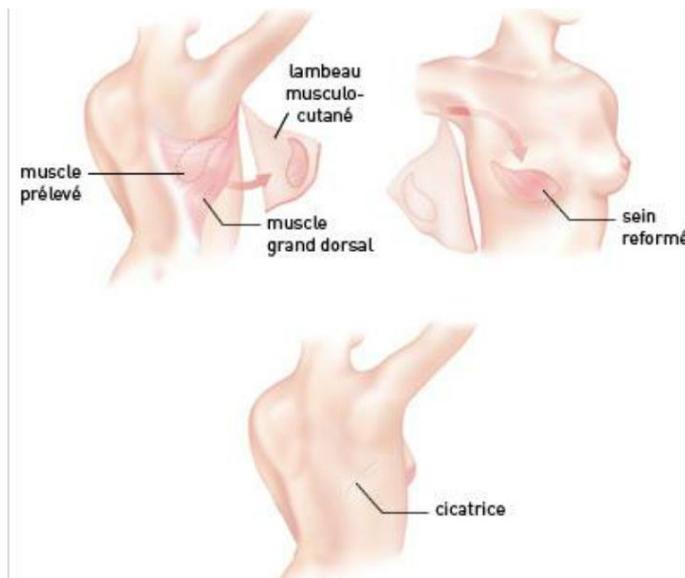


Figure 45 : La technique de reconstruction mammaire du grand dorsal [119]

-Le lambeau du muscle grand droit [118]

Cette intervention que nous appelons également « TRAM » est certes plus difficile à réaliser que la précédente, puisque cette fois-ci, le chirurgien doit prélever la peau allant du nombril au-dessus du pubis mais aussi le muscle grand droit afin de reconstruire le sein. Mais elle permet d'obtenir un sein plus naturel car la quantité prélevée est en général suffisante, il n'y a pas besoin de faire une seconde intervention à l'aide d'une prothèse. C'est d'ailleurs cette intervention qui est recommandée chez les femmes en surpoids, possédant un excès de graisses au niveau de l'abdomen. (Figure 46)

C'est une technique qui présente beaucoup d'inconvénients d'où pourquoi d'autres techniques basées sur le même principe sont appliquées. Il s'agit de la reconstruction par DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) qui consiste à prélever au niveau du bas-ventre, de la peau et de la graisse contenant une artère et une veine. En effet, en pratique, il est utile de souligner que la technique de reconstruction par le lambeau du muscle grand droit est remplacée par la technique de reconstruction par DIEP.

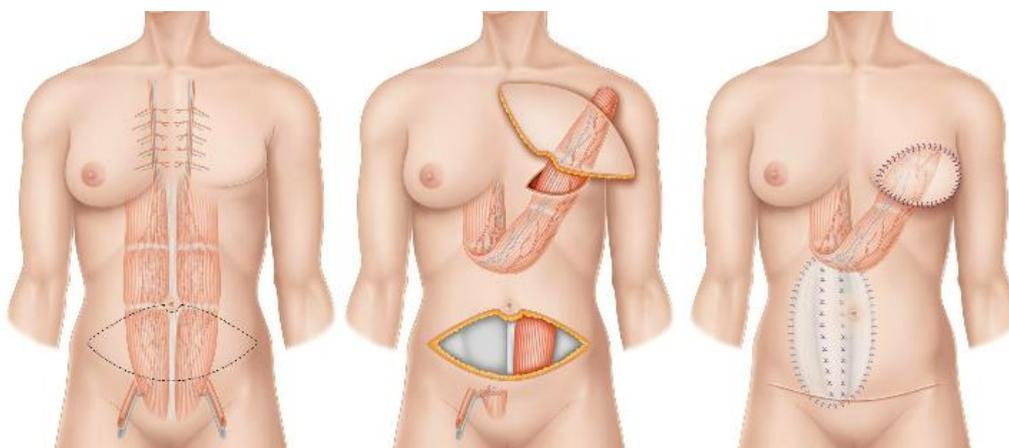


Figure 46 : La technique de reconstruction mammaire par lambeau du muscle grand droit [120]

Le lipofilling : Cette technique prend de plus en plus de place et d'importance dans la chirurgie de reconstruction du sein. Sous anesthésie générale, elle consiste à prélever de la graisse au niveau des hanches, cuisses, abdomen, face interne des genoux ou des cuisses...qui sera par la suite purifiée et injectée au niveau de la zone où nous souhaitons construire un sein. Il s'agit donc en quelque sorte d'une greffe d'adipocytes. D'ailleurs, le système BRAVA permet de greffer plus de cellules adipeuses et représente donc un énorme apport pour les reconstructions difficiles. Cependant, il ne peut pas être utilisé à chaque fois car l'appareil coûte chère et n'est pas remboursé par la sécurité sociale. De plus, le lipofilling est une technique qui a prouvé son efficacité dans la correction des séquelles induites par les chirurgies conservatrices.

LA SYMETRIE DES SEINS

Une fois que le volume du sein a été obtenu, il faut maintenant s'attarder sur l'amélioration de la symétrie des seins. En effet, dans la majorité des cas, le sein reconstruit et le sein controlatéral ne sont pas symétriques. A ce moment-là, le chirurgien peut être amené à faire des modifications au niveau du sein sain comme réduire ou augmenter son volume s'il est plus volumineux que le sein reconstruit, modifier la forme du sein s'il y a des modifications flagrantes, remonté un sein qui tombe...

LA CONSTRUCTION DE L'ARÉOLE ET DU MAMELON

Ils sont indispensables pour que le sein soit complet et que la femme retrouve l'intégrité physique de son sein. Cependant, certaines femmes peuvent juger inutiles de faire construire l'aréole et le mamelon. L'aréole peut être obtenue soit par greffe de la peau d'une zone du corps dont la couleur se rapproche le plus possible de l'aréole (souvent la face interne des cuisses) ; soit par greffe de l'aréole de l'autre sein ou alors par un tatouage. Le mamelon quant à lui, peut-être obtenu par la technique de greffe (oreille, l'autre sein, peau du sein...)

IV.3.1.2. La radiothérapie

Il s'agit d'un traitement locorégional souvent utilisé à la suite d'une chirurgie. Elle permet en effet de détruire les cellules cancéreuses restantes une fois que la tumeur a été enlevée et permet donc de réduire considérablement le risque de récurrence surtout lorsque la chirurgie est conservatrice. Une radiothérapie peut également être réalisée avant une intervention chirurgicale dans le but de réduire la taille de la tumeur et de faciliter son extraction mais elle est de moins en moins pratiquée en préopératoire car les chirurgiens estiment qu'elle peut induire des nécroses et des complications post-opératoires.

Elle consiste en l'utilisation des rayonnements ionisants pour détruire la prolifération des cellules cancéreuses. L'objectif principal est d'irradier la zone où se trouve la tumeur tout en conservant les zones saines.

Il existe deux types de radiothérapie :

- **La radiothérapie externe** qui consiste à envoyer des rayonnements sur une zone à traiter à partir d'une source externe.
- **La curiethérapie** qui consiste à mettre des tuyaux directement à l'intérieur de la tumeur ou au niveau de la zone où se trouve la tumeur. Ces tuyaux seront branchés

à un appareil qui, activé enverra des rayonnements au niveau de la tumeur. C'est donc une technique qui permet d'irradier de façon très précise la zone concernée.

L'usage de l'une ou de l'autre des techniques dépendra du type de cancer du sein mais aussi du stade où il se trouve. Par exemple, une irradiation de la paroi thoracique est souvent réalisée suite à une mastectomie totale. Que ce soit pour un cancer du sein infiltrant ou in situ mais aussi métastatique, la radiothérapie est souvent réalisée. Dans les 6 mois après l'intervention chirurgicale, elle doit être réalisée. Si la patiente prenait une chimiothérapie à ce moment-là, il lui est recommandé d'arrêter la chimiothérapie pour réaliser la radiothérapie. La durée de la radiothérapie est d'environ 3 semaines et ne nécessite pas d'hospitalisation.

Elle est de plus en plus utilisée sur les métastases induites par le cancer du sein. En effet, elle est connue pour réduire le risque de fracture osseuse.

Les effets indésirables d'une radiothérapie : Comme nous l'avons vu, la radiothérapie est une technique indispensable pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein mais elle n'est pas dénuée d'effets indésirables qui se traduisent souvent par une atteinte des tissus sains avoisinants. Les effets indésirables précoces sont bénins et d'une très faible gravité. Cependant, les effets indésirables tardives sont beaucoup plus graves.

Tout d'abord, l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est la rougeur ou l'œdème au niveau de la zone irradiée. Il faudra donc conseiller au patient de ne pas s'exposer au soleil suite à une radiothérapie, de porter des vêtements larges, d'éviter les produits cosmétiques. Il a été également observé chez certaines femmes, une fatigue, une perte d'appétit, une neutropénie.

Pour éviter l'apparition des effets indésirables et des complications, il faut veiller à utiliser une faible dose de rayonnements ionisants.

IV.3.2. Les traitements oraux du cancer du sein

IV.3.2.1. La chimiothérapie

Il est important de souligner que la chimiothérapie constitue une technique de prise en charge du cancer du sein dont l'efficacité a été largement scientifiquement démontrée et prouvée.

Il ne s'agit pas d'une méthode de traitement que les médecins utilisent systématiquement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. En effet, l'âge de la patiente, son état de santé, ses antécédents mais aussi les traitements qu'elle a pris dans le passé sont à prendre en compte avant de proposer une chimiothérapie. D'ailleurs, au tout début, elle n'était utilisée que pour le traitement des métastases d'où pourquoi elle est souvent utilisée en tant que traitement adjuvant pour réduire le risque de développement des métastases. D'ailleurs, « la chimiothérapie adjuvante permet de retarder, de diminuer ou même des fois, de supprimer le risque de rechute.

La chimiothérapie peut également être utilisée avant une intervention chirurgicale afin de réduire au maximum la taille de la tumeur et donc par conséquent faciliter l'excision de la tumeur.

La chimiothérapie permet globalement d'empêcher la multiplication des cellules cancéreuses. C'est en effet ; un ensemble de médicaments formés de plusieurs familles et qui agissent au niveau de la division cellulaire.

Les cellules cancéreuses ressemblent beaucoup aux cellules saines. D'ailleurs une cellule cancéreuse est une cellule saine ayant perdu sa capacité d'apoptose, ce qui lui procure cette propriété de pouvoir se proliférer indéfiniment et d'avoir le statut de « cellules immortelles ». Les produits cytotoxiques utilisés en chimiothérapie sont d'ailleurs, très actifs sur ces cellules cancéreuses quand elle se prolifèrent activement. D'où pourquoi la plupart des médicaments cibleront ces « phases » où la cellule cancéreuse est en cours de prolifération importante. En effet, la chimiothérapie est dite « cytotoxique », elle a pour but de « tuer » les cellules cancéreuses, d'empêcher la formation des métastases et d'améliorer la qualité de vie de la patiente. Etant donné qu'elle possède une activité cytotoxique, elle est responsable de nombreux effets indésirables car elle détruit également des cellules saines en plus des cellules cancéreuses du fait de leurs ressemblances.

- **Les différentes façons d'administration de la chimiothérapie**

La plupart du temps, il s'agit d'un traitement qui est utilisé pour compléter d'autres traitements anticancéreux, on parlera alors de chimiothérapie adjuvante. En effet, elle est souvent associée à la radiothérapie ou alors à la chirurgie (on parlera de traitement néo-adjuvante, lorsqu'elle est administrée à la patiente avant une chirurgie dans le but de réduire la taille de la tumeur) ; elle peut également être utilisée en cas de rechutes.

La chimiothérapie est une méthode de prise en charge très contrôlée et planifiée. Les produits utilisés, leurs doses et les associations de plusieurs anticancéreux sont choisis avec beaucoup de précautions en fonction de l'état général de la patiente, de ses antécédents, de son âge, du stade du cancer, des traitements antérieurs et futurs.

La durée de la chimiothérapie variera en fonction de son but, mais généralement, elle dure de 3 à 6 mois. S'il s'agit d'une chimiothérapie adjuvante ou né-adjuvante, les durées seront courtes mais s'il s'agit d'une chimiothérapie utilisée en cas de métastase, la durée peut-être extrêmement longue et il faudra à ce moment-là contrôler la tolérance du patient en faisant des examens cliniques et sanguins. En générale, 4 à 6 cures espacées d'une vingtaine de jours sont mises en place (les 20 jours servant à contrôler l'état général de la patiente avec des examens sanguins, cliniques, radiologiques si nécessaire) mais si la patiente ressent énormément d'effets indésirables, le médecin peut être amené à recalculer le bénéfice-risque du traitement, changer le traitement, ou interrompre un protocole.

La chimiothérapie peut être administrée par voie orale, mais il faut savoir qu'elle est essentiellement administrée par voie intraveineuse via une boîte de perfusion que l'on appelle « dispositif implantable » ou le Port-A-Cath. C'est une chambre placée sous la clavicule et sous la peau par un chirurgien. Les infirmières réalisent les perfusions directement dans la chambre au lieu de la faire dans les veines. De plus, c'est quasiment indolore et ne présente pas autant de complications que si l'injection est faite dans une veine. Ce dispositif ne réduit pas la mobilité de la patiente qui peut comme avant, faire du sport, écrire, voyager. Lors de la pose, certaines complications qu'il faut traiter rapidement, peuvent survenir telles qu'un hématome, des infections, la migration du cathéter ou alors des thromboses. Cette chambre implantable sera retirée une fois que la chimiothérapie a pris fin et qu'elle n'est plus utile par le chirurgien sous anesthésie locale ou générale en fonction du souhait de la patiente. (Figure 47)

Rajoutons qu'actuellement, il existe un autre dispositif utilisé pour l'administration par voie intraveineuse d'une chimiothérapie : il s'agit du cathéter PICC-Line qui rejoint la veine cave supérieure et qui est inséré par une veine périphérique au niveau du bras.

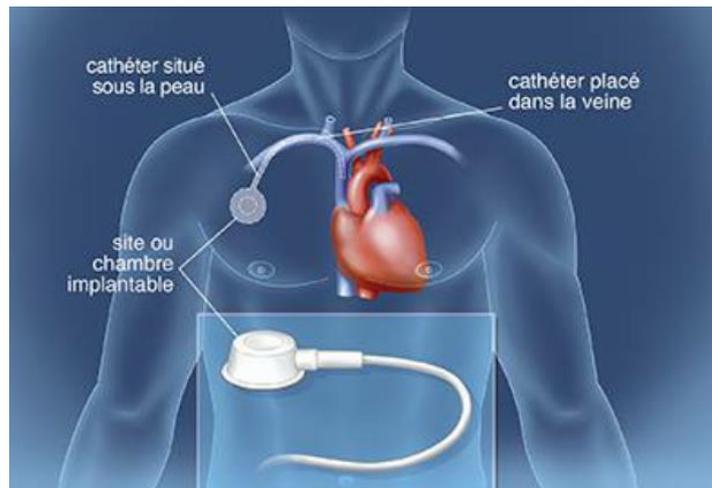


Figure 47 : Le dispositif implantable pour la chimiothérapie [121]

IV.3.2.1.1. Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse

En dehors de l'hormonothérapie et de l'immunothérapie qui sont deux grandes catégories de médicaments pouvant être utilisés contre le cancer du sein, la chimiothérapie est également indiquée dans ce cancer et comporte plusieurs familles de médicaments cytotoxiques. Chaque famille a un mode d'action différent au niveau du cycle cellulaire.

IV.3.2.1.1.1. Les médicaments agissant au niveau de l'ADN

- **Les agents alkylants**

Ce sont des médicaments qui ont une grande réactivité chimique qui, en établissant des liaisons covalentes avec l'ADN, inhibent la synthèse des protéines et donc perturbent la division cellulaire. Cette classe de médicament provoque particulièrement des effets gastro-intestinaux mais sont également myélosuppresseurs.

Cette famille est elle-même composée de plusieurs familles de molécules telles que les moutardes à l'azote, les nitroso-urées et les platines.

Les moutardes à l'azote

C'est le cyclophosphamide qui est le plus fréquemment utilisé, sa principale action est de former des « ponts » en agissant au niveau de l'ADN, ce qui a pour résultat, d'inhiber la réplication et la transcription de l'ADN. Néanmoins, Il doit être tout d'abord activé pour agir. Pour cela, il subit une métabolisation hépatique et donne un produit inactif qui est l'acroléine et un dérivé actif qui porte le pouvoir alkylants.

L'Endoxan® ou le cyclophosphamide est le principal représentant de cette classe de médicament. Il peut être administré par voie orale ou par voie intraveineuse. Des nausées et des vomissements sont fréquemment rencontrés dans cette classe de médicament. Une cystite hémorragique, une stomatite, une alopecie, une atteinte hépatique peuvent également survenir. Il peut également être toxique au niveau des organes sexuels en provoquant une baisse de la fertilité chez les hommes et un arrêt des règles et des problèmes au niveau des ovaires chez les femmes. Attention à contrôler la fertilité avec la congélation du sperme pour

l'homme par exemple. C'est un médicament qui nécessite des examens sanguins pour contrôler la NFS avant chaque nouvelle cure. Les rapports sexuels doivent également être protégés pendant toute la période où ils prennent le médicament mais aussi durant 3 à 6 mois après l'arrêt car il s'agit d'un médicament tératogène.

Les nitroso-urées

Ce sont des médicaments dont le mécanisme d'action n'a pas été encore mis en évidence. La seule chose que nous savons, c'est qu'ils sont dégradés en produits alkylants et agissent de la même manière que les alkylants.

La carmustine ou le Gliadel est un nitroso-urée. L'injection par voie IV doit se faire lentement (de 15 à 45 minutes environ) pour éviter l'apparition d'un œdème, et la sensation de brûlure au niveau du point de perfusion. Les différents effets indésirables de ce médicament sont les suivantes : des brûlures au niveau de la veine, nausées, vomissements, leucopénie ou thrombocytopenie, hypotension, tachycardie. Des troubles rénaux et hépatiques peuvent également être observés dans de rares cas. Une insuffisance cardiaque peut être également observée si le traitement a été pris sur une longue durée.

Les platines

Le mode d'action de cette classe de médicament est là-même que les autres agents alkylants. Elle établit des liaisons avec l'ADN en formant des ponts qui provoquent une inhibition de la synthèse de l'ADN et donc des protéines (due elle-même à une inhibition de la synthèse de l'ARN).

C'est un médicament qui doit être administré par voie intraveineuse. Au bout de quelques heures, il se concentre au niveau des reins d'où la toxicité rénale qu'il peut induire. Ainsi, les patientes doivent être amenées à se réhydrater régulièrement et suffisamment en eau et en sodium. D'autres effets indésirables du type gastro-intestinaux ont également été observés (comme les autres anticancéreux d'ailleurs) tels que des vomissements, nausées. En plus de la néphrotoxicité, c'est un médicament qui peut induire une ototoxicité, une neuropathie, une anémie, des infections. Ainsi, il est à utiliser avec précaution chez les personnes qui ont une insuffisance rénale, une fonction auditive affaiblie, une neuropathie ou une allergie à cette classe de médicament. Par ailleurs, il a été observé une diminution de la fertilité autant chez les hommes que chez les femmes.

Compte tenu de la néphrotoxicité non négligeable de ce médicament, des examens contrôlant la créatinine de la patiente doivent être effectués avant chaque cure.

- **Les antibiotiques à activité cytotoxique**

Les anthracyclines ou anti-topoisomérase II

Il s'agit d'une classe de médicament regroupant des antibiotiques qui ont aussi des effets anticancéreux. Le mécanisme anticancéreux est peu connu mais ce que nous savons de leurs modes d'action, c'est que ce sont des produits qui s'intercalent au niveau des brins de l'ADN et bloquent ainsi la transcription. Ils inhibent également les topoisomérases II qui sont des enzymes topologiques qui contrôlent l'aspect de l'ADN.

La doxorubine (ADRIBLASTINE®) par exemple est un antibiotique anthracyclinique qui possède une activité cytotoxique. En plus d'être un agent intercalant, c'est un inhibiteur de la

topoisomérase II. « On pense généralement que c'est l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique qui est responsable du principal effet cytotoxique » [122].

Il s'agit d'un médicament qui est administré à la patiente par voie intraveineuse. De nombreux effets indésirables ont été observés avec ce médicament tels qu'une stomatite, des nausées, vomissements et quelques fois des diarrhées. Une brûlure au niveau des yeux, une hyperpigmentation cutanée avec une modification de la couleur des ongles peuvent également être observées. Souvent, une réaction au niveau du point d'injection est observée. Il peut également entraîner une perte de cheveux.

Les troubles cardiaques sont les principaux effets indésirables de ce médicament. Ainsi, si la patiente présente des troubles du rythme cardiaque tel qu'une tachycardie, des essoufflements, il est conseillé de stopper le traitement. Le risque avec ces troubles cardiaques, c'est qu'ils peuvent évoluer vers une insuffisance cardiaque sévère. Il est recommandé de faire des analyses sanguines régulièrement afin de contrôler la NFS (Numération Formule Sanguine).

Comme pour les autres anticancéreux cytotoxiques, la fonction sexuelle est également touchée, caractérisée par une diminution de la fertilité. Il est donc conseillé d'avoir des rapports sexuels protégés pendant toute la durée du traitement pouvant aller jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Les anti-topoisomérases I

Ce ne sont pas des anthracyclines et encore moins des antibiotiques. Ils sont essentiellement indiqués dans les cancers colorectaux. Ils sont obtenus à partir de la camptotécine. L'activité cytotoxique est obtenue par inhibition de la topoisomérase I.

Cette classe est représentée par l'irinotécan (CAMPTO®) et le topotécan (HYCAMTIN®).

La bléomycine

Il s'agit là-aussi d'un antibiotique qui possède des propriétés cytotoxiques. Cependant, son mécanisme d'action n'est pas encore mis en évidence, il s'agirait probablement d'une rupture au niveau de l'ADN. C'est un agent scindant.

C'est un médicament qui peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutané. Les effets indésirables incluent une fièvre accompagnée de réactions cutanées, d'infections au niveau du point d'injection et une modification au niveau des ongles avec des gonflements. Une perte de cheveux peut aussi survenir. L'effet indésirable le plus important est la fibrose pulmonaire irréversible avec un risque mortel dans 1% des cas. Ainsi, une surveillance de la fonction respiratoire est nécessaire tout au long du traitement mais aussi avant sa mise en place et après son arrêt. Cette surveillance peut se faire soit par une radiographie des poumons soit un test permettant de contrôler la fonction respiratoire.

IV.3.2.1.1.2. Les antimétabolites

Ils vont inhiber la synthèse de l'ADN en inhibant la synthèse des acides nucléiques.

Les antifoliques

Le principal représentant de cette famille est **le méthotrexate**, c'est un anticancéreux très souvent utilisé en chimiothérapie. Il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse de l'ADN. En effet, l'acide folique est indispensable pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et donc pour la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est un anti-folique et inhibe la dihydrofolate réductase qui est chargée de transformer l'acide folique en tétrahydrofolate, coenzyme pour la synthèse des nucléotides. Ainsi, il y aura moins de tétrahydrofolate et donc la synthèse de l'ADN ne se fera plus.

Le méthotrexate présente plusieurs indications car il a différents modes d'action. Il est certes un antimétabolite, mais il a aussi un effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire. Il peut être administré par voie orale, par voie intramusculaire, intraveineuse ou alors intrathécale. C'est un médicament qui présente de nombreux effets indésirables tels qu'un risque d'infection, des nausées, vomissements, une perte d'appétit, des diarrhées, stomatite, alopecie... Il peut y avoir aussi des abcès et une rougeur au niveau de la peau. Il a été souligné aussi que ce médicament peut entraîner une insuffisance rénale, il est donc néphrotoxique. Des cas de vertiges assez importants sont signalés. Les toxicités rénale, hépatique et hématologique sont particulièrement à prendre en compte. Des analyses sanguines sont effectuées assez régulièrement pour lutter contre le risque de toxicité hématologique. De plus, « la spécafoldine® » est souvent prescrite en association avec le méthotrexate car celui-ci permet de protéger les cellules saines de l'activité cytotoxique du méthotrexate. Un apport en eau et en sel doit être augmenté en cas de néphrotoxicité qui n'apparaît que lorsque la dose de méthotrexate utilisée est particulièrement importante.

Par ailleurs, il a été également observé une diminution de la fertilité aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Une contraception efficace est à mettre en place pendant toute la durée du traitement et pouvant aller jusqu'à 6 mois après l'arrêt du médicament.

Le 5-FU ou antiprimidique

L'uracile a plusieurs rôles : il participe à la synthèse de l'ADN car c'est le précurseur de la thymine qui est une base de l'ADN ; il joue aussi un rôle dans la synthèse des protéines.

En effet, le 5-FU, inhibe la transformation de l'uracile en thymine qui participe à la synthèse de l'ADN, ainsi l'ADN n'est plus synthétisé. Deuxièmement, il s'incorpore dans l'ARN après phosphorylation et empêche et donc la synthèse des protéines puisque qu'il induit une erreur de lecture.

Ce médicament est administré essentiellement par voie intraveineuse. Il induit de nombreux effets indésirables parmi lesquels les plus fréquemment rencontrés sont ceux qui touchent le système gastro-intestinal, à savoir les nausées, les vomissements et les diarrhées. On peut également retrouver une stomatite et des ulcères. Tout comme une diminution du taux de leucocytes, on peut également retrouver une perte de cheveux et une modification de la couleur des ongles. C'est un produit qui présente un risque de photosensibilisation assez important en cas d'exposition au soleil. Une conjonctivite, des maux de tête ont également été observés chez quelques personnes mais cela reste relativement rare. Une toxicité cardiaque est possible en cas de perfusion continue caractérisé par une douleur thoracique, une arythmie

et même des fois un arrêt cardiaque. Par ailleurs, ce médicament peut également induire une réduction de la fertilité. Ainsi, comme pour la plupart des anticancéreux, il est conseillé de faire des analyses sanguines régulièrement pour contrôler les valeurs de la NFS. Des précautions sont à mettre en place en cas d'insuffisance hépatique et de problèmes cardiaques mais aussi chez les fumeurs ou alcooliques.

Par ailleurs, ce médicament peut également réduire la fertilité chez la femme et chez l'homme. Une contraception efficace est donc à mettre en place pendant toute la durée du traitement et pouvant allée jusqu'à 6 mois après l'arrêt du médicament.

Les antipuriques

Cette classe de médicament regroupe un grand nombre de produits ayant tous une activité antimétabolite. Par exemple, la cytarabine, est une molécule qui agit au niveau de la phase S du cycle cellulaire. C'est un médicament qui peut être administré par voie intramusculaire, sous-cutanée ou bien intraveineuse. Une dose élevée peut entraîner des troubles neurologiques avec difficultés d'élocution, mais aussi des difficultés à la marche, des troubles de la vision. Il peut apparaître aussi une toxicité hématologique, des nausées, vomissements, stomatites mais aussi une réaction au point d'injection caractérisée par une rougeur et une douleur.

IV.3.2.1.1.3. Les anticancéreux agissant au niveau du fuseau mitotique

Les poisons du fuseau

Ce sont des molécules qui vont inhiber la polymérisation des tubulines en microtubule mais qui vont également dépolymériser des microtubules. Ainsi, la mitose est bloquée en phase de métaphase.

Donnons l'exemple de la vincristine ou ONCOVIN® qui est un anticancéreux que nous pouvons rencontrer aussi en officine. Elle est extraite de la pervenche de Madagascar et ne peut être administrée que par voie intraveineuse. C'est un médicament qui provoque essentiellement des troubles gastro-intestinaux à savoir des nausées, vomissements, perte d'appétit, stomatites. La patiente peut se plaindre de ballonnements et de constipation. Des troubles neurologiques ont également été observés lorsque l'administration du médicament se fait sur une longue durée. Ces troubles sont essentiellement caractérisés par des fourmillements, des difficultés de déplacement...

Les atteintes au niveau de la fonction sexuelle et les précautions qu'il faut prendre sont les mêmes qu'avec les autres anticancéreux.

Les stabilisants du fuseau

Ce sont des molécules qui vont inhiber la dépolymérisation des microtubules en tubuline. Ainsi, ces molécules agissent en phase d'anaphase.

Donnons l'exemple du taxotère (DOCETAXEL®). Il s'agit d'une molécule qui inhibe la dépolymérisation et donc désorganise les microtubules, la mitose se trouve aussi perturbé. Il est administré par voie intraveineuse. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, vomissements, diarrhées, stomatites mais aussi une neutropénie. Nous pouvons observer également une paresthésie et une fatigue chez la patiente. La possibilité d'apparition des réactions cutanées est également soulignée.

IV.3.2.1.1.4. Les inhibiteurs du protéasome

Un exemple de cette classe de médicament est le bortézomib (VELCADE®) dont l'action anticancéreuse passe par l'inhibition du protéasome. En effet, celui-ci est un complexe qui joue un rôle dans le renouvellement des protéines. L'inhibition de ce complexe empêche ce renouvellement et perturbe l'homéostasie en provoquant la mort de la cellule cancéreuse. C'est un médicament qui a une toxicité hématologique (anémie...) comme presque tous les anticancéreux. Une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des diarrhées ou alors une constipation ainsi que des vertiges ont également été rapportés. Des neuropathies avec des douleurs musculo-squelettiques ainsi que de la fatigue sont également très fréquemment rapportées.

- Nous pouvons résumer dans un tableau les médicaments utilisés en chimiothérapie (tableau 6).

Les agents alkylants	Les antimétabolites	Les antibiotiques cytotoxiques	Les agents du fuseau	Autres
CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)	METHOTREXATE (Ledertrexate®)	BLÉOMYCINE (Bléomycine®)	VINBLASTINE (Velbe®)	BORTEZOMIB (Velcade®)
MELPHALAN (Alkeran®)	PERMETREXED (Alimta®)	DOXORUBICINE (adriblastine®)	VINCRISTINE (Oncovin®)	L-asparaginase
CHLORAMBUCIL (Chloraminophene®)	RALITREXED (Tomudex®)	IDARUBICINE (zavedos®)	VINDÉSINE (Eldisine®)	
BENDAMUSTINE (Levact®)	CAPÉCITABINE (Xéloda®)	DAUNORUBICINE (Cerubidine®)	VINOURELBINE (Navelbine®)	
ESTRAMUSTINE (Estracyt®)	FLUOROURACILE (Fluorouracile®)	EPIRUBICINE (Epirubicine®)	VINFLUNINE (Javlor®)	
IFOSFAMIDE (Holoxan®)	CYTARABINE (Aracytine®)	FARMORUBICINE (Farmorubicine®)	DOCÉTAXEL (Taxotère®)	
FOTEMUSTINE (Mulhoran®)		MITOXANTRONE (Novantrone®)	PACLITAXEL (Taxol®)	
LOMUSTINE (Belustine®)		PIXANTRONE (Pixuvri®)		
CARMUSTINE (Bicnu®)				
CISPLATINE (Cisplatine®)				
OXALIPLATINE (Eloxatine®)				
CARBOPLATINE (Carboplatine®)				

Tableau 6 : Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse [123]

IV.3.2.1.2. Les combinaisons utilisées en chimiothérapie anticancéreuse

Les patientes traitées par chimiothérapie peuvent recevoir une seule molécule anticancéreuse. Cependant, la plupart du temps, ce sont des associations de plusieurs molécules qui sont utilisées car l'efficacité obtenue par l'administration des combinaisons d'anticancéreux est supérieure à l'administration d'une seule molécule anticancéreuse. En effet, même si la dose des anticancéreux utilisée est plus faible quand ils sont combinés, ils donnent de meilleurs résultats dans le contrôle des cellules cancéreuses. Et ce n'est pas le seul avantage que procure l'association des anticancéreux, puisque les effets indésirables rencontrés lors de l'usage d'une combinaison d'anticancéreux est également plus faible. Ces combinaisons sont appelées « protocoles ».

Le principal protocole utilisé pour le traitement du cancer du sein est **le protocole FEC**. Il peut être proposé à la suite d'une chirurgie mammaire également. Il consiste en l'association de trois médicaments dont le dosage sera adapté au poids et à la surface corporelle de la patiente. Ces trois médicaments sont les suivants :

- Le 5-Fluoro-uracile
- L'épirubicine
- Le cyclophosphamide

Ce protocole présente de nombreux effets indésirables du type alopecie, des troubles gastro-intestinaux, une toxicité hématologique et génitale. Mais le plus important des effets indésirables est la toxicité cardiaque imputée ici à l'épirubicine. Ainsi, pour les patientes qui ne supportent pas l'épirubicine et pour celles où cette molécule est contre-indiquée, un autre protocole peut être proposé, c'est **le protocole CMF**. Il est également constitué de trois molécules qui sont les suivantes :

- Le cyclophosphamide
- Le méthotrexate
- Le 5-Fluoro-uracile

IV.3.2.1.3. L'hormonothérapie

La plupart des cancers sont des cancers hormonosensibles et le cancer du sein figure en tête de cette liste. D'après l'INCA, de nombreuses études ont montré que près de 80% des cancers du sein sont hormonosensibles. Il s'agit donc de la technique la plus utilisée chez les femmes ayant un cancer du sein car ce dernier est en majeure partie hormonosensibles c'est-à-dire qu'il possède des récepteurs sur lesquels se fixent des hormones afin de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Le but de ce type de traitement est d'empêcher l'action stimulante des œstrogènes et des progestérones dans le développement du cancer du sein. Pour cela, l'hormonothérapie a pour but de créer un environnement non propice au développement des tumeurs du sein. A l'époque, l'hormonothérapie se basait sur la castration chimique uniquement. Depuis, des traitements systémiques ont été mis en place. D'ailleurs, il existe deux types d'hormonothérapie : l'hormonothérapie suppressive et l'hormonothérapie systémique. L'hormonothérapie suppressive consiste soit en une castration chirurgicale soit en une radiothérapie. La castration chirurgicale consiste à enlever les ovaires ou les trompes. Cette méthode est très rarement effectuée sauf si la femme présente un risque élevé de cancer de l'ovaire. La radiothérapie consiste à irradier les ovaires, il s'agit d'une méthode qui est

abandonnée actuellement. L'hormonothérapie systémique consiste à utiliser des médicaments qui prendront la place des hormones au niveau des récepteurs sur lesquels se fixent celles-ci afin de stimuler la croissance de la tumeur. Le but est d'empêcher l'hormone de se lier au récepteur soit en modifiant le récepteur soit en se fixant dessus. Ainsi, la tumeur ne pourra pas proliférer.

IV.3.2.1.3.1. Les indications de l'hormonothérapie

Comme nous le savons, l'hormonothérapie n'est active que sur des cancers sensibles aux hormones. Pour le cancer du sein, il s'agit spécialement des œstrogènes et des progestérones. Un examen anatomopathologique permet de déterminer si le cancer est sensible aux hormones. Cet examen consiste à rechercher des récepteurs au niveau de la tumeur. Lorsque le résultat est positif, une hormonothérapie est proposée, s'il est négatif, l'efficacité de l'hormonothérapie est très faible.

L'hormonothérapie peut être utilisée pour les cancers du sein infiltrant après une intervention chirurgicale, elle peut également être proposée avant une chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur et enfin en cas d'apparition de métastases. Son but est de détruire des cellules cancéreuses qui peuvent être présente au niveau de n'importe quelle zone du corps, d'où son utilisation après une chirurgie. Ainsi, si vous êtes touchés par un cancer du sein, l'usage de l'hormonothérapie réduit considérablement le risque de présence de cellules cancéreuses dans le corps.

Ce traitement hormonal permet également de réduire le risque d'apparition d'un cancer du sein si la patiente est à risque mais aussi de réduire le risque de récidive.

Il existe un grand nombre de classes de médicaments qui sont utilisés contre le cancer du sein. Le choix des médicaments se fait en fonction de la situation clinique des patientes. Il existe en effet des médicaments pour la femme jeune mais aussi la femme ménopausée. Chacun aura un mode d'action différent.

« Chez la femme non ménopausée : les anti-estrogènes sont le plus souvent proposés comme premier traitement pour une durée de 5 ans, les agonistes de la LH-RH sont envisageables au cas par cas, sur une durée de 3 à 5 ans » [124]

IV.3.2.1.3.2. Les anti-estrogènes

Cette classe de médicament agit en se fixant au niveau du récepteur de l'œstrogène se trouvant au niveau de la tumeur mammaire et donc en empêchant l'interaction « récepteur-œstrogène ». Ainsi, la tumeur mammaire ne sera pas stimulée.

D'après l'INCA, il existe deux grands types d'anti-estrogènes :

- Les SERM ou Selective Estrogen Receptor Modulators
- Les SERD ou Selective Estrogen Receptor Degradation

Le tamoxifène (NOLVADEX®)

Parmi les SERM, le **tamoxifène** est le plus connu, il s'agit même d'un médicament de référence en cas de cancer du sein hormono-sensible chez la femme. Il agit en bloquant le récepteur à œstrogène. Son mode d'action consiste à se fixer au niveau du récepteur à œstrogène de la tumeur mammaire empêchant la fixation de cette hormone. Ainsi, il n'y aura pas de transcription de l'ADN de ces cellules cancéreuses qui commenceront à « mourir », la

tumeur devrait donc régresser. Le tamoxifène permet également de réduire la formation de métastases et possède une action au niveau du métabolisme lipidique en diminuant le LDL-cholestérol, en diminuant aussi l'ostéoporose post-ménopausique. Ces actions lui donnent un rôle de prévention des récurrences d'un cancer du sein, d'où son utilisation en tant que traitement adjuvant mais elle permet aussi de réduire l'apparition de métastases.

- **Les effets indésirables du tamoxifène :**

Les effets indésirables du tamoxifène sont en général légers et ne nécessitent l'arrêt du traitement que dans de très rares situations. En cas de métastases osseuses, il est fréquent que les patientes présentent des douleurs osseuses qu'il faudra traiter par des analgésiques mais aussi une hypercalcémie. L'un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les bouffées de chaleur. D'ailleurs, une fatigue, anémie, perte de cheveux en partie ou en totalité, des fibromes utérins, une rétention hydro-sodées, des œdèmes, des vertiges, des nausées, vomissements, diarrhées, des crampes, un prurit vulvaire, des règles irrégulières, une perte vaginale, des démangeaisons cutanées et vulvaires sont les effets indésirables fréquemment rencontrés peu de temps après le début du traitement avec le tamoxifène. Bien évidemment, les effets indésirables varieront en fonction de l'état clinique de la patiente mais aussi en fonction de l'indication du tamoxifène. La prise de poids et la dépression figurent aussi parmi les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. De plus, le risque cardiovasculaire avec une augmentation des accidents thromboemboliques n'est pas à négliger.

Lorsque le tamoxifène est donné en prévention chez les femmes à haut risque, une augmentation du risque du cancer de l'endomètre, de cataracte, d'embolies pulmonaires ont été rapportés.

Le torémifène (FARESTON®)

Le torémifène est un analogue du tamoxifène. Il présente les mêmes effets indésirables que ce médicament. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée. De nombreuses études ont permis de comparer l'efficacité, la survie, les effets indésirables du tamoxifène et du torémifène. Il a été montré que les effets indésirables de ces deux traitements sont quasiment identiques en dehors des maux de tête qui sont plus significatifs chez les personnes qui ont pris du tamoxifène. Par ailleurs, « dans ces essais, 25.8% des patients du groupe Tor avaient répondu au traitement, contre 26.9% dans le groupe TAM » [125]. Je ne développerai pas ce médicament car il n'est généralement pas indiqué chez la jeune femme.

IV.3.2.1.3.3. Les inhibiteurs de l'aromatase

C'est une classe de médicament principalement indiqué dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée. En effet, nous savons que de la puberté à la ménopause, les ovaires synthétisent des œstrogènes. Cette synthèse s'arrête lorsque la femme entre en ménopause. Nous devons donc penser que les femmes ménopausées ne sont pas touchées par le cancer du sein. Or, cela ne se passe pas ainsi car des glandes surrénales se trouvant dans notre corps, commencent cette fois-ci à synthétiser des androgènes, qui par l'action des aromatasés sont transformés en œstrogènes. C'est à ce niveau-là que les inhibiteurs de l'aromatase agissent. En effet, ils inhibent l'aromatase qui ne transforment plus les androgènes

en œstrogènes. Ainsi, il y a moins d'œstrogènes dans le sang qui pourront se lier aux récepteurs des œstrogènes. La croissance des cellules cancéreuses sera donc stoppée. Les inhibiteurs de l'aromatase les plus fréquemment utilisés sont l'anastrozole, le létrozole, l'exémestane. Nous ne les détaillerons pas ici, car ils font partie des molécules indiquées dans la majorité des cas chez les femmes ménopausées donc au-dessus de 35 ans. Ce sont des médicaments qui sont même contre-indiqués chez la femme jeune.

IV.3.2.1.3.4. Les analogues de la LH-RH

C'est une classe de médicaments qui peut être utilisé chez la femme non ménopausées en cas de cancers du sein métastatiques hormono-dépendants (principalement goséréline et leuproréline).

Le mode d'action de ces médicaments induit une ménopause chimique. En effet, l'action de ces analogues ont lieu au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile la GnRH qui va agir au niveau de l'hypophyse qui, à son tour secrétera la LH. Cette dernière stimule les ovaires qui synthétise des œstrogènes. Les analogues de la LH-RH ont pour rôle d'hyperstimuler l'hypophyse qui au bout d'un moment arrêtera de sécréter la LH. Il n'y aura donc plus de stimulation des ovaires et de synthèse des œstrogènes. Il est évident, qu'au début, il y aura une surproduction d'œstrogènes qui nécessitera l'administration d'un anti-androgène en début de traitement. Ainsi, étant donné qu'il n'y a plus de synthèse d'œstrogène, la patiente n'a plus ses règles, on parle de ménopause. A l'arrêt du traitement, les règles reviennent.

La goséréline (ZOLADEX®) et la leuproréline (ENANTONE®)

En dehors du traitement du cancer du sein chez la femme non ménopausée, la goséréline peut aussi être utilisée dans le cancer de la prostate. Etant donné, que ce médicament induit une ménopause chez les femmes, les effets indésirables sont ceux qui sont observés chez les femmes ménopausées à savoir des troubles de l'humeur, dépression, bouffées de chaleur, une diminution de la libido. Des maux de tête, des douleurs, une augmentation du volume des seins, une sècheresse vaginale, une augmentation du risque d'ostéoporose et des paresthésies figurent parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

La leuproréline est utilisée dans le même but que la goséréline. Elle présente les mêmes effets indésirables que la goséréline et est également indiquée dans le traitement du cancer de la prostate avec métastase.

Nous pouvons résumer les médicaments d'hormonothérapie dans le tableau suivant :

Les anti-androgènes	Les inhibiteurs de l'aromatase	Les analogues de la LH-RH
Tamoxifène	Anastrozole	Goséréline
Torémifène	Létrozole	Leuproréline
	Exémestane	

Tableau 7 : La classification des médicaments utilisés en hormonothérapie

IV.3.2.1.3.5. Thérapies ciblées et cancer du sein

Cette classe de médicament appelé « médicament sélectif » agira au niveau d'une cible précise de la cellule cancéreuse (récepteur, protéine...) et évitera donc de détruire les cellules saines.

Trastuzumab (HERCEPTIN)

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui va agir au niveau de la protéine HER2 en la bloquant. C'est donc un médicament utilisé surtout pour détruire les cellules cancéreuses qui surexpriment le récepteur HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) à leurs surfaces. Il s'agit ici d'un blocage extracellulaire du récepteur.

L'Herceptin® est préconisé chez les femmes qui ont un cancer du sein avec métastases ou alors un cancer du sein précoce. Des troubles hématologiques (neutropénie, anémie, leucopénie), une perte de poids, des troubles du sommeil, de l'anxiété, dépression, céphalées, tremblements, neuropathies, conjonctivite, des infections, hypotension, palpitations sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

D'après l'INCA, « ce médicament est administré 90 minutes pour la première injection puis en perfusion de 30 minutes chaque semaine ou toutes les 3 semaines. En cas de cancer du sein infiltrant non métastatique, il est le plus souvent démarré pendant la chimiothérapie par taxanes puis poursuivi pour une durée d'un an » [126]

L'everolimus (AFINITOR®)

C'est un inhibiteur des protéines kinases. Il est indiqué dans les cancers du sein avec métastases et avec des récepteurs hormonaux positifs. Des infections, anémie, perte d'appétit, troubles du sommeil, céphalées, nausées, diarrhées, vomissements, sécheresse buccale, fatigue sont des effets indésirables fréquemment rencontrés avec ce médicament et qui rappellent un peu les effets indésirables des traitements anticancéreux classiques.

IV.3.2.1.4. La thérapie génique

IV.3.2.1.4.1. Qu'est-ce-que la thérapie génique ?

La thérapie génique est une méthode de traitement et non un traitement. Cette thérapie des « gènes » ne peut être utilisée que dans les essais cliniques. Elle consiste en l'insertion d'un gène dans une cellule à l'aide d'un vecteur. Ce gène sera soit toxique pour les cellules cancéreuses tout en étant inoffensive pour les cellules saines soit il aura pour objectif de « réparer » la cellule.

La thérapie génique connaît une montée en puissance depuis les années 90. Elle est surtout utilisée dans le but de découvrir une solution thérapeutique pour les maladies rares. Aux Etats-Unis, on parlera des essais, Kymriah et Yescarta utilisés pour les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adulte. En France, de nombreux protocoles d'essais sont lancés tous les ans depuis le succès de la thérapie génique chez les enfants bulles.

Compte tenu de cette efficacité, la thérapie génique a constitué un espoir pour le domaine de la cancérologie. Déjà, en 1998, le professeur David Klitzmann et son équipe se sont lancés dans la thérapie génique pour le traitement des femmes ayant un cancer du sein qui ne répond à aucun traitement. Suite à de nombreuses publications dans le Cancer Research concernant

l'usage de la thérapie génique dans un modèle animal porteur de tumeurs très proches des tumeurs humaines et concernant aussi l'efficacité de cette méthode de traitement, l'équipe du professeur Saltzmann décide d'expérimenter cette technique qui semble présenter beaucoup plus d'efficacité que les traitements actuels. « Chez chacun des animaux traités, alors que seulement une tumeur avait été traitée, l'ensemble des tumeurs a régressé de 90 % », a précisé le professeur Saltzmann, co-auteur de l'étude. » [127].

Cependant, actuellement, malgré le succès de ce type de thérapie par les gènes au niveau des maladies dues à un seul gène défaillant, il faut savoir que le cancer reste particulier. Ce n'est pas « un seul gène » qui est souvent imputé. Cela pose donc problème dans le choix du gène à insérer dans le génome de la cellule cancéreuse.

IV.3.2.1.4.2. Les différentes techniques de la thérapie génique

Actuellement de nombreuses techniques de thérapie génique sont en cours d'études : [128]

- La technique qui a été expérimentée par l'équipe du professeur Saltzmann consiste en l'injection d'un gène « suicide » dans la cellule cancéreuse. Ce gène permettra la destruction d'une cellule cancéreuse grâce à un agent toxique.
- Injection d'un gène exprimant les cytokines dans les lymphocytes afin de détruire les cellules cancéreuses. Il peut s'agir par exemple de l'interleukine II.
- Augmentation de l'antigénicité d'une cellule grâce à l'injection d'un gène
- Injection d'un gène P53 dans une cellule cancéreuse.

IV.3.2.1.4.3. Les désavantages de la thérapie génique

Il faut faire attention à une éventuelle contamination. Ainsi, les patientes doivent être isolées. Les règles d'hygiène et de stérilité doivent être respectées.

De plus, étant donné qu'il s'agit des techniques qui ne sont pas utilisées en tant que moyens de traitements chez des patientes, nous ne connaissons pas les effets au long cours. Cette technique consiste à intégrer un gène exogène dans un génome humain, il pourrait donc y avoir des zones endommagées de l'ADN.

Par ailleurs, les tests toxicologiques nécessaires n'ont pas été réalisés, et l'efficacité de cette technique n'a pas été réellement prouvée.

IV.4. La prise en charge des effets indésirables des traitements anticancéreux

De nombreux effets indésirables sont très fréquemment rencontrés à la suite d'une chimiothérapie, d'une hormonothérapie ou alors d'une radiothérapie. « Rare est celui qui vivra bien sa chimiothérapie ». Beaucoup essayeront d'arrêter les traitements en cours de route car joindre un médecin est souvent difficile dans certaines régions de la France. C'est là qu'intervient le pharmacien d'officine et son précieux « conseil officinal ». Il est, en effet, indispensable dans le suivi régulier des patientes atteintes d'un cancer du sein et interviendra pour prévenir, limiter ou traiter les effets indésirables de ces traitements. Ces effets indésirables peuvent être précoces et donc bénins ou alors tardifs en apparaissant plusieurs années après le traitement par une radiothérapie. Dans le premier cas, les effets sont rapidement corrigés alors que dans le deuxième cas, ils risquent d'être définitifs.

IV.4.1. Les effets indésirables des traitements anticancéreux

Les patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie pour leur traitement peuvent présenter des effets indésirables très variables en fonction de divers facteurs tels que la molécule utilisée, le type de médicament, son dosage et la durée de prise. Certaines patientes ne ressentiront aucun effet indésirable induit par la chimiothérapie tandis que d'autres ressentiront presque tous les effets indésirables d'une chimiothérapie. Dans tous les cas, le bénéfice-risque est en faveur de l'usage des médicaments car les effets indésirables restent moindres par rapport aux dégâts que peut causer un cancer non pris en charge.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec la chimiothérapie sont les effets ressentis au niveau gastro-intestinal, la perte de cheveux, les troubles hématologiques mais aussi la fatigue. Les médecins et les patientes ne redoutent pas les mêmes effets indésirables. En général, l'alopecie, les nausées, les vomissements, les aphtes sont les plus ennuyeux du point de vue des patientes alors que la toxicité cardiaque, hématologique préoccupent le plus les médecins. Il existe des traitements qui permettent de bien prendre en charge ces effets inquiétants. Le pharmacien d'officine joue un rôle très important à ce niveau-là. Il doit savoir écouter la patiente, connaître ces différents effets induit par la chimiothérapie mais aussi les moyens de prises en charges afin de bien soigner la patiente.

D'autres effets indésirables sont également observés, nous détaillerons les effets indésirables au niveau de chaque sphère humaine.

IV.4.2. Au niveau psychologique

La sévérité d'un effet indésirable dépend de la façon dont réagit le corps de chaque patiente. Certaines seront plus tolérantes à un effet que d'autres pour une même dose de traitement.

La fatigue est l'un des principaux effets indésirables d'un traitement anticancéreux. Plus de trois quarts des patientes suivant une chimiothérapie ressentent cet effet indésirable. Leur nombre diminue lorsque la patiente suit une radiothérapie. Elle est ressentie par la plupart des patientes pendant leurs traitements car elle n'est pas provoquée uniquement par les traitements mais par d'autres facteurs de la maladie. Cependant, les patientes n'en parlent pas vraiment car elles pensent qu'avec un peu de repos, tout rentrera dans l'ordre. Or, ce n'est absolument pas l'attitude qu'il faut adopter car la fatigue est un véritable symptôme du cancer et de ses traitements et elle devrait être traitée. Peut-être qu'une simple réduction du dosage du traitement pourrait améliorer l'état de la patiente.

La tumeur en lui-même peut être l'une des causes de la fatigue. En effet, la sévérité de la fatigue dépend directement de la localisation, stade du cancer mais aussi de la douleur que ressent la patiente. Le chagrin et les sentiments ressentis lorsqu'une personne apprend qu'il a un cancer peuvent aussi accentuer une fatigue assez importante. En effet, ces femmes-là sont la plupart du temps déprimées, angoissées et ces ressentis peuvent induire ou accentuer une fatigue. De plus, certains anticancéreux ont une toxicité hématologique assez importante qui peut entraîner une anémie. Qui dit anémie, dit diminution des globules rouges, et donc « fatigue ».

Les patientes peuvent parfois s'adresser au pharmacien d'officine afin de soulager cette fatigue permanente.

La fatigue induite par un cancer ou son traitement n'est pas la même fatigue que nous pouvons ressentir durant notre vie quotidienne. Se reposer ne la fait pas disparaître et peut même des fois l'accroître. Il faut expliquer à la patiente qu'il vaut mieux qu'elle ne prolonge pas la durée

de son sommeil en pensant que cela l'apaisera, car il n'est pas rare d'observer une fatigue plus importante après la sieste. Ainsi, plusieurs siestes fractionnées dans la journée peuvent être plus efficaces qu'une longue sieste de plusieurs heures. Conseiller une activité physique régulière même légère. En effet, plusieurs patientes cancéreuses ont expliqué que la pratique d'un sport leurs donne plus d'énergie. Conseiller aussi aux patientes d'essayer de rester positive malgré leurs maladies, de ne pas sauter de repas, de pratiquer des activités qu'elles adorent avec des personnes aimées.

IV.4.3. Au niveau gastro-intestinal

La plupart des médicaments anticancéreux sont responsables de nombreux effets indésirables touchant essentiellement le tube digestif. En effet, surtout les médicaments utilisés en chimiothérapie tels que les platines et doxorubicine peuvent rendre plus sensibles les intestins. Ainsi, différents types d'effets indésirables peuvent survenir à ce niveau-là. Nous observons essentiellement des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation.

Les nausées et les vomissements peuvent commencer avant ou après un traitement et les mécanismes ainsi que les prises en charges seront différentes en fonction de leurs moments d'apparition. Si la patiente commence à vomir ou à avoir des nausées avant même l'administration d'un traitement, il est fort probable que ce soit psychologique. Le fait de savoir que ce traitement induit ce type d'effet, pousse les patientes à vivre cet effet de façon anticipé. Ainsi, pour lutter contre les nausées et les vomissements, les médecins prescrivent des médicaments. Il n'est pas rare de retrouver la prescription d'une benzodiazépine telle que l'Alprazolam ou le Xanax® à prendre la veille d'une chimiothérapie. En tant que pharmacien d'officine, il est de notre rôle de rassurer la patiente en lui conseillant de se détendre et de se relaxer. De nombreux autres antiémétiques peuvent être prescrits afin de réduire les nausées et les vomissements tels que :

- Des sétrons : Zophren® (ondansétron) ; Kytril® (granisétron)
- Des antagonistes de la dopamine : Primpéran® (métoclopramide)
- Des corticoïdes : Solumedrol® (méthylprednisolone)

Il existe un dernier médicament qui peut être prescrit lorsque la patiente ne répond pas aux sétrons ou aux antagonistes de la dopamine, il s'agit de l'aprépitant (Emend®) qui est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1.

Le protocole de prise est le suivant :

J1	J2	J3	J4
Sétrons			
Corticoïde	Corticoïde	Corticoïde	Corticoïde
Aprépitant	Aprépitant	Aprépitant	

Tableau 8 : Protocole de prise de l'aprépitant

Le pharmacien d'officine peut en outre donner plusieurs conseils pour réduire ces effets tels que

- Bien s'hydrater en buvant de l'eau fraîche ou des boissons gazeuses pour réduire les nausées.
- Fractionner les repas.

- Eviter les repas chauds, gras et épicés, préférer des repas froids.
- Arrêter de fumer et l'alcool.
- Manger léger avant une chimiothérapie.

En ce qui concerne la diarrhée, elle se manifeste par une accélération du transit intestinal avec l'évacuation de selles liquides très fréquentes. De nombreux remèdes existent afin de soulager les patientes. Cette diarrhée est souvent retrouvée lors de l'administration des cisplatine qui entraînent une stimulation du péristaltisme, du méthotrexate ou du 5-FU qui exercent une action toxique directe au niveau de la muqueuse digestive. Le pharmacien d'officine conseillera la plupart du temps du loperamide qui est un antidiarrhéique. Prendre 2 gélules d'emblée et 1 à chaque selle liquide. La posologie maximale est de 8 gélules par jour. Si la diarrhée est chronique, il faut conseiller de prendre 1 à 3 gélules par 24 heures. Cependant, il ne faut pas omettre le fait que la diarrhée est généralement un évènement indésirable qui peut être dangereux avec un risque de déshydratation si elle n'est pas traitée. Ainsi, en cas de fièvre, il faut conseiller à la patiente de consulter en « urgence » son médecin.

Le pharmacien d'officine peut également donner des conseils concernant l'alimentation, tels que :

- Eviter des aliments susceptibles d'accélérer le transit intestinal tels que des fruits, des légumes, des aliments riches en fibres.
- Eviter également des produits laitiers qui sont difficiles à digérer et pouvant induire une diarrhée ou une constipation.
- Privilégier des viandes maigres comme le poulet, les biscottes, le pain, les pâtes, le riz
- Consommer du bouillon de riz très efficace pour stopper les diarrhées.
- Boire au moins 2 litres d'eau par jour afin d'éviter la déshydratation.

Pour ce qui est de la constipation caractérisée par l'émission de selles à moins de deux fois par semaine, et qui apparaît plus rarement que les diarrhées, le pharmacien d'officine peut donner des conseils tels que :

- Prendre un laxatif osmotique comme le macrogol® à raison de 1 à 2 sachets en une seule prise, le matin. Préférer un laxatif osmotique à un laxatif stimulant tel que le dulcolax® car le laxatif osmotique ne provoque pas de déséquilibres hydro-électrolytiques.
- Adopter une alimentation riche en fibre (fruits, légumes), les compotes de pruneaux, jus de fruits qui sont susceptible d'accélérer le transit intestinal.
- Pratiquer une activité physique régulière.
- Boire au moins 2 litres d'eau par jour.

C'est la vincristine, la vinblastine ou la vindésine qui provoquent surtout ce type d'effets indésirables.

IV.4.4. Au niveau cutané

La perte de cheveux est l'un des effets indésirables le plus fréquent et le plus dure à supporter pour une patiente. Cette perte de cheveux est pourtant temporaire et réversible. En effet, les cheveux recommencent à pousser environ 6 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie. Cette perte de cheveux est due à un affaiblissement de la racine pileuse. Cependant, il a été observé que les cheveux qui repoussent peuvent avoir changés d'aspect (les cheveux lisses peuvent repousser en étant frisés). Certains anticancéreux comme les taxanes auront une

conséquence plus importante au niveau de la perte des cheveux d'autant plus qu'elles induisent aussi une perte des poils au niveau du pubis et des sourcils. Il a même été démontré que les anticancéreux les plus actifs sur les cellules cancéreuses sont également ceux qui provoquent le plus de perte de cheveux. Heureusement qu'il existe un moyen pour réduire cet effet : l'usage des casques réfrigérant lors de la perfusion et pendant l'action de la molécule anticancéreuse afin de diminuer l'afflux sanguin par vasoconstriction au niveau du cuir chevelu. Il faut cependant savoir que ce casque n'est pas efficace avec toutes les molécules et peut induire des maux de tête. Dans ces cas, il est conseillé aux patientes de se couper les cheveux avant la chimiothérapie. En cas de pertes importantes, il est conseillé aux patientes de porter des perruques ou alors des prothèses capillaires ou bien d'attendre que leurs cheveux repoussent.

D'autres effets indésirables peuvent survenir au niveau dermatologique. Il s'agit le plus souvent d'une pigmentation importante au niveau des ongles, souvent accentuée par la prise des taxanes. Le pharmacien d'officine peut conseiller à la patiente d'utiliser des vernis à base de silicium de chez Laroche-Posay afin de protéger ses ongles au niveau des pieds et des mains. Évidemment, il peut proposer d'autres marques de vernis à base de silicium.

L'effet indésirable le plus grave est le syndrome main-pied qui se caractérise par des desquamations et des rougeurs au niveau de la peau (figure 48). C'est un effet indésirable très fréquemment rencontré avec le taxotère. Nous pouvons classer le syndrome main-pied en trois grades :

- **Grade 1** : apparition de rougeurs, de fourmillements, de gonflements...
- **Grade 2** : apparition des crevasses et des œdèmes.
- **Grade 3** : apparition de desquamations qui rendent difficile la réalisation des activités quotidiennes.

La radiothérapie est l'une des méthodes de traitements la plus dangereuse pour la peau. Elle se caractérise essentiellement par une rougeur au niveau de la peau, on parle même « d'épithélite exsudative » au niveau du sein. Certaines règles d'hygiène s'appliquent comme ne pas utiliser de cosmétiques, éviter l'exposition au soleil, appliquer un coton sous le sein pour éviter les frottements.



Figure 48 : Le syndrome main-pied [129]

Le pharmacien d'officine joue un rôle de « conseils » très important. Il peut lui conseiller :

- D'utiliser des produits hydratants. Certes, le Déxéryl est la créme de référence que tous les médecins prescrivent car elle est fine et hydrate très bien. Cependant, le pharmacien d'officine peut conseiller d'autres produits très efficaces aussi.
- D'utiliser des produits pour corps non-irritants, des laits pour corps secs après la douche (Avène, Bioderma, Laroche-Posay...).
- D'hydrater son visage avec une créme hydratante enrichie pour peau sèche et sensible.
- Déviter le soleil où alors d'utiliser une créme solaire à SPF 50+, d'utiliser des chapeaux, bandana en été, des lunettes de soleil pour protéger les yeux.
- De bien s'hydrater en buvant au moins 2 litres d'eau par jour.
- De porter des vêtements et des chaussures amples pour éviter les frottements.
- De ne pas pratiquer d'activités sportives.
- De tremper ses mains et ses pieds dans l'eau plusieurs fois par jour.
- De protéger ses ongles des mains et des pieds avant une chimiothérapie avec un vernis à base de silicium.

IV.4.5. Au niveau buccal

L'apparition de mucites caractérisées par une inflammation au niveau de la bouche ou alors d'aphtes est un événement indésirable très fréquemment rencontré dans presque tous les anticancéreux.

L'OMS a même classifié cette mucite pour déterminer son niveau de gravité : [130]

- Grade 0 : absence de lésions.
- Grade 1 : présence d'érythème.
- Grade 2 : présence de douleurs ne causant pas de problème pour s'alimenter.

- Grade 3 : présence de douleurs empêchant de manger des produits durs.
- Grade 4 : présence de douleurs empêchant la patiente de boire de l'eau et de se nourrir.
- Grade 5 : Mort de la patiente.

La prise en charge sera différente en fonction du grade. Le médecin et le pharmacien doivent faire plus attention lorsque la patiente prend du melphalan, du 5-FU, du docétaxel, de l'idarubicine...

Le médecin prescrit souvent des bains de bouche à mélangé avec de l'aspégic 100 mg afin de réduire les aphtes et la douleur qu'elles induisent. Le pharmacien d'officine joue un rôle assez important. Il doit donner des conseils pour limiter ces aphtes et améliorer la qualité de vie des patientes.

Il peut conseiller :

- Des bains de bouche sans alcool comme le Paroex à utiliser 2 à 3 fois par jour.
- De boire une grande quantité d'eau, de boissons...
- D'éviter de manger des aliments favorisant la survenue d'aphtes comme l'ananas, les noix ou alors les aliments épicés.
- D'arrêter de fumer ou de boire de l'alcool.
- D'utiliser une brosse à dents souple.

En ce qui concerne les dents, il faut savoir qu'avant l'administration d'une chimiothérapie, le médecin demande la réalisation d'un bilan dentaire (corriger les caries, détartrer les dents...) afin de limiter les problèmes qui peuvent survenir au niveau de la gencive.

IV.4.6. Au niveau hématologique

La destruction des cellules saines en raison du manque de spécificité des anticancéreux induit très fréquemment une toxicité hématologique. C'est d'ailleurs, pour cela que les médecins prescrivent des analyses sanguines à leurs patientes avant d'administrer une chimiothérapie afin de contrôler les lignées sanguines. Il est souvent observé une chute des globules blancs (lymphocytes, neutrophiles...) qui peut augmenter le risque d'infection mais aussi une chute des globules rouges qui peut entraîner une anémie assez importante se caractérisant par une fatigue et une pâleur accrue. Enfin, une baisse des plaquettes qu'on appelle thrombopénie se manifestant par des saignements mais aussi des hématomes et des troubles de la coagulation du sang est souvent rapporté.

Lorsque les trois lignées sont diminuées, on parle d'aplasie médullaire.

Ainsi, lorsqu'une patiente sous chimiothérapie arrive à l'officine avec des brûlures urinaires ou de la fièvre, le rôle du pharmacien d'officine est de l'orienter vers un médecin en lui soulignant de ne pas prendre de paracétamol. Ainsi, le médecin pourra décider d'interrompre le traitement ou alors de lui prescrire des médicaments qui permettront de lutter contre cette toxicité.

Il peut prescrire des médicaments pour stimuler l'hématopoïèse c'est-à-dire accélérer la production des cellules sanguines.

Pour prévenir la diminution du nombre de neutrophiles dans le sang et donc la neutropénie, des facteurs de croissance sont prescrits par le médecin. Ces facteurs de croissance peuvent être associés à des antibiotiques afin de lutter contre une infection.

Il peut s'agir du Granocyte® (Lénograstim), du Neupogen® (Filgrastim) ou du Neulasta® (Pegfilgrastim).

Le pharmacien d'officine peut rappeler aux patientes de réaliser les analyses sanguines prescrites par leurs médecins mais il doit également donner plusieurs conseils.

- Mesurer la tension artérielle car celle-ci peut chuter à plusieurs reprises après la prise de ces médicaments.
- En cas de fièvre ou de dyspnée, des œdèmes au niveau du visage ou des membres inférieurs, des essoufflements, consulter un médecin.
- Si une douleur apparaît au niveau du flanc gauche, penser à un problème au niveau de la rate et orienter la patiente vers un médecin.
- Donner des conseils concernant la conservation des produits.
- En cas de douleurs osseuses (avec le Neupogen®), le rôle du pharmacien d'officine est de rassurer la patiente en lui expliquant que les douleurs osseuses sont des effets indésirables souvent rencontrés avec le Neupogen®. Souvent des antidouleurs sont prescrits chez ces patientes.

Pour prévenir une anémie, des EPO (erythropoïétine) sont prescrits. Il s'agit de

- L'époétine alpha ou Eprex®
- L'époétine bêta ou Néorecormon®
- L'époétine zêta ou Retacrit®
- La darbépoétine ou Aranesp®.

Lors de la délivrance de ce type de produits, le pharmacien d'officine doit donner des conseils concernant leurs conservations et leurs administrations :

- Conserver ces produits au frigo en faisant attention à ne pas les congeler.
- Vérifier sa tension artérielle soi-même à l'aide d'un tensiomètre ou faites la vérifier par un médecin. (Eprex®)
- Si des cloques au niveau de la peau sont constatés, consulter un médecin très rapidement.
- Souvent des traitements supplémentaires sont associés à l'Éprex® tels que la vitamine C, du fer, la vitamine B12, la L-carnitine ou l'acide folique.

IV.4.7. Au niveau cardiaque

Avant l'administration de certaines molécules anticancéreuses, un bilan cardiaque est réalisé afin de s'assurer que la patiente n'a pas de problèmes de cœur. En effet, les anthracyclines ont une toxicité cardiaque qui contre-indique leurs utilisations en cas du moindre problème au niveau cœur (insuffisance cardiaque modérée).

De plus, un anticorps monoclonal, le trastuzumab ou l'Herceptin® peut induire une toxicité cardiaque assez importante.

Bien évidemment, la cardiotoxicité provoquée par ces traitements est dose-dépendante.

La radiothérapie était aussi à l'époque très redoutée en raison de l'irradiation de cette zone qui peut augmenter les problèmes cardiaques. Actuellement, des techniques de centrages aident à éviter ce type d'effets indésirables.

IV.4.8. Au niveau neurologique

Les neuropathies périphériques sont des effets indésirables fréquemment rencontrés lors de l'administration des anticancéreux. Elles sont surtout observées lors de l'administration des

cisplatine, des taxanes mais aussi des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar. Elles se manifestent essentiellement par des fourmillements au niveau des extrémités des membres. Il a été également observé des cas de crises convulsives suite à l'administration des alcaloïdes de la Pervenche.

IV.4.9. Au niveau rénal

La plupart des médicaments qu'ils soient anticancéreux ou non peuvent induire une insuffisance rénale.

La toxicité rénale induite par les anticancéreux dépend à la fois de l'état de la patiente, du médicament mais aussi des interactions médicamenteuses. La dose de l'anticancéreux doit être adaptée en fonction de ces facteurs.

Les facteurs individuels comprennent l'âge, l'ethnie de la patiente mais aussi son état pathologique (présence ou non de pathologies chroniques telles que le diabète, lupus, syndrome néphrotique, infection, transplantation rénale, une insuffisance rénale préexistante).

Les facteurs liés au médicament comprennent sa dose, sa durée et la voie d'administration.

Par ailleurs, l'association de plusieurs anticancéreux néphrotoxiques augmente ce risque.

« Les 5 produits les plus néphrotoxiques sont le cisplatine, la mitomycine C, l'ifosfamide, les nitrosurées et le méthotrexate » [130]. De nombreuses précautions sont donc à prendre en compte lors de l'administration de ces produits surtout au niveau de l'hydratation de la patiente.

IV.4.10. Au niveau hépatique

De la même manière que la toxicité rénale, la toxicité hépatique peut être augmentée lors de l'usage des anticancéreux tels que l'azathioprine, la cytarabine, la dacarbazine...

IV.4.11. Et la fertilité dans tout ça ?

La toxicité au niveau de l'appareil reproducteur est très importante. Presque tous les anticancéreux peuvent avoir un impact au niveau de la fertilité mais ce sont surtout les alkylants qui en sont les plus responsables. Chez la femme, une aménorrhée irréversible chez presque 50% des patientes jeunes est observée. Ainsi, lorsque la patiente est jeune et qu'elle a un cancer du sein, la question de la fertilité se pose. Il y a deux cas de figure : la grossesse envisagée pendant un cancer du sein et la grossesse après un cancer du sein.

Dans le deuxième cas de figure, qui concerne surtout une grande majorité de jeune femmes atteintes d'un cancer du sein, la congélation des ovocytes est une des meilleures solutions à conseiller à la patiente. C'est des ovocytes maturés in vitro ou mature qui sont prélevés et congelés par les chirurgiens. Un délai de 5 ans environ est nécessaire avant d'envisager une grossesse pour être sûr qu'il n'y aura pas de récurrences ou de métastases. En général, les grossesses qui arrivent suite à la prise d'anticancéreux se déroulent plutôt bien mais ils peuvent provoquer des fausses-couches dans certains cas.

Si le cancer du sein apparaît alors que la femme est enceinte, l'usage des anticancéreux doit se faire avec beaucoup de précautions. La radiothérapie est contre-indiquée, le dosage des médicaments doit être adapté à la patiente et à sa grossesse puisque certains anticancéreux ne pourront être administrés à la patiente qu'au bout de certains mois de grossesse afin de réduire la toxicité pour le fœtus.

IV.5. Les traitements complémentaires proposés aux patientes pour soulager ces effets indésirables

En dehors des différents conseils que nous pouvons donner à la patiente pour soulager cette longue liste d'effets indésirables, il existe également des alternatives thérapeutiques qui peuvent prendre en charge efficacement les effets indésirables de ces traitements anticancéreux.

IV.5.1. L'homéopathie [131/132]

La qualité de vie des patientes ayant le cancer du sein peut être améliorée par des alternatives thérapeutiques. En effet, plusieurs médicaments homéopathiques peuvent être conseillés aux patientes d'autant plus qu'ils sont dépourvus d'effets indésirables et que leurs associations avec les traitements anticancéreux n'est pas contre-indiquée.

Pour le stress et l'anxiété qui sont des effets indésirables très souvent rencontrés chez les patientes, de nombreux médicaments homéopathiques peuvent être utilisés. :

- **Le gelsemium sempervirens 15 CH**, 5 granules la veille de la chimiothérapie, 5 granules une heure avant et enfin 5 granules juste avant la chimiothérapie. Ce produit est généralement indiqué chez les étudiants qui vont passer des examens, mais aussi chez les personnes inhibées présentant des tremblements, vertiges et des maux de tête.
- **L'ignatia amara en 30 CH**, 5 granules plusieurs fois par jour, peut également être conseillé lorsque la patiente a des palpitations, des douleurs abdominales des spasmes et des coups de sanglots. En général, ces patientes ont un comportement paradoxal en passant des larmes aux rires ou des rires aux larmes.
- **Le moschus 9 CH**, 5 granules plusieurs fois par jour, conseillé aussi en cas de palpitations mais qui s'accompagnent de malaises.
- **Le zénalia**, 1 comprimé avant la chimiothérapie peut également être conseillé si la patiente « à la boule au ventre » autrement dit le trac.
- **L'argentum nitricum 15 CH**, 5 granules matin et soir à conseiller aux patientes qui ont le trac d'anxiété mais aussi aux patientes qui sont anxieuses de nature ou alors qui ont développé une forme d'anxiété chronique.
- **L'opium 30 CH** indiqué chez les patientes qui sont en état de stupéfaction, inhibées, paralysée à cause de l'angoisse au moment de l'annonce du cancer. Prendre 5 granules 3 fois par jour.
- **Le staphysagria 15 CH** indiqué chez les personnes qui ne supportent pas l'injustice. Il peut aussi être conseillé lors de l'annonce d'un cancer. Le patient ressentira à ce moment-là une grande colère qui pourra évoluer vers une dépression.

Pour la fatigue, qui est l'un des effets indésirables le plus fréquemment rencontré et qu'il faut prendre en charge, de nombreux médicaments homéopathiques peuvent être conseillés :

- **Le phosphoricum acidum 30 CH** pour les patientes déprimées avec des problèmes d'humeur.
- **Des compléments alimentaires** peuvent être conseillés afin de donner de l'énergie aux patientes tels que le bi-optimum, 2 comprimés le matin après le petit-déjeuner. Il s'agit d'un complément alimentaire contenant 10 vitamines (vitamine A, B1, B2, B5,

B6, B8, B9 et la vitamine B12, du calcium, magnésium, sélénium, la vitamine C, E et PP..., des AG essentiels et des minéraux.)

Pour soulager la diarrhée qui est un effet indésirable dangereux et invalidant, des médicaments homéopathiques existent aussi. Ainsi, on pourra conseiller aussi d'autres produits que le loperamide. En revanche, si le médecin a prescrit du loperamide sur une ordonnance, il est interdit de remplacer ce médicament allopathique par une médecine alternative. On associe l'homéopathie à un traitement prescrit, on ne remplace pas un traitement prescrit par de l'homéopathie.

- **Le china rubra 9 CH** peut-être un bon remède pour lutter contre la diarrhée induite par les anticancéreux. Elle est habituellement utilisée pour lutter contre les diarrhées induites par la prise d'antibiotiques.
- **Le gelsemium 15 CH** qui a déjà été cité pour lutter contre l'anxiété peut être aussi conseillé pour les diarrhées provoquées par le stress. La posologie est la même que celle-citée un peu plus haut.

Pour soulager la constipation, le pharmacien d'officine peut également donner des conseils et proposer d'autres produits que des laxatifs.

- **Nux vomica 5CH**, 3 granules plusieurs fois par jour pour les patientes qui ont un transit intestinal irrégulier.
- **Alumina 7 CH**, 3 granules avant les repas chez des patientes qui ont des selles volumineuses provoquant des saignements et des fissures anales. (On parle d'hémorroïdes).
- **Bryonia alba 5 CH**, 3 granules avant les repas à donner aux patientes qui ont des selles de grosses tailles, sèches et dures.

Les nausées induites par une chimiothérapie peuvent également être traitées par des médicaments homéopathiques :

- **Colchicum autumnale 9 CH** en cas de nausées induites par les odeurs des aliments, des diarrhées mais aussi une langue saburrale.
- **Nux vomica 9 CH**, 5 granules plusieurs fois par jour utilisé pour traiter les états nauséux.
- **La cocculine** est celui qui est le plus fréquemment conseillé dans des situations de nausées. Souvent conseillé pour le mal des transports, elle est aussi efficace pour réduire les nausées induites par des traitements anticancéreux. Il s'agit d'un médicament constitué du coculus indicus 4 CH, du tabacum 4 CH, du nux vomica 4 CH, du petroleum 4 CH. La posologie est la suivante : 2 comprimés trois fois par jour durant 3 jours à commencer dès le premier jour de la chimiothérapie.
- **Ipeca 9 CH** indiqué chez des patientes dont les nausées ne s'améliorent pas après les vomissements, à condition d'avoir la langue propre. La patiente est également pâle.
- **L'ignatia 9 CH**, 5 granules matin et soir peut être indiqué chez les patientes qui ont des nausées induites par le stress, l'angoisse.
- **Phosphorus 15 CH** indiqué chez des patientes qui ont des nausées accompagnées de vomissements et chez qui la diarrhée peut évoluer jusqu'à une hémorragie digestive. En cas d'hémorragie digestive, orienter la patiente vers un médecin.

- **Veratrum album 9 CH** indiqué chez des patientes qui ont des diarrhées accompagnées d'une pâleur excessive et de sueurs. Ces patientes font souvent des malaises également.

La perte d'appétit est très souvent rencontrée lors de la prise d'anticancéreux... Le cancer lui-même peut faire perdre l'appétit. Outre les compléments nutritionnels oraux prescrits par le médecin, le pharmacien d'officine peut conseiller à la patiente :

- **Du silicea 4 CH**, il doit être pris sur une longue durée et pendant toute la durée du traitement anticancéreux.

Les mucites peuvent être traitées aussi par des médicaments homéopathiques. En plus, du bain de bouche, une association de produits peut aider à soulager la patiente :

- **Kalium bichromicum 9 CH**, 5 granules 3 à 5 fois par jour utilisé pour le traitement des aphtes ulcérés associés à une salive assez épaisse.
- **Mercurius corrosivus 7 CH**, 5 granules 3 à 5 fois par jour utilisé pour soulager des douleurs intenses et brûlantes provoquées par une inflammation.

D'autres produits homéopathiques peuvent aussi être conseillés pour le traitement des mucites tels que :

- **Le condurango 5 CH** indiqué pour les lèvres gercées.
- **L'hydrastis canadensis 9 CH** indiqué dans les aphtes accompagnés d'une langue jaune et épaisse.
- **Le Kalium bichromicum 9 CH** indiqué dans les aphtes ulcérés
- **Le nitricum acidum 9 CH** indiqué pour le traitement des aphtes saignants.
- **Le sulfuicum acidum 9 CH** indiqué chez des patientes qui ont des aphtes accompagnés d'ulcères au niveau de la bouche.

La chute de cheveux est également un événement indésirable non souhaité et très redouté par les patientes. Pour lutter contre cet effet, des médicaments homéopathiques peuvent être conseillés :

- **Le thalium metallicum 4 ou 9 CH**, 3 granules par 24 heure. Il est utilisé dans la perte des cheveux rapide induite par une maladie très lourde. Le traitement doit être débuté avant la perte de cheveux et la formation d'une calvitie. Le traitement doit être poursuivi pendant environ 2 mois.
- **Le selenium metallicum 12 ou 15 CH**, 5 granules une fois par jour. Ce médicament est également indiqué dans les pertes de mémoire, la fatigue et les troubles sexuels.
- **Le thalium aceticum 15 CH** proposé aux patientes qui ont une chute excessive et une perte de cheveux totale.

La toxicité hématologique est une situation que l'on rencontre fréquemment chez les patientes traitées par des anticancéreux. En plus des prescriptions médicales, le pharmacien d'officine peut ajouter des médicaments homéopathiques :

- **China rubra 5 CH** indiqué pour le traitement des anémies caractérisées par une pâleur, des sueurs... Ces médicaments sont surtout utilisés en prévention des hémorragies. Ce médicament a aussi une efficacité pour d'autres indications telles que la fatigue, les troubles digestifs...

Les bouffées de chaleur sont un effet indésirable très fréquemment observé chez les patientes traitées par le tamoxifène. De nombreux médicaments homéopathiques peuvent être conseillés à la patiente :

- **La belladonna 9 CH** conseillée chez les patientes qui ont des bouffées de chaleur accompagnées de sueur.

Le syndrome main-pied est l'un des effets indésirables le plus redouté de la chimiothérapie. Outre les prescriptions médicales, les crèmes, les laites, les lotions, il existe des remèdes homéopathiques pour traiter ce type de troubles :

- **Le lachésis mutus 15 CH** indiqué chez des personnes dont le syndrome main-pied se manifeste par une rougeur et des œdèmes.
- **Le petroleum 5 CH** indiqué lorsque la patiente présente des crevasses.
- **Le sepia officinalis 15 CH** est indiqué chez des patientes qui ont une pigmentation importante au niveau de la peau.

Pour la toxicité au niveau des ongles, des médicaments homéopathiques peuvent être proposés :

- **Le causticum 9 CH** indiqué chez des personnes qui ont des ongles durs.

En cas de douleurs neuropathiques souvent rencontrées lors de l'utilisation des alcaloïdes de la Pervenche de Madagascar, de nombreux médicaments homéopathiques peuvent être conseillés :

- **Le causticum 15 CH** indiqué chez des patientes qui ont des engourdissements et des brûlures au niveau des extrémités des membres.
- **Le petroleum 9 CH** indiqué chez des patientes qui ont des fourmillements importants au niveau des extrémités des membres.

Il existe aussi des médicaments homéopathiques efficaces contre les radiodermites que ce soit en prévention ou en curatif : [132]

- **Une crème Cicaderma** à appliquer après les séances de radiothérapie.
- En prévention des radiodermites, **l'apis mellifica 15 CH** associé au **belladonna 9 CH**, 5 granules de chacun de ces médicaments doivent être pris avant et après les séances de radiothérapie.
- **Le radium bromatum 15 CH**, 5 granules à prendre tous les jours sur toute la durée de la radiothérapie.

IV.5.2. Les plantes et le cancer [133]

L'homéopathie n'est pas la seule alternative pour l'accompagnement des patientes atteintes du cancer du sein. Les plantes jouent également un rôle important.

Les plantes ne sont pas dénuées d'effets indésirables et certaines précautions d'emploi doivent être prises avant l'administration de ce type de produits. La première précaution est l'allergie. Arrivent ensuite les moyens d'utilisations, les huiles essentielles ne doivent pas être injectées par voie intraveineuse ou intramusculaire, ne doivent pas être avalées, ne doivent pas être appliquées au niveau des yeux, des oreilles, du nez...

Ce qui est primordial à savoir avec les huiles essentielles c'est que toutes ne peuvent pas être utilisées chez une patiente qui a un cancer du sein hormono-dépendant. Certaines ont un

« effet hormone-like » et doivent donc être évités chez le patient cancéreux. Ainsi, si le pharmacien d'officine n'est pas assez sûr de lui, vaut mieux qu'il oriente sa patiente vers un aromathérapeute. Les huiles essentielles qui ont un effet « hormone-like » sont l'huile essentielle de sauge sclarée, Niaouli, d'anis, d'estragon, de fenouil, de bois d'Inde, la sauge officinale, le cyprès, l'eucalyptus globuleux, la camomille matricaire ou allemande, le myrthe vert, la fenouil doux, l'hélichryse, la menthe poivrée, la menthe verte, le muscade, niaouli, patchouli, ylang-ylang complète... Ainsi, l'usage des huiles essentielles chez ces patientes est vivement déconseillé. Cependant, il existe des plantes qui jouent un rôle positif dans le cancer du sein.

En effet, l'action positive de nombreuses plantes pour le cancer du sein a été démontrée. Il s'agit essentiellement :

- **Du curcuma** qui, en plus d'avoir des propriétés positives pour le cancer, elle a aussi une action positive pour différentes autres pathologies. En effet, le curcuma a un rôle de prévention du cancer. Elle contient des substances qui permettent de ralentir la croissance des cellules cancéreuses, leurs proliférations et donc le développement de cancer. Le curcuma joue un rôle important dans les cancers du cerveau, le cancer de la prostate, le cancer du sein mais aussi diverses autres formes de cancers. Il est même conseillé aux patients d'augmenter leurs consommations de curcuma. Ajouter 2 cuillères à café de curcuma dans du thé permet de réduire le risque de cancer.
- **Le cumin noir** est une plante qui permet de renforcer le système immunitaire. Il a des propriétés qui permettent d'augmenter les défenses immunitaires pour lutter contre les virus, les bactéries...Il permet de réduire le développement de nombreux cancers (cancer du côlon, cancer du sein...). Il est même souvent dit que « mélanger le cumin noir avec du miel » permet de réduire un maximum le risque de cancer.
- **Du basilic** : il s'agit d'une épice qui est énormément utilisée dans la cuisine asiatique et italienne. Le basilic a des propriétés préventives du cancer. Il empêche le développement des cellules cancéreuses en réduisant leurs proliférations. Par ailleurs, le basilic possède des propriétés antioxydantes, antivirales et antibactériennes.
- **Le thym et le persil** : Ces deux plantes possèdent des propriétés anticancéreuses importante. Le thym et le persil peuvent être utilisés dans de nombreuses pathologies car elles possèdent aussi des propriétés antibactériennes.
- **Le romarin** : Il s'agit d'une plante qui possède des propriétés anticancéreuses importantes. Il permet à la fois de réduire le développement du cancer et de réduire les effets indésirables de la chimiothérapie.

IV.5.3. Le cancer et les compléments nutritionnels oraux (CNO)

Il n'est pas rare de trouver des ordonnances avec la prescription de compléments nutritionnels oraux en officine. Ils sont prescrits pour diverses raisons et surtout lorsque la patiente est dénutrie. Plusieurs études ont montré que la plupart des personnes atteintes de cancers prennent des compléments alimentaires (vitamines, plantes...) afin d'améliorer leurs qualités de vies et d'augmenter leurs chances de guérison. Cependant, cette prescription ou la prise

de ce type de compléments ne doit pas être systématique car ils peuvent diminuer l'efficacité des traitements.

Les compléments nutritionnels oraux sont quant, à eux, des associations de protéines destinés à rétablir l'énergie des patientes fatiguées et compléter l'alimentation de celles qui n'ont plus d'appétit. La plupart des prises en charge du cancer du sein (chimiothérapie...) entraînent une perte d'appétit qui peut aboutir à une dénutrition. La dénutrition est liée à trois causes essentiellement pour les patientes cancéreuses. Tout d'abord, à une perte d'appétit qui peut conduire à une anorexie. La deuxième cause est liée au cancer en lui-même car les cellules cancéreuses utilisent l'énergie de la patiente qui peut avoir pour conséquence un amaigrissement suivi d'un épuisement du malade. Et enfin, la dénutrition peut venir du traitement du cancer à savoir la chimiothérapie qui peut changer les goûts des aliments (goûts métalliques induit par les sels de platine par exemple). Il s'agit d'une situation réversible.

Il existe des compléments nutritionnels oraux qui sont adaptés pour les patients cancéreux. Ils sont essentiellement enrichis en énergie et en protéines et qui contient également de l'EPA (acide éicosapentaénoïque) qui réduit la perte de poids.

IV.5.4. Les prothèses mammaires externes [135]

Bien que, la plupart des chirurgies pratiquées sur les femmes qui ont un cancer du sein sont conservateurs, il existe actuellement des femmes qui subissent une chirurgie non conservatrice qui leurs fait perdre le sein. Ce choix peut être personnel ou alors médical (lorsque la tumeur envahit le sein en entier et qu'il ne reste plus de tissus sains). Ainsi, des prothèses mammaires externes sont proposées aux patientes pour améliorer leurs qualités de vie. Ces prothèses peuvent être achetés sur internet, dans des centres spécialisés ou alors en officine. En effet, certaines pharmacies sont spécialisées en prothèses mammaires externes et le pharmacien y jouent un rôle fondamental dans le choix de la prothèse la plus adaptée à la patiente. Il doit en effet, donner des conseils sur les matériaux des prothèses, leurs usages, conservation.

- Pour le choix de la taille de la prothèse, elle se fait à partir du soutien-gorge de la femme. (Tableau en annexe 3 « calcul d'une taille de prothèse ») [136]. Le pharmacien peut également conseiller des centres qui vendent des prothèses mammaires. Mais il faut aussi que la patiente sache que les prothèses mammaires sont remboursées lorsqu'elles sont prescrites par un médecin. Le remboursement varie en fonction du type de prothèse (en silicone, adhésive...) mais aussi en fonction de la couverture de santé de la patiente. En effet, le remboursement ne sera pas le même si la patiente est à la CMU, ou a une mutuelle. Dans ce dernier cas, il faudra également se renseigner si la mutuelle de la patiente prend en charge la totalité du prix de la prothèse mammaire.
- Pour le choix de la matière de la prothèse, le pharmacien doit expliquer à la patiente que les prothèses en tissus sont les premiers qui doivent être utilisées jusqu'à cicatrisation de la plaie. Une fois, le sein cicatrisé, la patiente peut passer à des prothèses en gel de silicone. Si la patiente pratique une activité physique assez régulièrement ou a des seins volumineux, il faut lui conseiller des prothèses « allégées ».
- Pour l'usage de la prothèse, il faut expliquer à la patiente qu'elle doit laver la prothèse assez régulièrement à l'eau tiède avec très peu de savon. Elles peuvent également garder les prothèses à la piscine si elles y vont rarement. Il faut sécher les prothèses

mammaires à l'air libre. Ce processus de nettoyage doit se faire au moins 3 fois par semaine pour les prothèse mammaires adhérentes.

- La conservation de la prothèse doit se faire préférentiellement dans sa boîte d'origine pour quelle puisse conserver sa forme. Les prothèses mammaires à silicone sont très fragiles et peuvent s'abimer très facilement, leurs conservations doit donc se faire absolument dans leurs boîtes d'origine.
- Attention au risque de lymphœdèmes souvent rencontré chez les patientes touchées par un cancer du sein. Il n'est pas rare d'avoir des ordonnances contenant la prescription de « bas de contention ».

V. Partie 5 : Suivi d'une patiente atteinte du cancer du sein en officine

Un exemple de suivi d'une patiente atteinte du cancer du sein montre le rôle important du pharmacien d'officine dans le suivi de ce type de maladie.

- **Profil physiologique**

Mme X est âgée de 34 ans. Elle est mariée et a deux enfants. Elle est infirmière libérale sur Perpignan. Cette femme est très sensibilisée pour le cancer du sein car une de ses amies est touchée par cette maladie. Elle fait d'ailleurs partie de l'association « Comité féminin de dépistage du cancer du sein » des Pyrénées-Orientales qui regroupe un ensemble de bénévoles qui font la promotion du dépistage et qui participent à de nombreuses activités de « lutte » contre le cancer du sein.

Un matin, en se palpant les seins, elle sent une masse au niveau de son sein. Elle consulte un médecin qui lui prescrit un bilan radiologique mammaire complet.

- **Profil pathologique**

La patiente prend de l'atorvastatine, elle a un taux de cholestérol élevé. Elle a un cancer du sein qui a été diagnostiqué en 2016 et elle fait des cures de chimiothérapie assez régulièrement. Elle ne fume pas, ne boit pas et n'a pas non plus d'antécédent de cancer du sein, ni d'antécédent familiale de cancer du sein ou de l'ovaire, ce qui exclut la possibilité du caractère héréditaire du cancer du sein.

Un entretien avec la patiente m'a permis de chercher les facteurs de risques qui ont pu déclencher cette maladie chez cette femme.

Les facteurs de risques du cancer du sein sont :

- Le sexe : le fait d'être une femme augmente le risque d'apparition du cancer du sein.
- L'âge : Le pourcentage de femme atteint d'un cancer du sein alors qu'elles ont moins de 50 ans, est faible par rapport aux femmes âgées.
- L'hérédité : la patiente n'a pas d'antécédent familial de cancer du sein ni de cancer de l'ovaire, le médecin ne l'a donc pas orienté vers une consultation d'oncogénétique.
- Des antécédents personnels de cancer du sein : la patiente n'a pas d'antécédent personnel de cancer du sein.
- La période de fertilité : La patiente a eu ses premières règles à 11 ans. On pourrait penser que c'est un facteur contribuant à l'apparition du cancer du sein car elle a été exposée pendant une plus longue durée, à une sécrétion d'œstrogène. Elle n'est pas ménopausée.
- Les grossesses : C'est une femme qui a eu deux grossesses dont la première était à l'âge de 26 ans.
- La prise de pilule contraceptive : Elle prend uniquement une pilule oestroprogestative : Optidril. Elle n'utilise pas d'autres moyens de contraception.
- L'obésité : Cette patiente pèse 80 kg pour 1 mètre 50. Son IMC est de 35.6, elle a donc une obésité sévère. Elle ne pratique pas non plus d'activité physique L'obésité et le manque d'activité physique sont des facteurs de risque du cancer du sein.
- La consommation d'alcool : la patiente ne prend « presque » jamais d'alcool.

-Le tabac : Elle ne fume pas et n'a jamais fumé auparavant.

-Une mauvaise alimentation : La patiente travaille beaucoup et n'a pas le temps de cuisiner. Elle préfère commander des pizzas, fast-food le soir et acheter des viennoiseries le matin en passant à côté de sa « boulangerie préférée » quand elle va au travail les matins. Le tableau suivant met en évidence les facteurs de risques qui ont pu contribuer à l'apparition d'un cancer du sein chez cette femme :

FACTEURS DE RISQUE	
Sexe	Femme
Âge	34 ans, femme jeune
Hérédité	Non
Antécédents personnels	Non
Période de fertilité	Oui
Grossesses	Non
Prise de pilule contraceptive	Oui
Obésité	Oui
Consommation d'alcool	Non
Tabac	Non
Mauvaise alimentation	Oui

Tableau 9 : Les facteurs de risque du cancer du sein chez la patiente X

Ainsi, la patiente présente 6 facteurs de risques qui peuvent être responsable de l'apparition d'un cancer du sein. Cependant, il ne faut pas négliger non plus que ce n'est pas forcément à cause de ces facteurs de risques que cette femme est touchée par cette maladie car il y a plusieurs femmes dans le monde qui présentent plus de facteurs de risques qu'elle et qui ne seront jamais touchés par un cancer du sein. Ainsi, chaque personne est différente, et l'apparition d'un cancer dépend de la sensibilité de la personne.

- **Les antécédents médicaux de la patiente**

-Anxiété : Elle n'arrive pas à dormir jusqu'à 3 heures du matin malgré son travail intense, elle prend aussi un antidépresseur. Elle a des problèmes avec son mari qu'elle n'arrive pas à résoudre. Elle est sous Stilnox® et Clomipramine.

Le médicament clomipramine (Anafranil®) est un antidépresseur imipraminique qui peut être responsable d'une prise de poids. Souvent les patientes déprimées essayent de trouver un soulagement dans la nourriture ce qui peut expliquer le poids de la patiente.

-Hypercholestérolémie : Elle a un taux de cholestérol élevé et est traitée par le Tahor® (atorvastatine).

-Hypertension artérielle : La patiente a une hypertension artérielle traitée par le candésartan.

-Allergie : La patiente est allergique au pollen et est traité par la Desloratadine®.

- **Les antécédents familiaux**

-Diabète : Le père de la patiente est diabétique de type 2. Son grand-père était aussi touché par cette maladie.

-HTA : La mère de la patiente a une hypertension artérielle et une insuffisance cardiaque traité par le Nébilox®.

-Allergie : La mère de la patiente a une allergie, traitée par lévocétirizine.

- **Son cancer**

En mars 2016, la patiente consulte son médecin généraliste qui l'oriente vers une oncologue. Il n'y a pas d'anomalies au niveau du mamelon, pas de rougeur au niveau du sein. Cependant, suite à la palpation, l'oncologue ressent une masse au niveau du quadrant supérieur du sein droit. Ainsi, elle réalise une mammographie qui montre une calcification au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit. Elle est étendue sur 15 mm.

Une biopsie est réalisée pour confirmer le caractère bénin ou malin de cette calcification. Elle est effectuée sous anesthésie locale et environ quinze prélèvements sont effectués.

Une échographie complémentaire est réalisée en raison de la densité du sein de la patiente. Suite à la réunion de concertation pluridisciplinaire réalisée, la question de l'intervention chirurgicale se pose. Le but de cette intervention est de diminuer les risques de récives locales. Les médecins exposent les avantages et les inconvénients des deux techniques de chirurgie : conservateur ou mastectomie.

En juin 2016, une chirurgie conservatrice est programmée. Cette tumorectomie du quadrant supéro-externe est associée à une radiothérapie pour être sûre d'avoir enlevé les calcifications en totalité.

Régulièrement, des examens anatomopathologiques sont réalisés afin de s'assurer qu'il n'y a plus de carcinomes in situ.

En novembre 2017, entretien avec la patiente au sujet de son traitement avec le Xéloda®.

- **Traitements de la patiente [137]**

Le cancer du sein chez cette patiente a été diagnostiqué en 2016. Elle a des cures de Xeloda® depuis début septembre jusqu'à aujourd'hui. Ce sont des cures de 14 jours suivies de 7 jours sans traitement. Nous allons détailler deux cures de chimiothérapies et les traitements associés prescrit par un médecin en soulignant l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de la patiente.

1^{ère} cure : 11/09/17 au 24/09/17

2^{ème} cure : 02/10/17 au 15/10/17

3^{ème} cure : 23/10/17 au 05/11/17

4^{ème} cure : 13/11/17 au 26/11/17

5^{ème} cure : 04/12/17 au 17/12/17

6^{ème} cure : 25/12/17 au 07/01/18

7^{ème} cure : 15/01/18 au 28/01/18

8^{ème} cure : 05/02/18 au 18/02/18

9^{ème} cure 26/02/18 au 12/03/18

Et ainsi de suite

À chaque intercure, elle avait un rendez-vous avec l'oncologue pour faire le point sur son traitement et les effets indésirables du Xéroda®.

Nous allons nous intéresser à la cinquième et neuvième cure.

5^{ème} cure : (Voir annexe 4)

[137]

XELODA® 500 mg (cystostatique, antimétabolite, liste I) : Appelé aussi la capécitabine, il s'agit d'une prodrogue transformée en 5-FU qui inhibe la synthèse de l'ADN. C'est une chimiothérapie anticancéreuse indiquée dans le traitement du cancer du sein en cas d'échec avec les anthracyclines ou lorsque celles-ci sont contre-indiquées chez la patiente. La patiente est une patiente cardiaque, les anthracyclines sont donc contre-indiquées. La posologie est de 3 comprimés à prendre matin et soir pendant 14 jours puis un arrêt d'une semaine.

De nombreux effets indésirables sont observés avec ce type de chimiothérapie, le pharmacien d'officine devrait donc intervenir pour « conseiller » la patiente. Les conseils que nous avons donnés à la patiente lorsqu'elle s'est présentée au comptoir avec cette ordonnance étaient globalement les suivantes :

- Les prises doivent se faire deux fois par jour avec un verre d'eau et toujours à la même heure. Le matin, il est préférable de prendre le traitement 30 minutes après le petit-déjeuner et le soir 30 minutes après le repas. En cas d'oubli, contacter son oncologue et surtout ne pas doubler la prise suivante et ne pas arrêter son traitement.
 - Éviter le soleil pendant ce traitement. Utiliser une crème solaire avec un SPF 50+, porter des vêtements longs afin de couvrir le corps, un chapeau et des lunettes de soleil.
 - Il faut disposer d'un moyen de contraception très efficace lorsque la patiente est traitée par ce cytotoxique.
- Au cours de l'entretien, la patiente s'est plainte de perte d'énergie, elle voulait quelque chose de naturel qui puisse la soulager.
 - La fatigue est l'un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ce type de médicament, il est donc indispensable d'avoir une bonne hygiène de vie. Le pharmacien d'officine peut conseiller, ici, de la vitamine C ou alors du Berocca® par exemple pour donner de l'énergie à la patiente.

- Elle a expliqué aussi que depuis qu'elle prend ce médicament, elle a la diarrhée et des aphtes dans la bouche qui l'empêchent de manger. C'est d'ailleurs pour la diarrhée, que le médecin lui a prescrit du lopéramide.
 - Le pharmacien d'officine conseillera à la patiente de boire au moins 2 litres d'eau par jour pour éviter la déshydratation. Il lui conseillera aussi d'éviter des aliments riches en fibres tels que les fruits et les légumes, l'alcool, le lait, le café. Conseiller les viandes maigres comme le poulet, le poisson, les féculents, le riz, les pâtes, les pommes de terre. Le bouillon de riz est d'ailleurs très efficace pour calmer les diarrhées. Le pharmacien d'officine délivrera le lopéramide en conseillant à la patiente de prendre 2 gélules d'emblée et une à chaque selle liquide, maximum 8 par jour.

- De plus, pour les aphtes, le pharmacien peut conseiller un bain de bouche à utiliser trois fois par jour après les repas. Il peut aussi lui conseiller d'utiliser une brosse à dent souple, de boire beaucoup d'eau, de sucer des sorbets et d'éviter des aliments épicés, irritants et favorisant l'apparition d'aphtes comme les noix, l'ananas...

- Par ailleurs, des nausées et des vomissements peuvent aussi survenir avec ce médicament d'où la prescription du Dompéridone® par le médecin. Il faut aussi conseiller à la patiente de prendre des repas légers, d'éviter des plats chauds et gras mais de préférer des plats froids. Boire au moins 2 litres d'eau par jour et privilégier les boissons gazeuses comme le cola qui permet de réduire la sensation de nausées.

- Au cours de la 8^{ème} cure, la patiente s'est plaint d'avoir les mains et les pieds rouges et douloureux. Ainsi, l'oncologue diagnostique le syndrome main-pied et prescrit une crème Déxéryl®. La patiente demande des conseils à son pharmacien pour soulager cet effet. Conseiller à la patiente de tremper ses mains et ses pieds dans de l'eau froide 2 à 3 fois par jour puis de sécher sans rincer en cas de douleurs ou d'inconfort. En effet, le froid apporte un soulagement. Prendre des antalgiques si les douleurs persistent, c'est d'ailleurs pour cela que le médecin a prescrit du doliprane 1000 mg à la patiente. Porter des vêtements larges, des chaussures non serrées, éviter de marcher pieds nus ou avec des talons hauts, les activités qui peuvent provoquer des frottements (footing, marche...), les activités ménagères. En cas de frottements, conseillé de placer un oreiller entre les genoux et de porter un pyjama confortable. Éviter également l'exposition au soleil. L'utilisation d'une crème hydratante (Déxéryl®, Lubriderm®...) au niveau du corps, d'un stick à lèvres, d'un vernis protecteur à base de silicium sont indispensables. Conseiller à la patiente de consulter son oncologue en cas d'apparition de cloques ou d'ulcérations au niveau des mains et des pieds qui sont les signes de l'aggravation de l'effet indésirable.

Le pharmacien d'officine peut conseiller d'autres produits comme des crèmes réparateurs telles que le Cicalfate de chez Avène ou le Cicaplast de chez Laroche-Posay. En effet, le Cicalfate se présente sous forme de crème et permet de limiter la prolifération bactérienne alors que le Cicaplast se présente sous forme de gel et permet de régénérer de nouvelles cellules. Des dermocorticoïdes peuvent être aussi conseillé en cas d'évolution du syndrome main-pied avec apparition d'une inflammation. Des anesthésiques locaux comme des patchs à base de lidocaïne (Versatis®) peuvent également être prescrits par les médecins pour le traitement du syndrome main-pied. Des gels douche surgras sont efficaces dans le syndrome main-pied (Uriage...). Il peut

aussi orienter la patiente vers un podologue pour l'achat de chaussures adaptées avec des semelles.

L'arrêt du traitement avec le Xéroda® peut être envisagé si le syndrome main-pied persiste et s'aggrave.

- Avec le Xeloda®, il y a un risque hématologique important : Le pharmacien d'officine doit donc orienter la patiente vers un médecin en cas d'apparition de fièvre. Il doit aussi lui rappeler de réaliser ses analyses sanguines surtout si c'est une patiente qu'il suit depuis longtemps et il peut même suivre l'évolution de la toxicité hématologique de cette patiente tout au long des cures.
- Atteinte cardiaque : En cas de douleurs thoraciques, orienter la patiente vers un médecin.

[137]

-INNOHEP 9000 UI® (antithrombotiques, liste I) : il s'agit d'un anticoagulant de bas poids moléculaire à injecter une fois par jour. Il est souvent prescrit dans les pathologies cancéreuses car c'est une pathologie qui entraîne une variabilité de la coagulabilité. Le contrôle de la NFS doit se faire régulièrement.

La patiente avait une seconde ordonnance avec son traitement anticancéreux. Cette ordonnance comprends quelques médicaments qu'elle prend habituellement mais aussi des médicaments utilisés pour réduire les effets indésirables de la chimiothérapie. (Annexe 4).

-DESLORATADINE® 5 mg (antihistaminique anti-H1, liste II) indiqué dans l'allergie en particulier la rhinite allergique. La posologie est de 1 comprimé à prendre le soir avant de dormir. Les effets indésirables les plus fréquents sont les maux de têtes, une sécheresse buccale, et une fatigue. En dehors du risque de somnolence au volant et du risque d'augmentation des effets sédatifs en cas d'association avec l'alcool, il n'y a rien de particulier à signaler.

-DOMPERIDONE® (stimulant de la motricité intestinale, liste II) est un antiémétique. La posologie est de 1 comprimé à prendre jusqu'à trois fois par jour. La durée de traitement ne doit pas dépasser 7 jours. Il est important de conseiller à la patiente de boire beaucoup (sodas, eau...) afin de compenser les pertes d'eau et de minéraux si jamais la patiente vomit, d'éviter les aliments chauds et gras mais de préférer les aliments froids, de fragmenter ses repas au lieu de prendre une grande quantité de nourriture en une seule fois.

-OMEPRAZOLE® 20mg (Inhibiteur de la pompe à protons, liste II) est indiqué dans le traitement de l'acidité des ulcères mais aussi la prévention des récives. La posologie est de 1 comprimé le soir.

-SOLUPRED® 5MG (Glucocorticoïdes, liste I) indiqué dans de nombreuses pathologies inflammatoires. Il est aussi souvent prescrit chez des patientes cancéreux le lendemain des séances de chimiothérapie.

-STILNOX® 10 MG (hypnotiques et sédatifs, liste I) indiqué dans des troubles de sommeil. Prendre 1 comprimé le soir avant de dormir.

Par ailleurs, la patiente a indiqué prendre de l'Atorvastatine 80 mg pour le traitement de son hypercholestérolémie et du candésartan pour le traitement de sa tension artérielle.

[137]

9^{ème} cure : L'oncologue décide de continuer le traitement de la patiente. La deuxième cure comprend du Xéloda® 500 mg (voir Annexe 5)

Traitement associé : Elle a aussi un traitement associé pour réduire les effets indésirables du traitement anticancéreux. (Annexe 5)

L'ordonnance comprenant les traitements associés contient du **Macrogol®** qui est un laxatif osmotique indiqué dans le traitement de la constipation et du **Dulcolax®** qui est un laxatif stimulant à utiliser uniquement lorsque le Macrogol® ne fait pas effet. En effet, la constipation est un effet indésirable qui peut apparaître en chimiothérapie. Moins fréquente que la diarrhée, elle n'est pas à négliger. Le pharmacien pourra ainsi conseiller à la patiente de boire au moins deux litres d'eau par jour, de manger des aliments riches en fibres comme les fruits et les légumes. Les pruneaux à jeun sont aussi efficaces pour accélérer la motilité intestinale. De plus, la crème et **les suppositoires de Titanoréine®** sont également prescrits. Ils sont indiqués dans le traitement des hémorroïdes qui peuvent apparaître suite à une constipation chronique. Utiliser 1 à 2 suppositoires par jour ou appliquez la crème matin et soir. La zone anale doit être bien nettoyée afin d'éviter les irritations.

Le **Neulasta®** (Pegfilgrastim) est un médicament pouvant être utilisé comme stimulant de l'hématopoïèse, et donc pour réduire la durée des neutropénies. C'est un médicament pour lequel le pharmacien doit donner des conseils à la patiente allant de sa conservation jusqu'à ses effets indésirables.

Tout d'abord, il faut dire à la patiente de

- Conserver le produit au froid.
- S'il y a un oubli d'injection, il faut contacter le médecin.
- Réaliser ses analyses sanguines régulièrement.
- Des douleurs osseuses sont normales. L'usage d'un antalgique est efficace pour réduire les douleurs.
- En cas de problèmes respiratoires, consulter son médecin.
- En cas de fièvre, frissons consulter son médecin également car il peut s'agir d'une infection
- Une douleur au niveau de l'épaule gauche et du flanc gauche, peut être le signe d'un problème au niveau de la rate.

Le médecin a prescrit également des antidouleurs tels que le doliprane 1000 mg et le codoliprane ou lamaline à utiliser uniquement si le doliprane ne fait pas effet pour soulager les douleurs osseuses induites par le Neulasta®.

La patiente a continué à venir à la pharmacie pour récupérer son traitement anticancéreux et ses traitements associés. Les alternances diarrhées-constipation se sont estompées et les autres effets indésirables se sont améliorés. En revanche, elle se plaint toujours du syndrome main-pied. Les conseils du pharmacien d'officine ont permis de la soulager un certain temps.

Elle devait consulter son oncologue fin mars pour décider de la poursuite ou de l'arrêt de son traitement avec le Xeloda®.

A son retour à la pharmacie, elle avait encore une ordonnance avec le Xéloda®. Les bénéfices risques évalués par l'oncologue était probablement en faveur du Xéloda®.

Conclusion

Cette thèse a pour but d'apporter à la connaissance des pharmaciens d'officine la physiologie, les facteurs de risques, les symptômes, les méthodes de diagnostic, de dépistage, de traitements du cancer du sein chez la jeune femme. Ces informations sont indispensables pour assurer une prise en charge optimale au comptoir. Connaître la physiologie du cancer, les possibilités de traitements permettent au pharmacien d'officine de renseigner ses patientes. Ce travail a aussi permis de mettre en évidence l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient en montrant son intervention à différents moments de la pathologie mais surtout lors de la délivrance des médicaments. Les patients touchés par un cancer ont besoin de parler, de comprendre leur maladie et le pharmacien d'officine représente pour eux un professionnel de santé de proximité indispensable pour « lutter contre cette maladie ». Dans l'avenir, verrons-nous la mise en place d'entretiens pharmaceutiques systématiques à l'officine pour la prise en charge des patients cancéreux au même titre que les entretiens pharmaceutiques avec les AVK et l'asthme ?

Références bibliographiques

- [1] INCA (Institut national du cancer), « *cancers : les chiffres clés* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles> [consulté le 15/03/2018].
- [2] Passeport santé, « *L'anatomie du sein* » disponible sur <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=sein> [consulté le 20/03/2018].
- [3] INCA (Institut national du cancer), « *Anatomie du sein* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> [consulté le 20/03/2018 et le 22/03/2018].
- [4] Dr. MASSIMO D., physiothérapie pour tous, « *Tumeur au sein-premiers symptômes* » disponible sur <http://www.physiotherapiepourtous.com/maladies-du-sein/symptomes-de-la-tumeur-du-sein/> [consulté le 28/03/2018].
- [5] Santé médecine, Le journal des femmes, « *Taux de prolactine normal chez la femme* » disponible sur <http://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/1439-prolactine-dosage-sanguin> [consulté le 22/03/2018].
- [6] Fondation Roche, 12/06/2013, « *Le cancer existait déjà à la Préhistoire* » disponible sur <http://www.voixdespatients.fr/le-cancer-existait-deja-a-la-prehistoire.html> [consulté le 20/05/2018].
- [7] RICHARD M-C., « *Pharmacognosie et traitements gynécologiques en Egypte ancien* » disponible sur <http://www.laboratoireanthropologieanatomiqueetdepaleopathologiedelyon.fr/THESE%20MARIE%20CAROLINE%20%20RICHARD%20%202014.pdf> [consulté le 29/03/2018]
- [8] BENKIMOUN P., 03/09/2010 0 15 H04, mis à jour le 03/09/2010 à 15 heure 04, Le monde, « *L'arsenic, un poison qui guérit* » disponible sur http://www.lemonde.fr/planete/article/2010/09/03/l-arsenic-un-poison-qui-guerit_1406316_3244.html [consulté le 29/03/2018].
- [9] Centre de lutte contre le cancer Alsace, « *Histoire et définition* » disponible sur <http://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition> [Consulté le 27/03/18].
- [10] Dr. DUCLOS. B, « *La cancérologie au fil des siècles : carnet en route* » praticien hospitalier en oncologie, CHU Strasbourg consultable sur le lien : http://www.jle.com/download/bic-281723-la_cancerologie_au_fil_des_siecles_carnet_de_route_--WwbJxH8AAQEAAAGCR07MAAAAK-a.pdf [consulté le 29/03/2018].

- [11] « *Les nanotechnologies pour lutter contre le cancer* » disponible sur <http://tpe-nanotechnologiecontrelecancer.e-monsite.com/pages/1-le-cancer.html> [consulté le 28/03/2018].
- [12] LA LIGUE CONTRE LE CANCER, « *Le cancer à travers les siècles* » disponible sur https://www.ligue-cancer.net/article/105_le-cancer-a-travers-les-siecles [consulté le 29/03/2018].
- [13] « *La cancérologie au fil des siècles : carnet en route* » disponible sur le lien http://www.jle.com/download/bic-281723-la_cancerologie_au_fil_des_siecles_carnet_de_route_-WryupH8AAQEAAFndHdoAAAAB-a.pdf [consulté le 29/03/2018].
- [14] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « Le plan cancer 1 : 2003-2007, la synthèse » tiré du fascicule « *mission interministérielle pour la lutte contre le cancer* » disponible sur le site : http://www.unapecle.net/wp-content/uploads/2014/01/Plan_cancer_2003-2007.pdf [consulté le 29/03/2018].
- [15] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « Un plan de mobilisation nationale contre le cancer » tiré de « *mission interministérielle pour la lutte contre le cancer* » disponible sur le site : http://www.unapecle.net/wp-content/uploads/2014/01/Plan_cancer_2003-2007.pdf [consulté le 29/03/2018].
- [16] Dr. LARA A., 24/04/2002 à 02h00, e-santé.fr, « Cancer du poumon et tabac : les femmes trinquent » disponible sur le site <http://www.e-sante.fr/cancer-poumon-tabac-femmes-trinquent/actualite/612> [consulté le 30/03/2018].
- [17] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « Déclarer la guerre au tabac (mesures 4 à 12) » tiré de « *mission interministérielle pour la lutte contre le cancer* » disponible sur le site : http://www.unapecle.net/wp-content/uploads/2014/01/Plan_cancer_2003-2007.pdf [consulté le 30/03/2018].
- [18] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « Les 70 mesures du plan cancer », le chapitre « prévention » tiré de « *mission interministérielle pour la lutte contre le cancer* » disponible sur le site : http://www.unapecle.net/wp-content/uploads/2014/01/Plan_cancer_2003-2007.pdf [consulté le 30/03/2018].
- [19] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « Les 70 mesures du plan cancer », le chapitre « dépistage » tiré de « *mission interministérielle pour la lutte contre le cancer* » disponible sur le site : http://www.unapecle.net/wp-content/uploads/2014/01/Plan_cancer_2003-2007.pdf [consulté le 30/03/2018].
- [20] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, tiré de « *mission interministérielle pour la lutte contre le cancer* » disponible sur le site : http://www.unapecle.net/wp-content/uploads/2014/01/Plan_cancer_2003-2007.pdf [consulté le 30/03/2018].

[21] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « *Les 70 mesures du plan cancer* », le chapitre « la recherche » tiré de « *mission interministérielle pour la lutte contre le cancer* » consultable sur: http://www.unapecl.net/wp-content/uploads/2014/01/Plan_cancer_2003-2007.pdf [consulté le 30/03/2018].

[22] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « *Le plan cancer 2009-2013* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013> [consulté le 30/03/2018].

[23] SANTÉ PUBLIQUE, 24/08/2013, « *Le deuxième plan cancer : bilan mitigé* » tiré de disponible sur le lien : <http://www.lasantepublique.fr/le-deuxieme-plan-cancer-bilan-mitige/> [consulté le 30/03/2018].

[24] INCA (Institut national du cancer), « *Plan cancer 2014-2019, de quoi s'agit-il ?* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-il> [consulté le 30/03/2018].

[25] INCA (Institut national du cancer), PLAN CANCER, « *Plan cancer 2014-2019* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019> [consulté le 30/03/2018].

[26] PALEYRIE S., le 25/05/1990, « *Le cancer à l'officine* », « Les plans cancers 2009-2013 et 2014-2019 » disponible sur <http://docplayer.fr/24577645-Le-cancer-a-l-officine.html> [consulté le 30/03/2018].

[27] WHO (World Health Organization), « International Agency for Research » disponible sur <http://gco.iarc.fr/today/home> [consulté le 5/11/2017].

[28] INVS (Institut de veille sanitaire), 01/02/2017, « *Données par localisation- Cancer du sein* » disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein> [consulté le 31/03/2018].

[29] INVS (Institut de veille sanitaire), 11/07/2013, « *L'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012* » disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2013/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012> [consulté le 5/10/2017]

[30] INCA (Institut national du cancer), Partenariat FRANCIM/HCL/Santé publique (Binder-Foucard F, 2013), disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein> [Consulté le 05/10/2017].

[31] MAHNANE A., HAMDY CHERIF M., registre du cancer de Sétif, Laboratoire Santé Environnement des Hauts Plateaux Sétifiens, 18/02/2012, « *Actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein en 2012* » disponible sur

http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/documentations_pdf/cancer_sein_2012/1.pdf [consulté le 30/03/2018].

[32] WHO (World Health organization), International Agency for Research on Cancer disponible sur http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars?mode=cancer&mode_population=continents&population=901&sex=2&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default [consulté le 05/10/2017].

[33] TRETARRE B., MOLINIÉ F., DELAFOSSE P., DAUBISSE-MARLIAC L., Francim (Réseau français des registres de cancer), 32^{ème} journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010, « *Epidémiologie du cancer du sein de la jeune femme* » disponible sur http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/38703/SFSPM_2010_32.pdf?sequence=1 [consulté le 30/03/2018].

[34] Registre des cancers FRANCIM disponible sur <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/c27-1.jpg> [consulté le 30/03/ 2018].

[35] JAUZEIN F., INRP, mai 2005, Institut français de l'éducation, « *Cancer du sein en Europe et dans le monde* » disponible sur <http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/sante/epidemiologie/cancersein/epidemcancersein/cancer-du-sein-en-europe-et-dans-le-monde> [consulté le lundi 1/04/2018 et le 11/04/2018].

[36] TRETARRE B., MOLINIÉ F., DELAFOSSE P., DAUBISSE L., Francim (Réseau français des registres de cancer), 32^{ème} journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010, « *Épidémiologie descriptive des cancers du sein chez la jeune femme* » disponible sur lien http://senologie.tv/pdf_2010/58f5c5912c5d5.pdf [consulté le 05/10/2017 et le 01/04/2018].

[37] GARDIER S., 28/02/2013 à 18H13, Lefigaro.fr, santé, « *Les cancers du sein en hausse chez les femmes jeunes* » par Stéphanie Gardier disponible sur <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/02/28/19944-cancers-sein-hausse-chez-femmes-jeunes> [consulté le 1/04/2018].

[38] INCA (Institut national du cancer), avril 2010, mesure 6 et 25 Santé publique, soins et vie des malades, « *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux* » disponible sur www.e-cancer.fr/content/download/96009/1022035/file/RAPSURVIE10.pdf [consulté le 11/04/2018].

[39] Dr Fernando Bazan., Oncologue médical au CHRU Besançon disponible sur <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2014/01/1-BAZAN-Fernando-CANCEROGENESE-EPIDEMIO-2014.pdf> [consulté le 12/04/2018].

[40] « *La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse* » disponible sur <http://files.nanotechnologie-medecine.webnode.fr/200000068-c6ff9c7f96/Schéma%20cancer.gif> [consulté le 12/04/2018].

- [41] Vulgaris médical., dictionnaire, « *Définition de cancérogenèse* » disponible sur <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/cancerogenese> [consulté le 11/04/2018].
- [42] Cours intensif de Cancérologie Digestive, Alger le 06 et 07 mai 2009, « *Mécanismes de la cancérogénèse* » disponible sur <http://www.sahgeed.com/upload/files/1CICD2009/2-Oukal.pdf> [consulté le 12/04/2018].
- [43] Dr Fernando Bazan., Oncologue médical au CHRU Besançon. « *Propriétés cellules cancéreuses* » disponible sur <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2014/01/1-BAZAN-Fernando-CANCEROGENESE-EPIDEMIO-2014.pdf> [consulté le 12/04/2018].
- [44] SAGLIER J., GLIGOROV J, Col. Odile Jacob. » Cancers du sein, nouveaux traitements, nouveaux médicaments » [Consulté le 15/04/2018].
- [45] INCA (institut national du cancer) « *Cancer du sein* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein> [Consulté le 15/04/2018].
- [46] Experts Ooreka., « *Stades du cancer du sein* » disponible <https://cancer-du-sein.ooreka.fr/comprendre/stades-cancer-sein> [consulté le 11/04/2018].
- [47] Société canadienne du cancer disponible sur <http://www.cbcf.org/frfr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/StagingGrading.aspx> [consulté le jeudi 11/04/2018].
- [48] « *Classification TNM du cancer du sein* » inspiré du document : Classification TNM du cancer du sein, 7e Edition 2010, et stade UICC disponible sur le lien suivant <http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/surveillance-sein/kit/base-documentaire/TNM.pdf> [consulté le 11/04/2018].
- [49] Société canadienne du cancer, « *Les différents grades du cancer du sein* », disponible <http://www.cbcf.org/frfr/central/AboutBreastCancerMain/Diagnosis/Pages/StagingGrading.aspx> [consulté le 11/04/2018].
- [50] Dr Fernando Bazan., Oncologue médical au CHRU Besançon, disponible <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2014/01/1-BAZAN-Fernando-CANCEROGENESE-EPIDEMIO-2014.pdf> [consulté le 12/04/2018].
- [51] INCA (Institut national du cancer) « *les facteurs de risques : l'âge* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age> [consulté le 5/02/2018].
- [52] News Santé « *Pourquoi le cancer du sein augmente-il avec l'âge* » disponible sur le lien <https://www.santenews.eu/2012/07/pourquoi-le-cancer-augmente-t-il-avec-lage/> [consulté le 5/02/2018].
- [53] INCA (Institut National du cancer), « *prédispositions génétiques* » disponible sur

<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques> [consulté le 6/02/2018].

[54] Vanstaevel A., 17/02/2016 mis à jour le 19/09/2017, Radins.com, disponible sur <https://www.radins.com/dossiers/sante/les-facteurs-de-risques-du-cancer-du-sein,3322.html> [consulté le 6/02/2018].

[55] INCA (Institut national du cancer), « *Antécédents personnels* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-personnels> [consulté le 6/02/2018]

[56] Société canadienne du cancer « Les facteurs de risques du cancer du sein » disponible sur http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=qc#Contraceptifs_oraux [consulté le 6/02/2018].

[57] Reed D S., Malone K.E., Li C.I., Buist.S.M., Beaber E.F., Barlow W.E., publié en aout 2014., « *Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to49 years of age* » disponible sur <http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/15/4078?sid=ffb4fb68-ccee-494d-ab36-0e12a01e6fe7> [consulté le 6/02/2018].

[58] INCA (Institut national du cancer), « *Pilules contraceptives et risque de cancers* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Traitements-hormonaux/Pilules-contraceptives> [consulté le 06/02/2018].

[59] ST.J., Jeudi 12/04., Medisite. « *Cancer du sein, 15 conseils pour l'éviter ?* » <http://www.medisite.fr/cancer-du-sein-cancer-du-sein-15-conseils-pour-leviter.1688.38942.html?page=0%2C1> [consulté le mardi 6/02/2018].

[60] INCA (Institut national du cancer), « *Les symptômes du cancer du sein* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Symptomes> [consulté le 15/04/2018].

[61] EL MAHFOUDI A., 21 juin 2015. « *Les facteurs liés au diagnostic tardif du cancer du sein : expérience du CHU Mohammed VI Marrakech* » disponible sur https://www.researchgate.net/publication/279191498_Facteurs_lies_au_diagnostic_tardif_du_cancer_du_sein_experience_du_CHU_Mohammed_VI_Marrakech [consulté le 15/04/2018].

[62] « *Les symptômes du cancer du sein* » disponible sur <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=9vKUdQhE&id=819CC1A1FEB53089C5FD0AD3CA745308652E0894&thid=OIP.9vKUdQhEKupUWp8OHnkCFgHaFL&q=Les+symptômes+du+cancer+du+sein&simid=608019538547705395&selectedIndex=0&ajaxhist=0> [consulté le 15/04/2018].

[63] LEBEVRE-LACOEILLE C., CLASSE JM., CAMPONE M., « *chapitre : le dépistage* » dans « *Cancer du sein, dépistage et prise en charge* », collection Elsevier Masson [consulté le 15/04/2018].

[64] INCA (Institut national du cancer), « *Cancer du sein : la détection précoce* », disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Cancer-du-sein-la-detection-precoce> [consulté le 15/04/2018].

[65] INCA (Institut national du cancer), « *Dépistage en fonction du risque d'apparition d'un cancer du sein* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-niveaux-de-risque> [consulté le 15/04/2018].

[66] INCA (Institut national du cancer), « *Dépistage du cancer du sein : avantages et inconvénients* », disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Avantages-et-inconvenients> [consulté le 15/04/2018].

[67] « Les différentes positions à adopter pour l'inspection visuelle de l'autopalpation des seins » disponible sur <http://pages.infinet.net/trh/aes.html> [Consulté le 15/04/2018].

[68] « Les différentes méthodes de palpation du sein » disponible sur <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=aMtaQdqt&id=6D104714D4A5498FB413DB6D78CBE0253BCD0EAD&thid=OIP.aMtaQdqtGSIchFb6y3gjTAHaHb&q=palpation+des+seins+méthodes+radiales&simid=608002951424312024&selectedIndex=1&ajaxhist=0> [consulté le 16/04/2018].

[69] « Palpation des seins en position debout » disponible sur <http://www.cancerdusein.org/le-depistage/lauto-examen-des-seins> [consulté le 16/04/2018].

[70] « Palpation en position couché sur le dos » consultable sur <http://pages.infinet.net/trh/aes.html> [consulté le 16/04/2018].

[71] « Palpation en se couchant sur le côté » consultable sur <http://pages.infinet.net/trh/aes.html> [consulté le 16/04/2018].

[72] INCA (Institut national du cancer), « *Consultation avec un médecin* », disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Consultation-avec-un-medecin> [consulté le 16/04/2018].

[73] INCA (Institut national du cancer), « *Mammographie* », disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie> [consulté le 16/04/2018].

[74] « La mammographie » disponible sur https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=0GY2ZCOF&id=1A1C2F59EE76EE298B83121472D41FE1B5FA79D0&thid=OIP.0GY2ZCOFPfghi0C_H8f6qQHaD1&q=examen+clinique+du+sein+par+un+médecin+&simid=608045707803492369&selectedIndex=34&ajaxhist=0 [Consulté le 16/04/2018].

[75] « Echographie mammaire » disponible sur <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=KeVbzzQ0&id=FB8915224390CE>

237FC5252AF9A563CD95A685A6&thid=OIP.KeVbzzQ0vRIh5LzARtQC1AHaE7&q=échogra
hie+sein&simid=608027432710834030&selectedIndex=41&ajaxhist=0 [Consulté le
14/04/2018].

[76] INCA (Institut national du cancer), « Échographie mammaire », disponible sur
[http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-
sein/Diagnostic/Echographie-mammaire](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire) [consulté le 16/04/2018].

[77] « Kystes compliqués avec niveau liquide » STINÈS J., collection Elsevier Masson,
« Imagerie du sein ». [Consulté le 14/04/2018].

[78] « Masse de forme ovale de contours nets » STINÈS J., collection Elsevier Masson,
« Imagerie du sein ». [Consulté le 14/04/2018].

[79] INCA (Institut national du cancer) « IRM mammaire », disponible sur [http://www.e-
cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM) [consulté le
17/04/2018].

[80] « IRM mammaire du sein gauche », 15 avril 2013, disponible sur
<http://seingauche.canalblog.com/archives/2013/04/15/27961315.html> [consulté le
17/04/2018].

[81] « IRM mammaire d'un cancer du sein » disponible sur [http://www.dr-charles-
brami.com/sites/default/files/images/sein-1.jpg](http://www.dr-charles-brami.com/sites/default/files/images/sein-1.jpg) [consulté le 17/04/2018].

[82] INCA (Institut national du cancer), « Biopsie percutanée », disponible sur [http://www.e-
cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-percutanee](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-percutanee)
[consulté le 17/04/2018].

[83] « La biopsie mammaire » disponible sur
[https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=msPQKklz&id=E9495762F643F9
E709250906CA24B18B693EF705&thid=OIP.msPQKklz0eFBBNgnMibOwgHaFH&q=microbi
opsie+mammaire&simid=608035992615190922&selectedIndex=21&ajaxhist=0](https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=msPQKklz&id=E9495762F643F9E709250906CA24B18B693EF705&thid=OIP.msPQKklz0eFBBNgnMibOwgHaFH&q=microbiopsie+mammaire&simid=608035992615190922&selectedIndex=21&ajaxhist=0) [consulté le
17/04/2018].

[84] INCA (Institut national du cancer), « Biopsie stéréotaxique », disponible sur
[http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-
stereotaxique](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-stereotaxique) [consulté le 17/04/2018].

[85] « La biopsie stéréotaxique » disponible sur
[https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=LtUxPDXG&id=51FEE6E049ACA
82FF0B5CA8DD00A37D9789E8112&thid=OIP.LtUxPDXG2INbX9YPxQPpTQAAAA&q=biop
sie+stéréotaxique&simid=608003565634127017&selectedIndex=4&ajaxhist=0](https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=LtUxPDXG&id=51FEE6E049ACA82FF0B5CA8DD00A37D9789E8112&thid=OIP.LtUxPDXG2INbX9YPxQPpTQAAAA&q=biopsie+stéréotaxique&simid=608003565634127017&selectedIndex=4&ajaxhist=0) [consulté le
17/04/2018].

[85] INCA (Institut national du cancer), « Biopsie échoguidée », disponible sur [http://www.e-
cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-echoguidee](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-echoguidee)
[consulté le 17/04/2018].

[86] « La biopsie échoguidée » disponible sur https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=ccCEGM%2fh&id=26273A458909F071653E1B66A8F656DAA614E19B&thid=OIP.ccCEGM_hJcxvRGHkgOMwhwHaFj&q=biopsie+échoguidée&simid=608034072756093229&selectedIndex=3&ajaxhist=0 [consulté le 17/04/2018].

[87] INCA (Institut national du cancer), « Biopsie chirurgicale », disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-chirurgicale> [consulté le 17/04/2018].

[88] « La biopsie chirurgicale » tiré de « *Encyclopédie : médecine et santé : biopsie : pourquoi et comment* », Ed. Causam disponible sur <http://causam.fr/medecine-et-sante-encyclopedie/117-biopsie-pourquoi-et-comment> [consulté le 17/04/2018].

[89] « La ponction cytologique guidée par une échographie » tiré de : Dr. AUGER-LAURENT C., 2/11/2012 mise à jour le 9/11/2012, La chirurgie gynécologique et mammaire de Charente., « *Les prélèvements : la cytoponction* » disponible sur <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-radiologie/cytoponction.html> [consulté le 18/04/2018].

[90] Société canadienne du cancer. « *Scintigraphie osseuse* » disponible sur <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bone-scan/?region=qc> [consulté le 18/04/2018].

[91] « La scintigraphie osseuse » disponible sur <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=rcGlbVZ6&id=15700089D4F056B34DF9E3C7A1B59A497FC81DA8&thid=OIP.rcGlbVZ6OE-1x8oCwdrl3gHaMT&q=scintigraphie+osseuse&simid=608038561015398428&selectedIndex=3&mode=overlay&first=1> [consulté le 18/04/2018].

[92] « Le PET-scan » disponible sur <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=FMfLoLbc&id=B08D7C3735DDA A35D2C30A2095E377053923E73F&thid=OIP.FMfLoLbcXh1rFkZ257U83AHaE7&q=PET-scan&simid=608027840739676064&selectedIndex=11&ajaxhist=0> [consulté le 18/04/2018].

[93] Fondation contre le cancer, 20/12/2016, « *Le PET-scan* » disponible sur <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-examens/le-pet-scan> [consulté le 18/04/2018].

[94] LEFEBVRE-LACOEUILLE C., CLASSE JM. , CAMPONE M., Elsevier-Masson. « *Cancer du sein Dépistage et prise en charge* », Chapitre 2 : « *Prédisposition génétique au cancer du sein* ». [Consulté le 19/04/2018 et le 21/04/2018].

[95] SABATIER K, interview avec le Dr.CHOMPRET A., « *Les tests de prédisposition génétique* » disponible sur <http://www.lesimpatientes.com/dossier.asp?id=7#q10> [consulté le 19/04/2018].

[96] INCA (Institut national du cancer), Le déroulement d'une consultation d'oncogénétique dans « Le dispositif national d'oncogénétique » mis à jour le 18/12/2017, disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique> [consulté le 19/04/2018].

[97] NAU J.-Y., Rev Med Suisse 2006, volume 2.2139, « *Le raloxifène égale le tamoxifène dans la prévention du cancer du sein* » disponible sur <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-63/2139> [consulté le 23/04/2018].

[98] STOPPA-LYONNET D., SOBOL H., JACQUEMIER J., EISINGER F., BIRNBAUM D. , « *Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes BRCA1 et BRCA2 : aspects moléculaires et morphologiques* » disponible sur <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/201/?sequence=16> [consulté le 23/04/2018].

[99] « Transmission autosomique dominante », Disponible sur <http://fuckmycancer.fr/wp-content/uploads/2013/11/2013-05-14-infographiecancerdisein.jpg> [consulté le 24/04/2018].

[100] « Les gènes responsable du cancer ». BLED J, modifié le 19/03/2007, blog réalisé dans le cadre des TPE au lycée Camille Corot, Disponible sur <http://bled-joel.skyrock.com/753164703-II-Les-causes-des-tumeurs.html> [consulté le 23/04/2018].

[101] « Les syndromes pouvant être responsable de cancers » fait à partir de L'INCA (Institut National du Cancer), « *Prédispositions génétiques* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques> [consulté le 23/04/2018].

[102] THEILLET C., JEANTEUR P. médecine/sciences 1992. « *Anomalies génomiques somatiques et cancer du sein* » disponible sur http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3259/MS_1992_9_921.pdf?sequence=1&isAllowed=y [consulté le 23/04/2018].

[103] HERON J.F., oncoprof, modifié le 03/08/2017. « *Les gènes BRCA-1 et BRCA-2* » disponible sur http://www.oncoprof.net/Generale2000/g02_Prevention/Index/Index_pr35.php [consulté le 23/04/2018].

[104] INCA (Institut national du cancer), « *Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2* » dans « *Prédispositions génétiques* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques> [consulté le 23/04/2018].

[105] JALINIÈRE H., le 11/08/2014 mis à jour le 11.08.2014 à 10h38. « *Cancer du sein : découverte d'un 3^{ème} gène majeur de prédisposition* » disponible sur https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer-du-sein-decouverte-d-un-3e-gene-majeur-de-predisposition_19573 [consulté le 23/04/2018].

- [106] HAS (Haute Autorité de Santé), mis en ligne le 31/08/2006, « *Définition de prévention* », disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_410178/fr/prevention [consulté le 30/04/2018].
- [107] CESPARM, publié le 12/09/2017, « *Rôle du pharmacien* », disponible sur <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien> [consulté le 30/04/2018].
- [108] HAS (Haute Autorité de Santé), « Réunion de concertation pluridisciplinaire », novembre 2017 disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf [consulté le 30/04/2018].
- [109] SAGLIER J., GLIGOROV J., « chapitre 2 : les traitements » dans « *Cancers du sein, nouveaux traitements, nouveaux médicaments* », Col. Odile Jacob., parue le 4/06/2014 [Consulté le 30/04/2018 et le 01/05/2018]
- [110] « La chirurgie mammaire conservatrice » disponible sur <https://www.cancer.ca/~media/CCE/239/14d38eff41d09672bab11a6676f556d7.png> [consulté le 8/10/2017].
- [111] « Déformation après segmentectomie » disponible sur [http://beautifulabc.com/files/attachments/.80/fig117%20\(1\).png](http://beautifulabc.com/files/attachments/.80/fig117%20(1).png) [consulté le 9/10/2017].
- [112] « La mastectomie simple » disponible sur <https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR415522-750.jpg> [consulté le 10/10/2017].
- [113] « La mastectomie radicale modifiée » disponible sur https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/mastectomy/_jcr_content/par/image.img.gif/1499806805463.gif. [Consulté le 09/10/2017].
- [114] « Retrait du ganglion sentinelle par la méthode isotopique », tiré de « *Déroulement d'une scintigraphie des ganglions sentinelles* » de pic- santé, publié le 18/08/2012, disponible sur <http://www.pic-sante.com/medecine-nucleaire/deroulement-dune-scinthigraphie-des-ganglions-sentinelles/> [consulté le 1/05/2018].
- [115] « Les différentes étapes de retrait du ganglion sentinelle », tiré de « *le ganglion sentinelles dans le cancer* », la chirurgie gynécologique et mammaire de Charente rédigé par le Dr. D'HALLUIN G., le 08/07/2012, mise à jour le 22/11/2013 disponible sur <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/ganglion-sentinelle.html> [consulté le 1/05/2018].
- [116] « Technique de reconstruction mammaire par prothèse », tiré de « *La reconstruction mammaire par prothèse ou expandeur* », la chirurgie gynécologique et mammaire de Charente rédigé par le Dr. D'HALLUIN G., le 27/10/2013, mise à jour le 18/03/2018 disponible sur <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/rm-prothese.html> [consulté le 1/05/2018].

[117] INCA (Institut National du Cancer), « *Prothèses mammaires externes* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Protheses-mammaires-externes> [consulté le 1/05/2018].

[118] INCA (Institut National du Cancer), « *Reconstruction par lambeau* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Reconstruction-par-lambeau> [consulté le 1/05/2018].

[119] « La technique de reconstruction mammaire par lambeau du grand dorsal » tiré de l'INCA (Institut national du Cancer) disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Reconstruction-par-lambeau> [consulté le 1/05/2018].

[120] « La technique de reconstruction mammaire par lambeau du muscle grand droit » tiré de association pour la reconstruction pour la reconstruction du sein par DIEP, illustration réalisées par LAMOGLIA E. sous la direction du Dr. HUNSIGER V. disponible sur <http://diep-asso.fr/content/le-lambeau-musculo-cutane-de-grand-droit-de-labdomen-tram> [consulté le 1/05/2018].

[121] « Le dispositif implantable pour la chimiothérapie » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/var/inca/storage/images/media/images/00-guides-patients/melanome/chambre-implantable/1987754-1-fre-FR/chambre-implantable.jpg> [consulté le 2/05/2018].

[122] VIDAL, mis à jour le 19/04/2018, « Doxorubicine » disponible sur <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/substance/details/6769/doxorubicine.html> [consulté le 3/05/2018].

[123] « Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse » inspiré du cours de Madame POUGET C. « *Les médicaments anticancéreux* » DFASP1, 2017-2018. [Consulté le 1/05/2018]

[124] INCA (Institut national du cancer), « *Différents types d'hormonothérapie* », disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Differents-types-d-hormonotherapie#toc-choix-du-type-d-hormonotherapie> [consulté le 7/05/2018].

[125] ZHOU J-H, YANG Z-Y, TANG JL., MAO C., LUO R-C., LIU S., HE BF., CHEN Q., publié le 11/07/2012, « *Torémifène versus tamoxifène pour le cancer du sein avancé* », disponible sur <http://www.cochrane.org/fr/CD008926/toremifene-versus-tamoxifene-pour-le-cancer-du-sein-avance> [consulté le 7/05/2018].

[126] INCA (Institut national du Cancer), « *Les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein* » disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees> [consulté le 7/05/2018]

[127] SOCIÉTÉ H.L., publié le 18/08/1998 à 00H00, « *La thérapie génique contre le cancer du sein* » disponible sur <http://www.leparisien.fr/societe/la-therapie-genique-contre-le-cancer-du-sein-18-08-1998-2000206653.php> [consulté le 7/05/2018].

[128] LA LIGUE CONTRE LE CANCER, « *Traitement et conseil : la thérapie génique* » disponible sur https://www.ligue-cancer.net/article/7495_la-therapie-genique [consulté le 7/05/2018]

[129] « Le syndrome main-pied » disponible sur <https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=jOzeG1Rw&id=04D6A291177161895A09BE868AE048A39A4A2072&thid=OIP.jOzeG1RwzfiKtFivX6tzvgHaJ6&q=syndrome+main+pied&simid=608035305462170615&selectedIndex=0&ajaxhist=0> [consulté le 13/05/2018].

[130] PHARMACOLOGIE DCEM3, « *Les anticancéreux* », Strasbourg, L. Monassier-2012 disponible sur http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap22-chimio_antitumorale_2012.pdf [consulté le 13/05/2018].

[131] ROUX F., BOIRON M., « *Homéopathie et prescription officinale : 43 situations cliniques* », ed. Similia,[consulté le 14/05/2018 et le 21/05/2018].

[132] Dr. LE BERRE A.M, 23/06/2015, « *Soins de support homéopathiques en oncologie* », disponible sur <http://onc-orient.org/pros/wp-content/uploads/2015/08/HOMEOPATHIE-DR-LE-BERRE.pdf> [consulté le 14/05/2018].

[133] BREDA M.L., BAUDOUX D., « *Huiles essentielles chémotypées* », ed. J.O.M., 04/2017 [consulté le 14/05/2018].

[134] Les compléments alimentaires et cancer » disponible sur https://www.cancer.be/sites/default/files/fr_complement_alimentaire_edw.pdf [consulté le 15/05/2018].

[135] OCOVIA BE YOU.BE BEAUTIFUL., « *Choisir sa prothèse mammaire externe* », disponible sur <https://www.oncovia.com/blog/expert/choisir-sa-prothese-mammaire-externe/> [consulté le 24/05/2018].

[136] Intermède cancer., « *Comment calculer votre taille de prothèse ?* » disponible sur http://www.intermede-cancer.com/fichiers_site/a4585int/produits/prothese1.jpg [consulté le 24/05/2018].

[137] eVIDAL, version 3 disponible sur <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr> [consulté le 25/05/2018].

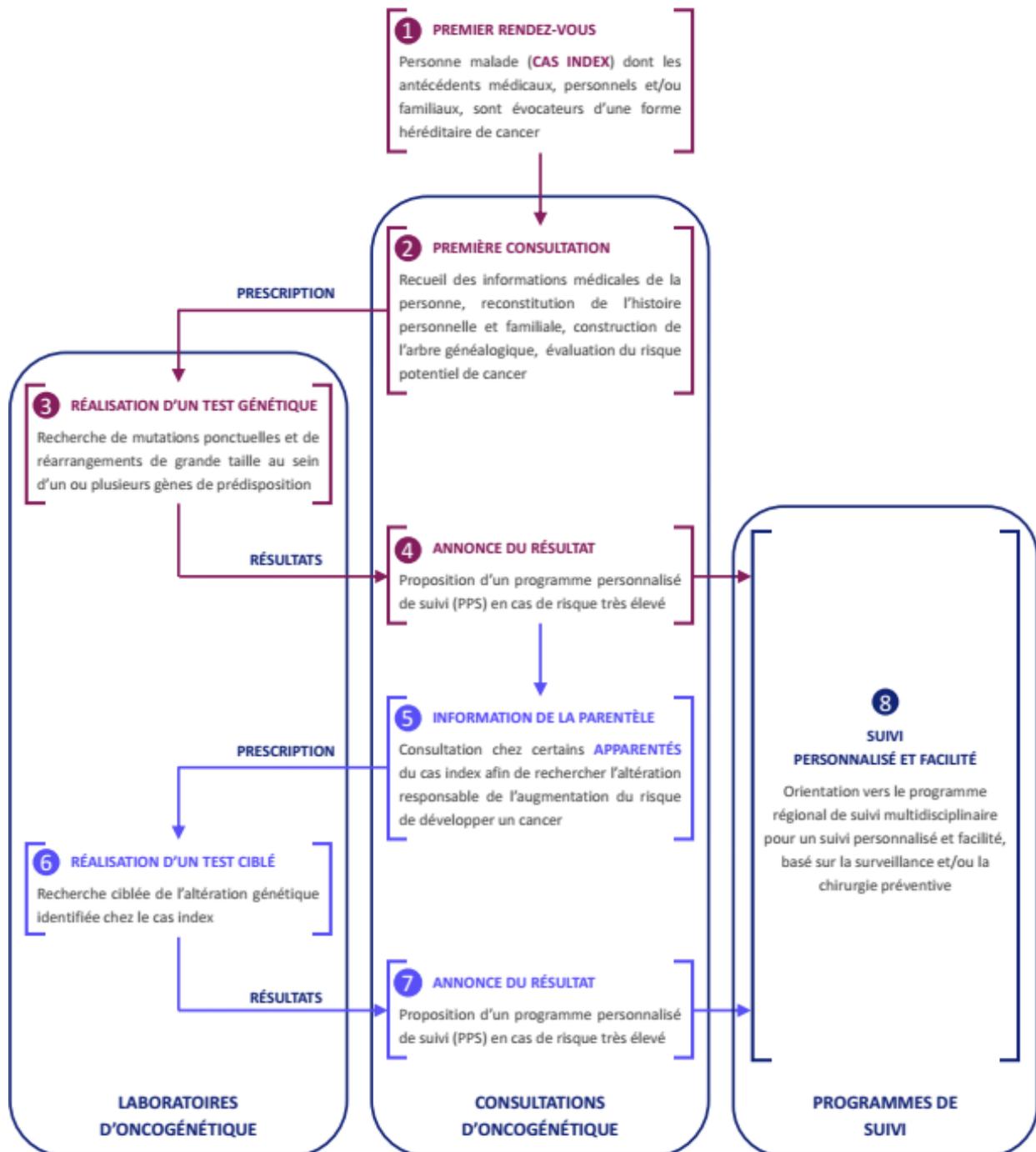
Annexes

- Annexe 1. Les différents grades du cancer du sein
- Annexe 2. Le déroulement d'une consultation d'oncogénétique
- Annexe 3. Calcul d'une taille de prothèse
- Annexe 4. 5^{ème} cure de la patiente
- Annexe 5. 9^{ème} cure de la patiente

Annexe 1. Les différents grades du cancer du sein [49]

Grade	Score total	Description
I	3 à 5	Tumeur de bas grade (bien différenciée) qui ne semble pas se développer rapidement et qui est peu susceptible de se propager.
II	6 à 7	Tumeur de grade intermédiaire (modérément différenciée) dont les caractéristiques varient entre celles des tumeurs de grade 1 et de grade 3.
III	8 à 9	Tumeur de haut grade (peu différenciée ou indifférenciée) qui a tendance à se développer rapidement et qui est susceptible de se propager.

Annexe 2. Le déroulement d'une consultation d'oncogénétique [96]



Annexe 3. Calcul d'une taille de prothèse [136]

*Comment calculer
votre taille de prothèse ?*

TAILLE DE SOUTIEN GORGE																	
AA	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135					
A	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135				
B			80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135			
C				80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135		
D					80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	
E						80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135
F							80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130
G								80	85	90	95	100	105	110	115	120	125
TAILLE DE PROTHESE																	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Annexe 4. 5^{ème} cure de la patiente

cerfa
N° 60-3937

Conventionné

00 CAB	1 CONV	20 ZISD	2 IK
-----------	-----------	------------	---------

*l'étiquette du patient
est à coller ici*

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

- XELODA 500 3 ep matin et soir
14 j puis 7 j avec
sau zma

- INNOHEP. 9000 mg 1 j 14 j sc 1 fois j

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

□

Médecin prescripteur :
Médecin inspecteur de santé publique
Conseiller médical du Délégué départemental

N° RPPS :
N° ADELI :
N° PS fictif :

● ● Agence Régionale de Santé (ARS) Occitanie
Délégation des Pyrénées Orientales

Fait à Perpignan le 29 novembre 2017

Ordonnance

patiente :
née le :
N° sécurité sociale :

DES Loratadine 5mg, cp, 1 boîte

Domperidone 10 mg, 1 boîte

Doliprane 1000mg, cp, 2 boîtes

Loperamide 2mg, cp, 1 boîte

Omeprazole 20mg, gélules gastro-résistantes, 1 boîte

Solupred 5mg, 2 cp/jour pendant 3 jours, puis 1 cp/jour pendant 2 jours

Stilnox 10mg, cp, 1 boîte

Pharmacie
95 rue Marech
- 1 DEC. 2017
66000 PERPIGNAN
Tel 04 68 54 5

Annexe 5. 9^{ème} cure de la patiente

Centre de Santé de la Vallée de la Vienne
Annexe 5. 9^{ème} cure de la patiente

Identification du prescripteur Nom, prénom et profession	Identification de la structure Nom, adresse de la structure, de l'établissement et n° de l'établissement (N° SIRET ou SIREN)
---	---

N° AM

Identification du patient Nom et prénom, date de naissance, sexe, adresse, profession, numéro de téléphone, numéro de sécurité sociale

Prescriptions relatives au traitement de l'allergie de longue durée (Date au haut droit)
(INFECTIONS LOCALES)

XEROX 500 3cp matin et soir.
14g pour nuit 7g

AR 2/2

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'allergie de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

12 14 2018

Identification du prescripteur

Service de Chimiothérapie
CLINIQUE SAINT PIERRE
BP92118 669, Av De Prades
66000 Perpignan

N° SS

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Neulasta

1 injection en s/c par une IDE à Domicile (Week end et fèriés compris)
le lendemain de chaque fin de séance
AR 1 fois

Cette Injection peut provoquer des douleurs d' intensité variable (de faibles à tres fortes). Cela est du à la production de globules blancs dans la moelle osseuse (surtout les gros os : Bassin femur sternum)
C'est tout à fait normal.

Si douleurs modérées
Doliprane 1000 Icp toutes les 6 h 3 boites

Si douleurs plus intenses
Co Doliprane 2 cp toutes les 6 heures 2 boites

a launahie
o

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Identification du prescripteur

CLINIQUE SAINT PIERRE
BP92118 169, Av De Prades
66000 Perpignan

Nom

Nom

Né(e) le

N° SS

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Glycérol/Vaseline/Paraffine 15%/8%/2% crème
(anciennement Dexeryl)
3 tubes de 250g

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Pour lutter contre la sécheresse cutanée des mesures préventives sont nécessaires :
Pas plus d'une douche par jour avec un savon doux (savon de Marseille, savon surgras), 5 mn maximum, eau pas trop chaude
Appliquer la crème sur peau encore humide

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment rencontré et le plus redouté chez les femmes. Existant déjà à l'antiquité, et avec des millions de nouveaux cas dans le monde, il constitue un réel problème de santé publique. Il est caractérisé par une prolifération incontrôlée des cellules. Sa prise en charge varie d'un individu à un autre en fonction des facteurs de risques, des antécédents, du caractère héréditaire du cancer, du moment du diagnostic et reste très complexe surtout lorsque la femme est jeune et que la question de la fertilité se pose. Lorsque le diagnostic est précoce, la prise en charge est plus facile et les chances de « guérison » augmentent. La chirurgie, la radiothérapie, des traitements oraux tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie mais aussi l'avancée de nouvelles thérapeutiques comme la thérapie génique permettent de prendre en charge le cancer du sein. Le pharmacien d'officine, le professionnel de santé de proximité, joue un rôle important de promotion du dépistage, de « conseils » pour lutter contre les effets indésirables des traitements anticancéreux (homéopathie, phytothérapie...), le choix des prothèses mammaires et aidera la patiente à mieux « supporter » sa pathologie au niveau psychologique.

Mots-clés : Cancer du sein, jeune femme, dépistage, chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, conseils à l'officine, homéopathie, phytothérapie.

Breast cancer in young women and their management

Breast cancer is the most frequently encountered cancer and the most feared in women. Already existing in antiquity, and with millions of new cases in the world, it is a real public health problem. It is characterized by an uncontrolled proliferation of cells. Its management varies from individual to individual depending on the risks factors, the history, the hereditary nature of the cancer, the time of diagnosis and remains very complex especially when the woman is young and the question of fertility is raised. When the diagnosis is early, care is easier and the chances of « healing » increase. Surgery, radiotherapy, oral treatments such as chemotherapy, hormone therapy, immunotherapy but also the advancement of new therapeutics such as gene therapy can be used to treat breast cancer. The pharmacist, the local health professional, plays an important role in promoting screening, « advice » to fight against the undesirable effects of cancer treatments (homeopathy, herbal medicine...), the choice of breast prostheses and will help the patient to better « support » his pathology at the psychological level.

Keywords : Breast cancer, young woman, screening, diagnosis, chemotherapy, hormone therapy, pharmacy advice, homeopathy, herbal medicine.

