UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

CANCER DU SEIN ET EDUCATION THERAPEUTIQUE : BESOINS ET ATTENTES DES PHARMACIENS D'OFFICINE, ET CREATION D'UN OUTIL DE FORMATION

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Coralie CORNIL**
née le 23 juin 1983 à Pont-à-Mousson (54)
et
Mélanie LUX
née le 15 mars 1985 à Saint Avold (57)

Membres du Jury

Président :	M. Gilles AULAGNER,	Professeur
Juges :	Mlle Béatrice DEMORE,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
	Mme Véronique NOIREZ,	Pharmacien Hospitalier, CHR Metz Thionville
	Mme Catherine VALLANCE,	Pharmacien Hospitalier, CAV Nancy
	Mme Monique DURAND,	Pharmacien, Champigneulles (54)

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMAN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité) …….. Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON ……. Pharmacologie
Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ……Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ……... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD……Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT……Pharmacie galénique
Alain MARSURA……...Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN……Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD ……... Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON……...Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS……Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT…….Communication et Santé
Michel BOISBRUN…… Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN…….Chimie générale et minérale
Igor CLAROT…….Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB……..Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE……Bio-informatique
Bernard DANGIEN…… Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN……Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU……Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique

François DUPUIS…….. Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE……Hématologie
Luc FERRARI…… Toxicologie
Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT……Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT……Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Stéphanie MARCHAND…… Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Patrick MENU…… Physiologie
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS……... Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……... Pharmacologie
Virginie PICHON…….... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……. Pharmacologie
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Frédérique FERON……Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'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.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Mademoiselle DEMORE Béatrice

Maître de conférence en pharmacie clinique, faculté de pharmacie de Nancy

Madame NOIREZ Véronique

Pharmacien Praticien Hospitalier, CHR Metz Thionville

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être nos directrices de thèse. Nous vous remercions tout particulièrement pour votre investissement à nos côtés, et pour la confiance et la liberté que vous nous avez accordées. Vous avez toujours su nous guider et nous soutenir durant notre travail, mais également durant notre stage hospitalier.

Veuillez trouver dans ce travail toute notre reconnaissance et notre profond respect. Merci.

Monsieur le professeur, AULAGNER Gilles

Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Nancy

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Nous vous remercions également pour vos conseils et votre rigueur, que vous nous avez apportés pour notre travail et tout au long de nos études.

Que ce travail soit l'expression de notre grand respect.

Mme VALLANCE Catherine,

Pharmacien Praticiens Hospitalier, Centre Alexis Vautrin Vandoeuvre les Nancy

Votre participation au jury de cette thèse nous fait un grand honneur. Merci pour votre compétence et vos connaissances qui ont suscité beaucoup d'admiration.

Vous trouverez en ce travail le témoignage de notre gratitude.

Mme DURAND Monique,

Pharmacien, Champigneulles

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail en temps que pharmacien d'officine. C'est à vous et l'ensemble de vos confrères officinaux qu'est destiné cette thèse. Votre conscience professionnelle et votre dévouement auprès des patients sont admirables.

Nous sommes heureuses de pouvoir vous compter parmi les membres du jury.

A TOUS CEUX QUI ONT PERMIS ET PARTICIPE A LA REALISATION DE CET OUVRAGE.

Remerciements Coralie Cornil

A mon père,

Ton souvenir m'a accompagné tout au long de ce travail. La rigueur et le sérieux que tu m'as enseignés au cours de ma vie m'ont donné le courage de réaliser cette thèse.
J'espère que tu me verras ce 14 septembre.
Je penserai à toi et mes sourires seront pour toi.

A ma mère,

Merci pour ta patience et ta présence à mes côtés. Ta compréhension et tes petites attentions contribuent beaucoup à mon bonheur.
Merci pour tout l'amour que tu me donnes.

A mon frère Grégory,

Tu as toujours été là pour moi.
Ton soutien me fait avancer et ta protection de grand-frère me rassure.
Merci pour toute ton aide.

A mes grands-parents,

Yvonne et Charles Cornil, votre souvenir restera à jamais gravé dans ma mémoire.
Suzanne et Jean-Paul Beaudon, merci pour votre soutien et en particulier pendant les moments durs de la vie.

A Bertrand et Frédérique Charon

Merci de m'avoir fait découvrir mon métier. J'ai beaucoup appris avec vous.

A Bénédicte Cassagnou et toute l'équipe

Merci de m'avoir accueillie et de m'avoir permis de faire ce que j'aimais. Je n'oublierai pas les moments passés avec vous.

A mes amis,

Claire,
Merci d'avoir été là pour les bons et les mauvais moments. Tu as été là pour mes premières angoisses de travail (le fameux ibuprofène de minuit…) et pour mon anniversaire surprise.
Merci de m'avoir écouté quand j'avais des doutes et de m'avoir encouragée à les dépasser.

Sam,
Depuis le tutorat je sais qu'il ne faut pas pleurer devant toi…Alors je préfère parler sur ton répondeur, aller au resto ou écouter un concert avec toi…Tu es plus détendu et au moins on rigole bien. J'espère qu'on passera encore plein de bons moments ensemble.

Adeline,
Tu as vérifié mes premières ordos, recompté les boîtes, fait une toute petite grimace quand il y avait une erreur…Merci d'avoir répondu à toutes mes questions avec une grande patience.
Merci pour ton soutien dans ma vie personnelle et ta disponibilité lorsque j'en avais besoin.

Manu,
Merci pour toutes tes remarques sages et drôles.

Justine,
Dommage que notre amitié n'ait pas commencé plus tôt. J'espère qu'elle se poursuivra longtemps.

Isabelle et Olivier

J'ai passé de très bons moments en votre compagnie. Merci de me faire rire.

Remerciements Mélanie Lux

Parce qu'une thèse ne se fait pas seulement par le travail qui suit je tiens à remercier toutes les personnes qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont soutenue ou aidée durant la réalisation de ce travail

A mes parents,

Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris.
A ma mère, qui a supporté mes interminables monologues de mes cours de Pharmacie lors de nos promenades à cheval, pour m'avoir soutenue dans les moments difficiles et pour être toujours là quand il faut.
A mon père, pour sa présence et son exemple. Pour sa capacité à supporter mes écarts et m'avoir aidée dans les différentes étapes de ma vie étudiante et future vie professionnelle.
Merci pour ta confiance.

Recevez ce mémoire en guise de remerciement et témoignage de mon amour.

A Cédric, mon amour

Pour ton aide, ton soutient et ta *grande* patience. Tu as toujours été à mes cotés sans jamais te plaindre. Je te remercie avec tout mon amour et ma tendresse.

A mes frères Frédéric et Rémi, ma belle sœur Anne et mes nièces,

Le plaisir que nous avons à être réunis est le symbole de mon amour pour vous.

A mes Amis

Ainara
D'une collègue tu es devenue une amie. D'une amie tu es devenue mon témoin. Merci pour tous ces moments de complicité.

Julie et Magalie,
Mes internes *préférées*, merci de m'avoir soutenu et fait confiance durant mon stage hospitalier.

A Capucine, Anne et Emeline
Merci les filles pour ces années d'étude passées avec vous. Merci pour tous nos moments de rires.

A Coralie, mon binôme

Merci de m'avoir fait confiance et de nous avoir permis de réaliser ce travail à deux.

A toute ma famille et ma future belle-famille.

A tous ceux qui ne sont pas là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi.

A tous ceux qui m'ont fait profiter de leurs connaissances et expériences, et m'ont appris mon futur métier.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 10

1. Le cancer du sein 11

1.1 Anatomie et rappels physiologiques 11

1.1.1. Embryologie 11

1.1.2. Développement de la glande mammaire 11

1.1.3. Anatomie externe 11

1.1.4. Rapports avec les structures adjacentes 12

1.1.4.1. Rapports postérieurs 12

1.1.4.2. Rapports antérieurs 12

1.1.5. Anatomie interne du sein 13

1.1.6. Vascularisation 14

1.1.7. Influences hormonales 14

1.1.7.1. Les hormones stéroïdes : estrogènes et progestérone 14

1.1.7.2. Récepteurs hormonaux 14

1.1.7.3. La production d'estrogènes 15

1.1.7.4. Rôle des estrogènes dans la cancérogénèse mammaire 16

1.1.7.5. Rôle des RE 16

1.1.8. Carcinogénèse et différents types de cancers 16

1.1.8.1. Carcinogénèse 16

1.1.8.1.1 Principes généraux 16

1.1.8.1.2 Gènes impliqués dans les mécanismes de cancérogenèse 17

1.1.8.1.2.1. Les oncogènes 17

1.1.8.1.2.2. Les gènes suppresseurs 17

1.1.8.2. Différents types de cancer du sein 17

1.1.8.2.1 Les cancers non métastatiques 18

1.1.8.2.2 Cancers du sein métastatiques 20

1.2 Epidémiologie en France et dans le monde 20

1.2.1. Quelques chiffres dans le monde 20

1.2.2. En France : évolution et différence 21

1.3 Etiologie 22

1.3.1. Sexe 22

1.3.2. Age 22

1.3.3. Risque familial et génétique 23
1.3.4. Risque histologique 24
1.3.5. Risque hormonal 25
1.3.5.1. Facteurs endogènes 25
1.3.5.1.1 Age des premières règles 25
1.3.5.1.2 Age de la ménopause 25
1.3.5.1.3 Age de la première grossesse et parité 25
1.3.5.1.4 Allaitement 26
1.3.5.2. Facteurs exogènes 26
1.4 Dépistage 27
1.4.1. Objectif 27
1.4.1.1. Dépistage organisé 27
1.4.1.2. Dépistage individualisé 28
1.4.1.3. Consultation d'oncogénétique 29
1.5 Le parcours diagnostique du patient 30
1.5.1. Circonstances de découverte 31
1.5.2. Examen clinique 32
1.5.3. Examens complémentaires 32
1.5.3.1. Imagerie 32
1.5.3.2. Prélèvement 34
1.5.4. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire 35
1.5.5. Annonce du diagnostic 35
1.5.5.1. La consultation d'annonce du diagnostic 35
1.5.5.2. L'annonce des traitements 36
1.5.5.3. La consultation infirmière 36
1.6 Les différentes classifications et les facteurs de pronostic 36
1.6.1. Classifications pré-thérapeutiques 36
1.6.2. Facteurs pronostiques 37
1.7 Les traitements 39
1.7.1. La chirurgie 39
1.7.1.1. La chirurgie radicale 39
1.7.1.2. La chirurgie conservatrice 40
1.7.1.3. Le curage ganglionnaire 40
1.7.1.4. Le ganglion axillaire sentinelle (GAS) 42
1.7.2. La radiothérapie 42

1.7.3. La chimiothérapie 44
1.7.3.1. Présentation et objectifs des chimiothérapies 44
1.7.3.1.1 Chimiothérapie adjuvante 44
1.7.3.1.2 Chimiothérapie néo-adjuvante 44
1.7.3.1.3 Chimiothérapie en situation palliative 45
1.7.3.2. Molécules utilisées dans les différents protocoles de chimiothérapie 45
1.7.3.2.1 Cancer du sein et chimiothérapie 45
1.7.3.2.2 Présentation des traitements et protocoles 45
1.7.3.2.3 Le protocole FEC. 47
1.7.3.2.3.1. Présentation des molécules et de leur mécanisme d'action 47
1.7.3.2.3.2. Indications. 47
1.7.3.2.3.3. Modalités d'administration 48
1.7.3.2.3.4. Effets indésirables. 48
1.7.3.2.4 Taxanes 51
1.7.3.2.4.1. Mécanisme d'action de TAXOTERE® 51
1.7.3.2.4.2. Indications dans le cancer du sein (38) 51
1.7.3.2.4.3. Modalités d'administration 52
1.7.3.2.4.4. Effets indésirables 52
1.7.3.2.4.5. Contre-indications 54
1.7.3.2.5 XELODA® (capécitabine) 54
1.7.3.2.5.1. Mécanisme d'action 54
1.7.3.2.5.2. Indications 54
1.7.3.2.5.3. Modalités d'administration et posologie 54
1.7.3.2.5.4. Effets indésirables 55
1.7.3.2.5.5. Interactions médicamenteuses. 57
1.7.3.2.6 NAVELBINE® (vinorelbine) 57
1.7.3.2.6.1. Mécanisme d'action 57
1.7.3.2.6.2. Indications 57
1.7.3.2.6.3. Modalités d'administration et posologies 57
1.7.3.2.6.4. Effets indésirables 58
1.7.3.2.6.5. Interactions médicamenteuses 58
1.7.3.2.7 GEMZAR ® (Gemcitabine) 58
1.7.3.2.8 LES THERAPIES CIBLEES 60
1.7.3.2.8.1. Rappel sur les anticorps monoclonaux 60
1.7.3.2.8.2. HERCEPTIN® trastuzumab 61
1.7.3.2.8.3. AVASTIN® (bevacizumab) 62
1.7.3.2.8.4. TYVERB® (lapatinib) 63
1.7.4. L'hormonothérapie 65
1.7.4.1. Hormono-dépendance 65
1.7.4.2. Les traitements hormonaux 66
1.7.4.2.1.1. Mécanisme d'action des SERMs 67
1.7.4.2.1.2. Mécanisme d'action des anti-estrogènes purs 67
1.7.4.2.2 Les anti-aromatases 67
1.7.4.2.3 Les analogues de la LHRH (Luteizing Hormone Releasing Hormone). 68
1.7.4.3. Hormonothérapie et schémas posologiques 68
1.7.4.4. Effets indésirables 69

1.7.4.5. Interactions médicamenteuses 70
1.7.4.6. Stratégies thérapeutiques 70
2. L'éducation thérapeutique du patient 71
2.1 Définition, concepts et organisation 71
2.1.1. Définition de la santé 71
2.1.2. Définition de l'éducation thérapeutique et objectifs 71
2.1.3. Compétences à acquérir par le patient: déroulement d'un programme d'éducation thérapeutique 72
2.1.3.1. Compétences d'auto observation 72
2.1.3.2. Compétences de raisonnement et de décision 73
2.1.3.3. Compétences d'auto-soins 73
2.1.3.4. Compétences sociales 73
2.1.3.5. Compétences d'adaptation 74
2.1.4. Compétences d'éducateur à acquérir par les professionnels de santé 76
2.2 Démarche d'ETP dans la prise en charge du cancer du sein: rôle du pharmacien ... 77
2.2.1. Le cancer du sein: maladie chronique? 77
2.2.2. Exemples de situations spécifiques au cancer du sein relevant d'une éducation thérapeutique 77
2.2.3. Application des compétences à acquérir à un cas pratique de prise en charge d'un lymphoedème 78
2.2.3.1. Compétences d'auto observation : 79
2.2.3.2. Compétences de raisonnement et de décision 80
2.2.3.3. Compétences d'auto-soins 80
2.2.3.4. Compétences sociales 81
2.2.3.5. Compétence d'adaptation 81
2.2.4. Rôle du pharmacien: résultats de l'enquête, attentes et formation 81
3. Analyse du questionnaire 83
3.1 Objectifs 83
3.2 Méthode 83
3.2.1. Rédaction du questionnaire 83
3.2.2. Questions et thèmes traités 84
3.2.3. Diffusion du questionnaire 85
3.3 Résultats/Discussion 88
3.3.1. Vous et votre officine 88

3.3.1.1. Homme/femme 88
3.3.1.2. Titulaire/Assistant 89
3.3.1.3. Age 90
3.3.1.4. Département d'exercice 91
3.3.1.5. Taille de l'agglomération 92
3.3.1.6. Synthèse. 93
3.3.2. Vous et le cancer du sein : l'épidémiologie 94
3.3.2.1. Cancer du sein, cause de décès 94
3.3.2.2. Facteurs de risques 95
3.3.2.3. Synthèse 97
3.3.3. Vous et le cancer du sein : la prévention 98
3.3.3.1. Femmes avec risque familial 98
3.3.3.2. Age du dépistage. 99
3.3.3.3. Fréquence du dépistage. 100
3.3.3.4. Synthèse. 101
3.3.4. Vous et le cancer du sein : le traitement 102
3.3.4.1. Principales molécules anti-cancéreuses 102
3.3.4.2. Hormonothérapie 104
3.3.4.3. Trastuzumab / Herceptin® 106
3.3.4.4. Anti-aromatases et ostéoporose 108
3.3.4.5. Anti-aromatases et ménopause 109
3.3.4.6. Syndrome mains-pieds. 110
3.3.4.7. Neulasta® 111
3.3.4.8. Curage axillaire et lymphoedème 113
3.3.4.9. Pilule contraceptive et cancer du sein. 114
3.3.4.10. Prothèses capillaires 115
3.3.4.11. Résultats complémentaires. 116
3.3.4.12. Synthèse. 118
3.3.5. Vous et l'éducation thérapeutique du patient 119
3.3.5.1. Education thérapeutique et pharmacien 119
3.3.5.2. Domaines d'intervention du pharmacien 120
3.3.5.3. Outils éducatifs 121
3.3.5.4. Formes d'outils éducatifs 122
3.3.5.5. Réseau 124

3.3.5.6. Participation au réseau 125
3.3.5.7. Synthèse. 126
4. Présentation du diaporama 127
4.1 Objectifs 127
4.2 Elaboration de l'outil 127
4.3 Contenu 127
4.4 Navigation 129
5. Conclusion 190

Liste des tableaux

Tableau I : modalité du dépistage en France 28
Tableau II : exemple de situations familiales ayant une probabilité d'au moins 10% de détection d'une mutation 30
Tableau III : grade Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis (SBR) 38
Tableau IV : fréquence des complications après un curage ganglionnaire d'après le SOR 41
Tableau V : femmes considérées comme ayant un risque élevé ou faible de récidives, selon les recommandations de la conférence de consensus de Saint Gallen 2007 44
Tableau VI : hormonothérapie: schémas posologiques 69
Tableau VII : étapes du programme d'éducation thérapeutique 75

Liste des figures

Figure 1: structure du sein 13
Figure 2 : localisation des ganglions 19
Figure 3 : cancer canalaire infiltrant et canalaire in situ 19
Figure 4: incidence et mortalité en France estimée par âge pour l'année 2005 23
Figure 5 : parcours diagnostique du patient 31
Figure 6: mammographie en incidence verticale 33
Figure 7: mammographie en incidence latérale-oblique 33
Figure 8 : chirurgie radicale avant chirurgie reconstructrice 40
Figure 9 : onycholyse 53
Figure 10 : syndrome main pied 56
Figure 11 : modes d'action de l'hormonothérapie 66
Figure 12 : Statut des pharmaciens interrogés 88
Figure 13 : statut des pharmaciens 89
Figure 14 : âge des pharmaciens 90
Figure 15 : répartition géographique, dans les quatre départements, des pharmaciens ayant répondu 91
Figure 16 : répartition démographique, des pharmaciens ayant répondu 92
Figure 17 : décès par cancer chez la femme 94
Figure 18 : facteurs de risque spécifique 95
Figure 19 : bonnes réponses de la question 7 97
Figure 20 : dépistage et risque familial 98
Figure 21 : âge du dépistage 99
Figure 22 : fréquence de dépistage 100
Figure 23 : synthèse des questions 8, 9, 10 101
Figure 24 : molécules anticancéreuses 102
Figure 25 : synthèses des réponses correctes de la question 11 103
Figure 26 : l'hormonothérapie 104
Figure 27 : synthèse des réponses correctes de la question 12 105
Figure 28 : Herceptin® 106
Figure 29 : synthèse des réponses correctes de la question 13 107
Figure 30 : anti-aromatases et ostéoporoses 108

Figure 31 : anti-aromatases et ménopause 109
Figure 32 : le syndrome mains-pieds 110
Figure 33 : effets indésirables du Neulasta® 111
Figure 34 : bonnes réponses à la question 17 112
Figure 35 : curage ganglionnaire et lymphoedème 113
Figure 36 : pilule et cancer du sein 114
Figure 37 : prothèses capillaires 115
Figure 38 : synthèses des questions 14, 16 et 17 116
Figure 39 : synthèse des questions 15 et 19 117
Figure 40 : synthèses des questions 11 12 et 13 118
Figure 41 : rôle du pharmacien 119
Figure 42 : domaines d'intervention du pharmacien 120
Figure 43 : outils éducatifs 122
Figure 44 : formes d'outils éducatifs 123
Figure 45 : démarche régionale pour un réseau 124
Figure 46 : participation au réseau 125

Liste des annexes

Annexe 1 : Classification PEV (Poussée évolutive) d'après les standards Options Recommandations 192
Annexe 2 : Classification TNM de l'UICC, 6ème édition 193
Annexe 3 : Stades des tumeurs malignes du sein selon TNM 194
Annexe 4 : Tableau de synthèse des molécules utilisées dans le cancer du sein et leurs indication 195
Annexe 5 : lettre adressée aux pharmaciens d'officine, accompagnant le questionnaire envoyé en Mars 2008 199

INTRODUCTION

L'accompagnement du malade occupe une place de plus en plus conséquente dans notre métier. L'officine se situe souvent dans le village, le quartier du malade qui viendra par exemple chercher ses médicaments à la sortie de l'hôpital. Le membre de l'équipe officinale qui le prendra en charge devra expliquer son traitement et éventuellement répondre à ses questions. On pourrait citer les paroles suivantes de patientes atteintes de cancer du sein :

"Je crois que la communication entre le malade ou la malade et l'équipe médicale, non seulement je la recommanderais, mais à mon avis elle est centrale, elle est très importante".

"Je ne conçois pas tout un traitement, un traitement si lourd, sans avoir au préalable discuté complètement avec l'équipe médicale à fond, et posé toutes les questions qui vous passent par la tête" (1).

Les traitements contre le cancer évoluent, l'espérance de vie augmente. Le **cancer** sera bientôt considéré comme une **maladie chronique** et les traitements nécessiteront une éducation thérapeutique des patients au même titre que le diabète ou l'asthme par exemple.

Le pharmacien doit actualiser ses connaissances dans le domaine du cancer du sein et se former en matière d'éducation thérapeutique. Pour identifier les besoins des pharmaciens, nous avons réalisé un questionnaire dont les conclusions serviront de base à l'élaboration d'un outil de formation.

Après des rappels sur le cancer du sein, afin d'apporter des connaissances dans les domaines de la pathologie, de l'épidémiologie et des traitements, et une définition de l'éducation thérapeutique, nous présenterons les résultats d'une enquête que nous avons réalisée en avril 2008 pendant notre stage de 5ème année hospitalo-universitaire, afin d'évaluer les connaissances des pharmaciens de Lorraine. Nous en avons déduit leurs besoins et leurs attentes en matière de formation sur le cancer du sein et avons réalisé un diaporama destiné à former l'équipe officinale et qui fait l'objet de la dernière partie de ce travail.

1. Le cancer du sein

1.1 Anatomie et rappels physiologiques

Les seins occupent une place importante dans la féminité et dans l'image que la femme a de son corps. Ils ont en outre une fonction biologique primordiale, celle de produire du lait pour nourrir un nouveau-né. Ils participent ainsi au maintien de l'espèce.

1.1.1. Embryologie

Il est important de connaître l'origine embryonnaire de la glande mammaire pour comprendre l'anatomie vasculaire et lymphatique de celle-ci ainsi que les signes cliniques en pathologie mammaire.

L'origine de la glande mammaire est ectodermique. Elle correspond à une annexe cutanée comme les glandes sudoripares et sébacées. Il y a donc une forte solidarité entre la peau et la glande (2).

1.1.2. Développement de la glande mammaire

La glande va se développer à la puberté et se caractériser par une augmentation de volume consécutif à un développement glandulaire et à une augmentation du tissu conjonctif et adipeux.

Le développement de la glande ne sera complet qu'à l'issue d'une grossesse menée à terme. En effet, au cours des derniers mois de la grossesse, se produit la différenciation des acinis. On explique ainsi qu'une grossesse menée à terme et survenant à un âge suffisamment jeune est un facteur de réduction du risque de cancer du sein (2).

1.1.3. Anatomie externe

Les seins sont situés à la face antérieure du thorax. La glande n'a aucune limite antérieure précise sauf en bas au niveau du sillon sous mammaire. C'est le seul point fixe de la glande. Il

se situe au niveau de la sixième côte. Le fait que la glande n'ait aucune limite latérale précise explique la difficulté de retirer avec certitude la totalité du tissu mammaire.

Le mamelon présente une position très variable en fonction du volume du sein et de l'âge. Il est cependant toujours situé au sommet du cône mammaire. A la suite d'une chirurgie partielle, une mauvaise position du mamelon sera très visible. (2)

1.1.4. Rapports avec les structures adjacentes

1.1.4.1. Rapports postérieurs

Le sein repose sur la cage thoracique. La face profonde est limitée par le feuillet profond du *facia superficialis* et repose sur l'aponévrose antérieure du muscle grand pectoral.

1.1.4.2. Rapports antérieurs

- La peau

Le tissu glandulaire est uni au derme par les ligaments de Cooper. Soulevée par les ligaments, la glande dessine les crêtes de Duret. Entre ces crêtes, se situent les lobules adipeux. Toute modification pathologique du tissu graisseux sous cutané pré-glandulaire peut influer sur l'état cutané. Ainsi, en cas de réaction inflammatoire lors d'un cancer inflammatoire, l'œdème va distendre les lobules graisseux et la présence des ligaments de Cooper va provoquer le classique aspect en « peau d'orange ». (2)

- Le mamelon

Il est implanté au centre de l'aréole et présente à son extrémité les orifices des 15 à 20 canaux galactophores terminaux.

- L'aréole

Il s'agit d'une surface cutanée pigmentée qui est le plus souvent circulaire. Elle peut parfois avoir une forme ovalaire. Elle est rendue irrégulière par les tubercules de Morgani qui correspondent à de petites glandes apocrines. Sont présents aussi surtout en fin de grossesse les tubercules de Montgomery qui sont de petites glandes mammaires. Sous l'aréole, se trouve le muscle mamillaire qui est étroitement uni à l'aréole et au mamelon. Les fibres circulaires qui le constituent s'entrelacent autour des canaux galactophores. (2)

- Le sillon

Le sillon, situé au niveau de la sixième côte est constitué de tractus fibreux qui vont attacher la face profonde du derme au plan aponévrotique sous-jacent.

1.1.5. Anatomie interne du sein

L'ensemble du volume mammaire est constitué de tissu glandulaire mais aussi de tissu adipeux et conjonctif. La proportion de ces trois éléments varie d'une femme à l'autre en fonction de son âge, de l'influence hormonale et de ses variations pondérales. Ces variations vont compliquer ou faciliter le travail du radiologue ou du chirurgien. Un sein graisseux facilitera le contraste et donc le travail du radiologue mais rendra difficile le remodelage par le chirurgien. Le sein très glandulaire mettra en échec la mammographie mais permettra des remodelages glandulaires de qualité.

Sur le plan glandulaire, la glande mammaire est composée de quinze à vingt compartiments appelés lobes. Chacun de ces compartiments est constitué de lobules et se termine par des canaux galactophores qui s'aboucheront au niveau du mamelon. Ils permettent de produire le lait en période d'allaitement et de le transporter vers le mamelon. Le schéma suivant représente les différents éléments constituant un sein (2).

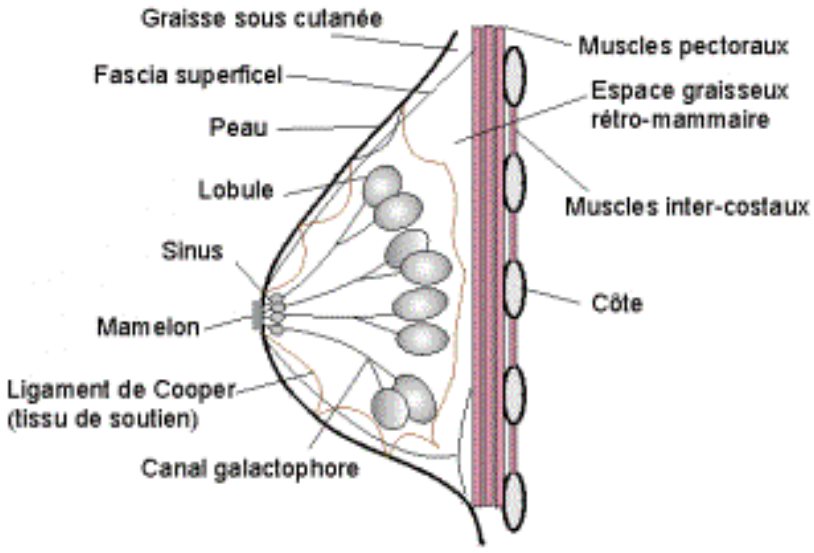


Figure 1: structure du sein

1.1.6. Vascularisation

La disposition vasculaire **sanguine et lymphatique est très riche**. Ceci est très avantageux sur le plan de la vascularisation mais très néfaste pour la dissémination métastatique lors d'un cancer, que ce soit par voie veineuse ou par voie lymphatique.

1.1.7. Influences hormonales

1.1.7.1. Les hormones stéroïdes : estrogènes et progestérone

Les hormones sexuelles chez la femme sont les estrogènes et la progestérone. L'**estradiol**, le plus important des estrogènes est sécrété dès la puberté par les ovaires. Il sera responsable du développement des caractères sexuels féminins, dont les seins.

Le sein se développe à la puberté et durant toute la vie génitale de la femme, sous l'influence directe ou indirecte des variations de sécrétion des estrogènes, de la progestérone et d'hormones hypophysaires. A la ménopause, la diminution de la sécrétion des estrogènes entraîne la diminution progressive du volume de la glande mammaire.

L'élévation des estrogènes au moment de la puberté provoque le développement de la glande mammaire. Les estrogènes induisent la synthèse d'un grand nombre de protéines impliquées dans les diverses fonctions de la cellule.

1.1.7.2. Récepteurs hormonaux

L'action des hormones stéroïdes passe principalement par des récepteurs nucléaires. Deux récepteurs aux estrogènes (RE) ont été identifiés. Il s'agit de **REα** codé par le bras long du chromosome 6 et de **REβ** codé par le chromosome 14. L'effet biologique de ces deux récepteurs peut être différent ainsi que l'affinité pour les ligands naturels ou de synthèse. Ces deux récepteurs sont présents dans la plupart des tissus cibles mais avec des proportions différentes. REα est considéré comme un **activateur transcriptionnel** et **REβ** est actuellement considéré comme un **inhibiteur de REα** (2).

Il existe aussi deux récepteurs à la progestérone : PR-A et PR-B. La structure de ces récepteurs est quasi identique mais ils diffèrent par leur activité biologique. En effet, PR-B

aurait la plus forte activité biologique et PR-A serait un répresseur de la forme B. De même que pour les récepteurs aux estrogènes, les deux formes sont présentes dans les tissus cibles mais leur proportion varie en fonction du tissu. Les manipulations effectuées chez la souris montrent que la forme A a un rôle majeur dans la glande mammaire alors que la forme B agirait majoritairement dans l'utérus et l'ovaire (2).

1.1.7.3. La production d'estrogènes

- Les estrogènes circulants

On distinguera deux temps de production des estrogènes. En pré-ménopause, ils seront produits principalement par les ovaires. Leur taux plasmatique sera fonction du cycle menstruel et de la qualité des ovulations. Pendant le cycle, la sécrétion d'estradiol débute avec les règles et augmente progressivement. Cette sécrétion stimule le développement du follicule ovarien à la surface de l'ovaire. Le pic de sécrétion d'estradiol déclenche l'ovulation.

En post-ménopause, la source d'estrogènes proviendra essentiellement de la conversion périphérique des androgènes dans le stroma adipeux.

Il existe plusieurs enzymes qui auront un rôle important dans le métabolisme intracellulaire des estrogènes. L'une d'entre-elles se nomme **aromatase** ou CYP19 et aura pour fonction de transformer les androgènes circulants en estrogènes. Elle permet la conversion de **l'androstènedione en estrone** et de la **testostérone en estradiol**. Elle est présente dans le sein normal et cancéreux. Une augmentation de son activité a été démontrée dans le sein cancéreux.

Une autre enzyme aura un rôle dans l'interconversion de l'estradiol et de l'estrone ainsi que de l'androstènedione et de la testostérone. Il s'agit de la **17β-hydroxystéroïde déshydrogénase** (2).

- Les estrogènes exogènes

L'alimentation occidentale est de plus en plus riche en substances « **estrogen-like** » tels que les phytoestrogènes présents dans le soja. De même, l'environnement est riche en substances de synthèse pouvant avoir un effet estrogénique comme les polyphénols ou les dérivés du benzène. Un composé tel que le biphénol A source de polémiques aujourd'hui du fait de sa présence dans le plastique de la plupart des biberons est considéré comme un xénoestrogène (3).

1.1.7.4. Rôle des estrogènes dans la cancérogénèse mammaire

Les estrogènes ont un **rôle promoteur** sur la survenue d'un cancer du sein. Ce rôle est démontré in vitro en culture cellulaire dans la mesure où ils stimulent la production des cellules mammaires cancéreuses RE+. De nombreuses études ont montré que le risque de cancer du sein était corrélé au taux plasmatique des estrogènes. L'activité de l'aromatase est très souvent augmentée dans les cancers du sein (2).

1.1.7.5. Rôle des RE

Le taux d'expression du REα s'élève lors du processus de cancérogénèse. A l'inverse, REβ diminue progressivement. La présence des récepteurs aux estrogènes est pourtant un facteur de bon pronostic au cancer du sein dans la mesure où il constitue un facteur favorisant une bonne réponse à l'hormonothérapie.

1.1.8. Carcinogénèse et différents types de cancers

1.1.8.1. Carcinogénèse

1.1.8.1.1 Principes généraux

Le cancer résulte le plus souvent d'altérations successives de l'ADN par des agents mutagènes. Les cellules acquièrent alors des propriétés anormales telles que :

- la perte du contrôle de la croissance cellulaire, une résistance à la mort cellulaire programmée (**apoptose**)
- la faculté de créer un réseau vasculaire (**angiogénèse tumorale**)
- l'envahissement des tissus voisins (**métastase**) (2).

1.1.8.1.2 Gènes impliqués dans les mécanismes de cancérogenèse

1.1.8.1.2.1. Les oncogènes

Ils sont présents dans la cellule saine et leur expression est régulée. Une mutation peut apparaître à la suite de l'intervention de substances environnementales telles que les radiations UV, le tabac ou à la suite de virus ou d'agents du stress oxydant. L'altération de l'expression de ces gènes va aboutir à une modification des fonctions et de la morphologie de la cellule.

Trois proto-oncogènes ont été trouvés amplifiés dans le cancer du sein (2) :

- proto-oncogène MYC
- proto-oncogène ERBB2
- proto-oncogène CCND1

1.1.8.1.2.2. Les gènes suppresseurs

Les produits issus de leur expression répriment le développement du cancer. Il en existe deux catégories :

- les gènes qui codent pour des protéines qui préviennent ou réparent les altérations génétiques. Ils sont impliqués dans le remplacement de l'ADN endommagé, dans la correction des erreurs de la réplication de l'ADN ainsi que dans le maintien de la longueur des télomères
- les gènes qui codent pour des protéines qui contrôlent la prolifération cellulaire, l'apoptose ou le vieillissement. Un grand nombre de gènes suppresseurs ont été suspectés dans la survenue d'un cancer du sein. Seuls quelques uns ont clairement été reconnus. C'est le cas du gène TP53 (2).

1.1.8.2. Différents types de cancer du sein

On parlera de cancer in situ lorsque le cancer ne franchit pas les limites de la structure tissulaire dans laquelle il se développe.

Le **cancer infiltrant** se propage aux tissus avoisinants.

Lorsque le stade sera plus avancé, les cellules vont pouvoir se disséminer dans tout l'organisme et on parlera alors de métastases. Les métastases correspondent au développement dans un autre organe d'une tumeur issue de la tumeur primitive.

Le cancer du sein correspond au développement d'une tumeur aux dépens des cellules de la glande ; selon les cellules touchées, les tumeurs porteront des noms différents. L'évolution de cette tumeur n'est pas contrôlée par l'organisme, elle se développe dans la glande de façon anarchique dans tous les sens.

Il existe différents types de cancer du sein. On distinguera les cancers limités au sein ou avec un **envahissement des ganglions lymphatiques** (non métastatiques) et les **cancers du sein métastatiques.**

1.1.8.2.1 Les cancers non métastatiques

Les plus fréquents sont les **cancers canalaires**. Ils se développent à partir des cellules des canaux. Ce sont des **adénocarcinomes** car ils se développent à partir d'une glande.

On distingue alors plusieurs situations :

- Carcinome *in situ* :

Les cellules cancéreuses sont uniquement localisées à l'intérieur des canaux ou des lobules. Le tissu qui entoure ces structures n'est pas infiltré de cellules cancéreuses. Le cancer canalaire in situ représente huit cancers in situ sur dix. Ces cancers sont le plus souvent découverts lors d'un dépistage (mammographie) ou révélés par un écoulement de sang du mamelon ou d'un eczéma. Les cancers canalaires in situ peuvent parfois infiltrer les tissus voisins et devenir des cancers infiltrants. Le cancer lobulaire in situ est plus rare. On le considère plutôt comme un facteur de risque de développer un cancer du sein. Sa prise en charge sera différente des autres types de cancer du sein.

- carcinome infiltrant :

Les cellules cancéreuses ont infiltré le tissu qui entoure les canaux et les lobules. Le plus fréquent est le cancer canalaire qui représente huit carcinomes infiltrants sur dix. **Le cancer lobulaire infiltrant** est plus rare. Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou d'autres parties du corps. Les ganglions les plus souvent atteints se situent sous les bras, au niveau des aisselles.

La figure ci-dessous représente les différentes localisations des ganglions lymphatiques.

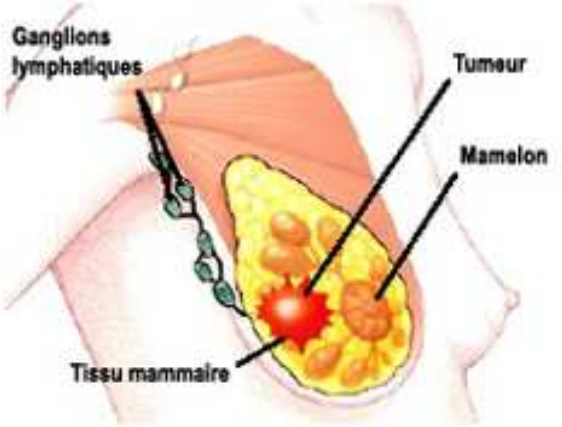


Figure 2 : localisation des ganglions (4)

La figure ci-dessous schématise la localisation des deux types de cancer du sein non métastatiques : les cancers infiltrants et in situ

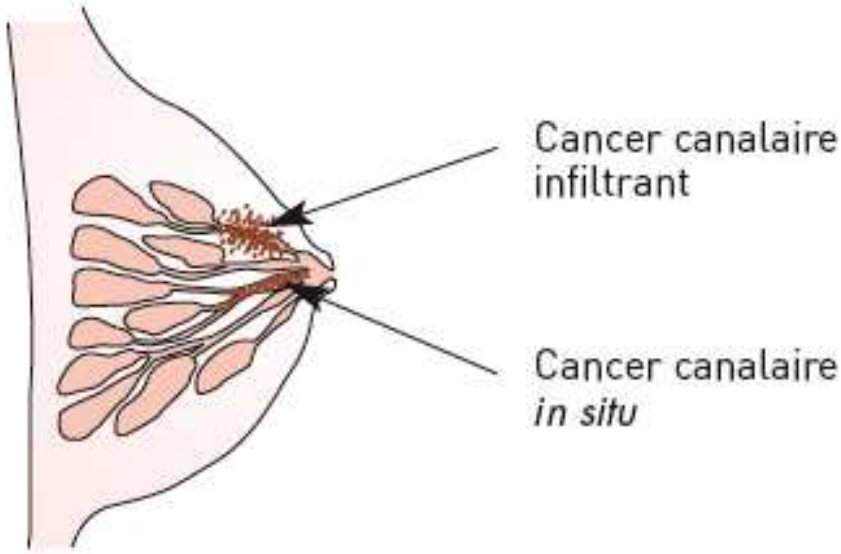


Figure 3 : cancer canalaire infiltrant et canalaire in situ

Il existe une autre forme de cancer du sein qui est plus rare que les **carcinomes canalaires**.

Il s'agit du **carcinome inflammatoire** qui peut se développer et se propager rapidement. Il peut apparaître lorsque les cellules cancéreuses du sein bloquent les vaisseaux lymphatiques. Il peut alors s'ensuivre une inflammation des seins. A la différence de la plupart des cancers du sein qui provoquent l'apparition d'une ou de plusieurs tumeurs solides distinctes, le cancer inflammatoire du sein a plutôt tendance à croître en formant des couches ou des nids. (5)

1.1.8.2.2 Cancers du sein métastatiques

Une tumeur cancéreuse a une croissance lente dans un premier temps et son développement est circonscrit.

Si la tumeur n'est pas découverte à ce stade, elle continuera à grossir, elle envahira les tissus alentours. Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur mère, aller dans le sang, se greffer sur des organes à distance et se multiplier pour leur propre compte, ce sont les métastases.

Les métastases résultent donc de la migration de cellules tumorales soit par le sang soit par la voie lymphatique. Les **organes cibles** les plus fréquents sont **l'os, le foie, le poumon**.

1.2 Epidémiologie en France et dans le monde

1.2.1. Quelques chiffres dans le monde

Dans le monde le cancer du sein n'a pas de répartition homogène. Il y a environ **1.000.000 de nouveaux cas par an dans le monde**. (2)

Les pays industrialisés ont tendance à développer plus de cancer du sein que les autres. Il est en effet trois fois plus fréquent dans ces pays (6).

Dans les pays d'Asie et notamment le Japon, l'incidence du cancer du sein est bien moins importante puisqu'elle est de 16 pour 100000 (7) (le mode de vie et l'alimentation peuvent peut-être l'expliquer). Les migrations géographiques ont permis de montrer le rôle des facteurs de l'environnement dans l'incidence des cancers du sein. Aux Etats-Unis, les

Japonais présentent au bout de 2 à 3 générations le même profil épidémiologique que le reste de la population. (8)

Les chiffres d'incidence et de mortalité varient avec la situation géographique. L'Europe du Nord et l'Amérique du Nord ont l'incidence la plus forte. A l'inverse, c'est au Japon que l'incidence est la plus faible même si on observe dans ce pays depuis 1990 une élévation importante de l'incidence du cancer du sein et parallèlement une modification d'un certain nombre de facteurs de risque comme la diminution du nombre de grossesse ou un allaitement plus court. (9)

1.2.2. En France : évolution et différence

On estime en France pour l'année 2005 à environ **50 000 le nombre de nouveaux cas de cancers** du sein invasifs chez la femme. Ce cancer peut apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein). (10)

C'est le premier cancer féminin en terme d'incidence et de mortalité.

Il est à noter que l'incidence du cancer du sein augmente depuis 25 ans. Le taux d'incidence standardisé a doublé, passant de 56,8 en 1980 à 101,5 en 2005. Une femme sur 10 développera au cours de sa vie un cancer du sein, et son espérance de vie en sera diminuée en moyenne de 12 ans. L'incidence varie avec l'âge. Elle augmente fortement entre 40 et 50 ans pour atteindre un maximum entre 60 et 65 ans. (10)

Le **nombre de décès** par cancer du sein était de **11 201 environ en 2005**. (10) La mortalité par cancer du sein diminue depuis 2000 en raison des progrès thérapeutiques et des campagnes de dépistage généralisé entre 50 et 74 ans. Le taux d'évolution annuel de la mortalité est de -0,4% entre 1980 et 2005 et de -1,3 % entre 2000 et 2005.

Le taux de survie globale est estimé à 70% à 5 ans et à 50% à 10 ans. La survie à 5 ans sans atteinte des ganglions ni métastase est de 95 % et seulement de 20 % dans le cas d'un cancer métastatique. (10)

1.3 Etiologie

La prévention du cancer du sein pose problème car l'étiologie de ce cancer est **multifactorielle**. De nombreux facteurs de risques génétiques, hormonaux ou environnementaux ont été mis en cause, mais pour certains toutes les études n'ont pas encore permis de trancher.

Par rapport à d'autres cancers pour lesquels on a défini des facteurs étiologiques principaux (virus, tabac, amiante) l'étiologie des cancers du sein n'est pas totalement élucidée mais est probablement multiple. C'est un cancer **multigénique, multifactoriel, hétérogène**.

1.3.1. Sexe

Le cancer du sein est un cancer **presque exclusivement féminin.** Il peut apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein).

1.3.2. Age

Il s'agit effectivement **d'un des premiers facteurs de risques** d'apparition d'un cancer du sein.

Le cancer du sein atteint des femmes à différents âges mais l'âge médian du diagnostic est de **61 ans**. Près de la moitié des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans. (10) La figure suivante représente l'incidence et le taux de mortalité par cancer du sein en fonction de l'âge.

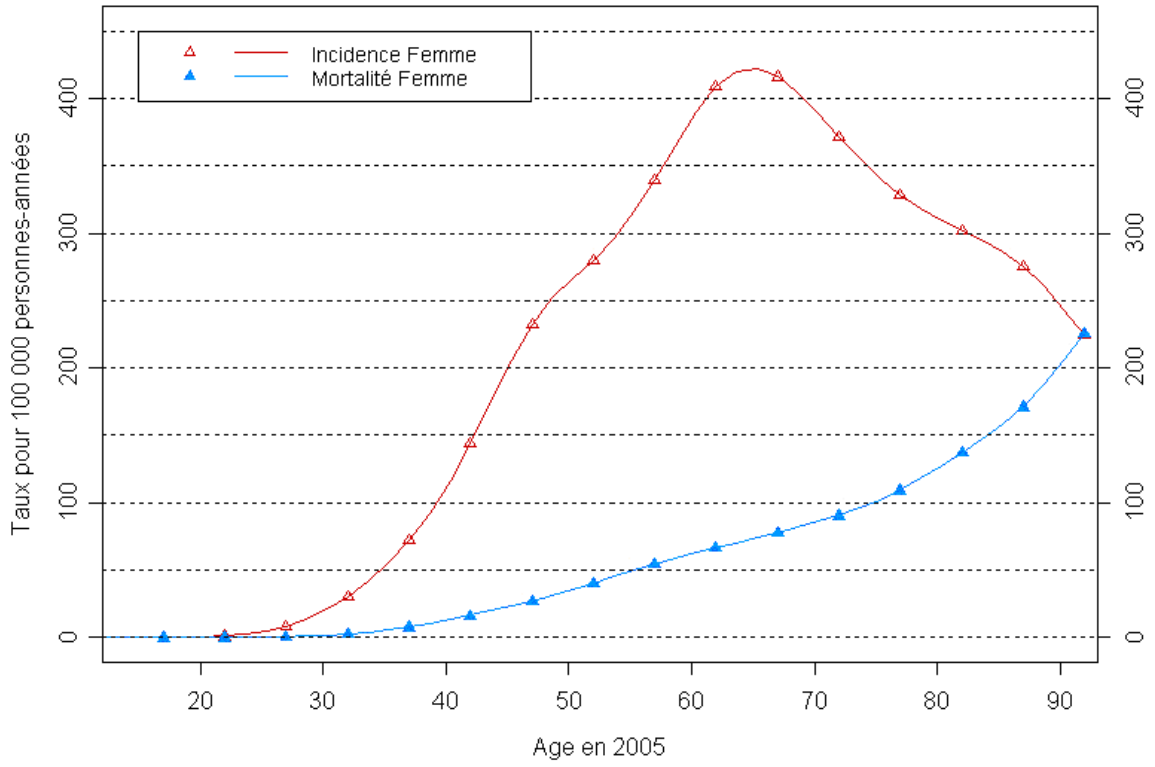


Figure 4: incidence et mortalité en France estimée par âge pour l'année 2005

Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune (15 à 20% seront diagnostiqués avant 50 ans). C'est parmi ces cancers que la mutation chromosomique de type BRCA1 ou BRCA2 est la plus fréquente. (2)

1.3.3. Risque familial et génétique

Des études épidémiologiques sur de larges populations aux Etats-Unis ont permis de collecter un grand nombre de familles qui comptent beaucoup de cancer du sein. Ces études ont conclu que le risque est d'autant plus élevé qu'il existe de sujets atteints dans une même famille, que ces sujets ont des degrés de parenté proches et que l'âge de survenue du cancer est précoce. (11)

Il existe des **formes familiales** avec une prédisposition génétique qui concerne **5 à 10% des cancers du sein** (2, 12). C'est le cas des femmes dont plusieurs membres de la même famille sont ou ont été atteints d'un cancer du sein ou lorsqu'une femme de la même famille a

développé un cancer avant 40 ans ou lorsque plusieurs personnes de la même famille ont eu un cancer du côlon ou des ovaires.

Les études dans les familles présentant de multiples cas de cancer du sein ont permis d'identifier deux gènes majeurs de prédisposition génétique. Il s'agit de **BRCA1 et BRCA2**. (2) Le gène BRCA1 (pour BReast CAncer 1) est impliqué dans les formes familiales du syndrome sein-ovaire. Le gène BRCA2 est impliqué dans le syndrome sein seul et dans la majorité des familles présentant des cas de cancer du sein chez l'homme.

D'autres syndromes héréditaires comportent un excès de risque de cancers du sein mais seront plus exceptionnels. Il s'agit du gène **TP53** responsable du syndrome de Li-Fraumeni (agrégation de cancers du sein, de sarcomes, d'hémopathies malignes, de tumeurs cérébrales et de cortico-surrénalomes). Une mutation de ce gène rendrait compte de 1% des cas de cancer du sein survenus avant 40 ans. Le gène TP53 est considéré comme un gène suppresseur de tumeur. Le gène **PTEN** et sa mutation seraient responsables de 0,1% des cancers du sein héréditaires.

Une étude (13) a montré que le risque relatif des femmes prédisposées génétiquement est d'environ 80 avant 30 ans, 50 avant 40 ans et 30 avant 50 ans. Ces risques sont dépendants du degré et du type de parenté, de la bilatéralité, du caractère pré ou post ménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparentée atteinte (14). En cas de mutation BRCA1, il y a 65% de risque de développer un cancer du sein jusqu'à 70 ans et 40% de risque de développer un cancer de l'ovaire. Pour BRCA2 le risque est de 45% pour le cancer du sein et 11% pour le cancer de l'ovaire. Dans 60 à 80 % des formes familiales aucune mutation pathologique de ces gènes ne sera mise en évidence. Les recherches se poursuivent pour définir dans les familles à risque de nouveaux gènes de susceptibilité, des polymorphismes et des facteurs épigénétiques.

1.3.4. Risque histologique

Il s'agit des cas où une patiente présente une **mastopathie à risque**, le risque maximum étant le cas d'un antécédent personnel de cancer du sein. (2)

Exemple de mastopathie à risque : hyperplasie épithéliale atypique.

1.3.5. Risque hormonal

Il regroupe des facteurs endogènes (propres à l'individu) et exogènes.

1.3.5.1. Facteurs endogènes

Une **puberté précoce** (avant 12 ans), une **ménopause tardive** (après 55 ans), une **nulliparité,** une **pauciparité**, ou une **première grossesse tardive** augmentent le risque de développer un cancer du sein.

1.3.5.1.1 Age des premières règles

Plusieurs études montrent que plus les règles surviennent tôt et plus le risque de cancer du sein est augmenté (2, 15). Il faut toutefois moduler ces informations sachant que l'âge des premières règles a varié au cours de ces décennies. Des études ont essayé de quantifier ce phénomène. Pour chaque deux ans de retard à la puberté, le risque de cancer du sein diminuerait de 10 % (16). L'explication biologique est difficile à résoudre car il existe de nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre de femmes important pour aboutir à une réponse indiscutable. On pourra citer une étude de MacMahon (17) qui conclut que l'élévation du risque de cancer du sein est liée à une longue **durée d'exposition aux estrogènes** dans le cas de filles ayant eu des règles précoces. De nombreuses autres études incrimineront l'état d'**hyperestrogénie** dans la survenue du cancer du sein.

1.3.5.1.2 Age de la ménopause

Un âge avancé à la ménopause est considéré comme un facteur de risque de cancer du sein.

Il semble augmenter de 3 % par année de retard à la ménopause (18). Un auteur suggère que des tumeurs infracliniques préexistantes ont une croissance accélérée lorsqu'elles sont soumises à des taux d'hormones ovariennes de préménopause (19).

Une **longue vie génitale** expose donc à un risque accru de cancer du sein.

1.3.5.1.3 Age de la première grossesse et parité

L'âge croissant des premières grossesses est un facteur de risque reconnu qui peut en partie expliquer l'augmentation d'incidence des cancers du sein de ces trente dernières années et la plus faible incidence observée dans les pays en voie de développement. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les femmes

nullipares (RR =1,2) (2,17). La protection augmenterait avec le nombre de grossesses à terme et surtout plus l'âge de la première grossesse est précoce plus la protection est grande. Par contre un premier enfant après 35 ans entraîne un risque supérieur à celui des nullipares (RR=1,5) (20).

1.3.5.1.4 Allaitement

L'allaitement au sein protège la mère du risque de cancer du sein. Cet **effet protecteur** augmente avec la durée de l'allaitement. Il y a environ 8% de diminution du risque pour 12 mois d'allaitement supplémentaire par rapport aux femmes qui n'allaitent pas (21). Il serait en grande partie responsable de la faible incidence des cancers du sein dans les pays en voie de développement (Afrique, Asie). L'effet protecteur n'est cependant pas négligeable dans les pays industrialisés et doit être fortement encouragé.

La lactation provoquerait une augmentation de prolactine et une diminution des estrogènes contribuant à une diminution de la durée d'exposition aux estrogènes. De plus, l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit le nombre de cycles ovulatoires. Selon certains auteurs, la lactation nécessite une différenciation complète de la glande mammaire qui la mettrait à l'abri des carcinogènes.

.

1.3.5.2. Facteurs exogènes

Ces facteurs de risque sont très controversés. Nous ne ferons donc que de les citer sans apporter d'explication supplémentaire. Nous prendrons comme exemple l'utilisation de traitement hormonal substitutif.

Deux études, l'une américaine (22) et l'autre britannique (23) ont révélé des risques liés à l'utilisation des **Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause** (THS).

Afin de dresser un état des lieux de l'utilisation du THS en France, l'Afssaps (24) a mis en place en mars 2004 un groupe de travail, en accord avec la Direction Générale de la Santé, pour disposer de données suffisamment précises quant au niveau d'exposition et de risque de la population.

Une estimation du nombre de cas de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) attribuables au THS a été conduite une année donnée, au pic de l'utilisation du THS (années 2000-2002). Le modèle a pris en compte

des données d'utilisation françaises, tenant compte de l'âge au début du traitement, de sa durée et du type de produits utilisés.

L'ensemble de ces analyses a permis de préciser les données d'utilisation : entre 20 et 25 % des femmes âgées de 40 à 65 ans prenaient un THS entre 2000 et 2002. Les estimations du nombre d'événements attribuables au THS sur une année, survenant chez les femmes âgées de 40 à 65 ans, représentent pour le cancer du sein entre 650 et 1200 cas, soit 3% à 6 % du total des cas de cancer du sein constatés.

L'Afssaps a publié des recommandations en 2003, précisant que le THS devait être pris à la dose la plus faible et pour une durée la plus courte possible. Le rapport relève qu'à la suite des recommandations de l'Afssaps, le nombre de cas a diminué depuis la période 2000-2002.

1.4 **Dépistage**

1.4.1. Objectif

1.4.1.1. Dépistage organisé

Le **dépistage organisé** du cancer du sein a été généralisé à tous les départements français en 2003-2004 et répond à une démarche d'assurance qualité qui met en oeuvre la compétence des radiologues, un contrôle régulier des installations radiologiques, une double lecture de la mammographie, une collaboration de l'ensemble du monde médical et un suivi régulier des résultats.

Il concerne les **femmes âgées de 50 à 74 ans**, asymptomatiques et ne présentant pas de risque particulier. Il doit être réitéré tous les deux ans.

Tableau I : modalité du dépistage en France

Intervalle entre deux mammographies	Deux ans
Examen clinique	Systématique
Clichés antérieurs	Apportés par la femme
Nombre de clichés	Deux clichés
Mode opératoire	Résultats immédiats Double lecture centralisée des clichés normaux en 1ère lecture Si anomalie en 1ère lecture : bilan diagnostic immédiat Si anomalie en 2ème lecture : femme rappelée pour examens complémentaires
Restitution des clichés aux femmes	Oui
Contrôle de qualité des appareils Formation (radiologues et manipulateurs)	Oui
Prise en charge de la mammographie	Sur le volet « risque » des caisses

1.4.1.2. Dépistage individualisé

Il concerne les femmes qui présentent des **antécédents familiaux ou personnels** de cancer du sein ou un risque génétique. Il est alors effectué tous les ans. Il doit débuter cinq ans avant l'apparition du cancer dans la famille.

Le dépistage peut être fait à la demande du médecin ou des patientes ayant détecté des anomalies.

Le dépistage individuel est remboursé par l'Assurance Maladie.

Même si le dépistage massif offre la possibilité d'un examen approfondi, les femmes suivies régulièrement par un gynécologue peuvent bénéficier de cet examen plus tôt. Cependant, si

cet examen est réalisé « trop tôt », il y a un risque d'engendrer un faux négatif, du fait d'une densité trop importante du tissu mammaire.

De même la mammographie n'est à conseiller que tous les 2 ans afin de ne pas dépasser une dose de radiations, pouvant provoquer des cancers radio induits.

L'avantage du dépistage organisé est la double lecture des clichés qui permet de dépister 10% de cancer en plus. Il doit permettre de diminuer de 20 à 30% la mortalité par cancer du sein si au moins 70% des patientes concernées y participent régulièrement.

1.4.1.3. Consultation d'oncogénétique

Dans certains cas, la survenue du cancer du sein est liée à un gène défectueux qui peut être transmis d'une génération à l'autre. Il faut cependant noter que certaines familles peuvent compter plusieurs cas de cancer du sein sans que cela soit relié à la présence d'un gène modifié. On ne connaît pas encore tous les gènes impliqués . De même, la présence du gène modifié n'engendre pas forcément la survenue d'un cancer du sein.

Les analyses moléculaires sont proposées actuellement lorsque l'histoire d'une famille est compatible avec la transmission autosomique dominante d'un gène de prédisposition (Cf. tableau ci-dessous).

Tableau II : exemple de situations familiales ayant une probabilité d'au moins 10% de détection d'une mutation (2)

Au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes apparentées au premier ou au second degré, si transmission par un homme
Deux cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans
Deux cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré dont au moins un cas est masculin
Association d'un cancer du sein et d'un cancer primitif de l'ovaire
Cancer du sein chez un homme
Cancer du sein diagnostiqué à moins de 35 ans

Les médecins oncogénéticiens feront des **arbres généalogiques** et calculeront la probabilité d'être « cas génétique ». (2)

Ces examens sont réalisés à partir d'une prise de sang par étude de **l'ADN génomique lymphocytaire.** Le délai d'obtention des résultats est de plusieurs mois car la taille de **BRCA1 et BRCA2** est grande et il existe une grande dispersion de ces mutations au niveau de ces deux gènes.

1.5 Le parcours diagnostique du patient

A l'issue du développement de ces premiers éléments, nous allons poursuivre l'approche de la maladie au travers du parcours d'une patiente dont le diagnostic de cancer du sein est supposé.

Le schéma suivant résume les rendez-vous clés qui peuvent être proposés à la patiente.

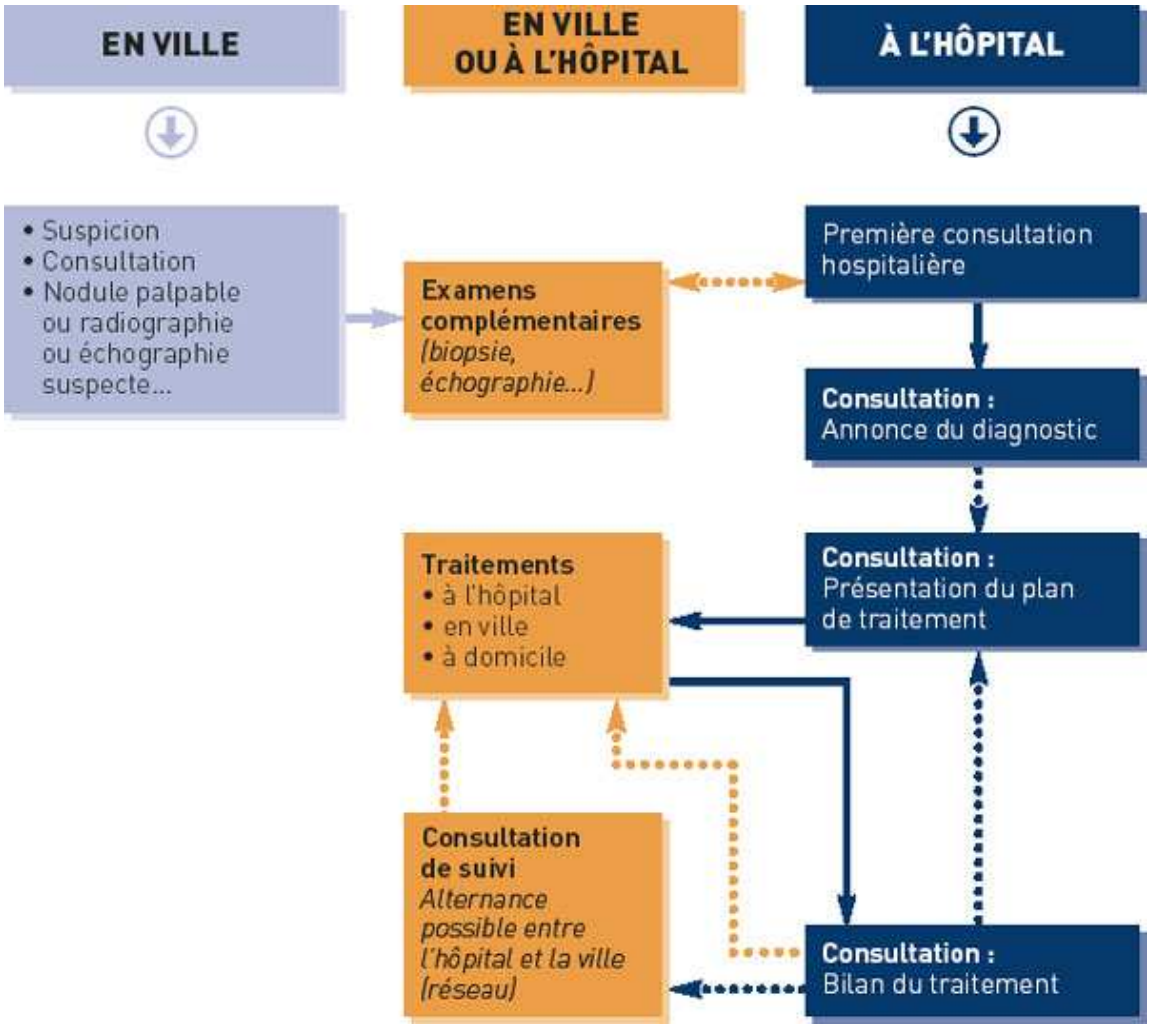


Figure 5 : parcours diagnostique du patient (25)

1.5.1. Circonstances de découverte

Un cancer du sein est souvent diagnostiqué lors de la découverte de symptômes par la patiente elle-même. Il peut s'agir d'une boule au niveau du sein ou des aisselles, d'un écoulement par le mamelon, d'une rétractation du mamelon. Il peut aussi être découvert lors d'une consultation de dépistage, lors d'une visite habituelle chez le gynécologue.

Le bilan diagnostique cité ci-dessous va ensuite confirmer que l'anomalie suspecte est bien un cancer du sein. Il passe par plusieurs étapes successives, un examen clinique, de l'imagerie et enfin un **examen cytologique et histologique**, ce dernier étant le seul permettant de poser définitivement le diagnostic, ou de détecter des tumeurs plus petites.

1.5.2. Examen clinique

Il consiste en premier lieu à un interrogatoire de la patiente sur ses antécédents médicaux, chirurgicaux, personnels et familiaux. Des questions seront posées pour décrire tous les symptômes actuels qui guideront le médecin dans son diagnostic.

Après cet interrogatoire, le praticien va effectuer l'examen clinique proprement dit, en pratiquant une palpation des seins de la patiente. Cet examen physique prendra en compte les éléments suivants :

- La taille de la tumeur
- La mobilité de la tumeur
- La localisation de la tumeur
- L'aspect de la peau (elle peut être rouge, ulcérée, gonflée)
- La forme du mamelon et de l'aréole
- L'augmentation ou non de taille de la tumeur remarquée par la patiente
- La palpation des ganglions (aisselles essentiellement)

Il est à noter que ce diagnostic est loin d'être suffisant car il ne permet pas de détecter de très petites tumeurs. La tumeur doit faire au minimum plusieurs millimètres pour être décelée par cette méthode.

Des examens complémentaires devront être demandés pour confirmer le diagnostic.

1.5.3. Examens complémentaires

1.5.3.1. Imagerie

La **mammographie** est une technique d'imagerie qui utilise des **rayons X** en très faible quantité. Elle permet d'obtenir des images de la structure interne des seins. Lors de cet examen est réalisée une compression du sein qui permet notamment de réduire son épaisseur et d'améliorer le contraste de l'image. Cette compression ne doit pas être douloureuse.

La mammographie est réalisée à l'aide d'un appareil spécialement conçu, le **sénographe** comportant une source de rayons X adaptée à la radiologie des tissus mous et un système de compression du sein. La patiente se présente debout et le manipulateur étale la glande sur une

plaque porte film. Puis, il actionne la pédale de compression automatique assurant le mouvement d'un compresseur en plastic qui vient comprimer modérément mais fermement la glande à la limite de l'inconfort sans jamais être douloureux. Un cliché est tiré selon les deux projections spatiales de face, c'est-à-dire que la source de rayons X est située à la perpendiculaire au-dessus du sein (incidence cranio-caudale), et de trois quart, en oblique (latérale oblique). (26)

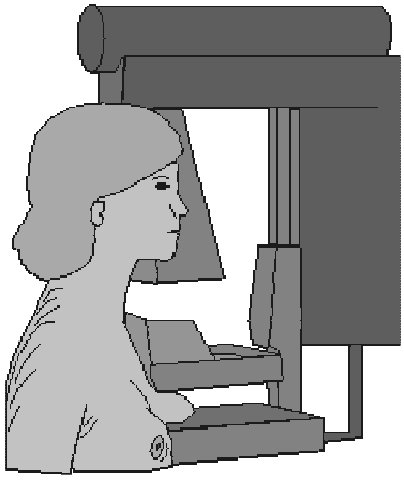


Figure 6: mammographie en incidence verticale

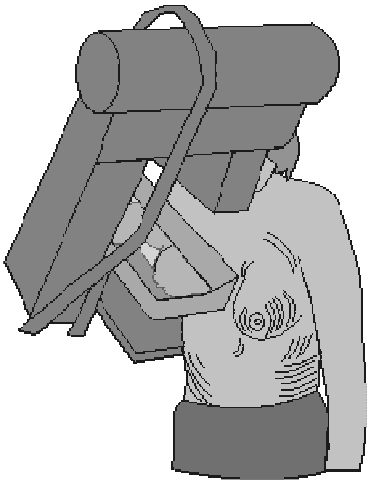


Figure 7: mammographie en incidence latérale-oblique

Pour qu'une lésion mammaire soit vue, il faut, soit qu'elle ait une densité différentielle (calcifications), soit qu'elle déborde du tissu conjonctif en se projetant sur la graisse (masses opaques rondes ou spiculaires), soit qu'elle déforme le tissu conjonctif (distorsion architecturale focalisée ou étendue, hyperdensité asymétrique focalisée). (27)

La majorité des microcalcifications sont le reflet d'une anomalie bénigne. Toutefois, 90% des carcinomes canalaires in situ et 70% des petits cancers infiltrants dont la taille est inférieure à 5 mm dépistés au cours des campagnes, le sont par des microcalcifications.

Les masses rondes opaques sont fréquentes et le plus souvent banales, en particulier si elles sont multiples et bilatérales. L'examen essentiel pour les caractériser est l'échographie qui peut alors montrer un syndrome liquidien typique correspondant à un kyste banal.

Les masses opaques spiculaires sont des images définies par un centre dense et des spicules périphériques qui peuvent être plus courts ou plus longs que le centre dense. Elles représentent 20 à 30% des cancers infracliniques.

Les images spiculées sans centre dense représentent 10 à 20% des découvertes de cancers infracliniques et sont la traduction la plus fréquente des carcinomes tubuleux.

Les distorsions de l'architecture sont des images difficiles à voir et correspondent à l'altération de l'harmonie de l'architecture mammaire.

1.5.3.2. Prélèvement

Le **prélèvement** permettra de réaliser un examen anatomopathologique qui donnera des informations précises sur le type de cancer du sein et son grade (28). Les deux types de prélèvement les plus effectués dans le diagnostic du cancer du sein sont la **ponction cytologique et la biopsie**. Il y a un prélèvement de cellules dans la lésion mammaire lors de la cytoponction. Ces cellules seront examinées au microscope (cytologie). Au cours de la biopsie, est prélevé sous anesthésie locale un fragment de tissu qui sera lui aussi examiné au microscope (histologie).

L'examen cytopathologique ne permet pas de définir un cancer. Seul **l'examen histopathologique** apporte la preuve formelle qu'il s'agit ou non d'un cancer.

Le compte rendu de l'examen au microscope mentionnera donc les éléments suivants :

- le type d'anomalie (cancéreuse ou non)
- s'il s'agit d'une tumeur cancéreuse, son type (canalaire, lobulaire…) et son grade (I, II, …).
- si les ganglions prélevés sont envahis ou non par les cellules tumorales

Le détail de la classification du cancer sera évoqué dans le chapitre 2.6

1.5.4. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Les **Réunions de Concertation Pluridisciplinaire** rassemblent des médecins de spécialités différentes (chirurgiens, oncologues, radiologues, anatomopathologistes, radiothérapeutes…). Ces comités permettent de tirer partie d'une pluridisciplinarité qui est un gage de bonne pratique (29).

Cette organisation vise à

- définir les stratégies de prise en charge diagnostique, thérapeutique et de surveillance,
- évaluer la conformité de ces procédures aux cas individuels et, le cas échéant, les adapter
- assurer une information et une formation générale et individuelle de tous les acteurs de la prise en charge, incluant le patient.

Tous les nouveaux cas doivent être présentés avant la mise en route du primo-traitement ainsi que tous les patients qui nécessitent une modification du traitement.

1.5.5. Annonce du diagnostic

Une fois tous les examens réalisés, la patiente rencontre le médecin pour un bilan diagnostique. Lorsqu'il y a confirmation de la présence d'un cancer, il y **aura annonce du diagnostic au patient.**

Dans le cadre du Plan national de lutte contre le cancer, les équipes hospitalières mettent en place un dispositif d'annonce pour améliorer la façon dont le cancer est annoncé. Ce dispositif comporte plusieurs consultations d'annonce et d'accompagnement en relation étroite avec le médecin traitant.

1.5.5.1. La consultation d'annonce du diagnostic

Elle est destinée à informer la patiente du diagnostic de cancer, d'un changement de traitement ou de récidive. Elle est réalisée par un médecin oncologue ou le médecin spécialiste qui a diagnostiqué la tumeur.

1.5.5.2. L’annonce des traitements

A l’issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire, un schéma thérapeutique a été décidé, et constituera le **Programme Personnalisé de Soins** (PPS) qui est alors présenté à la patiente par le médecin ou par une infirmière formée dans le cadre de la consultation infirmière. Le PPS indique les traitements à réaliser, leur ordre, leur(s) lieu(x) et date(s) prévisibles de réalisation. Le patient peut discuter des différentes options thérapeutiques avec le médecin, demander des modifications ; elles seront enregistrées dans le programme de soins.

L'accord du patient est demandé pour débuter les soins. (30)

1.5.5.3. La consultation infirmière

La patiente n’est pas toujours prête à entendre toutes les informations données lors des deux consultations précédentes. La consultation infirmière va lui permettre de poser des questions et d’évoquer les sujets qu’elle redoute d’aborder avec son médecin : les peurs, les soucis, la vie familiale ou professionnelle.

Les choix thérapeutiques sont effectués en fonction de protocoles de consensus internationaux, de référentiels nationaux ou régionaux et reposent en général sur le pronostic de la maladie. Ce pronostic repose sur les facteurs de gravité de la tumeur, déterminés grâce à différentes classifications.

1.6 Les différentes classifications et les facteurs de pronostic

1.6.1. Classifications pré-thérapeutiques

La classification pré-thérapeutique est réalisée après la pose du diagnostic et permet de classer chaque cancer selon son histopathologie et son extension clinique.

Cette classification évalue le pronostic du cancer et détermine le traitement que la patiente va suivre. Elle est réalisée à partir d’éléments cliniques définis selon les **Standards Options Recommandations :**

- la taille de la tumeur (sur 2 axes perpendiculaires)
- la mobilité de la tumeur (plan profond et superficiel)
- la topographie
- l'examen du revêtement cutané
- l'examen du mamelon et de l'aréole
- les signes inflammatoires locaux et/ou diffus
- la palpation des aires ganglionnaires
- la **poussée évolutive ou PEV** : il s'agit d'une classification française qui évalue l'état inflammatoire (Cf. Annexe 1)

Cette classification repose sur huit critères qui vont permettre au praticien de situer une tumeur de façon rigoureuse vis-à-vis du facteur de gravité.

La classification la plus répandue pour le cancer du sein, est la **classification TNM-UICC** (Union internationale contre le cancer) (Cf. Annexes 2 et 3)

La classification TNM, va permettre également de classer en stade les différentes tumeurs, et ainsi mieux contrôler l'évolution de la tumeur dans le temps.

1.6.2. Facteurs pronostiques

Il existe un grade histopronostique permettant de caractériser la tumeur. Le grade le plus utilisé est le **grade Scarff-Bloom-Richardson** (SBR). Les Standards Options and Recommandations préconisent le **grade de Elston et Ellis** qui est une modification du grade SBR de valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité supérieure (31).

Le grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) sauf aux carcinomes médullaires. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ. Le grade prend en compte trois critères histologiques, cotés de 1 à 3, décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : grade Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis (SBR) (32)

1. Différenciation tubulo-glandulaire : ***proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)***	*Score*
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie *apprécié sur la population tumorale prédominante*	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses *(à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)*	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Le total des scores aboutit à un

- grade I : total des scores de 3 à 5
- grade II : total des scores de 6 et 7
- grade III : total des scores de 8 et 9

Plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive et de mauvais pronostic. Le grade a une incidence sur le choix des traitements du cancer : un grade III implique, en raison de sa valeur pronostique péjorative, un traitement systématique chimiothérapique.

1.7 Les traitements

Aujourd'hui le cancer doit être considéré comme une maladie hétérogène à la fois locale et générale. En conséquence, le traitement devra avoir comme objectifs le contrôle locorégional (c'est le rôle de la chirurgie et de la radiothérapie), et la prévention et/ou le traitement des métastases (c'est le rôle des traitements systémiques c'est-à-dire la chimiothérapie et l'hormonothérapie).

1.7.1. La chirurgie

Initialement, seul traitement du cancer du sein, aujourd'hui la chirurgie en est souvent le point de départ. Grâce aux nouvelles techniques, la chirurgie est de moins en moins invasive et limite considérablement les séquelles concernant l'esthétisme, la perte de la force du membre supérieur, le lymphoedème et les éventuelles opérations de chirurgie réparatrice.

Deux sortes de chirurgie peuvent être envisagées selon le type et le stade de la tumeur : la **chirurgie radicale (mammectomie)** et la **chirurgie conservatrice (tumorectomie),** accompagnée ou non d'un curage ganglionnaire.

1.7.1.1. La chirurgie radicale

Il s'agit d'une ablation de toute la glande mammaire, c'est la mastectomie radicale modifiée selon **Patey.** Elle permet de conserver le muscle pectoral. Cette technique remplace la mastectomie de **Halsted**, car elle limite considérablement les séquelles. Le corps médical s'est interrogé sur le gain d'espérance de vie après une mastectomie par rapport à un traitement conservateur associé à la radiothérapie. Il n'est apparu aucune différence significative, conclusion qui remet en cause la mastectomie (33). Elle ne doit donc être pratiquée qu'en cas de contre-indication au traitement conservateur. La chirurgie radicale est discutée selon différents critères tels que la taille tumorale, sa situation, sa nature histologique

ou encore s'il s'agit d'une récidive locale. Elle est toujours accompagnée d'un curage axillaire sauf cas particulier où la migration des cellules tumorales est nulle. La mastectomie est encore très souvent pratiquée (30 à 40% des tumeurs malignes mammaires) mais cette proportion est en diminution grâce au dépistage de plus en plus précoce et à l'avancée des nouvelles techniques de chirurgie conservatrice.

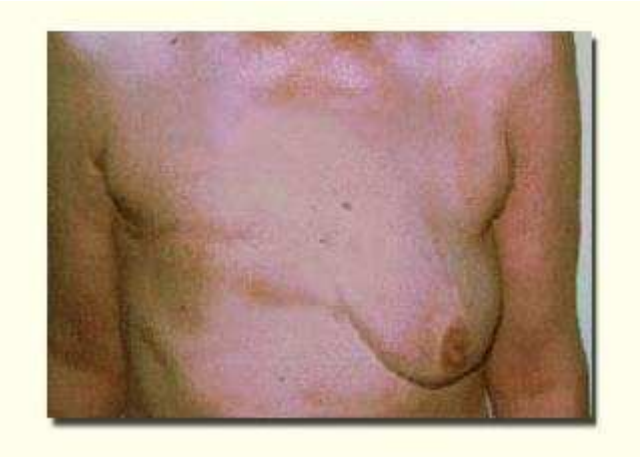


Figure 8 : chirurgie radicale avant chirurgie reconstructrice (34)

1.7.1.2. La chirurgie conservatrice

La seconde technique est donc une chirurgie dite **conservatrice,** car elle est moins agressive, et permet très souvent de conserver le mamelon sauf si celui-ci est envahi par la tumeur. La **tumorectomie** est faite selon plusieurs gestes chirurgicaux, en prenant une marge de sécurité autour de la tumeur, de 1 à 3 cm selon les auteurs.

Cette technique est donc largement pratiquée aujourd'hui, mais les patientes doivent être correctement sélectionnées afin d'éviter la récidive locale non éliminée par cette technique.

Un **curage ganglionnaire** accompagne toujours ce geste chirurgical.

1.7.1.3. Le curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire fait partie du traitement chirurgical, mais il constitue essentiellement un élément de pronostic et non un élément curatif à l'exception du cas où les tissus retirés sont envahis par des cellules tumorales. Il permet de déterminer l'envahissement local et la dissémination des cellules tumorales. Le nombre de ganglions retirés et leur localisation sont définis selon les Standards Options Recommandations (27).

Le curage ganglionnaire n'est pas sans conséquence pour la patiente, des complications précoces et/ou tardives peuvent survenir :

- La **lymphorrhée,** inévitable, est liée à la destruction des canaux lymphatiques qui ne peuvent plus jouer leur rôle de drainage.
- Les **lymphocèles** correspondent à un épanchement lymphatique plus ou moins important et seront traités par des ponctions.
- Les **troubles sensitifs**, liés à la section des nerfs lors du curage peuvent s'accompagner d'une raideur de l'épaule.
- Les **retards de cicatrisations** peuvent entraîner une infection de la zone opérée.
- Le **lymphoedème,** constitue une complication majeure tardive (de 12 à 18 mois après l'opération et jusqu'à 20 ans après). Plus ou moins important, une fois installé il est difficile de le faire disparaître, il peut être gênant voire invalidant pour la patiente. Il faudra informer correctement la patiente en lui conseillant d'éviter les traumatismes, le port de charges lourdes et les efforts prolongés.

Les fréquences de survenue de ces complications sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV : fréquence des complications après un curage ganglionnaire d'après le SOR (27)

Complications	Fréquence
Lymphoédème	8 à 40%
Séquelles fonctionnelles	8 à 40%
Troubles sensitifs de la face interne du bras	20 à 30%
Douleurs	15 à 30%
Lymphorrhée excessive	15 à 30%
Lymphocèle	5 à 30%
Retard de cicatrisation locale, infection	2 à 8 %

1.7.1.4. Le ganglion axillaire sentinelle (GAS)

Il s'agit de la recherche du **premier relais ganglionnaire** (1 à 2 ganglions) par l'injection, en regard de la tumeur, d'un produit lymphophile qui se drainera jusqu'à ce ganglion et permettra de le repérer. L'étude de ce ganglion serait représentative du statut ganglionnaire de la patiente et permettrait d'éviter un curage en cas de négativité. Le produit utilisé est soit un colorant appelé bleu patent soit un produit colloïdal marqué au technétium (27).

1.7.2. La radiothérapie

La radiothérapie fait aujourd'hui partie intégrante du **traitement locorégional** du cancer du sein.

L'objectif de la radiothérapie du sein est de diminuer au maximum les risques de récidives locales de la maladie et de permettre la conservation mammaire lorsqu'elle est souhaitée par la patiente, dans des conditions permettant d'assurer un taux élevé de contrôle local et un risque de séquelles très faible.

Un autre objectif est de permettre une réduction tumorale initiale sur des tumeurs non accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée en raison de leur volume. (27)

Plusieurs séquences sont possibles pour positionner la radiothérapie dans le traitement multidisciplinaire :

- soit radiothérapie puis chimiothérapie
- soit chimiothérapie puis radiothérapie
- soit les deux traitements administrés de façon concomitante

La radiothérapie consiste à délivrer aux tissus tumoraux une dose de **radiations ionisantes**, qui vont agir essentiellement au niveau du matériel cellulaire, tel que le noyau. Ces radiations vont entraîner la formation des **radicaux libres**, qui vont s'intercaler dans la chaîne d'ADN, et couper celle-ci provoquant alors la mort de **la cellule, de manière immédiate ou retardée**.

Les récents progrès de la radiothérapie ont permis de réduire considérablement la dose de radiation (dose cumulée autour de 45 / 50 Gy) et de focaliser les rayons sous la peau diminuant ainsi le risque de brûlures cutanées. La radiothérapie est de plus en plus efficace.

Elle est pratiquée en général en post-opératoire (dans le cas d'une tumeur opérable de suite) au minimum 3 à 4 semaines après l'acte chirurgical, une fois que la cicatrisation est satisfaisante, et que la rééducation du bras a été réalisée. Elle peut être également réalisée après une chimiothérapie.

La radiothérapie se déroule en 25 séances, 4 à 5 jours par semaine à raison de 1,8 à 2,2 Gy par séance.

Selon de nombreuses études (28), la radiothérapie post mastectomie radicale ou chirurgie conservatrice, diminue la fréquence de récidive locale.

Des études (35) ont montré également le potentiel d'un traitement exclusivement par radiothérapie. Cette technique permet d'éviter le traumatisme du sein, cependant les récidives locales restent encore trop fréquentes.

L'irradiation des zones de curage ganglionnaire est aussi à l'étude, mais on augmente alors le risque de lymphoedème.

Enfin la radiothérapie est utilisée dans le traitement des métastases osseuses et cérébrales.

La radiothérapie peut provoquer différents effets indésirables.

La radiothérapie peut être à l'origine de toxicités aiguës et tardives.

- Toxicités aiguës

Les réactions aiguës les plus fréquentes sont à type d'**érythème** de la peau et constituent une brûlure du premier degré. Plus rarement, une **épithélite exsudative** peut s'observer en fin d'irradiation en général au niveau des plis (sillon sous-mammaire). Ces réactions peuvent être majorées par des lésions cutanées préexistantes (mycose) ou par l'application de produits cosmétiques contenant des dérivés alcooliques. L'application de tout topique cutané est donc contre-indiquée pendant l'irradiation. Aucune prévention efficace de ces réactions ne peut être proposée. (27)

La radiothérapie peut également provoquer un **œdème du sein et du bras**.

- Toxicités tardives

Les rayonnements peuvent provoquer des complications cardiaques par **ischémie coronarienne ou péricardite.** Il peut également se produire une toxicité pulmonaire à type de **fibrose** ainsi que des séquelles fonctionnelles comme des **douleurs**, une fibrose du tissu cutané etc…

1.7.3. La chimiothérapie

1.7.3.1. Présentation et objectifs des chimiothérapies

1.7.3.1.1 Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante consiste en un traitement systémique administré **après le traitement locorégional** (chirurgie et/ou radiothérapie).

Le but de la chimiothérapie adjuvante est d'éradiquer les **micrométastases infracliniques**, responsables de la majorité des récidives.

Les indications du traitement adjuvant découlent de l'analyse des facteurs pronostiques, fournis par les différentes étapes du diagnostic. Il est en général proposé aux femmes ayant un risque élevé de récidive.

Tableau V : femmes considérées comme ayant un risque élevé ou faible de récidives, selon les recommandations de la conférence de consensus de Saint Gallen 2007 (36)

Risque élevé	âge inférieur à 35 ans
	présence d'un envahissement ganglionnaire
	absence de récepteurs hormonaux
	taille tumorale supérieure ou égale à 20 mm
	SBR II ou III
Faible risque	âge supérieur à 35 ans
	taille tumorale inférieure à 10mm
	présence de récepteurs hormonaux
	SBR I sans envahissement ganglionnaire

1.7.3.1.2 Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo adjuvante consiste en un traitement systémique administré **avant le traitement locorégional** dans le but de **réduire la taille de la tumeur** pour la rendre opérable. Elle permet aussi de traiter les micro-métastases précoces.

Enfin, elle sélectionne les tumeurs qui pourraient résister à un protocole de chimiothérapie classique.

Il est à noter que la chimiothérapie néo-adjuvante n'influence pas le pronostic vital de la patiente mais elle permet d'éviter une mastectomie radicale traumatisante et responsable de graves séquelles (physique et psychologique).

1.7.3.1.3 Chimiothérapie en situation palliative

La chimiothérapie est utilisée dans le cadre d'un **traitement palliatif** lorsque le cancer est **métastasé.**

1.7.3.2. Molécules utilisées dans les différents protocoles de chimiothérapie

1.7.3.2.1 Cancer du sein et chimiothérapie

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus chimiosensibles et l'un des premiers domaines d'application de la polychimiothérapie.

Les agents considérés comme efficaces appartiennent à quatre classes principales : **intercalants, alkylants, anti-métabolites, antifusoriaux**. Trois autres classes de molécules sont également utilisées : **épipodophyllotoxines, organoplatines, anticorps monoclonaux** (27).

Ces molécules sont répertoriées en annexe 4.

1.7.3.2.2 Présentation des traitements et protocoles

Il existe de nombreux protocoles de chimiothérapie. En général, on utilise plusieurs molécules en associations afin d'éviter d'éventuelle résistance précoce au traitement. Ces molécules présentent naturellement des modes d'action différents les uns des autres.

En l'absence de contre-indication, on utilise le plus souvent des protocoles avec des anthracyclines qui sont considérées comme les plus actifs. Les protocoles de référence renferment des anthracyclines, associées ou non aux taxanes, ou des taxanes associées à d'autres classes, en cas de contre-indications aux anthracyclines.

Le **protocole FEC 100** à raison de 6 cures ou le protocole séquentiel de **3 FEC 100** suivis de **3 TAXOTERE 100** comptent parmi les principaux protocoles de référence.

Chaque fois que la tumeur surexprime le récepteur HER 2 +++, le trastuzumab entrera dans la stratégie thérapeutique. L'arrivée des thérapies ciblées telles que l'AVASTIN tend à modifier la prise en charge en 1ère ligne de la maladie métastatique, en association avec les taxanes.

Dans le cadre d'une chimiothérapie adjuvante, avec ou sans envahissement ganglionnaire, le traitement de référence constitué de 3 FEC 100 suivis de 3 TAXOTERE 100, à raison d'une cure toutes les 3 semaines tend à se substituer au classique schéma par 6 FEC 100.
Lors d'un envahissement ganglionnaire, le protocole TAC (TAXOTERE®, adriamycine, cyclophosphamide) est une alternative aux précédents, de même que le protocole TC (TAXOTERE, CYCLOPHOSPHAMIDE) en cas de contre-indication aux anthracyclines.

Dans le cadre d'une chimiothérapie néo-adjuvante, l'utilisation d'une anthracycline avec ou sans adjonction de taxanes, de façon concomitante ou séquentielle est aussi recommandée.
Pour les patientes surexprimant c-erb2 +++, un traitement par Trastuzumab sera systématiquement réalisé. La durée totale de traitement par HERCEPTIN, en phase néo-adjuvante et adjuvante sera de 12 mois au total (soit 52 injections hebdomadaires) ou de 18 injections au total pour le schéma d'administration toutes les 3 semaines.

Dans le cas d'un cancer du sein en situation métastatique, le choix des protocoles tiendra compte de l'histoire de la maladie (métastatique d'emblée ou évolution secondaire), des caractéristiques de la tumeur et des sites métastatiques ainsi que de l'historique médicamenteux. La priorité est donnée autant que possible aux anthracyclines associées ou non aux taxanes. Cependant, sont également envisagées :
- les taxanes en monothérapie
- les anthracyclines liposomales
- les taxanes associées à d'autres molécules telles que :
    - gemcitabine
    - capécitabine
    - vinorelbine
    - bevacizumab.

Enfin des alternatives tant aux anthracyclines qu'aux taxanes sont possibles :

- capécitabine en monothérapie
- vinorelbine en monothérapie IV ou per os ou associée à la gemcitabine, à la capécitabine.

Nous allons détailler les principaux protocoles de chimiothérapie en précisant les modalités d'administration, les posologies et les principaux effets indésirables et contre-indications. Nous ne détaillerons donc pas tous les traitements possibles de chimiothérapie mais seulement les principaux.

1.7.3.2.3 Le protocole FEC.

1.7.3.2.3.1. Présentation des molécules et de leur mécanisme d'action

Le protocole FEC 100 est constitué de **F= fluorouracile** (FLUOROURACILE®) 500 mg/m², **E=épirubicine** (FARMORUBICINE®) 100 mg/m², **C=cyclophosphamide** (ENDOXAN®) 500 mg/m².

Le 5-FU est un **antimétabolite**, analogue des bases pyrimidiques, inhibant la synthèse de l'ADN par inhibition de la thymidilate-synthétase.

L'épirubicine **inhibe la topoisomérase** II, enzyme impliquée dans le déroulement de la double chaîne d'ADN lors de sa réplication.

Le cyclophosphamide est un agent **alkylant.** Il est inactif par lui-même. C'est un composé stable activé par clivage de la liaison phosphore-nitrogène. Il y a ainsi libération de l'activité bichloréthylamine. L'activation a surtout lieu au niveau du foie.

Le dérivé actif peut se combiner avec les groupements nucléophiles (SH, NH2, COOH, OH, phosphate). Il établit ainsi au niveau des nucléoprotéines des ponts empêchant la réplication de l'ADN, d'où l'effet cytostatique par blocage de la mitose (38).

1.7.3.2.3.2. Indications.

Le protocole FEC est indiqué dans le traitement du cancer du sein en adjuvant, en néoadjuvant et en situation métastatique.

1.7.3.2.3.3. Modalités d'administration

Les différents produits sont injectés par **voie intra-veineuse.**

L'administration par voie veineuse centrale par l'intermédiaire d'une **chambre implantable** est à privilégier. La chambre à cathéter implantable est composée d'un réservoir muni d'un septum pouvant subir de multiples ponctions, relié à un cathéter central. Le cathéter est implanté la plupart des cas au niveau de la veine jugulaire et de la veine sous-clavière. Ce système permet de résoudre en partie les problèmes d'accès veineux et la nécessité de préserver le capital veineux de la patiente, mais également dans le cas des anthracyclines et des taxanes de réduire le risque de toxicité liée à l'extravasation de ces médicaments vésicants et nécrosants.

L'administration se fait généralement en hôpital de jour pour une durée d'environ 1h30.

Il s'agit de cycles répétés **toutes les trois semaines** (J1 = J22).

Le nombre de cycles programmé est de 6 ou de 3 en cas de traitement séquentiel avec 3 cycles de TAXOTERE®.

1.7.3.2.3.4. Effets indésirables.

Les effets indésirables observés avec ce protocole sont soit d'apparition immédiate, soit progressive, soit tardive. Ils seront encadrés par des examens préalables, de surveillance et des mesures préventives ou curatives, médicamenteuses ou non.

- effets indésirables d'apparition immédiate

- Nausées et vomissements

Cette chimiothérapie est **modérément émétisante**. Une prémédication systématique par les anti-émétiques suivants est envisagée :

- administration de PRIMPERAN® métoclopramide ou de PLITICAN® alizapride.

- administration d'un **sétron** (par exemple : ZOPHREN® ondansétron, KYTRIL® granisétron) en association avec un corticoïde (par exemple : Déxaméthasone, Méthylprednisolone).

Pour éviter les nausées, le patient sera informé de prendre des repas fractionnés, de manger léger, de boire des boissons fraîches ou gazeuses, de préférence en dehors des repas, de prendre des bonbons mentholés et d'essayer au maximum de se distraire pour ne pas se focaliser sur ces nausées.

- Toxicité vésicale

Il sera conseillé à la patiente de boire au moins **1,5 litre par jour dont ½ litre de boissons alcalines**. En effet, même si à la dose de 500 mg/m², cette toxicité n'est pas systématique, le cyclophosphamide peut engendrer une cystite hémorragique due à l'acroléine.

- Mucite

Ce protocole peut provoquer une inflammation de la muqueuse buccale. La patiente sera informée d'avoir une bonne hygiène buccale. Cette mucite pourra être traitée par l'utilisation de bains de bouche associant bicarbonate de sodium 1,4 % et éventuellement un antiseptique de type Hextril ou Glycothymoline.

La survenue de cette inflammation peut provoquer de fortes douleurs qui peuvent être soulagées par l'administration d'antalgiques de palier I ou d'anesthésique local. Il s'agira par exemple de Xylocaïne visqueuse. La patiente sera informée de ne pas prendre l'anesthésique local avant un repas pour éviter les risques de fausses routes alimentaires.

De même les aliments épicés, acides, astringents (gruyère, le vinaigre, les noix, l'ananas, le citron, la moutarde) seront déconseillés.

- effets indésirables d'apparition progressive

- Neutropénie

On parlera de neutropénie lorsque le nombre de **polynucléaires neutrophiles est inférieur à 2G/L.**

Une surveillance hebdomadaire de la numération de formule sanguine est prescrite. Les signes d'appel d'une neutropénie fébrile, par exemple la survenue d'une fièvre doivent être connus des patientes et compris de telle sorte que dès que la **température dépasse 38,5°C,** le médecin traitant ou l'oncologue médical doivent être contactés. (39)

Le patient sera informé d'éviter autant que possible le contact avec des personnes contagieuses, les transports en commun. Il sera sensibilisé à la nécessité d'une bonne hygiène corporelle qui passe en premier lieu par un lavage fréquent des mains. Au niveau alimentaire, il sera conseillé pendant la période de nadir (période pendant laquelle les globules blancs sont au plus bas), d'éviter de consommer viande, poissons crus ou des crustacés.

Enfin, il peut y avoir administration de **facteurs de croissance en prophylaxie secondaire** tels que NEUPOGEN® (filgastrim), GRANOCYTE® (lénograstim), NEULASTA® (pegfilgrastim). Ces médicaments sont des facteurs de croissance hématopoïétique qui vont stimuler spécifiquement la lignée des neutrophiles et réduire la durée et les complications de la neutropénie.

Ces facteurs de croissance s'administrent par voie sous-cutanée et peuvent engendrer suite à leur injection des douleurs musculaires et osseuses. Les patients décrivent le plus souvent un syndrome pseudo-grippal.

- Alopécie

L'alopécie est **très fréquente** suite à l'administration de ce protocole.

Elle débute 10 à 20 jours après le début du traitement. L'alopécie est toujours **réversible** et peut être prévenue par un casque réfrigérant. Le principe de ce casque repose sur la vasoconstriction consécutive au froid qui empêche à la molécule de chimiothérapie d'arriver jusqu'au cheveu.

La patiente sera informée de couper ses cheveux courts, d'utiliser des shampooings doux et d'avoir recours aux prothèses capillaires si besoin, qu'elle choisira de préférence avant le début de la chimiothérapie.

- effets indésirables d'apparition tardive

- Toxicité cardiaque

On notera une toxicité cardiaque aiguë et tardive **dose-dépendante et cumulative** survenant après quelques jours à 8 mois (troubles du rythme, décompensation cardiaque). Cette toxicité est due à **l'épirubicine.**

Il y a une prévention possible de cette cardiotoxicité avec une administration de CARDIOXANE® (dexrazoxane) qui est un cytoprotecteur protégeant le cœur des patients qui ont dépassé la dose d'anthracycline.

La gestion de la toxicité cardiaque se fait par une surveillance notamment de la fraction d'éjection ventriculaire, qui doit dépasser 55% pour un début de traitement par anthracyclines.

1.7.3.2.4 Taxanes

Ils ont au départ obtenu leur autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne métastatique chez des patientes dont la maladie était résistante aux anthracyclines. Actuellement, ils peuvent être utilisés en 1ère ligne en traitement adjuvant « cancers opérables » (38), en association avec le protocole FEC selon le schéma : 3 FEC et 3 Docétaxel. Deux produits sont commercialisés:

- **le paclitaxel** (TAXOL® et génériques) est administré par voie intraveineuse avec une prémédication contenant des corticoïdes et anti-histaminiques H1 et H2 le jour de la chimiothérapie.
- **le docétaxel** (TAXOTERE®) est administré par voie intraveineuse avec une prémédication par corticoïdes de trois jours, la veille, le jour et le lendemain de la chimiothérapie.

En raison de son positionnement en 1ère intention en alternance avec 3 FEC, nous avons choisi de détailler TAXOTERE®.

1.7.3.2.4.1. Mécanisme d'action de TAXOTERE®

C'est un **poison du fuseau** qui inhibe la dépolymérisation de la tubuline et augmente sa polymérisation.

1.7.3.2.4.2. Indications dans le cancer du sein (38)

- Traitement adjuvant :

Il est utilisé en monothérapie. Il peut être utilisé en association avec une anthracycline et/ou cyclophosphamide.

- Traitement néoadjuvant :

Il est utilisé en association avec une anthracycline (épirubicine ou doxorubicine)

- Traitement en situation métastatique :

Il est utilisé en association avec une anthracycline ou avec XELODA® ou avec HERCEPTIN® ou avec gemcitabine. Il peut être utilisé seul dans le cas d'un échec d'un traitement par chimiothérapie cytotoxique ayant comporté un agent alkylant ou une anthracycline.

1.7.3.2.4.3. Modalités d'administration

En monothérapie, la posologie de TAXOTERE® est de 100 mg/m^2 à J1.

En association avec l'épirubicine ou la doxorubicine, la posologie de

TAXOTERE® est réduite à 75 mg/m^2 à J1

Epirubicine : 75 mg/m^2 à J1

Ou doxorubicine : 50 mg/m^2 à J1

Posologie en association avec XELODA® :

TAXOTERE® à 75 mg/m^2 à J1

XELODA® : 2500 mg/m^2 par jour de J1 à J14

Posologie en association avec HERCEPTIN® :

TAXOTERE® : 75 mg/m^2 à J1

HERCEPTIN® :

4mg/kg puis 2 mg/kg hebdomadaire

Ou 8 mg/kg puis 6 mg/kg toutes les trois semaines.

1.7.3.2.4.4. Effets indésirables

- effets indésirables d'apparition immédiate

- Nausées et vomissements

Cette chimiothérapie est **modérément émétisante**. Il y a prémédication systématique par les anti-émétiques. Les modalités seront les mêmes que celles indiquées dans le protocole FEC.

- Mucite

TAXOTERE® peut provoquer une inflammation de la muqueuse buccale.

Les recommandations seront les mêmes que pour le protocole FEC.

- effets indésirables d'apparition progressive

- Neutropénie

Il faudra effectuer une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine et faire attention aux signes pouvant présager une neutropénie fébrile tels que la survenue d'une fièvre. Les recommandations et les traitements de la neutropénie seront les mêmes que ceux évoqués pour le protocole FEC.

- Alopécie

L'alopécie est très fréquente sous TAXOTERE® et débute 10 à 20 jours après le début du traitement. L'alopécie est toujours **réversible** et peut être prévenue par un casque réfrigérant. Le port de ce casque empêche la molécule de chimiothérapie d'arriver jusqu'au cheveu grâce à l'action du froid.

On pourra conseiller de couper les cheveux courts, d'utiliser des shampooings doux et d'avoir recours aux prothèses capillaires si besoin.

- effets indésirables d'apparition tardive

- Onycholyse

TAXOTERE® peut provoquer après plusieurs cycles de traitement une modification de la coloration des ongles puis un décollement de l'ongle qui se délite. La prévention de cet effet indésirable spécifique à TAXOTERE® s'effectue par cryothérapie en ayant recours à des moufles réfrigérantes dont le mécanisme d'action est identique au casque. L'afflux de sang vers les extrémités augmente le risque d'onycholyse ainsi que de syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire.



Figure 9 : onycholyse (40)

- Rétention hydrosodée

TAXOTERE® peut provoquer une rétention hydrosodée et des allergies se caractérisant par un flush, un choc anaphylactique ou des éruptions.

L'administration systématique de **corticoïdes** permet de prévenir cet effet ou du moins d'en retarder l'apparition (de la 3ème/4ème cure à la 8ème cure par exemple). Les corticoïdes utilisés sont soit la déxaméthasone à 16 mg par jour à débuter la veille de la chimiothérapie, soit la prednisolone. (41)

- Larmoiements

TAXOTERE® peut provoquer une augmentation du larmoiement provoqué par une obstruction du canal lacrymal.

- Neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques se traduisent dans la plupart des cas par des paresthésies.

1.7.3.2.4.5. Contre-indications

Il ne faut pas administrer TAXOTERE® avec un vaccin vivant atténué.

1.7.3.2.5 XELODA® (capécitabine)

1.7.3.2.5.1. Mécanisme d'action

XELODA ® est une fluoropyrimidine, **prodrogue du 5-FU,** active par voie orale et métabolisée au niveau du foie en 5'-DFUR, puis au niveau des tissus tumoraux en 5-FU.

1.7.3.2.5.2. Indications

XELODA® est utilisé en association au docetaxel TAXOTERE®, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique.

XELODA® peut être utilisé en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

1.7.3.2.5.3. Modalités d'administration et posologie

XELODA® est disponible en ville sous la forme de comprimés à 150 mg (boîte de 60) et à 500 mg (boîtes de 120).

L'administration de XELODA® s'effectue en dehors des repas pour éviter une diminution de son absorption. Le schéma de prise est de deux prises par jour, 30 minutes après le repas.

En monothérapie ou en association avec le docétaxel (TAXOTERE®), la posologie est de 1250 mg/m^2 2 fois par jour à 12 heures d'intervalle pendant 14 jours, suivis d'une semaine de repos et reprise (cycle de trois semaines).

La posologie peut être réduite à 1000 mg/m² 2 fois par jour en cas d'association avec certaines molécules.

- Adaptations posologiques

    - En cas d'insuffisance rénale

XELODA® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine avant traitement inférieure à 30 ml/min (Cockroft et Gault)]. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée avant traitement, il est recommandé de réduire la posologie à 75% de la dose initiale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine avant traitement comprise entre 51-80 ml/min) aucun ajustement posologique n'est recommandé. Une surveillance attentive et une rapide interruption du traitement sont conseillées lorsqu'un patient développe un effet indésirable pendant le traitement. Ces recommandations d'adaptation de posologie pour l'insuffisance rénale concernent à la fois la monothérapie et l'association.

    - Pour les personnes de plus de 60 ans

Pour les patients âgés de 60 ans ou plus traités par l'association XELODA®, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire en cas de traitement en monothérapie par XELODA®. Cependant une réduction de la première dose de XELODA® à 75% (950 mg/m² deux fois par jour) est recommandée pour les patientes traitées par XELODA® en association avec docétaxel. Si aucune toxicité n'est observée chez les patients âgés de 60 ans ou plus, avec une posologie initiale réduite de XELODA® en association au docétaxel, la posologie de XELODA® peut être prudemment augmentée jusqu'à 1250 mg/m² deux fois par jour.

1.7.3.2.5.4. Effets indésirables

- effets indésirables d'apparition immédiate

- Photosensiblisation

Une photosensibilisation peut survenir sous de XELODA®. Il faudra alors éviter l'exposition au soleil.

- effets indésirables d'apparition progressive

- Alopécie

L'alopécie est très rare en monothérapie.

- Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est peu sévère et se caractérise par une lymphopénie et une anémie.

- Diarrhées

XELODA® peut provoquer des diarrhées en moyenne après 30 jours de traitement. Il faudra penser à la réhydratation de la malade, à l'administration de lopéramide. Une réduction posologique pourra être envisagée si les diarrhées persistent.

XELODA® peut provoquer des paresthésies. Il faudra alors envisager une réduction des doses.

- effets indésirables d'apparition tardive

- Sécheresse cutanée

Une sécheresse cutanée est fréquente sous XELODA®. Il conviendra d'utiliser des crèmes émollientes pour hydrater la peau.

- Syndrome main-pied

Ce syndrome est encore appelé **érythrodysesthésie palmoplantaire**. Celui-ci se manifeste par un **érythème palmoplantaire**, favorisé par le frottement, pouvant évoluer vers des crevasses (**syndrome acrofissuraire**) et une desquamation douloureuse.



Figure 10 : syndrome main pied (40)

- Toxicité cardiaque

La toxicité cardiaque est rare sous XELODA® et se caractérise par un œdème des membres inférieurs.

1.7.3.2.5.5. Interactions médicamenteuses.

Il faudra utiliser avec précaution XELODA® et les anti-vitaminesK en renforçant la surveillance de l'INR.

L'inhibition du cytochrome CYP2C9 provoque une majoration du risque hémorragique lorsque XELODA® est associé avec COUMADINE® (warfarine). Cette même cause engendre une augmentation des concentrations de DI-HYDAN® (phénytoïne).

Il faudra prendre des précautions d'emploi lors de l'association de XELODA® avec des médicaments altérant la fonction rénale tels que les AINS, les IEC, les sartans ou les diurétiques.

On notera que les nitro5imidazolés (métronidazole par exemple) provoquent une diminution de la clairance rénale du Xeloda®.

1.7.3.2.6 NAVELBINE® (vinorelbine)

1.7.3.2.6.1. Mécanisme d'action

La vinorelbine (NAVELBINE®° est un **poison du fuseau** et se fixe sur la tubuline. Elle bloque ainsi les cellules en métaphase.

1.7.3.2.6.2. Indications

La NAVELBINE® est indiquée en monochimiothérapie ou en polychimiothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique.

1.7.3.2.6.3. Modalités d'administration et posologies

La NAVELBINE® existe sous forme de solution injectable à 10 mg et 50 mg et sous forme de capsule molle à 20 mg et 30 mg disponibles en pharmacie de ville.

Les capsules molles contiennent un liquide irritant.

La posologie de NAVELBINE® par voie orale est la suivante :

60 mg/m^2 par semaine en une prise les trois premières semaines, puis la posologie sera augmentée jusqu'à 80 mg/m^2 par semaine les semaines suivantes, en respectant un maximum de 160 mg/ prise.

Il faudra prendre les capsules directement à partir de l'emballage en veillant à ne pas les toucher avec les mains. Il faudra avaler les capsules avec de l'eau froide et non pas avec de l'eau chaude ou tiède, sans les croquer ni les mâcher. Les capsules seront prises à la fin d'un repas.

1.7.3.2.6.4. Effets indésirables

On notera une **toxicité hématologique** dominante. Des nausées et vomissements peuvent survenir ainsi que des troubles neurologiques de type paresthésies, diminution des réflexes ostéotendineux. L'alopécie surviendra de manière progressive en cas de traitement prolongé.

1.7.3.2.6.5. Interactions médicamenteuses

Il faudra éviter l'association de NAVELBINE® avec la mitomycine C en raison de la présence d'une toxicité pulmonaire accrue. L'association de NAVELBINE® avec SPORANOX® (itraconazole) engendre un risque augmenté de neurotoxicité.

1.7.3.2.7 GEMZAR ® (Gemcitabine)

GEMZAR® est commercialisé sous forme de solution pour perfusion à 200 mg et 1 000 mg (boîte de 1 flacon).

- Mécanisme d'action

La gemcitabine appartient au groupe de médicaments **antimétabolites analogues de la pyrimidine**. Il est métabolisé en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'effet cytotoxique de la gemcitabine est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par le double mécanisme d'action du dFdCDP et du dFdCTP. Après son incorporation dans l'ADN, il apparaît que la gemcitabine induit le processus d'apoptose. (46)

- Indications thérapeutiques :

GEMZAR ® est indiqué dans le cas de cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.

- Posologie et mode d'administration :

Utilisation en association avec le paclitaxel : Administration au jour 1 du paclitaxel (175 mg/m²) en perfusion intraveineuse d'environ 3 heures suivie de l'administration de gemcitabine (1 250 mg/m²) en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 21 jours. Une réduction de dose pendant ou avant chaque cycle pourra être envisagée en fonction de la tolérance individuelle des patients.

- Effets indésirables (46)

• Hématologiques

La gemcitabine peut induire une aplasie médullaire modérée, entraînant une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie. La thrombocytémie est un autre effet fréquemment rapporté.

• Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, mucite)

Ces effets indésirables justifient des mesures thérapeutiques mais n'imposent que rarement la diminution de la dose et sont faciles à traiter par les anti-émétiques classiques pour les vomissements par exemple.

• Hépatiques

Des augmentations des transaminases hépatiques sont observées. Elles sont habituellement faibles, transitoires et ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement. La prudence s'impose toutefois chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

• Pulmonaires

Dans les heures qui suivent l'injection de gemcitabine, les patients peuvent présenter une dyspnée qui est généralement d'intensité faible et de courte durée. Elle nécessite rarement une réduction de la posologie et disparaît habituellement sans traitement spécifique.

• Rénaux

Une protéinurie et une hématurie modérées surviennent chez près de la moitié des patients, mais sont rarement significatives sur le plan clinique. Aucune toxicité rénale cumulative n'a été observée.

- Allergiques

Des éruptions peuvent survenir et s'accompagner d'un léger prurit, ne nécessitant pas de réduction posologique et répondant à un traitement local.

La gemcitabine ne doit pas être administrée aux patients ayant une hypersensibilité connue à ce produit.

Un syndrome grippal rarement sévère peut survenir. Il est généralement de courte durée et nécessite rarement une diminution de la posologie. Fièvre, céphalées, dorsalgie, frissons, myalgies, asthénie et anorexie sont les symptômes les plus communément rapportés. Alopécie (en général minime), somnolence, sont aussi couramment rapportés.

1.7.3.2.8 LES THERAPIES CIBLEES

1.7.3.2.8.1. Rappel sur les anticorps monoclonaux

- Le proto-oncogène HER-2

Le **proto-oncogène HER2** (c-erb B2 ou neu) code pour **le récepteur de croissance HER2**. Il a été identifié au niveau du chromosome 17q21. Il appartient à la famille HER, constituée de quatre récepteurs transmembranaires, appelés HER1 (c-erb B1 ou EGFR), HER2, HER3(c-erb B3) et HER4 (c-erbB4). Il s'agit d'une famille de récepteurs de facteurs de croissance à **activité tyrosine kinase.**

Lorsque le gène HER2 est activé, il induit une cascade de phosphorylations intracellulaires conduisant à une transcription de protéines et une croissance cellulaire accrues. (42)

- HER-2 et cancer du sein

HER2 est surexprimé ou amplifié **dans 20 à 30 % des cancers du sein invasifs** (43). Il joue un rôle important dans l'histoire naturelle de la maladie et constitue un facteur pronostic potentiel.

A côté de cet impact présumé, il apparaît que sa surexpression dans le cancer du sein pourrait prédire la réponse au traitement. Il induirait une moins bonne réponse à l'hormonothérapie et une meilleure réponse aux anthracyclines (42).

Même si la surexpression de HER2 est un facteur de mauvais pronostic, la patiente HER2+++ peut bénéficier d'un traitement efficace par HERCEPTIN® et il a montré un bénéfice de survie chez les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique surexprimant fortement HER2.

1.7.3.2.8.2. HERCEPTIN® trastuzumab

- Mécanisme d'action

Il s'agit d'un **anticorps monoclonal** qui cible spécifiquement HER2.

- Indications

HERCEPTIN® est indiqué dans le cas d'un cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2 :

• En situation adjuvante : en monothérapie ou après chimiothérapie adjuvante et après radiothérapie.

• En situation métastatique : en 1ère intention en association à une chimiothérapie, avec TAXOL® (paclitaxel) ou avec TAXOTERE® (docétaxel), ou en association à une hormonothérapie de type inhibiteur de l'aromatase.

Après les cycles de chimiothérapie, HERCEPTIN® est indiqué en monothérapie jusqu'à progression de la maladie.

- Modalités d'administration et posologie

Il existe plusieurs schémas possibles :

• Rythme d'administration **hebdomadaire** : dose de charge de 4mg/kg puis dose d'entretien de 2 mg/kg.

• Rythme d'administration **toutes les trois semaines** : dose de charge de 8 mg/kg puis dose d'entretien de 6mg/kg.

L'administration d'HERCEPTIN® se fait par perfusion intraveineuse d'une durée de 90 mn à la première administration puis de 60 mn lors des administrations suivantes lorsque la tolérance est bonne.

- Effets indésirables

• Allergie-hypersensibilité

Les réactions liées à la perfusion se caractérisent par une dyspnée, une hypotension artérielle, une tachycardie, des difficultés respiratoires, un urticaire ou un angioedème.

Ces réactions peuvent survenir dans les 3 à 6 heures après le début de la perfusion surtout lors des premières administrations.

La patiente doit donc être surveillée pendant et après la perfusion.

• Cardiotoxicité

Elle se caractérise par une **insuffisance ventriculaire gauche** aggravée s'il y a eu existence d'un traitement préalable par anthracyclines.

• Toxicité pulmonaire

Cette toxicité est rare mais les complications seront graves : infiltrats, pneumopathies, pleurésies, œdème aigu du poumon.

• Autres effets indésirables

HERCEPTIN® peut être à l'origine de la survenue de céphalées, arthralgies, asthénie.

1.7.3.2.8.3. AVASTIN® (bevacizumab)

- Mécanisme d'action

AVASTIN® est un **anticorps monoclonal de type IgG1** qui se lie au **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)** et inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situés à la surface des cellules endothéliales. Il est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine.

Sous l'effet de la stimulation, les cellules endothéliales prolifèrent et de nouveaux petits vaisseaux apparaissent. L'administration de bevacizumab dans des modèles de transplantation de cancers coliques humains chez les souris nudes montre une réduction de la croissance des micro-vaisseaux et une inhibition de la progression des métastases (44).

- Indications

Dans le cancer du sein, le bevacizumab est indiqué au stade métastatique en association avec le paclitaxel.

- Posologie

La dose recommandée est de 10 mg/kg tous les 15 jours ou de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. AVASTIN® est administré par perfusion intra-veineuse d'une durée de 90 mn lors de la première perfusion, puis de 60 mn lors de la seconde et réduite à 30 mn lors des administrations suivantes en cas de bonne tolérance.

- Effets indésirables

• Hypertension artérielle

Cet effet indésirable est assez fréquent (jusqu'à 40% des malades) et doit souvent être traité. Il convient d'éviter des crises hypertensives en raison du risque d'hémorragie cérébrale.

• Hémorragies

Des hémorragies peuvent aussi survenir.

Les facteurs favorisants peuvent être un traitement par anti-inflammatoire ou anticoagulant. (27)

• Perforation gastro-intestinale :

Une perforation gastro-intestinale, peut survenir, des précautions d'emploi sont à mettre en place et une surveillance accrue des patients ayant des antécédents d'ulcère est mise en place.

• Protéinurie :

Un risque protéinurie a été mise en évidence avec le traitement Avastin®. Une bandelette urinaire est réalisée régulièrement pour suivre l'évolution de la protéinurie En cas de protéinurie de grade 4 (syndrome néphrotique) le traitement doit être arrêté immédiatement.

• Thrombose

Le traitement du cancer avec bevacizumab, augmente de manière significative le risque de thrombose chez les patients. Il faut donc être particulièrement vigilant chez les patients à risque. Se pose le problème d'un traitement prophylactique éventuel, à savoir un traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant oraux. Il augmente le risque d'hémorragie.

• Retard de cicatrisation des plaies

Il est dû au mécanisme d'action de la molécule et nécessite un delai de 28 jours entre une intervention chirurgicale et l'administration d'Avastin®.

1.7.3.2.8.4. TYVERB® (lapatinib)

TYVERB® est commercialisé sous forme de comprimés à 250 mg (boîte de 140).
TYVERB® est disponible en officine de ville.

- Mécanisme d’action

Le lapatinib, une 4-anilino-quinazoline, est un **inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR** (ErbB1) et ErbB2 (HER2. Le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs ErbB in vitro et chez plusieurs espèces animales. In vitro, le lapatinib maintient une activité significative sur des lignées cellulaires de tumeurs du sein sélectionnées pour avoir une croissance à long terme sur un milieu contenant du trastuzumab. (45)

- Indications thérapeutiques :

Tyverb est indiqué, en association à la capécitabine (XELODA®), dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2). Les patients doivent être en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab (HERCEPTIN®) en situation métastatique.

- Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée de lapatinib est de 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu. La dose quotidienne ne doit pas être divisée. Le lapatinib doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas.

En cas d’oubli d’une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée.

La dose recommandée de capécitabine est de 2 000 mg/m²/jour, en deux prises à 12 heures d’intervalle, du jour J1 à J14 d’un cycle de 21 jours. La capécitabine doit être prise au cours d'un repas, ou dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire.

- Effets indésirables

• Toxicité cardiaque

Il faudra effectuer un bilan cardiaque préalable et surveiller la Fraction d’Ejection Ventriculaire Gauche.

• Diarrhées

Il faudra respecter les mesures hygièno-diététiques et penser à la réhydratation. L’administration de lopéramide est possible pour réduire cet effet indésirable.

- Pneumopathie interstitielle

Cet effet indésirable est rare et peut engendrer des toux, une dyspnée, de la fièvre.

- Interactions médicamenteuses

TYVERB® est essentiellement métabolisé via le cytochrome CYP3A4. Il y aura donc interaction médicamenteuse avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP3A4.

La co-administration de lapatinib avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 comme ritonavir, saquinavir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, jus de pamplemousse doit être évitée.

La co-administration de lapatinib avec les inducteurs connus du cytochrome CYP3A4 comme rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis (Hypericum perforatum) doit être évitée.

La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib.

Si l'administration d'anti-acides est nécessaire, des topiques gastriques seront préférés aux traitements systémiques et il faudra les prendre au minimum 1 heure avant ou après TYVERB®.

1.7.4. L'hormonothérapie

1.7.4.1. Hormono-dépendance

Il existe des **récepteurs hormonaux aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP)** dans les cellules tumorales. Ces récepteurs ont été les premiers paramètres biologiques mesurés dans les tumeurs du sein et l'hormonothérapie a été la première thérapie ciblée dans cette pathologie. Il est possible de déterminer la probabilité de réponse à un traitement hormonal en dosant ces récepteurs. Si la tumeur possède des RE et/ou des RP, il s'agit d'une tumeur hormono-dépendante et elle aura une grande probabilité de répondre à un traitement hormonal du cancer du sein.

Dans le cas contraire, la tumeur est hormono-indépendante et le choix d'un traitement hormonal n'est alors pas indiqué. Sur l'ensemble des cancers du sein, deux tiers présentent

des récepteurs hormonaux et un tiers n'en possèdent pas (47). L'hormonothérapie sera prescrite si l'un des deux récepteurs hormonaux (RE, RP) est exprimé.

1.7.4.2. Les traitements hormonaux

Les médicaments qui constituent l'hormonothérapie appartiennent à deux familles : les **inhibiteurs des récepteurs hormonaux** et les **inhibiteurs de synthèse d'hormones**. Ils vont bloquer la formation ou l'action des hormones naturelles de la femme et auront pour but de ne pas activer les récepteurs des cellules tumorales hormono-dépendantes.

La figure suivante permet de résumer et de localiser les sites d'action des différentes molécules utilisées dans le cadre de l'hormonothérapie.

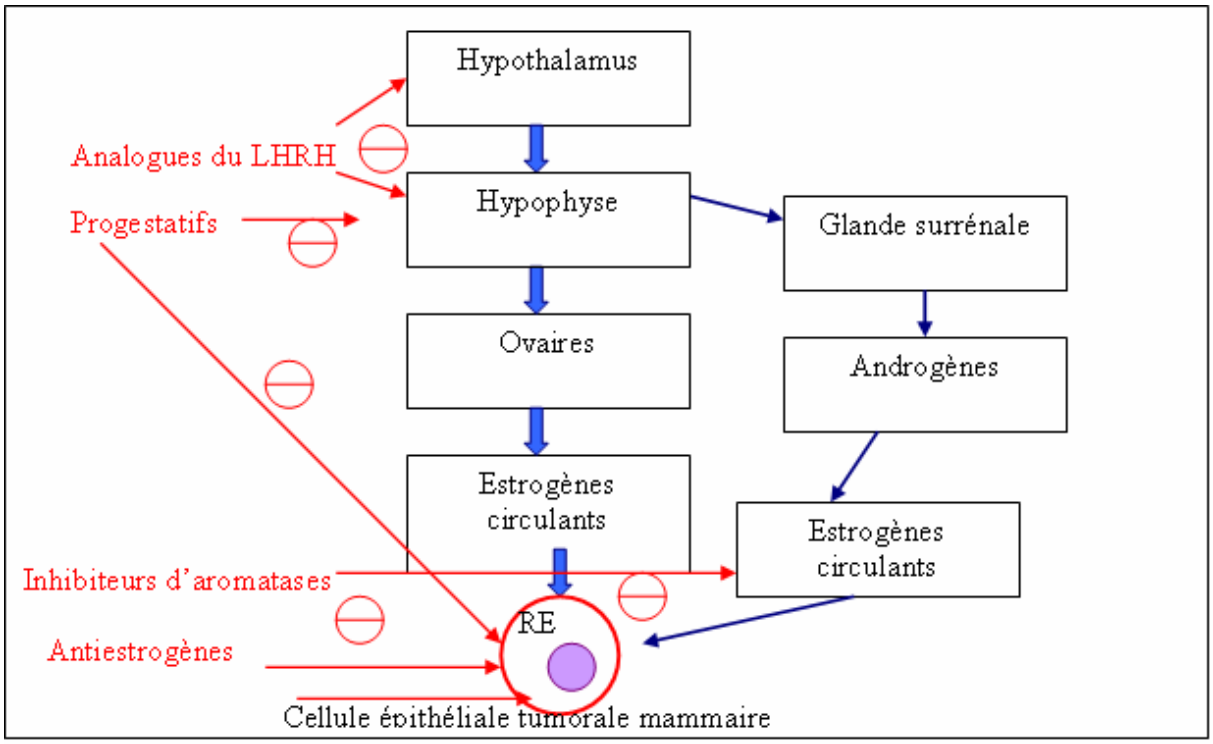


Figure 11 : modes d'action de l'hormonothérapie

Les anti-estrogènes : les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators)

Les principales molécules sont :

-Tamoxifène (KESSAR® comprimé, NOLVADEX® comprimé, ONCOTAM® comprimé) 10 ou 20 mg

-Torémifène (FARESTON® comprimé) 60 mg

-Fluvestrant (FASLODEX® seringue préremplie) 250 mg

1.7.4.2.1.1. Mécanisme d'action des SERMs

Le Tamoxifène entre en compétition avec les estrogènes au niveau de leur récepteur spécifique. Il agit par **inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs**. Le tamoxifène est aussi capable sur certains tissus d'avoir une action similaire à celle des estrogènes (utérus, os). C'est un avantage pour l'os car il permet de prévenir l'ostéoporose. Son action sur l'endomètre peut être cause de saignement, voire rarement de cancer.

1.7.4.2.1.2. Mécanisme d'action des anti-estrogènes purs

Les anti-estrogènes purs comme le FASLODEX® entrent aussi en **compétition avec les estrogènes au niveau de leurs récepteurs** et diminuent leur nombre dans la tumeur. Ils sont appelés « Estrogen Receptor downregulators ». Ils n'ont cependant aucun effet similaire aux estrogènes. Les anti-estrogènes purs sont plus récents et sont indiqués dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogènes.

Le FASLODEX 250 mg est administré par voie IM profonde à raison d'une cure toutes les 4 semaines.

1.7.4.2.2 Les anti-aromatases

Les principales molécules sont :

- Les dérivés non stéroïdiens triazolés

-anastrozole (ARIMIDEX® comprimé) 1 mg

-lestrozole (FEMARA® comprimé) 2,5 mg

- Les dérivés stéroïdiens

-exemestane (AROMASINE® comprimé) 25 mg

Les **anti-aromatases** empêchent la transformation des androgènes en estrogènes.

Chez la femme ménopausée, les androgènes sont produits par la glande surrénale. L'aromatase est une enzyme présente dans le tissu graisseux et le foie notamment. Elle

permet la transformation d'androgènes en estrogènes. Ce sera la principale source d'estrogènes chez une femme ménopausée dont les ovaires ne fonctionnent plus. Les inhibiteurs d'aromatase vont donc entraîner la quasi disparition des estrogènes qui persistent chez la femme ménopausée. Une activité aromatase a aussi été démontrée au niveau des tumeurs mammaires. Les anti-aromatases entraînent donc une diminution de l'action des estrogènes au niveau de la tumeur, les récepteurs aux estrogènes ne pouvant plus être activés.

Cependant, les anti-aromatases sont indiqués **uniquement chez la femme ménopausée**.

1.7.4.2.3 Les analogues de la LHRH (Luteizing Hormone Releasing Hormone)

Les molécules sont :

-leuproréline (ENANTONE® poudre et solvant pour solution injectable)

-goséréline (ZOLADEX® implant et seringue préremplie)

Mécanisme d'action :

Ils entraînent une **stimulation initiale de la sécrétion des hormones gonadotropes** (élévation des taux sanguins de FSH et LH) **puis en 2 à 4 semaines, une inhibition de cette sécrétion**. On parle de castration pharmacologique réversible puisque ils agissent en entraînant une ménopause artificielle et réversible 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Ils sont réservés aux femmes avant la ménopause.

1.7.4.3. Hormonothérapie et schémas posologiques

Le tableau suivant rappelle les posologies des différentes molécules utilisées dans le cadre d'une hormonothérapie.

Tableau VI : hormonothérapie: schémas posologiques (37)

Médicaments	Situation adjuvante
Tamoxifène	1 cp à 20 mg 1 fois/j, jusqu'à 40 mg/j en métastatique
Toremifène	1 cp à 60 mg, 1 fois/j
Anastrozole	1 cp à 1 mg, 1 fois/j
Létrozole	1 cp à 2,5 mg, 1 fois/j
Exémestane	1 cp à 25 mg, 1 fois/j après le repas
Fulvestrant	250 mg, 1 fois/ mois voie IM

1.7.4.4. Effets indésirables

- Tamoxifène-torémifène

On constate des anomalies endométriales, des sarcomes utérins, une augmentation du risque d'accidents thromboemboliques, des bouffées de chaleur, des sueurs, des troubles visuels, un prurit vulvaire dû à l'effet antiestrogène, des manifestations cutanées, des modifications des enzymes hépatiques. Chez les femmes non ménopausées, on observe des aménorrhées ou des irrégularités dans le cycle menstruel. L'élévation du taux d'estradiol circulant a pour conséquence la formation de kystes ovariens ou de ménométrorragies.

La surveillance s'effectuera donc par un bilan gynécologique, hépatique, visuel et de la coagulation.

- Anti-aromatases :

On constate des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des saignements vaginaux, une raréfaction des cheveux, des troubles digestifs, une asthénie, des arthralgies, des éruptions cutanées, une modification du bilan lipidique et/ou hépatique.

La diminution du taux des estrogènes circulants engendre une diminution de la densité osseuse et un risque accru de fracture. Il faudra donc effectuer un bilan ostéodensitométrique ainsi qu'un traitement de l'ostéoporose.

1.7.4.5. Interactions médicamenteuses

- Tamoxifène

Avec les IRSS (Deroxat®….) il y a une baisse d'efficacité du tamoxifène. Cette baisse d'efficacité est due à une diminution du métabolite actif, par compétition des IRSS et du Tamoxifène au niveau de l'isoenzyme CYP2D6

1.7.4.6. Stratégies thérapeutiques

- Avant la ménopause :

Dans la plupart des cas le traitement est constitué par le tamoxifène à raison d'un comprimé à 20 mg **pendant 5 ans**. La suppression ovarienne peut y être associée, sous forme d'analogues de la LH-RH dont la durée de prescription est de 2 à 3 ans.

Il n'y a pas d'indication à utiliser les antiaromatases associés à une suppression ovarienne, en dehors d'essais thérapeutiques.

- Après la ménopause

- traitement initial d'emblée par anti-aromatases

Le traitement est constitué par des anti-aromatases selon l'AMM : **un comprimé par jour pendant 5 ans.** Il est conseillé de réaliser une ostéodensitométrie. Si la tolérance ostéoarticulaire rend la prise difficile, il est possible de passer au tamoxifène après essai des différentes anti-aromatases.

- Alternative : tamoxifène pendant deux à trois ans, suivi de 2 à 3 ans d'une anti-aromatase

- Après 5 ans de prise de tamoxifène, le relais par anti-aromatase chez les patients N+ est conseillé, selon l'AMM, pendant au moins 2,5 ans.

2. L’éducation thérapeutique du patient

2.1 Définition, concepts et organisation

2.1.1. Définition de la santé

« La santé est un état de bien être total physique, social et mental de la personne. Ce n'est pas la simple absence de maladie ou d'infirmité » (48)

L’éducation à la santé se situe en amont de la maladie et elle s’intéresse aux comportements de santé et au mode de vie du patient actuel ou potentiel. Elle concerne, par exemple, les recommandations sur les principes d’une alimentation saine, les informations pour prévenir ou lutter contre le tabagisme ou l’alcoolisme.

2.1.2. Définition de l'éducation thérapeutique et objectifs

L’éducation thérapeutique du patient ou ETP est définie (selon l’OMS) comme suit :

« Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l’organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. » (49)

En octobre 1998, l’OMS mettait en évidence les objectifs de l’ETP sous forme de 4 grands axes (51) :

- Former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de la maladie.

- L'éducation thérapeutique du patient est un **processus continu** qui fait partie intégrante des soins médicaux.

- L'éducation thérapeutique du malade comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psychosocial, tous liés à la maladie et au traitement.

- La formation doit aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants.

L'éducation du patient à sa maladie passe par la prise en compte du comportement du patient vis-à-vis de sa maladie, mais aussi au niveau de son traitement, de la prévention des complications et des rechutes. Cette démarche recueille **l'adhésion du patient** et ne doit pas être vécue comme une contrainte. L'ETP s'intéresse également à l'impact que la maladie peut avoir sur d'autres aspects de la vie, tels que les relations avec son entourage.

Les entretiens d'éducation reposent sur un **échange d'information mutuelle** entre le personnel soignant et le patient sur la connaissance et le vécu de sa maladie, sur ses croyances, sur son projet de vie et sur la façon d'y intégrer la prise en charge thérapeutique. Il est en permanence nécessaire de vérifier si le patient comprend ce qui lui est dit, s'il est en confiance ; le personnel soignant doit s'adapter à tous les niveaux culturels et sociaux.

L'éducation thérapeutique proprement dite, concerne les actions à mettre en oeuvre liées au traitement, curatives ou préventives (41). L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Sa finalité est d'aider le patient et son entourage à comprendre, à accepter la maladie et le traitement, à collaborer avec les soignants et à maintenir ou à améliorer sa qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention, peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. L'information ne va que dans un seul sens, il n'y a pas de véritable échange.

2.1.3. Compétences à acquérir par le patient: déroulement d'un programme d'éducation thérapeutique

2.1.3.1. Compétences d'auto observation

Tout patient doit être capable de reconnaître et d'interpréter des « signes », des symptômes de sa maladie. Par exemple, pour une personne diabétique : savoir identifier les

prémisses d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie, une diminution de la sensibilité des extrémités en cas de neuropathie. Les signes sont très souvent propres à chacun tant par leur nature que par leur fréquence. On définit alors avec le patient son **catalogue « séméiologique ».**

Les compétences à acquérir visent à rendre le patient attentif et vigilant ; il devient capable d'identifier des symptômes, de les décrire, d'en estimer l'impact sur les modifications de son état.

2.1.3.2. Compétences de raisonnement et de décision

Dans le contexte d'un traitement chronique, les problèmes quotidiens rencontrés par un patient sont nombreux : oubli du traitement, décalage des prises, non respect des horaires de prise par rapport aux repas, traitements associés, etc.

Pour les résoudre des solutions peuvent être proposées et mises en place, adaptées à chaque patient. Celui-ci, au fur et à mesure de son expérience, et de sa compétence acquise sera capable d'en développer d'autres tout aussi valables, et optimiser à sa propre situation.

2.1.3.3. Compétences d'auto-soins

Outre la résolution appropriée de ses problèmes quotidiens le patient pourra être amené à réaliser lui-même des soins répétitifs ou encore à prendre un médicament devant un symptôme d'alerte. Pour acquérir cette **compétence d'autosoins**, le patient pourra participer à des ateliers pratiques gérés par du personnel soignant, auxquels participent également d'anciens patients. Par l'entraînement à gérer des situations pratiques, il pourra alors surmonter ses craintes, améliorer ses gestes, s'approprier les conduites à tenir et ainsi en diminuer les contraintes.

2.1.3.4. Compétences sociales

Ce sont des compétences, qui vont permettre au patient de mieux « vivre son cancer » avec son entourage. Un patient peut être amené à expliquer et informer sur les caractéristiques de sa maladie. Mais il peut aussi former son entourage à certaines conduites précédemment

apprises, afin qu'il puisse être aidé en cas d'incident aigu, où il serait incapable de résoudre le problème seul.

2.1.3.5. Compétences d'adaptation

Il s'agit de compétences indispensables au processus éducatif. Le patient doit pouvoir juger sa situation de santé. Pour cela toute son expérience est une source d'information fondamentale et lui confère alors un statut « d'expert ».

L'acquisition de cette compétence est **progressive,** et intervient au fur et à mesure des rencontres avec les soignants éducateurs. Cela demande du temps, de la motivation de la part du patient et des soignants qui l'accompagnent, de l'assiduité du patient à un programme d'éducation personnalisé et spécifique. L'ETP est un **processus continu de formation**. Ce principe va garantir à chaque patient de maintenir et d'améliorer ses compétences et d'en acquérir des nouvelles.

Quelles sont les compétences d'adaptation à acquérir face à la maladie?

- Avoir confiance en soi.
- Savoir gérer ses émotions, et maîtriser son stress
- Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique
- Développer des compétences en matière de communication et de relation sociales
- Prendre des décisions et résoudre un problème

Que l'on parle d'éducation pour la santé ou d'éducation thérapeutique, le but est le même : acquérir des compétences pour entretenir un capital santé, mais les démarches pédagogiques ne sont pas les mêmes.

Dans la première situation la personne est en bonne santé, et le temps nécessaire à l'appropriation des compétences est sans conséquence immédiate. Dans la seconde situation la personne est « malade », et présente des facteurs de risque. Les « temps » psychologiques, sociaux et pédagogiques ne sont plus les mêmes. Le personnel soignant est amené à prendre en compte tous ces aspects pour être efficace et permettre au patient de devenir acteur de sa prise en charge thérapeutique et donc de sa santé.

Dans le même temps, il faut veiller à ne pas stigmatiser la maladie, au point d'y enfermer le patient. Les attentes du soignant ne sont pas forcément celles du patient, chaque situation étant unique. Un compromis est nécessaire entre les données médicales (en fonction de l'état bio clinique du patient, les exigences de son traitement…) et leur intégration par le patient (ressenti, prises de conscience successives, cheminement…).

Un **programme d'éducation thérapeutique** doit être défini selon un cadre logique et avec l'accord du patient.

Tableau VII : étapes du programme d'éducation thérapeutique (41)

1ère ETAPE	**Elaboration d'un diagnostic éducatif** Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet. Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.
2ème ETAPE	**Définir un programme personnalisé** Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique. Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel. Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en oeuvre et le suivi du patient
3ème ETAPE	**Planifier et mettre en œuvre des séances d'ETP** Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage. Réaliser les séances.
4ème ETAPE	**Réaliser une évaluation des compétences acquises** Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive. Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique

A l'issue du **diagnostic éducatif**, un **contrat d'éducation** est proposé et un dossier est remis au patient : il s'agit d'un **engagement mutuel**. Il définit le rôle de chacun, l'implication du patient, les différentes expériences à conduire entre le patient et les soignants. Ce dossier

servira de support au patient mais aussi aux professionnels de santé. Il permet de fixer les rendez-vous avec chaque intervenant, de noter les remarques du patient, ses attentes, ses émotions, ses difficultés. Il va servir également dans l'évaluation des compétences acquises au déroulement de l'éducation thérapeutique du patient. Chaque étape n'est franchie qu'après l'accord du patient, et à chaque instant, un retour en arrière est possible, soit à la demande du patient, soit à la demande d'une personne soignante participant au processus, soit parce que l'évolution de la maladie l'impose.

2.1.4. Compétences d'éducateur à acquérir par les professionnels de santé

Pour participer à une démarche d'éducation thérapeutique de patients atteints de maladies chroniques, il est indispensable que les soignants intervenants se forment à ce rôle « d'éducateur».

La formation s'appuie sur :

- une maîtrise et une bonne connaissance de la pathologie et des différentes options thérapeutiques possibles
- une bonne compréhension de ce que peut signifier « vivre avec une maladie chronique »
- une connaissance des techniques pédagogiques efficaces
- des capacités d'analyse de ses propres pratiques professionnelles, savoir se remettre en cause
- des techniques de communication basées sur la relation d'aide

Le **transfert de compétences** du soignant vers le patient ne peut se faire sans ces compétences. C'est au personnel soignant de s'adapter au patient et non l'inverse.

2.2 Démarche d'ETP dans la prise en charge du cancer du sein: rôle du pharmacien

2.2.1. Le cancer du sein: maladie chronique?

Le **cancer** est une maladie qui, aujourd'hui, peut être considérée comme **chronique**. Cette évolution impose une nouvelle prise en charge de la pathologie, selon une démarche déjà instaurée pour le diabète (auto surveillance de la glycémie, adaptations posologiques des doses d'insuline ou d'antidiabétiques oraux…) ou l'asthme (prévenir les crises, adaptation des posologies des aérosols…). Les nouvelles stratégies thérapeutiques du cancer sont de plus en plus efficaces, mais s'accompagnent de nombreuses contraintes lors de leur mise en oeuvre (surveillances particulières, effets indésirables spécifiques, plus ou moins invalidants). Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge du cancer du sein repose sur des étapes successives (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) avec la nécessité de comprendre à chacune de ces étapes les effets attendus et leurs complications et de savoir comment les prévenir ou comment y répondre par des traitements adjuvants appropriés. Cette connaissance doit être ciblée sur chaque situation et sur chaque protocole thérapeutique. Cela nécessite de la part du soignant une formation adaptée de façon à ce qu'il puisse apporter à chaque patient des réponses appropriées et ne pas rester dans un discours trop généraliste.

Le pharmacien a toute sa place à ce niveau. Son contact avec le patient est régulier, il vient chercher ses médicaments tous les mois (50), ce qui en fait une relation privilégiée.

2.2.2. Exemples de situations spécifiques au cancer du sein relevant d'une éducation thérapeutique

Quelles peuvent être les compétences à acquérir dans le contexte d'un cancer du sein ?

Il peut s'agir par exemple de :

- Soulager les symptômes (ex : douleurs, diarrhées, syndrome mains-pieds)
- Prendre en compte les résultats d'une auto surveillance (numération des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes, de l'hémoglobine), d'une auto mesure (fièvre, tension artérielle)

- Adapter des doses de médicaments (antalgiques y compris morphiniques), initier un auto traitement (antibiothérapie à débuter en cas de fièvre annonciatrice d'une neutropénie fébrile)
- Réaliser des gestes techniques et des soins (injections par vois sous-cutanée d'immunoglobulines par pompe à perfusion, analgésie contrôlée par le patient ou PCA)
- Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, activité physique réduite…) : règles hygiéno-diététiques en cas de diarrhée ou de constipation, hydratation suffisante par des boissons alcalines
- Prévenir des complications évitables : éviter un risque hémorragique en cas d'INR mal contrôlé
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent

2.2.3. Application des compétences à acquérir à un cas pratique de prise en charge d'un lymphoedème

L'éducation thérapeutique doit faire comprendre au patient pourquoi il se retrouve dans une situation désagréable et lui permettre de corriger et améliorer cette situation.

Pour illustrer les différentes étapes de l'éducation thérapeutique du patient, et l'utilité du pharmacien d'officine dans la formation du patient atteint du cancer du sein, nous allons prendre comme exemple, la prise en charge d'un effet indésirable fréquent de la chirurgie du cancer du sein avec curage ganglionnaire, à savoir le lymphoedème.

« Une femme de 51 ans, mariée, deux enfants, est atteinte d'un cancer du sein. Elle est traitée par une ablation totale du sein droit, avec un curage axillaire, puis chimiothérapie et radiothérapie. 6 mois plus tard à la suite d'un effort violent, son avant bras, puis sa main droite augmente de volume sans douleur. La patiente s'inquiète d'autant que le gonflement ne semble pas se réduire spontanément. Il s'agit d'un lymphoedème secondaire au traitement du cancer… »

Il est utile de rappeler que le risque de développer un lymphoèdeme chez une patiente atteinte d'un cancer du sein, est compris entre 16 à 28% selon des études récentes (51). Le lymphoedème est une complication qui, une fois installée, ne va pas s'améliorer spontanément, mais au contraire s'aggraver si rien n'est fait. Le lymphoedème est donc qualifié de chronique, et il apparaît indispensable d'en prévenir l'apparition, bien qu'il n'implique pas une modification du pronostic vital de la patiente. Il n'y a pas d'impact direct sur la santé du patient, mais cette prise de poids et l'augmentation du volume du bras vont avoir un impact à long terme sur le plan esthétique et relationnel du patient, et qui peut se transformer en un impact sur la santé.

Voici les principales difficultés rencontrées ou ressenties par les patients au cours de la prise en charge du lymphoedème (LO) :

- Absence d'espoir de guérison
- Rappel de la maladie cancéreuse que l'on veut oublier
- Culpabilité d'un geste ayant déclenché le LO
- Reproche du manque d'information par le chirurgien et/ou le radiothérapeute concernant le risque de développer un LO après le traitement
- Manque de motivation pour le traitement
- Refus des bandages : trop contraignants
- Difficultés techniques : patiente seule sans aide possible, atteinte du membre dominant
- Refus du port de la compression élastique (manchon) : contraignant et visible par l'entourage

En réponse à ces difficultés, il est indispensable de former le patient, mais aussi le personnel soignant pour qu'ils puissent ensemble prévenir l'apparition du LO, et pour que le patient accepte les différents traitements disponibles. Nous allons voir quelles sont les compétences à acquérir par la patient dans le cadre de la prise en charge du LO.

2.2.3.1. Compétences d'auto observation :

La patiente doit être capable de reconnaître et d'interpréter des « signes », des symptômes de sa maladie. Le pharmacien peut expliquer pourquoi le lymphoedème se forme et comment

celui se manifeste. Il doit expliquer les 1ers signes d'apparition : fourmillements/ engourdissements de la main (voire du bras entier) du côté opéré, raideur du bras, gonflement des doigts. Une prise de poids est également un paramètre à surveiller. D'autre part des mesures de préventions existent et doivent être enseignées à la patiente : éviter les sports violents tels que le tennis ou le step, ne pas prendre la pression artérielle du côté de l'opération….

2.2.3.2. Compétences de raisonnement et de décision

Face à l'apparition de ces symptômes le patient doit être capable de réagir en conséquence, et décider ou non de mettre en application les compétences d'autosoins acquises lors des séances d'ETP : mise en place de bandage des bandages peu élastiques, drainage du bras…

2.2.3.3. Compétences d'auto-soins

Autobandage, drainages, soins de peau, mise en place des compressions élastiques, sont des compétences d'autosoins à acquérir par la patiente. Le pharmacien peut enseigner à la patiente une partie de ces techniques, à appliquer au cas où le LO commencerait à se former ou lors d'un LO déjà installé.

L'autobandage, technique très délicate, nécessite une parfaite maîtrise du geste. Cette contention continue va permettre de diminuer significativement le volume de l'oedème. Le pharmacien va pouvoir enseigner, après avoir été formé, au patient la mise en place de ces bandes de contention.

Les compressions élastiques encore appelées manchons, sont appliquées une fois le LO en partie résorbé par la précédente technique. Cette compresse élastique doit être exercée en permanence le bras pour être efficace. Elle contribue à une diminution modeste et lente du LO, mais aussi à maintenir les résultats obtenus par la contention peu élastique. Il est indispensable que cette compression élastique ait lieu en permanence. Le pharmacien doit pouvoir expliquer au patient la mise en place du manchon, s'assurer de l'observance de son patient, et que son patient soit capable de vérifier régulièrement l'intégrité de celui-ci (il doit être remplacé tous les 3 à 4 mois). Une patiente qui ne porte plus son manchon, doit prendre conscience du risque qu'elle prend. L'implication du patient dans la prise en charge du LO est indispensable.

2.2.3.4. Compétences sociales

Les bandages peu élastiques tout comme les manchons, sont très difficiles à mettre en place. La patiente peut alors former son entourage, avec l'aide du pharmacien aux techniques de l'autobandage et la mise en place du manchon.

2.2.3.5. Compétence d'adaptation

Le suivi médical doit être régulier et prolongé du fait du caractère chronique du LO. Le pharmacien peut accompagner le patient dans sa démarche et lui réexpliquer les différentes étapes de la prise en charge du LO et ainsi faire adhérer le patient à son traitement.

Cet exemple de prise en charge dans le cancer du sein nous montre la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient et qu'elle ne se limite pas aux traitements médicamenteux. Il peut intervenir à plusieurs niveaux et en relation avec les autres personnels de santé.

2.2.4. Rôle du pharmacien: résultats de l'enquête, attentes et formation

Avec le passage en ville de nombreuses spécialités utilisées dans le traitement du cancer du sein et des effets indésirables liés aux traitements, le pharmacien est en **1ère ligne** pour expliquer leurs traitements aux patients et entrer dans une véritable démarche d'éducation thérapeutique. Celle-ci sera notamment destinée à promouvoir une bonne observance thérapeutique par le patient que le pharmacien pourra encadrer par le suivi des dispensations. Le pharmacien, connaissant son patient, devra pointer les leviers à activer individuellement pour une bonne intégration des connaissances de ses traitements et de leurs enjeux par les patients. Le pharmacien pourra formaliser un « contrat » avec le patient.

Dans le cadre de notre travail, nous avons interrogé les pharmaciens d'officine sur leur niveau de compétence dans ces domaines et plus précisément centrés sur le cancer du sein.

- la **connaissance des pharmaciens** sur cette démarche,
- leur **motivation** à mettre en œuvre une telle démarche,
- leur **volonté** à se former en conséquence.

Ce questionnaire nous a permis outre de relever des lacunes, de nous intéresser aux attentes des pharmaciens intéressés par une formation à l'ETP.

3. Analyse du questionnaire

Pour pouvoir évaluer l'état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine sur le cancer du sein nous avons réalisé un questionnaire, qui leur était destiné, dans le cadre des « journées UTIP- Tables rondes de l'internat » ayant pour thème : « Cancer du sein, du diagnostic à l'éducation thérapeutique ». Cette journée de formation des pharmaciens d'officine s'est déroulée au palais des congrès de Nancy le 3 avril 2008 et les résultats préliminaires de l'enquête y ont été présentés. Le diaporama est disponible sur le site de l'Ordre des pharmaciens. http://www.ordre.pharmacien.fr/upload/ActuStruc/B-Demore.pdf

3.1 Objectifs

Les objectifs du questionnaire, qui a été adressé aux pharmaciens d'officine, titulaires et assistants de la région Lorraine, étaient les suivants :

- Evaluer l'état des connaissances des pharmaciens sur le cancer du sein
- Mettre en évidence les éléments qui nécessitent un approfondissement
- Rendre compte de la volonté des pharmaciens de participer à l'éducation thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein
- Présenter les résultats au cours de la journée UTIP
- Réaliser un outil interactif sous la forme d'un diaporama Power Point facilitant une formation au sein de l'officine.

3.2 Méthode

3.2.1. Rédaction du questionnaire

L'élaboration du questionnaire s'est faite en plusieurs étapes. Nous avons d'abord rédigé une quarantaine de questions, touchant tous les thèmes du cancer du sein et une dizaine sur l'éducation thérapeutique. Lors de la sélection des questions à éliminer, nous avons choisi celles qui ne rentraient pas dans le domaine de compétence des pharmaciens. Ainsi, nous n'avons pas choisi de poser des questions sur le diagnostic du cancer du sein. En effet, nous souhaitions que notre questionnaire aboutisse à un outil pratique qui pourra être utilisé par les

pharmaciens d'officine. Il doit donc correspondre aux questions « réelles » des patientes. Pour cibler les questions, nous avons consulté des brochures d'information destinées au patientes et disponibles à l' « Espace de Rencontres et d'information » du Centre Anticancéreux Alexis Vautrin de Vandoeuvre-lès-Nancy et recensé avec l'animatrice présente dans ces lieux les questions plus souvent posées par les patientes et les brochures les plus consultées. Les principaux thèmes étaient le déroulement, les effets indésirables des traitements (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) ainsi que l'alimentation, l'annonce du diagnostic aux enfants, la prise en charge des prothèses capillaires. Il faudra donc évaluer les connaissances des pharmaciens dans le traitement du cancer et apporter des réponses pratiques aux questions de la vie quotidienne.

Nous avons ensuite sélectionné vingt-et-une questions. Les pharmaciens ne devaient prendre que quelques minutes pour répondre au questionnaire. Nous souhaitions particulièrement insister sur les traitements, les effets indésirables et contre-indications. Nous insisterons dans le diaporama sur les domaines moins bien connus par les pharmaciens.

3.2.2. Questions et thèmes traités

Les vingt-et-une questions sélectionnées sont réparties ainsi :

- Vous et votre officine :

Il s'agit d'une présentation de l'officine et de la personne qui remplit le questionnaire. Cette partie est représentée par cinq questions dans notre questionnaire. Nous souhaitions connaître le sexe, l'âge, la fonction (titulaire ou assistant) du participant ainsi que la localisation de son officine.

- Vous et le cancer du sein : l'épidémiologie

Nous n'avons sélectionné que deux questions sur l'épidémiologie du cancer du sein. Elles correspondent selon notre avis, aux principales questions que pourraient poser une patiente.

- Vous et le cancer du sein : prévention

Trois questions nous ont permis d'évaluer le niveau de connaissance des pharmaciens dans ce domaine. Nous avons attaché une importance à cette partie dans la mesure où nous pensons que le pharmacien a un rôle dans l'information du patient et notamment dans l'explication du dépistage du cancer du sein.

- Vous et le cancer du sein : le traitement

Cette partie compte le plus de questions (dix au total). Elle a attiré toute notre attention car elle évalue les acquis des pharmaciens dans leur domaine de compétence. Nous avons insisté

sur le thème du traitement car nous pensons que c'est un domaine dans lequel le pharmacien occupe une place importante. Nous devons en effet maîtriser le médicament pour conseiller au mieux les patients. La partie sur les traitements regroupe les domaines suivants : les principales molécules utilisées, les effets indésirables et les contre-indications.

- Vous et l'éducation thérapeutique du patient

Cette partie comporte six questions à partir desquelles nous avons recueilli l'avis des pharmaciens sur la nécessité de mettre en place une politique d'éducation thérapeutique dans le cancer du sein.

Nous pensons que l'éducation thérapeutique est un domaine porteur mais peu développé dans le cancer du sein. Il est donc important pour nous de connaître les attentes des pharmaciens en matière de prise en charge du patient.

3.2.3. Diffusion du questionnaire

La diffusion du questionnaire a été réalisée par l'intermédiaire des grossistes répartiteurs de façon à bénéficier de leur grande capacité de diffusion et de leur rapidité. L'OCP est l'organisme que nous avons contacté et qui a répondu présent.

L'OCP METZ NANCY LORRAINE nous a donc permis de distribuer notre questionnaire auprès de **500 pharmacies** figurant parmi leurs clients (liste restée confidentielle), grâce aux caisses de médicaments. Les pharmaciens ont reçu via une enveloppe le questionnaire, accompagné d'une lettre explicative (la lettre sera mise en annexe). Cette lettre précisait également que les résultats de cette enquête seraient présentés aux journées UTIP citées précédemment. Les pharmaciens disposaient de 15 jours pour retourner le dit questionnaire, toujours via les caisses de livraison.

Nous avons fait le choix de nous limiter à ces quelques 500 pharmacies (parmi les clients de l'OCP) qui sont implantées dans les quatre départements de lorraine. Ces pharmacies représentent près des 2/3 des pharmacies en Lorraine.

Après les deux semaines laissées aux pharmaciens pour répondre, nous avions reçu **121 questionnaires sur les 500 envoyés.** Le taux de réponses obtenu (24,3%) est satisfaisant pour ce type d'enquête et permet d'aboutir à une première conclusion encourageante. Nous avons découvert un intérêt des pharmaciens pour la meilleure prise en charge des patients atteints de cancer du sein.

Notre questionnaire se présentait de la façon suivante :

Le cancer du sein et l'éducation thérapeutique du patient

Vous et votre officine

1. Vous êtes :

○ un homme ○ une femme

2. Vous êtes :

○ titulaire ○ assistant

3. Votre âge est :

○ <35ans ○ 36ans<x<45ans ○ 46<x<55ans ○ >56ans

4. Vous exercez :

○ en Meurthe et Moselle ○ en Meuse ○ en Moselle ○ dans les Vosges

5. Quel est le nombre d'habitants de la ville où se trouve votre officine ☐

Arrondissez à 1000 habitants près

Vous et le cancer du sein : l'épidémiologie

6. En France, le cancer du sein est la 1ère cause de décès par cancer chez la femme.

○ Vrai ○ Faux ○ Ne se prononce pas

7. Les facteurs de risque spécifiques du cancer du sein sont :

○ Menstruations précoces ○ Tabac ○ Alimentation riche en graisses
○ Ménopause précoce ○ Antécédents familiaux

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

Vous et le cancer du sein : la prévention

8. Pour les femmes ayant un risque de cancer familial, la surveillance doit débuter 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer dans la famille.

○ Vrai ○ Faux ○ Ne se prononce pas

9. Lorsqu'il y a absence de facteur de risque, le dépistage débute à partir de :

○ 40 ans ○ 50 ans ○ 55 ans

10. Puis il doit être réitéré tous les :

○ 2 ans ○ 3 ans ○ 5 ans

Vous et le cancer du sein : le traitement

11. Les principales molécules anti-cancéreuses utilisées dans le traitement du cancer du sein sont :

○ Erlotinib (TARCEVA ®) ○ Irinotécan (CAMPTO ®)
○ Carboplatine (CARBOPLATINE ®) ○ Cyclophosphamide (ENDOXAN ®)
○ Epirubicine (FARMORUBICINE ®) ○ Fluoro-uracile (5-FU ®)

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

12. Les molécules utilisées dans le cadre d'une hormonothérapie sont :

○ Tamoxifène (NOLVADEX ®) ○ Létrozole (FEMARA ®) ○ Anastrozole (ARIMIDEX ®)
○ Acétate de cyprotérone (ANDROCUR ®) ○ Bicalutamide (CASODEX ®)

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

13. HERCEPTIN® est :

○ un anticorps monoclonal ○ utilisé dans des tumeurs du sein surexprimant un récepteur spécifique
○ est administré per os

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

14. Les anti-aromatases peuvent augmenter le risque d'ostéoporose.

○ Vrai ○ Faux ○ Ne se prononce pas

15. Les anti-aromatases peuvent être utilisées chez une femme non ménopausée.

○ Vrai ○ Faux ○ Ne se prononce pas

16. Le syndrome main-pied est un effet indésirable de :

○ FEMARA® ○ 5-FU® ○ HERCEPTIN®

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

17. NEULASTA® peut provoquer après son administration :

○ des douleurs musculaires ○ des douleurs osseuses ○ un syndrome pseudo grippal
○ des troubles visuels

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

18. Le curage axillaire est à l'origine du lymphoedème du bras.

○ Vrai ○ Faux ○ Ne se prononce pas

19. La pilule contraceptive oestroprogestative n'est pas recommandée lors d'un cancer du sein.

○ Vrai ○ Faux ○ Ne se prononce pas

20. Les prothèses capillaires sont prises en charge à 100% par la sécurité sociale.

○ Vrai ○ Faux ○ Ne se prononce pas

Vous et l'éducation thérapeutique du patient

21. Evaluez selon vous, le rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient :

1 5

Entourez l'échelon choisi

22. Dans quel(s) domaine(s) vous sentiriez vous le plus utile :

○ traitement ○ prévention et correction des effets indésirables ○ vie quotidienne
○ prise en charge du patient ○ autre(s) : .....

Si vous cochez autre, merci de préciser le domaine.

23. Selon vous, l'élaboration d'outils éducatifs permettrait de répondre plus facilement aux questions de vos patients ?

○ Oui ○ Non

24. Si oui sous quelle(s) forme(s)?:

○ cd rom ○ livret d'information ○ formation continue : en communication, en psychologie...
○ autre(s) : .....

Si vous cochez autre, merci de préciser le domaine.

25. Pensez-vous qu'une démarche régionale au sein d'un réseau serait utile pour la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein?

○ Oui ○ Non

26. Si oui et à titre personnel, y participeriez-vous ?

○ Oui ○ Non

3.3 Résultats/Discussion

3.3.1. Vous et votre officine

3.3.1.1. Homme/femme

La question posée était :

« Vous êtes : »

Les propositions étaient :

Un homme, une femme

Résultats en valeur absolue

Sexe	homme	femme	TOTAL
nombre	34	87	121
fréquence	**28.1%**	**71.9%**	**100.0%**

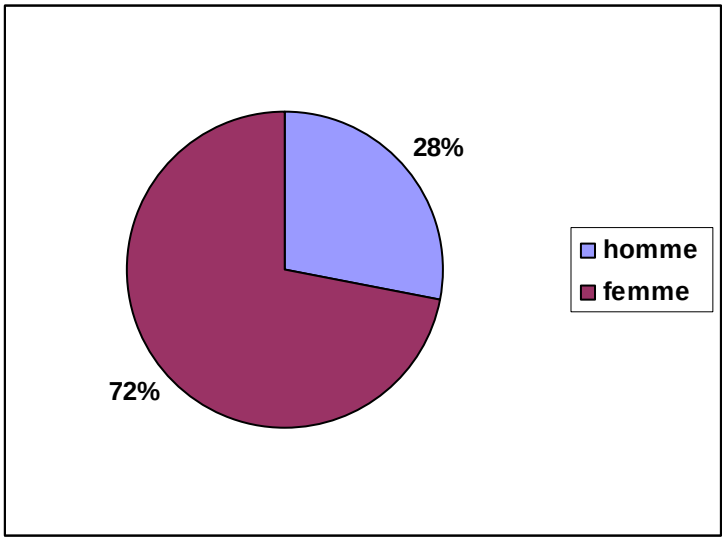


Figure 12 : statut des pharmaciens interrogés

Discussion :

La plupart des réponses au questionnaire ont été données par des femmes. Leur participation est de 72 % contre 28 % pour les hommes. Cette répartition semble logique par rapport aux proportions d'hommes et de femmes pharmaciens. D'après les chiffres publiés par l'Ordre des pharmaciens, il y a 34% d'hommes et 66 % de femmes dans la population des pharmaciens en France (chiffres de 2008).

3.3.1.2. Titulaire/Assistant

La question posée était :

«Vous êtes »

Les propositions étaient :

Titulaire, assistant

Résultats en valeur absolue

Statut	*titulaire*	*assistant*	*TOTAL*
nombre	70	51	121
fréquence	**57.9%**	**42.1%**	**100.0%**

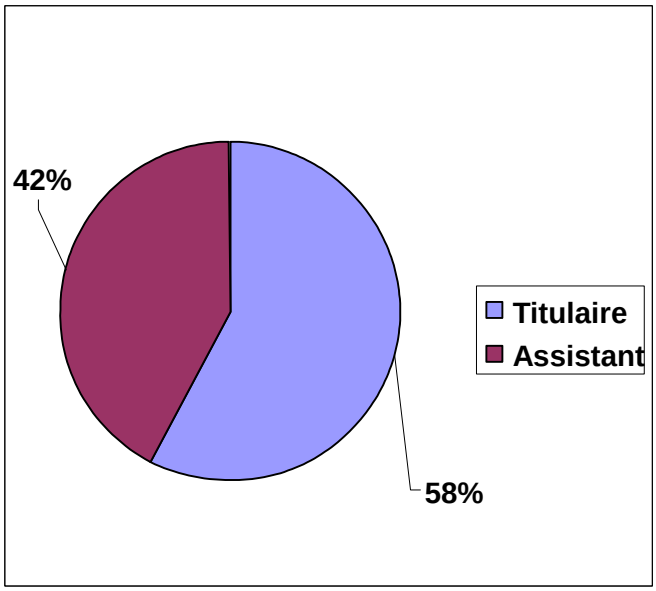


Figure 13 : statut des pharmaciens

Discussion :

Une majorité de titulaires a répondu au questionnaire par rapport aux assistants.

3.3.1.3. Age

La question posée était :

«Votre âge est : »

Les propositions étaient :

Inférieur à 35 ans, entre 36 et 45 ans, entre 46 et 55 ans, supérieur à 56 ans

Résultats en valeur absolue :

Age	*<35 ans*	*36ans<x<45 ans*	*46ans<x<55 ans*	*>56 ans*	*total*
nombre	36	33	45	7	121
fréquence	**29.8%**	**27.3%**	**37.2%**	**5.8%**	**100.0%**

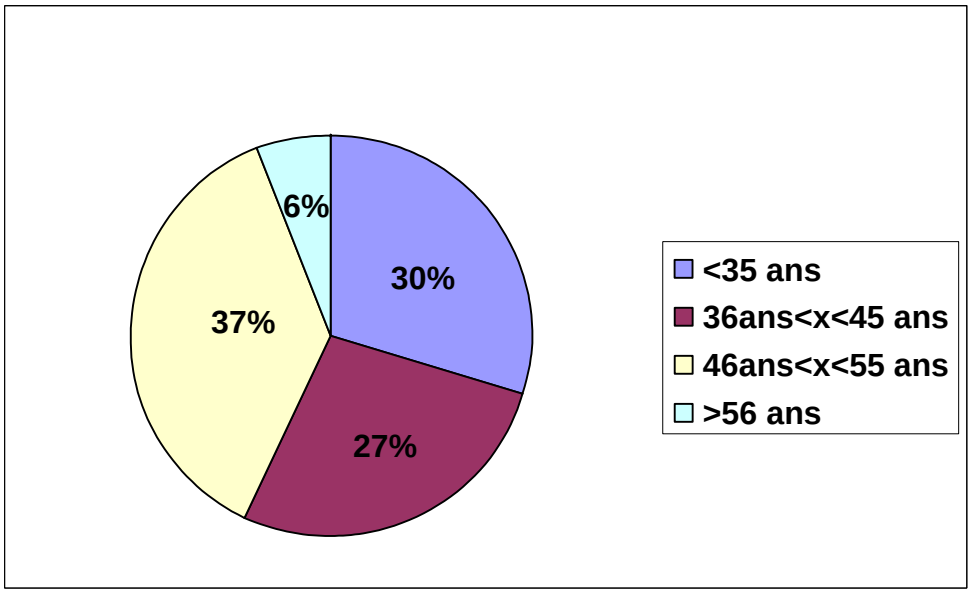


Figure 14 : âge des pharmaciens

Discussion :

D'après l'Ordre des Pharmaciens, l'âge moyen des pharmaciens travaillant en section A (titulaires d'officine) en France est de 48 ans. Celui des pharmaciens assistants (section D) est de 42 ans. La majorité des questionnaires a été remplie par des pharmaciens entre 46 ans et 55 ans.

On constate un nombre important de réponses pour la tranche d'âge inférieure à 35 ans. L'enseignement est encore récent. La cancérologie est un domaine qui évolue rapidement.

L'analyse de cette question peut aussi montrer l'importance des formations lorsque l'on s'éloigne de la fin des études.

3.3.1.4. Département d'exercice

La question posée était :

«Vous exercez :»

Les propositions étaient :

En Meurthe-et-Moselle, en Meuse, en Moselle, dans les Vosges

Résultats en valeur absolue

Lieu	Meurthe-et-Moselle	Meuse	Moselle	Vosges	Total
nombre	42	12	41	26	121
fréquence	34.7%	9.9%	33.9%	21.5%	100.0%

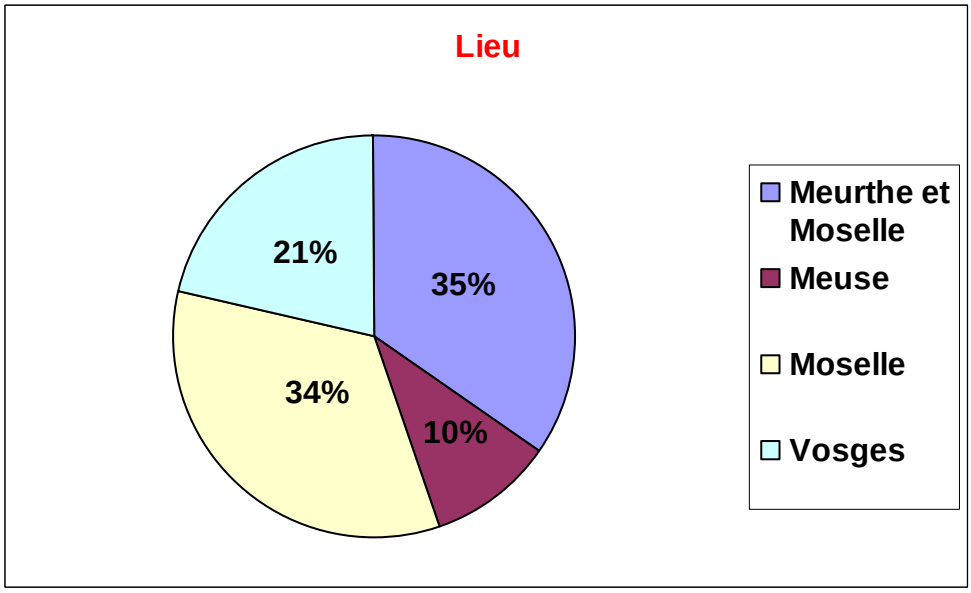


Figure 15 : répartition géographique, dans les quatre départements, des pharmaciens ayant répondu

Discussion

La majorité des questionnaires a été rendue par des pharmaciens situés en Meurthe-et-Moselle. Il faut cependant tenir compte de la répartition des pharmacies en lorraine et celle du grossiste OCP en Lorraine.

En lorraine la répartition est la suivante : 330 Officines en Moselle (soit 36.5%), 322 en Meurthe-et-Moselle (soit 35.5%), 84 en Meuse (soit 9%), et 170 dans les Vosges (soit 19.5%) (52).

L'OCP a envoyé 201 questionnaires en Moselle (soit 60% des officines de Moselle), 189 questionnaires en Meurtre-et-Moselle (soit 58% des officines de Meurthe-et-Moselle), 25

questionnaires en Meuse (soit 30% des officines de Meuse), 85 questionnaires dans les Vosges (soit 50% des officine des Vosges).

Malgré une diffusion du questionnaire plus faible dans les Vosges et la Meuse, la répartition des questionnaires obtenues est superposable à celle des officines en Lorraine.

3.3.1.5. Taille de l'agglomération

La question posée était :

«Quel est le nombre d'habitants de la ville où se trouve votre officine »

Les propositions étaient :

Il fallait indiquer dans un rectangle prévu à cet effet **le nombre d'habitants et arrondir à 1000 habitants près.**

Résultats en valeur absolue

Nombre d'habitants	*non réponse*	*≤2000*	*2000<x≤5000*	*5000<x≤20000*	*20000<x≤50000*	*50000<x≤130000*	*Total*
nombre	6	28	29	37	9	12	**121**
fréquence	**5.0%**	**23.1%**	**24.0%**	**30.6%**	**7.4%**	**9.9%**	**100.0%**

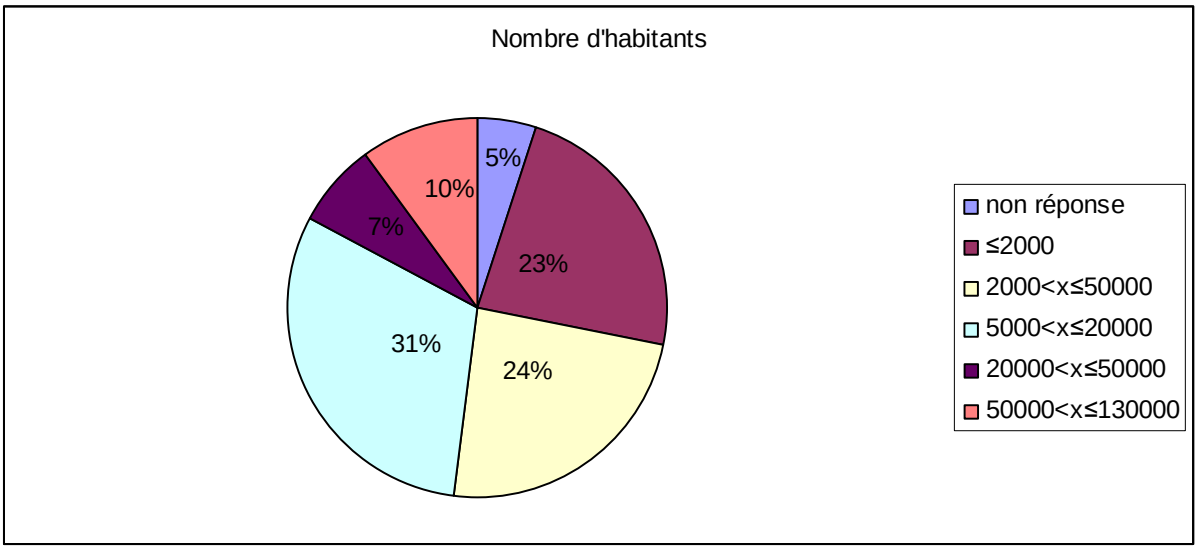


Figure 16 : répartition démographique, des pharmaciens ayant répondu

Discussion

La majorité des questionnaires rendus provenaient de villes de moins de 5000 habitants. On constate une plus faible participation pour les villes de plus de 20000 habitants. La majorité des réponses est obtenu pour les officines présentes dans les villes ayant entre 5000 et 20000

habitants. La proximité entre le pharmacien et le patient est sans doute plus grande dans les villes de moyenne importance et dans les villages.

3.3.1.6. Synthèse.

La majorité des participants ayant répondu au questionnaire sont :

- Des femmes
- Des titulaires
- Agés de 46 et 55 ans
- Installés en Meurthe et Moselle et dans une localité de moins de 5000 habitants.

3.3.2. Vous et le cancer du sein : l'épidémiologie

3.3.2.1. Cancer du sein, cause de décès.

La question posée était :

« En France, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme. »

Les propositions étaient :

vrai, faux, ne se prononce pas

La réponse juste était :

Vrai

Résultats en valeur absolue

1ère cause de décès	*vrai*	*faux*	*NSPP*	*TOTAL*
nombre	93	18	10	121
fréquence	**76.9%**	**14.9%**	**8.3%**	**100.0%**

NSPP signifie Ne Se Prononce Pas

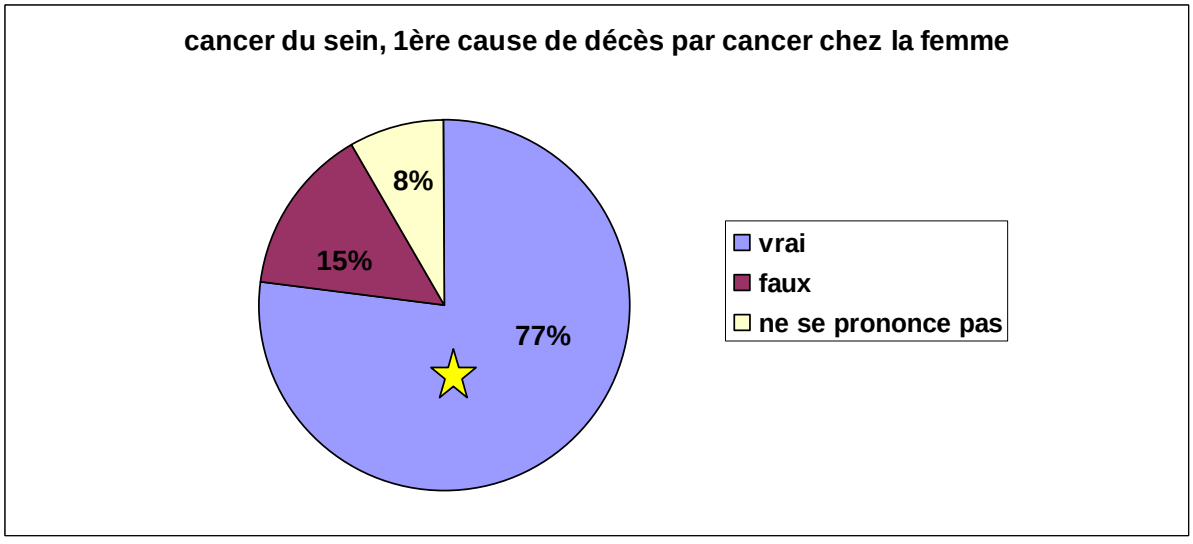


Figure 17 : décès par cancer chez la femme

La présence d'une étoile (★) signale la réponse juste pour tous les graphiques présentés dans cette partie.

Discussion

Les résultats sur la mortalité par cancer du sein sont plus que satisfaisants mais nous nous attendions à un oui encore plus « total ». En effet, il y a seulement 77% de réponses correctes

et 8% des participants ne se prononcent pas. Il semble donc nécessaire de donner une information simple concernant l'épidémiologie du cancer du sein.

3.3.2.2. Facteurs de risques

La question posée était :

« Les facteurs de risque spécifiques du cancer du sein sont : »

Les propositions étaient :

Menstruations précoces, tabac, alimentation riche en graisses, ménopause précoce, antécédents familiaux

Les réponses justes étaient :

Antécédents familiaux et menstruations précoces

Résultats en valeur absolue :

facteurs de risque	*NSPP*	*menstruations précoces*	*Tabac*	*alimentation*	*ménopause précoce*	*famille*	*total*
nombre	2	37	52	28	24	119	262
fréquence	**0.8%**	**14.1%**	**19.8%**	**10.7%**	**9.2%**	**45.4%**	**100.0%**

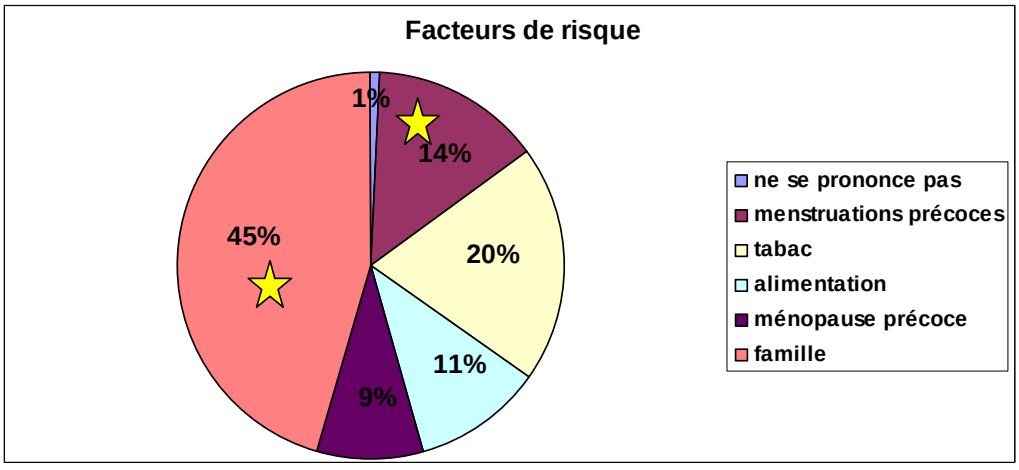


Figure 18 : facteurs de risque spécifique

Il y avait plusieurs réponses justes pour cette question. Le tableau de valeur et le graphique indiquent pour chaque proposition le nombre de réponses obtenues, nous avons donc un total de 262, qui est différent du nombre total de questionnaires rendus.

Discussion

Les antécédents familiaux sont bien connus comme facteurs de risque spécifiques au cancer du sein puisque 119 pharmaciens sur 121 cochent ce facteur comme un facteur spécifique. Les pharmaciens sont moins catégoriques pour les autres facteurs de risque.

L'implication des facteurs hormonaux (menstruations précoces et ménopause tardive) sont peu connus. Seulement 37 participants sur 121 répondent juste pour les menstruations précoces.

On peut également s'interroger sur l'intitulé de la question. En effet nous demandions aux pharmaciens de cocher les facteurs spécifiques. Le tabac est souvent coché bien qu'il soit un facteur de risque dans de nombreux cancers. On peut donc se demander si les personnes ont bien pris en compte le terme « spécifique ».

Il est vrai aussi, concernant l'alimentation riche en graisses, que l'on peut lire dans des revues qu'il s'agit d'un facteur de risque de cancer du sein. Il est cependant discuté. Ceci peut expliquer que 28 des personnes sur 121 aient coché ce facteur de risque.

Nous avons réalisé un tableau croisé qui permet de regrouper les questionnaires comportant la réponse "menstruations précoces" mais pas la réponse "ménopause précoce".

menstruations précoces, ménopause précoce	***toutes correctes***	***non toutes correctes***	***Total***
nombre de questionnaires	28	93	121
fréquence	**23.1%**	**76.9%**	**100.0%**

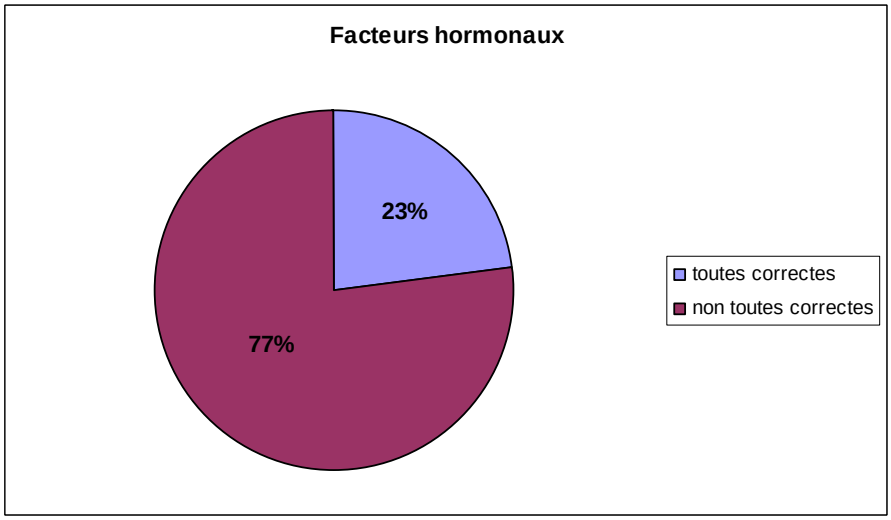


Figure 19 : bonnes réponses de la question 7

Seulement 28 questionnaires ont été remplis correctement dans ce domaine. En effet, il fallait cocher la réponse menstruation précoce et ne pas cocher la réponse ménopause précoce. Seulement 23 % des pharmaciens ont répondu. Il y a donc une confusion dans cette réponse qui révèle la non maîtrise des mécanismes hormonaux impliqués dans le cancer du sein. L'importance de la durée de l'imprégnation aux estrogènes au cours de la vie d'une femme ne semble pas être bien comprise.

3.3.2.3. Synthèse

Les pharmaciens savent que le cancer du sein est un cancer fréquent dans la population féminine occidentale. Il nous a semblé important de savoir si les pharmaciens connaissaient le risque familial pour pouvoir encourager les patientes qui présentent ce risque à aller consulter et se faire dépister. Presque la totalité des pharmaciens interrogés connaissent ce risque.

A l'inverse, les facteurs hormonaux ne semblent pas être maîtrisés.
Il faudra donc insister sur ce thème dans le diaporama.

3.3.3. Vous et le cancer du sein : la prévention

3.3.3.1. Femmes avec risque familial

La question posée était :

« Pour les femmes ayant un risque de cancer familial, la surveillance doit débuter 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer dans la famille »

Les propositions étaient :

Vrai, faux, ne se prononce pas

La réponse juste était :

Vrai

Résultats en valeur absolue :

Femme avec risque familial	*vrai*	*faux*	*NSPP*	*TOTAL*
nombre	46	36	39	121
fréquence	**38.0%**	**29.8%**	**32.2%**	**100.0%**

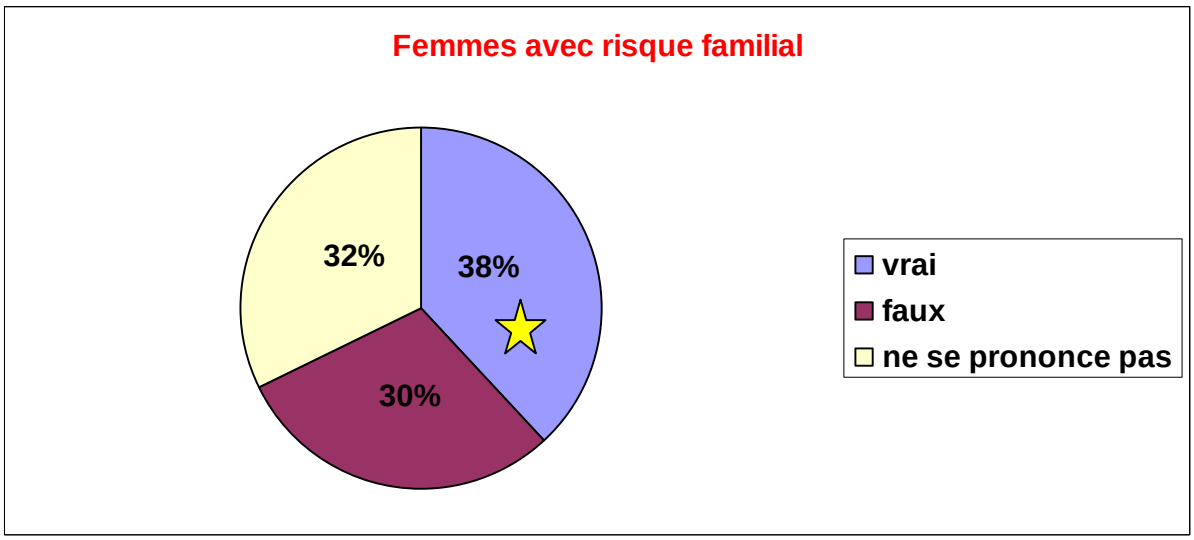


Figure 20 : dépistage et risque familial

Discussion

On ne dépasse pas les 38% de bonne réponse. Il y a beaucoup de participants qui ne se sont pas prononcés (30%). On a quasiment autant de réponses justes que de réponses fausses et de non réponse.

3.3.3.2. Age du dépistage.

La question posée était :

« Lorsqu'il y a absence de facteur de risque, le dépistage débute à partir de : »

Les propositions étaient :

40 ans, 50 ans, 55 ans

La réponse juste était :

50 ans

Résultats en valeur absolue :

Dépistage	***40 ans***	***50 ans***	***55 ans***	***TOTAL***
nombre	39	76	6	121
fréquence	**32.2%**	**62.8%**	**5.0%**	**100.0%**

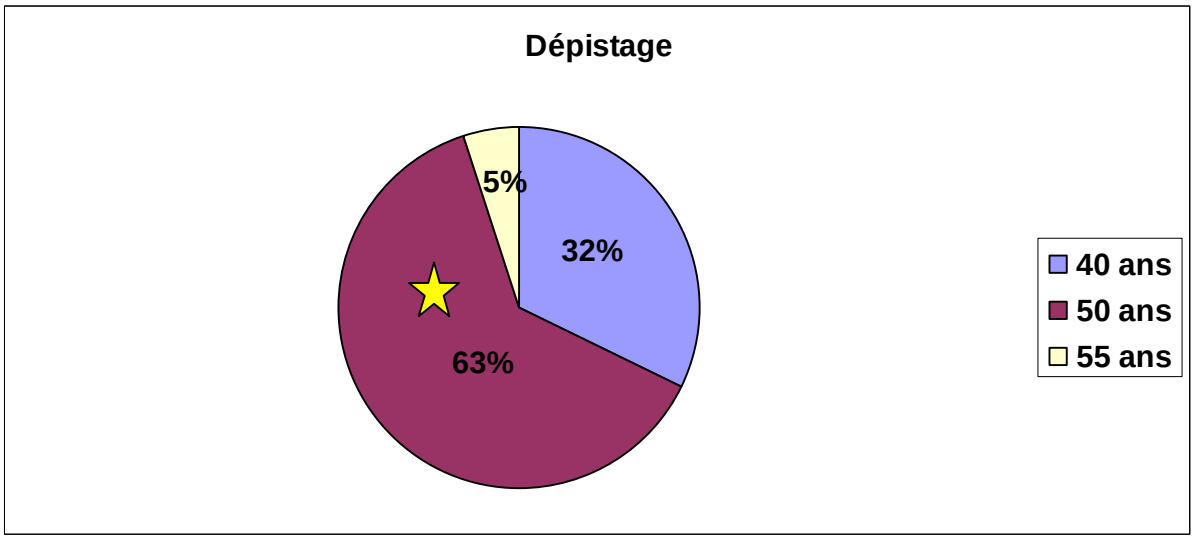


Figure 21 : âge du dépistage

Discussion :

Il y a 63% de réponses correctes pour cette question. On note que 32% des participants ont répondu que le dépistage s'effectuait à partir de 40 ans. Il y a donc une confusion entre les âges de début du dépistage.

3.3.3.3. Fréquence du dépistage.

La question posée était :

« Puis il doit être réitéré tous les : »

Les propositions étaient :

2 ans, 3 ans, 5 ans

La réponse juste était :

2 ans

Résultats en valeur absolue :

Surveillance	*NSPP*	*2 ans*	*3 ans*	*5 ans*	*total*
nombre	2	83	22	14	121
fréquence	**1.7%**	**68.6%**	**18.2%**	**11.6%**	**100.0%**

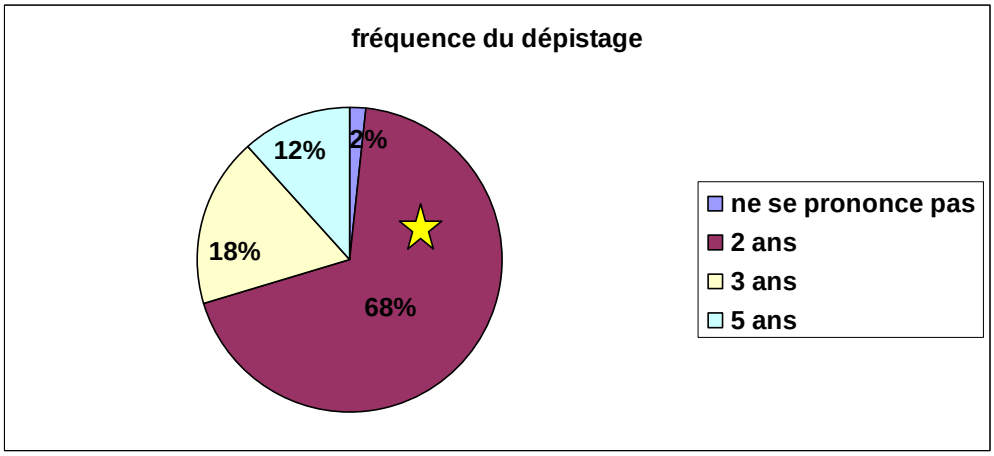


Figure 22 : fréquence de dépistage

Discussion :

L'interprétation de ce résultat est identique à la question précédente, puisque 68% des personnes ont répondu correctement à la question posée.

Nous avons calculé le nombre de personnes qui ont répondu correctement aux trois questions qui portent sur le dépistage. Les résultats sont présentés sur le graphique suivant :

réponses 8,9 et 10	*toutes correctes*	*non toutes correctes*	*Total*
nombre de questionnaires	18	103	121
fréquence	**14.9%**	**85.1%**	**100.0%**

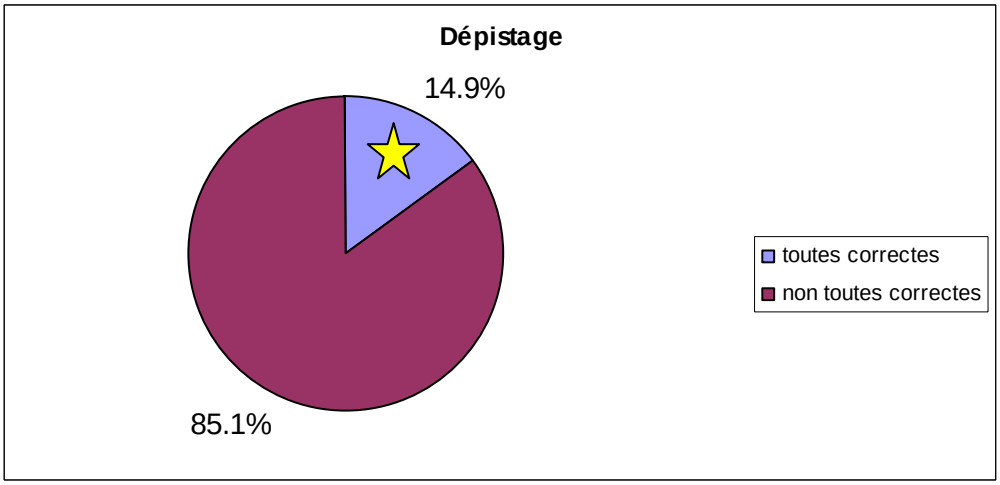


Figure 23 : synthèse des questions 8, 9, 10

Seulement 15% des personnes ont répondu correctement aux trois questions.

Il existe de nombreuses campagnes d'information comme Octobre Rose pour n'en citer qu'une, qui communiquent largement à l'ensemble de la population. Nous mettrons donc des liens dans notre diaporama vers ces associations pour que le pharmacien, acteur de Santé publique, puisse jouer son rôle.

3.3.3.4. Synthèse.

Les **notions générales** de dépistage sont **connues.** Il est vrai qu'il existe des campagnes dans les médias qui délivrent l'information du dépistage à partir de 50 ans. Cette information est bien connue des pharmaciens.

On avait constaté dans la partie prévention que la notion de risque familial était maîtrisée par les pharmaciens. Il est effectivement important de la connaître pour encourager le dépistage d'une façon générale mais aussi pour informer des particularités du dépistage lors de l'existence d'un risque familial. La notion de **débuter le dépistage 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer** dans la famille ne semble pas être connue. Il faudra donc insister sur ce point.

3.3.4. Vous et le cancer du sein : le traitement

3.3.4.1. Principales molécules anti-cancéreuses

La question posée était :

«Les principales molécules anti-cancéreuses utilisées dans le traitement du cancer du sein sont : »

Les propositions étaient :

- **Erlotinib (TARCEVA®),**
- **Carboplatine (CARBOPLATINE®),**
- **Epirubicine (FARMORUBICINE®),**
- **Irinotécan (CAMPTO®),**
- **Cyclophosphamide (ENDOXAN®),**
- **Fluoro-uracile(5-FU®)**

Les réponses justes étaient :

Epirubicine (FARMORUBICINE®), cyclophosphamide (ENDOXAN®), Fluoro-uracile (5-FU®)

Résultats en valeur absolue :

chimiothérapie	NSPP	Tarceva®	Campto®	Carboplatine®	Endoxan®	Farmorubicine®	5-FU®	total
nombre	17	8	5	7	74	63	78	252
fréquence	6,7%	3,2%	2,0%	2,8%	29,4%	25,0%	31,0%	100,0%

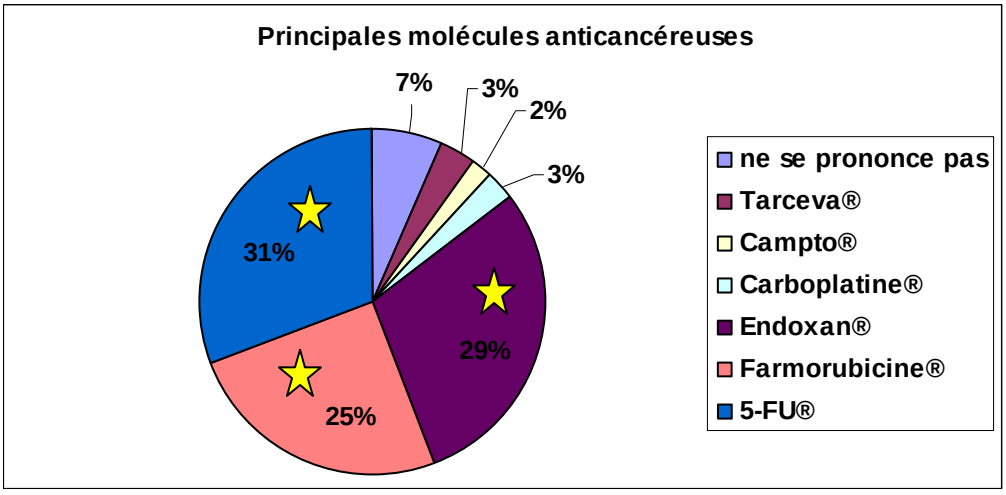


Figure 24 : molécules anticancéreuses

Discussion :

Nous pouvons constater que les pharmaciens ont choisi majoritairement les bonnes molécules puisque 74 sur 121 ont coché ENDOXAN®, 63 sur 121 FARMORUBICINE® et 78 sur 121 5-FU®. Le 5-fluoro-uracile est une molécule très ancienne. Nous ne sommes donc pas étonnées de constater que c'est la molécule la plus cochée pour cette question.

Très peu de participants ont coché les mauvaises molécules : 8 pour TARCEVA®, 5 pour CAMPTO® et 7 pour CARBOPLATINE®.

Nous avons réalisé un calcul supplémentaire pour déterminer le nombre de questionnaires où les participants ont répondu juste à la question c'est-à-dire qu'ils ont coché à la fois ENDOXAN®, FARMORUBICINE® et 5-FU®. Ce résultat présenté dans le tableau ci-dessous nous permettra de préciser le nombre de pharmaciens qui ont trouvé les trois bonnes molécules.

Réponses	***Endoxan, Farmorubicine, 5FU***	***Autres réponses***	***TOTAL***
nombre	37	84	121
fréquence	**30.6%**	**69.4%**	**100.0%**

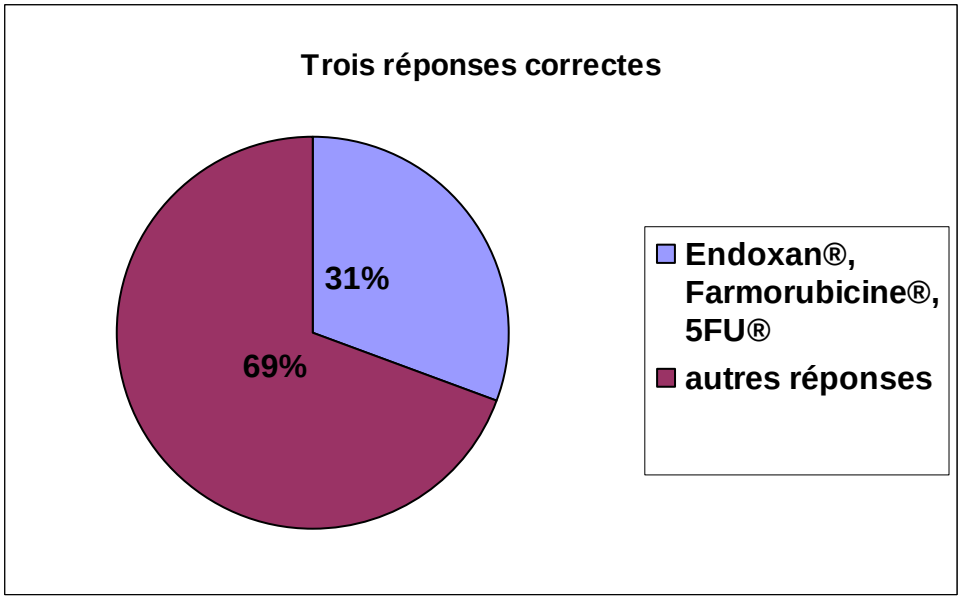


Figure 25 : synthèses des réponses correctes de la question 11

37 participants seulement ont retrouvé les trois molécules ce qui est relativement faible.

3.3.4.2. Hormonothérapie

La question posée était :

« Les molécules utilisées dans le cadre d'une hormonothérapie sont : »

Les propositions étaient :

Tamoxifène (NOLVADEX®), acétate de cyprotérone (ANDROCUR®), létrozole (FEMARA®), anastrozole (ARIMIDEX®), bicalutamide (CASODEX®)

Les réponses justes étaient :

Tamoxifène (NOLVADEX®), létrozole (FEMARA®), anastrozole (ARIMIDEX®)

Résultats en valeur absolue :

Hormonothérapie	NSPP	Nolvadex®	Femara®	Arimidex®	Androcur®	Casodex®	total
nombre	1	116	110	112	1	2	**342**
fréquence	**0,3%**	**33,9%**	**32,2%**	**32,7%**	**0,3%**	**0,6%**	**100,0%**

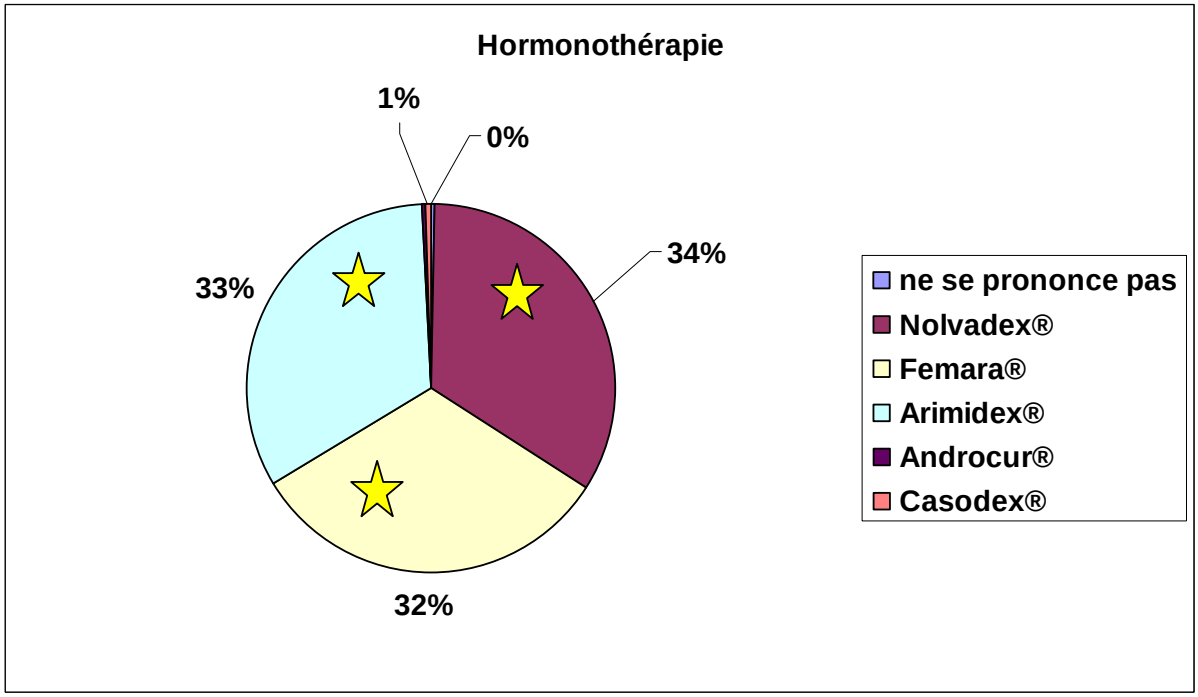


Figure 26 : l'hormonothérapie

Discussion :

Les molécules utilisées en hormonothérapie sont bien connues des pharmaciens puisque 116 pharmaciens sur 121 ont coché Nolvadex®, 110 sur 121 Fémara® et 112 sur 121 Arimidex®. Seulement 1 personne a coché Androcur® et 2 ont choisi Casodex®.

Nous avons également déterminé le nombre de pharmaciens qui ont coché à la fois Fémara®, Arimidex® et Nolvadex®. Le résultat est présenté sous la forme d'un tableau et d'un graphique ci-dessous.

Réponses	*Nolvadex®, Fémara®, Arimidex®*	*autres réponses*	*TOTAL*
nombre	100	21	121
fréquence	**82.6%**	**17.4%**	**100.0%**

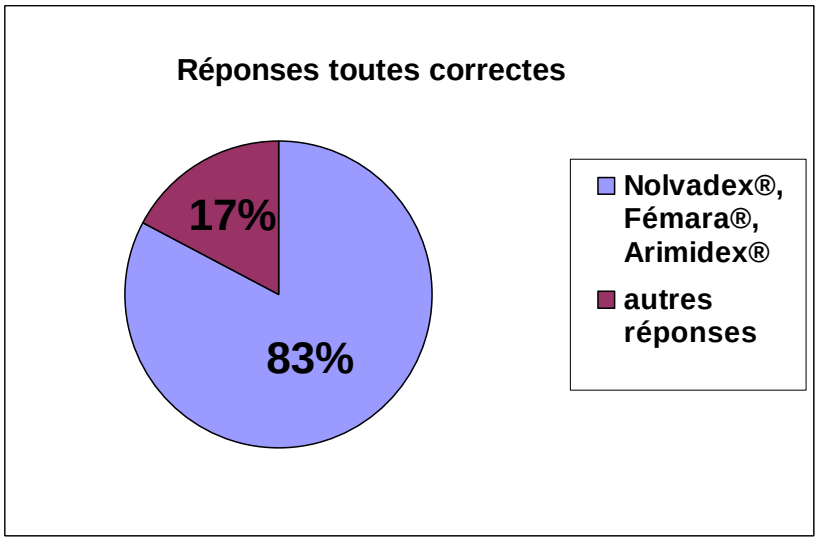


Figure 27 : synthèse des réponses correctes de la question 12

Ces résultats rejoignent l'interprétation précédente puisque 83% des participants ont répondu correctement à cette question en citant les trois molécules attendues. Il s'agit de molécules disponibles en officine de ville dont les indications semblent bien connues.

3.3.4.3. Trastuzumab / Herceptin®

La question posée était :

«HERCEPTIN® est : »

Les propositions étaient :

Un anticorps monoclonal / utilisé dans des tumeurs du sein surexprimant un récepteur spécifique / administré per os.

Les réponses justes étaient :

Un anticorps monoclonal, utilisé dans des tumeurs du sein surexprimant un récepteur spécifique

Résultats en valeur absolue :

Herceptin®	*Anticorps monoclonal*	*récepteur spécifique*	*administré per os*	*NSPP*	*TOTAL*
nombre	90	92	4	15	201
fréquence	**44.8%**	**45.8%**	**2.0%**	**7.5%**	**100.0%**

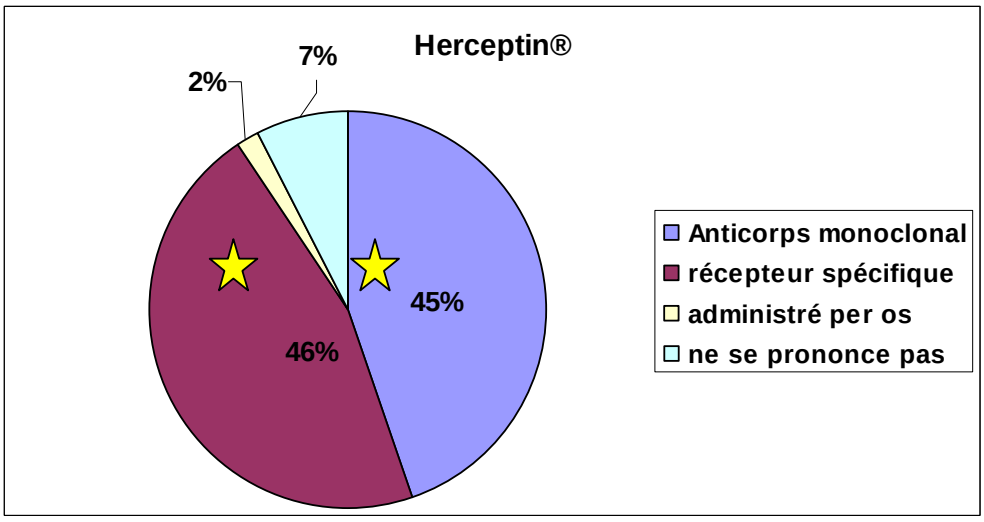


Figure 28 : Herceptin®

Discussion :

Il s'agissait d'une question qui comportait plusieurs réponses possibles. Les réponses correctes ont été choisies majoritairement. Nous avons calculé le nombre de personnes qui ont répondu à la fois anticorps monoclonal et récepteur spécifique. Les résultats sont présentés dans le tableau et le graphique suivant :

Réponses	*Anticorps monoclonal et récepteur*	*autres réponses*	*TOTAL*
nombre	73	48	121
fréquence	**60.3%**	**39.7%**	**100.0%**

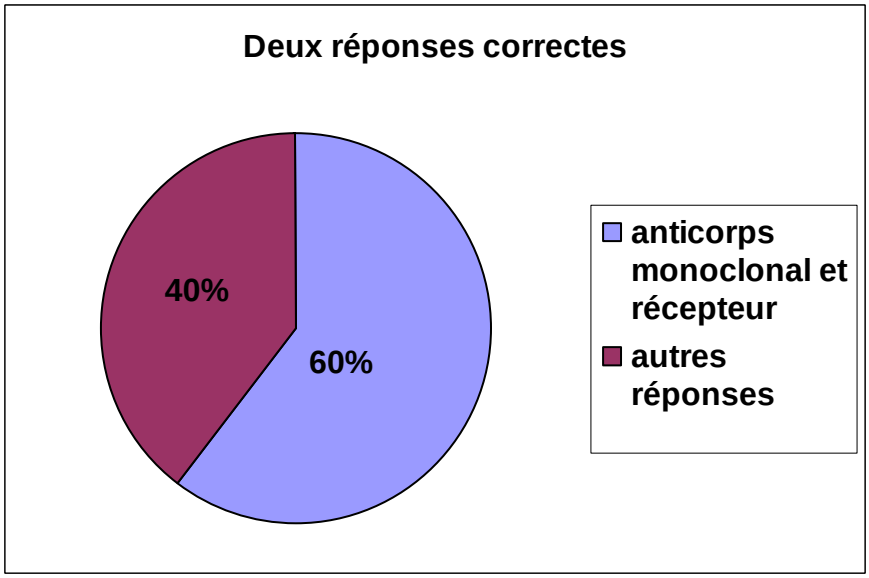


Figure 29 : synthèse des réponses correctes de la question 13

Discussion :

73 personnes sur 121 ont répondu correctement à la question en cochant les deux bonnes réponses. On peut considérer que ce résultat est satisfaisant. HERCEPTIN® est une molécule assez récente (AMM en 2000) et disponible uniquement à l'hôpital. Nous pouvons donc avancer que les pharmaciens se tiennent au courant des molécules qui sortent sur le marché. De plus, nous avons pu constater que le mécanisme d'action de la molécule était connu dans la mesure où la plupart des participants ont coché la réponse indiquant qu' HERCEPTIN® était utilisé dans des tumeurs surexprimant un récepteur spécifique.

3.3.4.4. Anti-aromatases et ostéoporose

La question était :

« Les anti-aromatases peuvent augmenter le risque d'ostéoporose»

Les propositions étaient :

Vrai, faux, ne se prononce pas

La réponse juste était :

Vrai

Résultats en valeur absolue :

anti-aromatase et ostéoporose	***vrai***	***Faux***	***NSPP***	***TOTAL***
nombre	73	12	36	121
fréquence	**60.3%**	**9.9%**	**29.8%**	**100.0%**

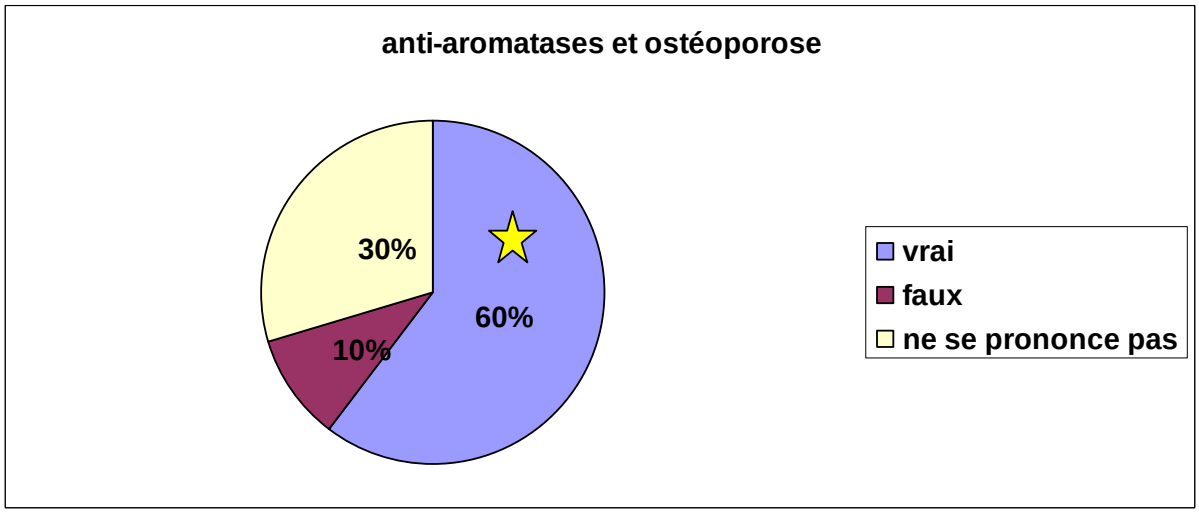


Figure 30 : anti-aromatases et ostéoporose

Discussion :

Il y a 60 % de réponses justes concernant un effet indésirable des anti-aromatases. On constate qu'il y a une part importante de pharmaciens qui ne se sont pas prononcés pour cette question (30 %). D'après la question 12, nous avons constaté que les pharmaciens maîtrisaient les indications des molécules utilisées en hormonothérapie. Les effets indésirables semblent cependant être moins bien connus.

3.3.4.5. Anti-aromatases et ménopause

La question posée était :

«Les anti-aromatases peuvent être utilisés chez une femme non ménopausée. »

Les propositions étaient :

Vrai, faux, ne se prononce pas

La réponse juste était :

Faux

Résultats en valeur absolue :

anti-aromatases et ménopause	***vrai***	***Faux***	***NSPP***	***TOTAL***
Nombre	23	60	38	121
Fréquence	**19.0%**	**49.6%**	**31.4%**	**100.0%**

Présentation graphique des résultats :

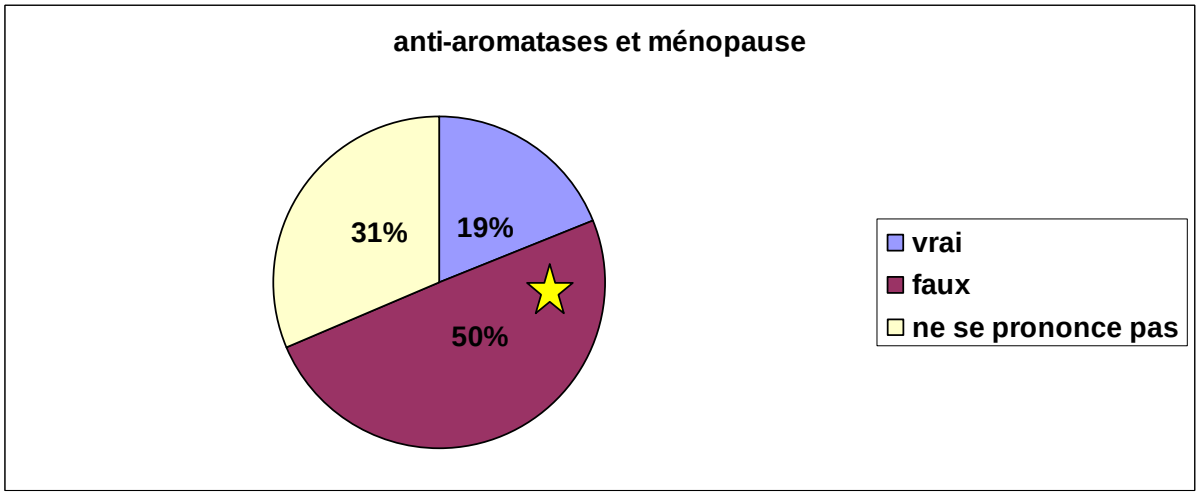


Figure 31 : anti-aromatases et ménopause

Discussion :

Nous constatons que seulement la moitié des pharmaciens a répondu correctement à cette question qui concernait une contre-indication des anti-aromatases.

3.3.4.6. Syndrome mains-pieds.

La question posée était :

«Le syndrome main-pied est un effet indésirable de : »

Les propositions étaient :

FEMARA®, 5-FU®, HERCEPTIN®

La réponse juste était :

5-FU®

Résultats en valeur absolue :

syndrome mains-pied	***Femara®***	***5-FU®***	***Herceptin®***	***TOTAL***
nombre	4	62	19	85
fréquence	**4.7%**	**72.9%**	**22.4%**	**100.0%**

Présentation graphique des résultats :

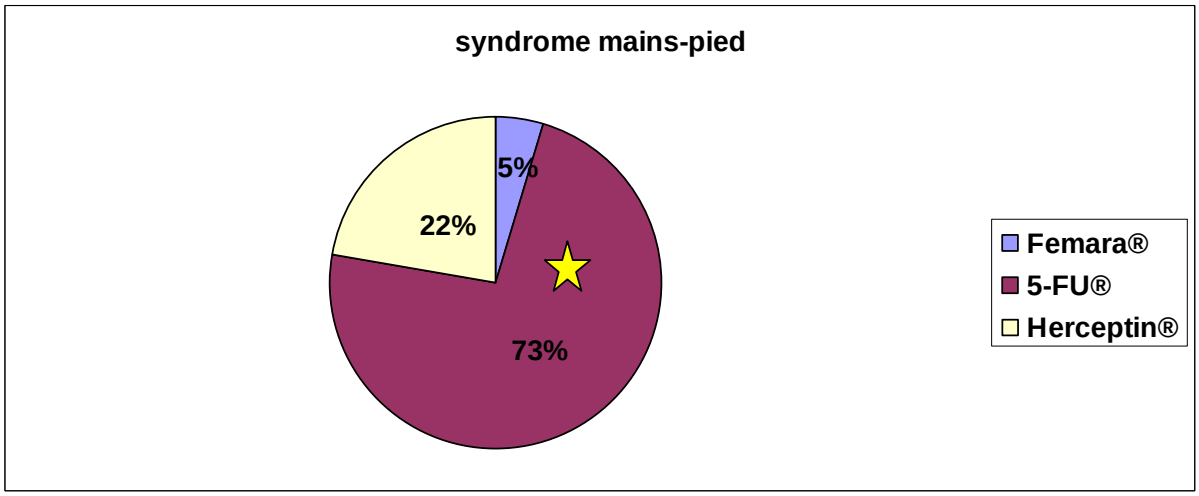


Figure 32 : le syndrome mains-pieds

Discussion :

73 % des pharmaciens connaissent cet effet indésirable du 5- fluorouracile qui est une molécule relativement ancienne.

3.3.4.7. Neulasta®

La question posée était :

«NEULASTA® peut provoquer après son administration : »

Les propositions étaient :

Des douleurs musculaires, des douleurs osseuses, un syndrome pseudo grippal, des troubles visuels.

Les réponses justes étaient :

Des douleurs musculaires, des douleurs osseuses, un syndrome pseudo grippal.

Résultats en valeur absolue :

Neulasta®	*douleurs musculaires*	*douleurs osseuses*	*syndrome grippal*	*Troubles visuels*	*TOTAL*
Nombre	36	91	37	2	166
Fréquence	**21.7%**	**54.8%**	**22.3%**	**1.2%**	**100.0%**

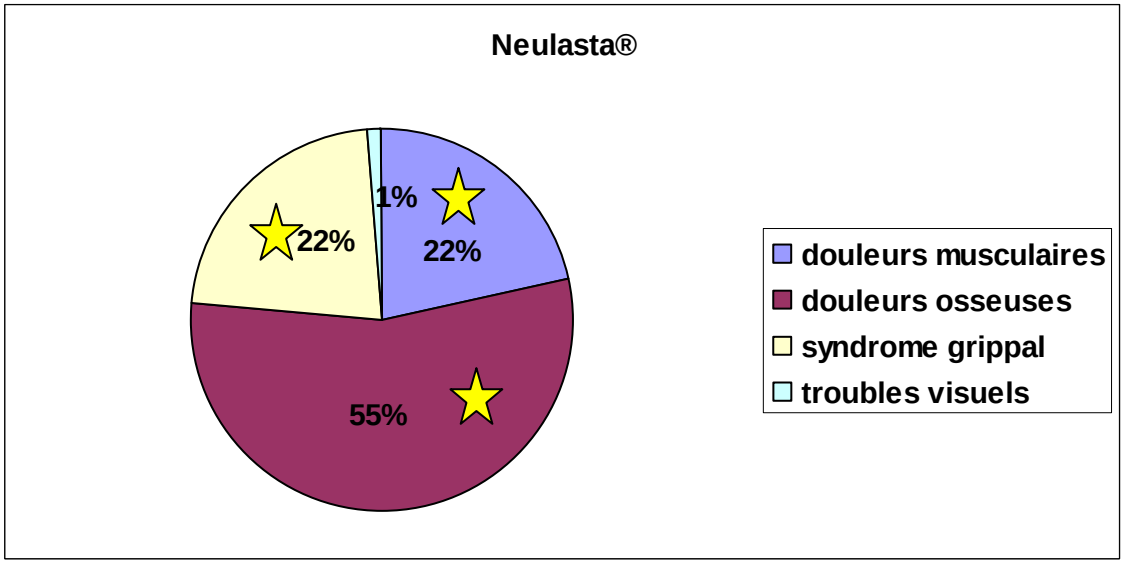


Figure 33 : effets indésirables du Neulasta®

Discussion :

La majorité des participants a répondu douleurs osseuses. Ceci peut se comprendre car les pharmaciens doivent connaître le mécanisme d'action du médicament qui stimule la production de cellules sanguines (lignée neutrophile) par la moelle osseuse. Les deux autres réponses correctes restent majoritaires par rapport à la réponse fausse puisque 37 et 36

pharmaciens sur 121 répondent respectivement syndrome pseudo grippal et douleurs musculaires.

Cette question nécessitait plusieurs réponses et nous avons compté le nombre de pharmaciens qui ont répondu correctement à la question en cochant les trois bonnes réponses. Les résultats figurent sur le graphique et le tableau suivant :

Réponses	*douleurs musculaires, douleurs osseuses, syndrome grippal*	*autres réponses*	*TOTAL*
nombre	5	116	121
fréquence	**4.1%**	**95.9%**	**100.0%**

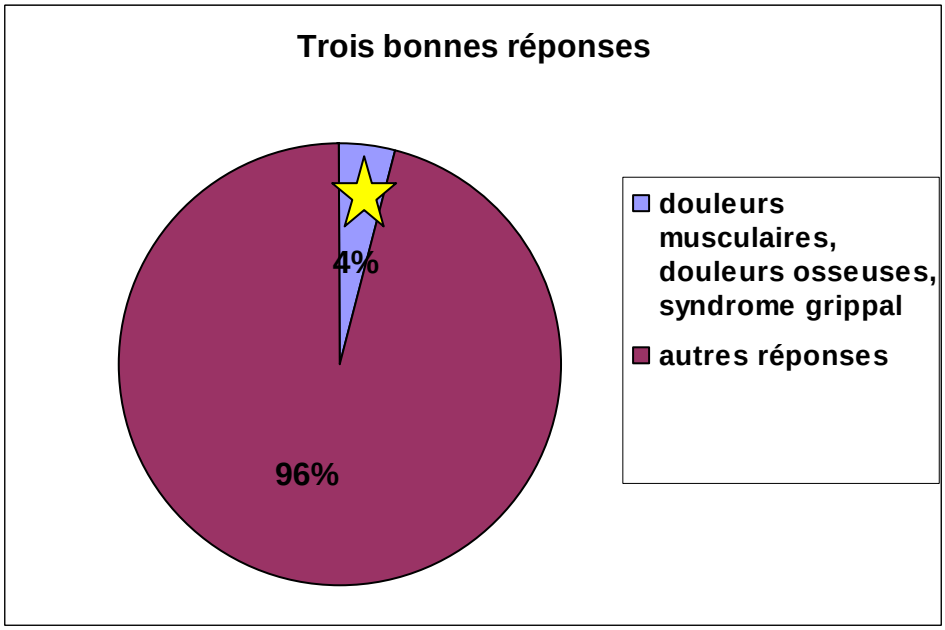


Figure 34 : bonnes réponses à la question 17

Dans ce cas, seulement 4 % des participants ont répondu les trois bonnes réponses. On admettra que cette question nécessitait des connaissances complètes sur Neulasta®. Il s'agit d'un médicament peu connu et disponible depuis peu en ville.

3.3.4.8. Curage axillaire et lymphoedème

La question posée était :

«Le curage axillaire est à l'origine du lymphoedème du bras »

Les propositions étaient :

Vrai, faux, ne se prononce pas.

La réponse juste était :

Vrai

Résultats en valeur absolue :

curage axillaire et lymphoedème	*vrai*	*faux*	*NSPP*	*TOTAL*
Nombre	110	3	8	121
Fréquence	**90.9%**	**2.5%**	**6.6%**	**100.0%**

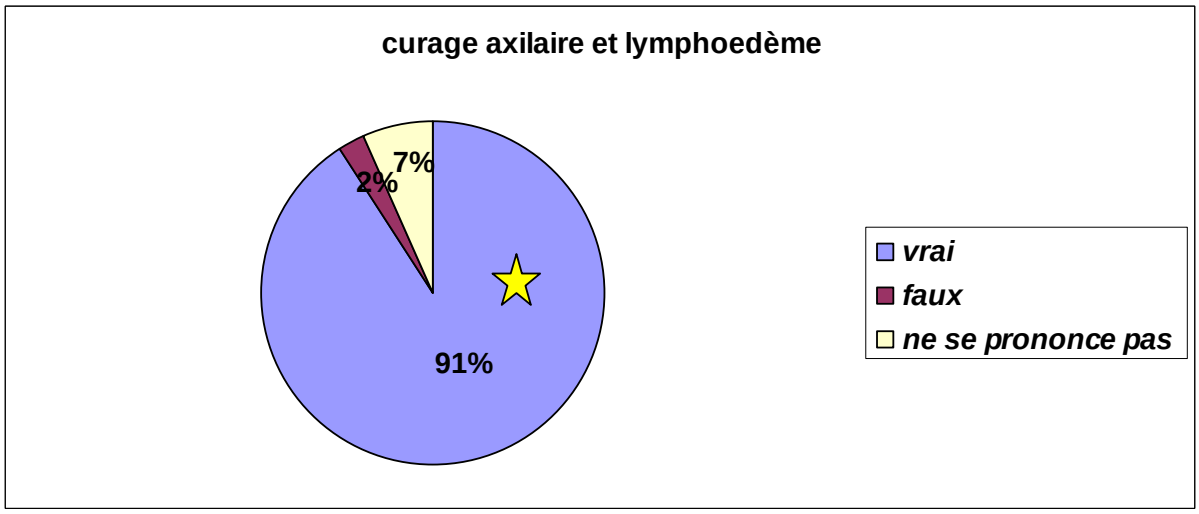


Figure 35 : curage ganglionnaire et lymphoedème

Discussion :

Presque la totalité des pharmaciens connaissent les complications du curage axillaire puisque 91 % ont répondu correctement à cette question.

3.3.4.9. Pilule contraceptive et cancer du sein.

La question posée était :

«La pilule contraceptive oestroprogestative n'est pas recommandée lors d'un cancer du sein »

Les propositions étaient :

Vrai, faux, ne se prononce pas

La réponse juste était :

Vrai

Résultats en valeur absolue :

pilule contraceptive	*vrai*	*faux*	*ne se prononce pas*	*TOTAL*
nombre	112	2	7	121
fréquence	**92.6%**	**1.7%**	**5.8%**	**100.0%**

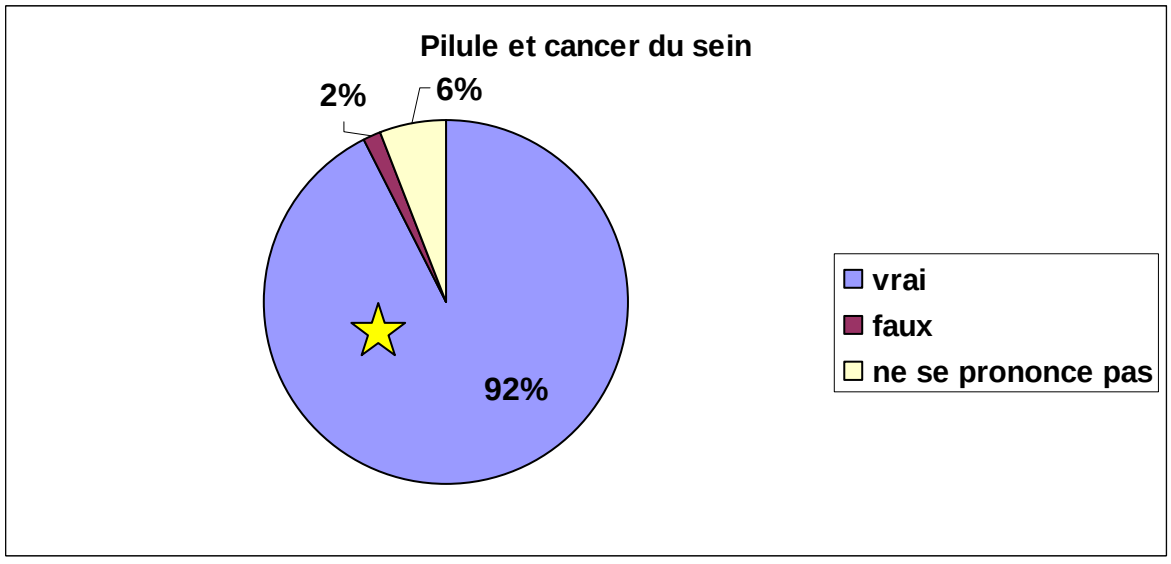


Figure 36 : pilule et cancer du sein

Discussion :

Presque la totalité des pharmaciens (92%) a répondu juste à cette contre-indication. Il faut noter que 8 % des pharmaciens ont répondu faux ou ne se sont pas prononcés.

3.3.4.10. Prothèses capillaires

La question posée était :

«Les prothèses capillaires sont prises en charge à 100% par la sécurité sociale. »

Les propositions étaient :

Vrai, faux, ne se prononce pas

La réponse juste était :

Faux

Résultats en valeur absolue :

prothèse capillaire	vrai	faux	NSPP	TOTAL
nombre	30	61	30	121
fréquence	**24.8%**	**50.4%**	**24.8%**	**100.0%**

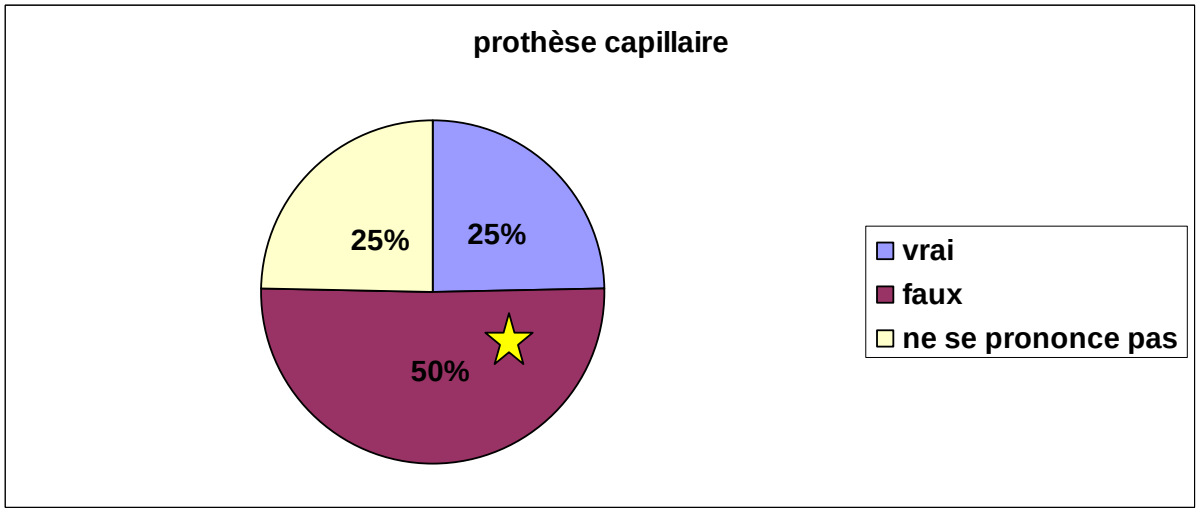


Figure 37 : prothèses capillaires

Discussion :

La sécurité sociale ne prend en charge qu'une partie du coût d'une prothèse capillaire, à hauteur de 125 euros. La prothèse capillaire fait partie du petit appareillage. Son prix peut varier de 200 à 550 euros selon le modèle. Certaines mutuelles peuvent prendre en charge tout ou une partie du dépassement occasionné par l'achat de la prothèse. La majorité des participants (61 sur 121) sait que la Sécurité Sociale ne rembourse pas à 100% l'achat des prothèses capillaires. La moitié des participants répond faux ou ne se prononce pas. Ces questions font partie des interrogations importantes pour la patiente. Nous veillerons à fournir une information complète dans notre diaporama.

3.3.4.11. Résultats complémentaires.

- Effets indésirables

Nous avons regroupé les questions 14, 16 et 17 relatives aux effets indésirables des anti-aromatases, du 5-FU® et de Neulasta®. Seulement 2,5% des pharmaciens ont répondu correctement à ces trois questions. Les résultats sont présentés dans le tableau et le graphique suivants.

réponses 14,16 et 17	*toutes correctes*	*non toutes correctes*	*Total*
nombre de questionnaires	3	118	121
fréquence	**2.5%**	**97.5%**	**100.0%**

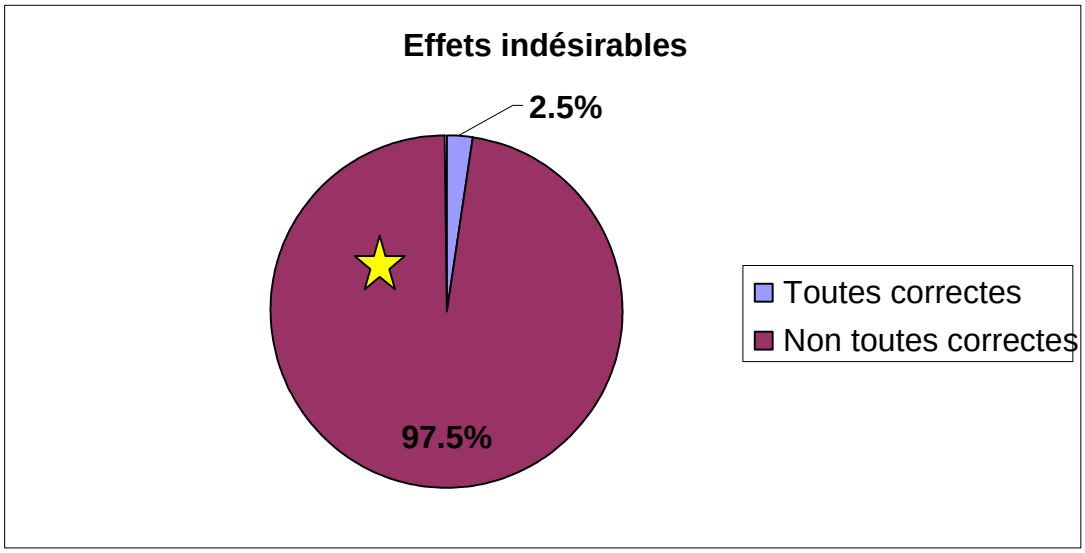


Figure 38 : synthèses des questions 14, 16 et 17

- Contre-indications

De la même manière, nous nous sommes intéressées aux questions concernant les contre-indications. Nous avons donc recherché le nombre de pharmaciens qui ont répondu correctement aux questions portant sur des contre-indications c'est-à-dire aux questions 15 et 19.

réponses 15,19	*toutes correctes*	*non toutes correctes*	*Total*
Nombre de questionnaires	56	65	121
fréquence	**46.3%**	**53.7%**	**100.0%**

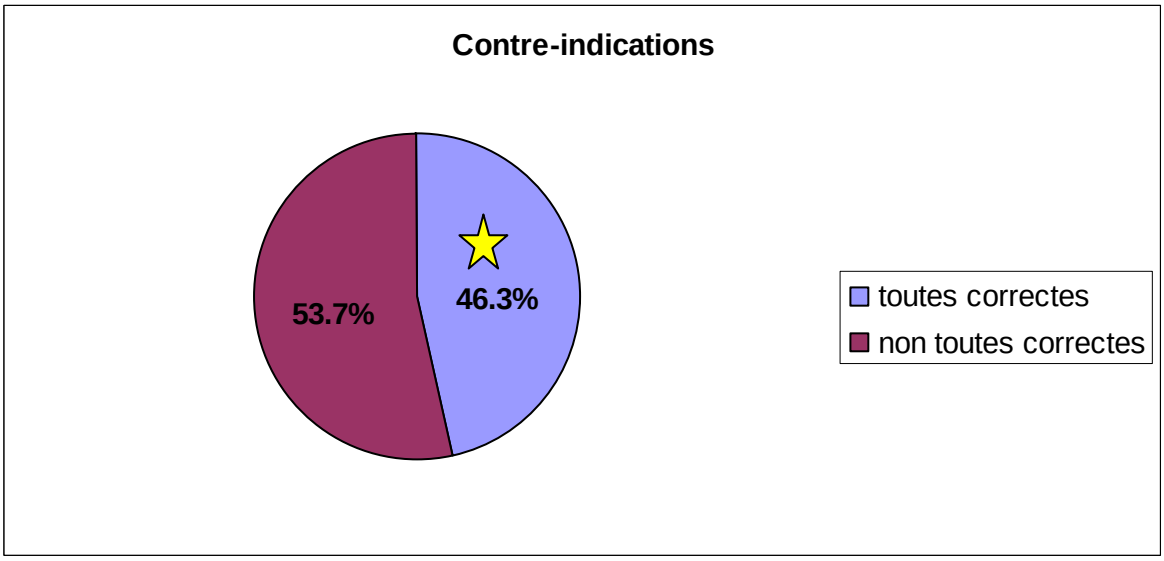


Figure 39 : synthèse des questions 15 et 19

Nous avons compté 56 questionnaires qui ont été rendus avec les deux réponses correctes aux questions sur les contre-indications des médicaments. Ce domaine semble être déjà mieux maîtrisé que celui des effets indésirables mais il faudra développer ces deux aspects dans le diaporama.

- Médicaments

Nous avons constaté que les pharmaciens maîtrisaient les molécules d'hormonothérapie principalement au niveau de leurs indications. Nous avons voulu regrouper les questions concernant les molécules de chimiothérapie. Il s'agit des questions 11, 12 et 13. Nous remarquons que 46 % des pharmaciens répondent correctement à toutes les questions sur les molécules de chimiothérapie.

réponses 11,12 et 13	*toutes correctes*	*non toutes correctes*	*Total*
Nombre de questionnaires	56	65	121
fréquence	**46.3%**	**53.7%**	**100.0%**

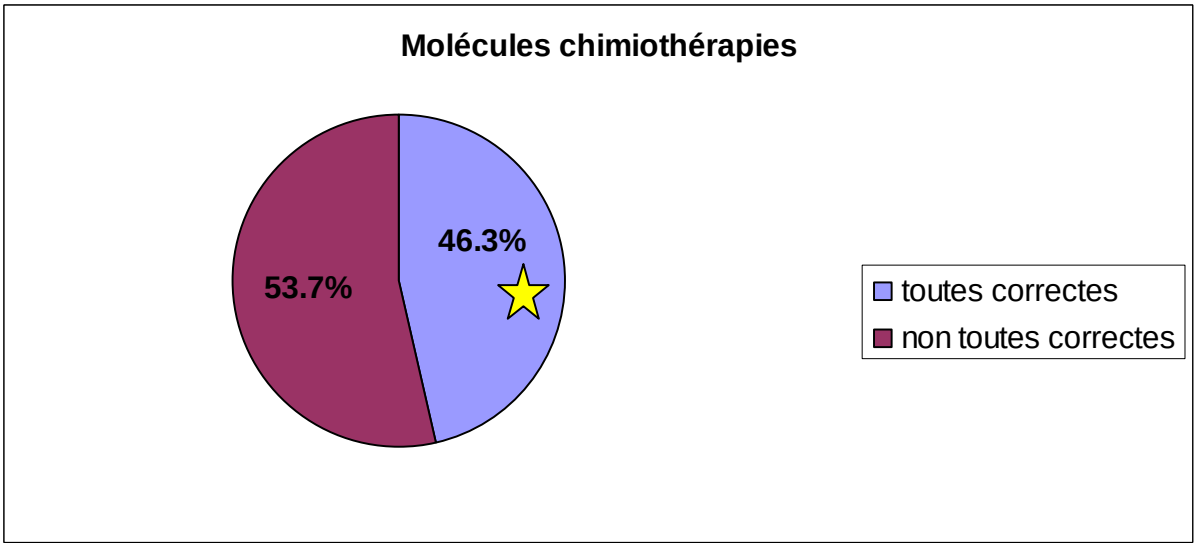


Figure 40 : synthèses des questions 11 12 et 13

3.3.4.12. Synthèse.

Les noms des molécules d'hormonothérapie semblent être bien connus par les pharmaciens. Leurs contre-indications ou effets indésirables sont en revanche moins bien maîtrisés.

La notion de protocole FEC (Fluorouracile, Epirubicine, cyclophosphamide) n'est pas suffisamment acquise. Il s'agit pourtant d'un protocole de référence dans le traitement du cancer du sein.

Les effets indésirables de Neulasta® ne sont pas tous connus.

Les éléments concernant le remboursement des prothèses capillaires doivent être précisés dans le diaporama.

3.3.5. Vous et l'éducation thérapeutique du patient

3.3.5.1. Education thérapeutique et pharmacien

La question posée était :

«Evaluez selon vous, le rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient. »

Les propositions étaient :

Nous avons effectué une droite graduée de 1 (moins important) à 5 (plus important). Les participants devaient entourer l'échelon choisi.

Résultats en valeur absolue :

rôle	*échelon 1*	*échelon 2*	*échelon 3*	*échelon 4*	*échelon 5*	*non réponse*	*total*
nombre	2	16	63	28	6	6	**121**
fréquence	**1.7%**	**13.2%**	**52.1%**	**23.1%**	**5.0%**	**5.0%**	**100.0%**

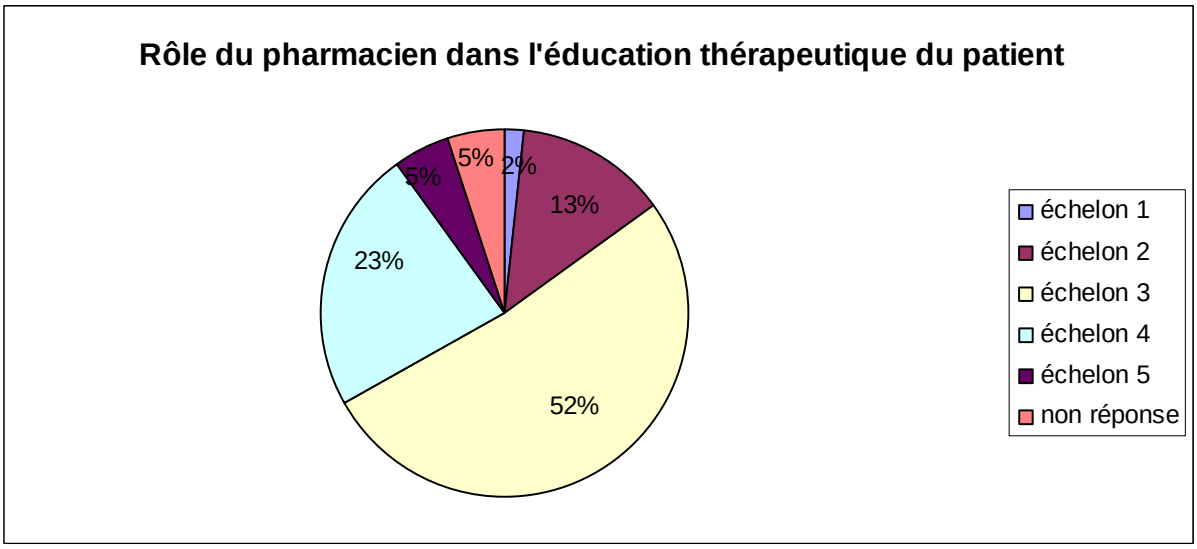


Figure 41 : rôle du pharmacien

Discussion :

Même si nous n'avions pas indiqué que l'échelon 1 correspondait à un faible rôle du pharmacien et que l'échelon 5 correspondait à un rôle important (il aurait fallu indiquer cela à l'aide d'une graduation fléchée par exemple), la majorité des participants a entouré l'échelon 3 qui correspond à une importance moyenne du rôle des pharmaciens dans l'éducation thérapeutique du patient.

3.3.5.2. Domaines d'intervention du pharmacien

La question posée était :

«Dans quel(s) domaine(s) vous sentiriez vous le plus utile. »

Les propositions étaient :

Traitement, prévention et correction des effets indésirables, vie quotidienne, prise en charge du patient, autre(s).

Résultats en valeur absolue :

domaine	traitement	effets indésirables	vie quotidienne	prise en charge du patient	autres	total
nombre	59	87	72	47	6	**271**
fréquence	**21,8%**	**32,1%**	**26,6%**	**17,3%**	**2,2%**	**100,0%**

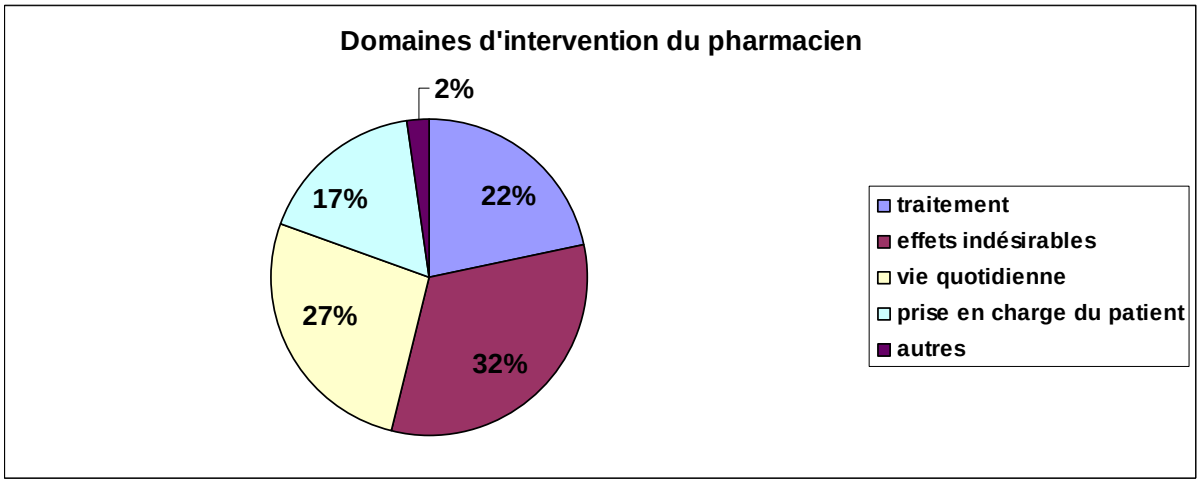


Figure 42 : domaines d'intervention du pharmacien

Discussion :

Le pharmacien se sent le plus utile dans le domaine de la prise en charge des effets indésirables. L'officine se situe dans la plupart des cas à proximité du domicile de la patiente. Le pharmacien est donc confronté aux questions de la vie quotidienne. Il constitue un lien social et un relais après l'information fournie par le médecin au patient.

Nous avons donné la possibilité aux pharmaciens de s'exprimer lorsqu'ils cochaient la case « autres ». Nous allons donc citer les propositions faites par les participants. Le chiffre entre parenthèse indique le nombre de citations pour chaque remarque :

- *« Soutien moral » (1)*
- *« Dialogue avec le patient » (2)*

- *« Prévention du cancer du sein » (2)*
- *« Suivi du patient » (1)*
- *« Aide psychologique » (2)*
- *« Hygiène de vie » (1)*
- *« Evolution de la science dans la pathologie du cancer du sein » (1)*

Une grande partie des propositions concernent l'accompagnement du patient avec une prise en charge psychologique, un soutien moral, un dialogue, un suivi du patient. Ces qualités sont nécessaires à une bonne démarche d'éducation thérapeutique et nous voyons que les pharmaciens se sentent concernés par ces actions.

Les pharmaciens se sentent aussi impliqués dans la prévention du cancer du sein. Nous veillerons à apporter les connaissances nécessaires dans le diaporama.

Nous pouvons aussi conclure sur le besoin de formation dans la mesure où ils se sentiraient capables d'assurer une information au patient concernant l'évolution des traitements, des technologies.

Ces propositions représentent une part faible de questionnaires mais nous encouragent à approfondir dans les domaines cités.

.

3.3.5.3. Outils éducatifs

La question posée était :

«Selon vous, l'élaboration d'outils éducatifs permettrait de répondre plus facilement aux questions de vos patients ? »

Les propositions étaient :

Oui, non

Résultats en valeur absolue :

outils éducatifs	*oui*	*non*	*TOTAL*
Nombre	119	1	120
Fréquence	**99.2%**	**0.8%**	**100.0%**

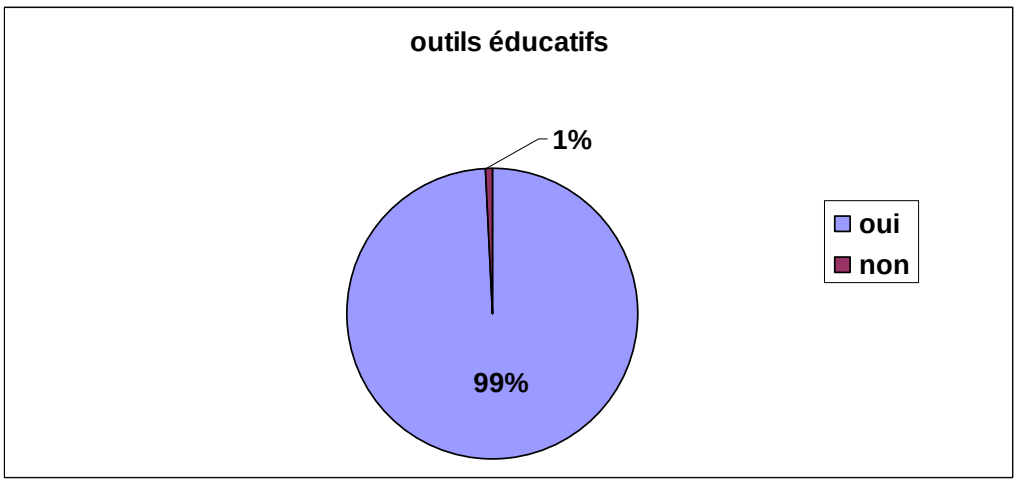


Figure 43 : outils éducatifs

Discussion :

La quasi-totalité des pharmaciens expriment le besoin d'avoir un support sous forme d'outils éducatifs pour répondre plus facilement aux questions des patients.

3.3.5.4. Formes d'outils éducatifs

La question posée était :

«Si oui sous quelle(s) forme(s) ?»

Les propositions étaient :

Cd rom, livret d'information, formation continue : en communication, en psychologie, autres.

Résultats en valeur absolue :

formes outils	*cd rom*	*livret*	*formation continue*	*autres*	*total*
nombre	23	97	73	2	195
fréquence	**11.8%**	**49.7%**	**37.4%**	**1.0%**	**100.0%**

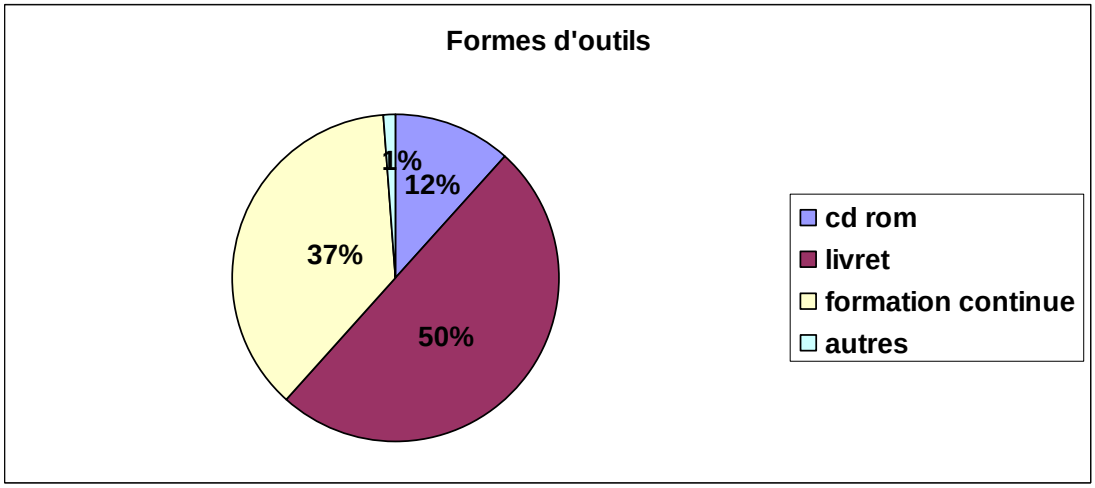


Figure 44 : formes d'outils éducatifs

Discussion :

La moitié des pharmaciens aimeraient disposer d'un support sous la forme d'un livret d'information pour informer ou éduquer les patients. Il est vrai que c'est une forme assez répandue en officine. On le voit pour le diabète par exemple. Il existe de nombreux livrets que l'on peut distribuer au patient.

Il y a aussi une forte demande de formation continue (37%). Le choix de réaliser un diaporama a été arrêté en raison de cette demande forte en formation. Nous avons permis aux participants de citer dans la catégorie « autres » les types de support d'éducation thérapeutique qui pourraient leur être utiles. Nous avons eu les réponses suivantes citées chacune une fois :

- *«Internet »*
- *« Animations sous forme d'écrans dans les officines »*

Les propositions apportées sont un peu imprécises. Nous pensons que les pharmaciens voulaient un document téléchargeable sur Internet ainsi qu'un fichier permettant une diffusion sur les postes ordinateurs de l'officine. Cette dernière proposition se rapproche de ce que nous avons envisagé de faire dans la dernière partie de notre travail.

3.3.5.5. Réseau

La question posée était :

«Pensez-vous qu'une démarche régionale au sein d'un réseau serait utile pour la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein ?»

Les propositions étaient :

Oui, non

Résultats en valeur absolue :

réseau	*oui*	*non*	*TOTAL*
nombre	96	23	119
fréquence	80.7%	19.3%	100.0%

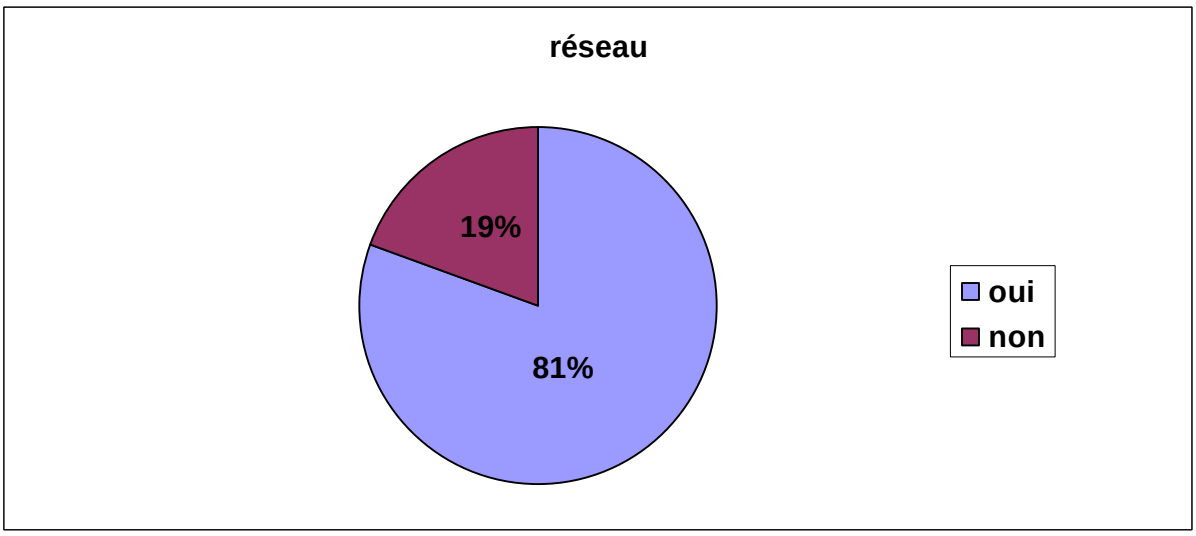


Figure 45 : démarche régionale pour un réseau

Discussion :

La majorité des pharmaciens est favorable à une démarche régionale au sein d'un réseau.

3.3.5.6. Participation au réseau

La question posée était :

«Si oui et à titre personnel, y participeriez-vous?»

Les propositions étaient :

Oui, non

Résultats en valeur absolue :

participation réseau	*oui*	*non*	*TOTAL*
nombre	78	22	100
fréquence	**78.0%**	**22.0%**	**100.0%**

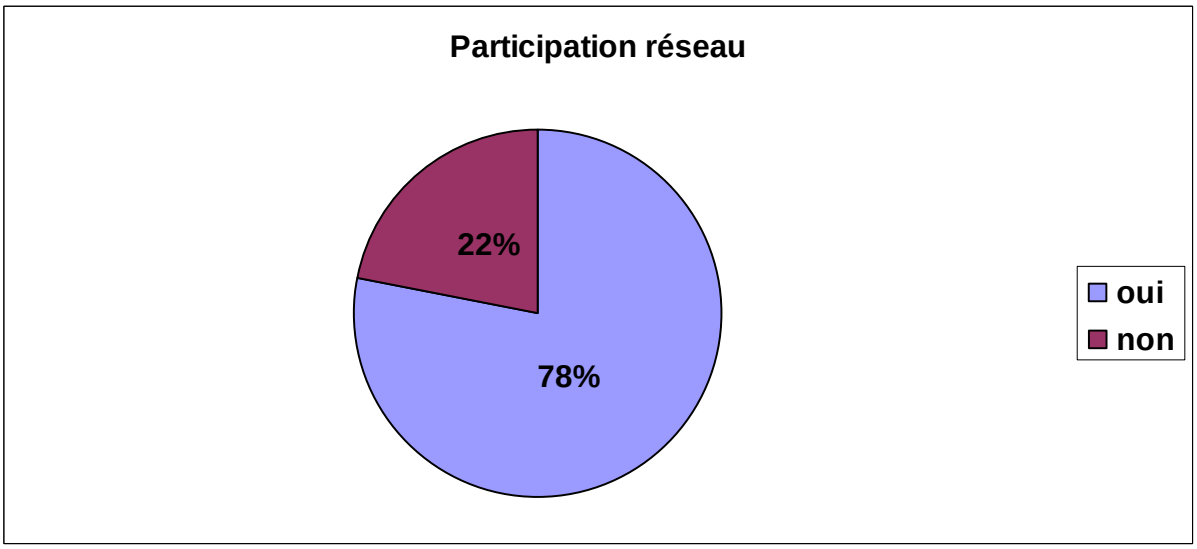


Figure 46 : participation au réseau

Discussion :

On constate que 80% des pharmaciens qui seraient favorables à un réseau pour prendre en charge une patiente atteinte de cancer du sein seraient prêts à y participer.

3.3.5.7. Synthèse.

Le pharmacien semble être intéressé par une démarche d'éducation thérapeutique.
Il accorde une attention particulière au domaine des effets indésirables dans lequel il se sent le plus utile.
Il éprouve le besoin d'avoir à disposition des outils éducatifs (cd rom, livret, formation continue) pour éduquer le patient.
Il serait favorable à la mise en place d'un réseau et serait prêt à y participer.

A la suite de ce constat, nous avons réalisé un diaporama de formation destiné au pharmacien d'officine et à l'ensemble de son équipe dans le but de palier les lacunes relevées, et de permettre au pharmacien d'officine de pouvoir participer activement à l'éducation thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein.

4. Présentation du diaporama

4.1 Objectifs

L'objectif de ce travail est de proposer un outil de formation sous la forme d'un diaporama afin d'effectuer une formation de l'équipe officinale dans le domaine du cancer du sein.

Il est en effet nécessaire dans un premier temps d'acquérir des connaissances afin d'être capable de répondre aux questions des patientes et de pouvoir initier dans un second temps une démarche d'éducation thérapeutique.

4.2 Elaboration de l'outil

A partir des conclusions fournies par le questionnaire, nous avons réfléchi à la mise en forme des informations que nous souhaitions voir apparaître dans le diaporama qui a été réalisé à l'aide du logiciel Microsoft® Office Power Point® 2007. Il comporte de nombreuses illustrations et des animations de façon à rendre la formation « attractive » et « vivante ».

Les personnes qui utiliseront le diaporama n'auront aucune consigne ni indication supplémentaire. Toutes les informations doivent donc figurer clairement sur les diapositives.

4.3 Contenu

Le diaporama s'articule autour de six thèmes principaux :

- Définition du cancer du sein :

Quelques données d'anatomie et une définition des différents types de cancer du sein sont abordés dans cette partie.

- Epidémiologie :

Des notions générales sur l'épidémiologie du cancer du sein sont évoquées.

- Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont rappelés. Les facteurs de risque hormonaux sont plus détaillés. En effet, les réponses données dans le questionnaire montraient que ces facteurs n'étaient pas bien maîtrisés.

- Dépistage :

Des éléments portant sur le dépistage organisé sont apportés ainsi que des précisions sur le dépistage individualisé en cas de cancer dans la famille. L'étude du questionnaire a en effet montré que ce dernier point n'était pas bien acquis.

- Traitements :

La majorité des diapositives de ce diaporama concerne les traitements car ces questions concernent le métier de pharmacien.

Des diapositives détaillent les principaux protocoles de chimiothérapie ainsi que les effets indésirables. Certains effets indésirables sont explicités car les conclusions du questionnaire nous indiquaient qu'ils n'étaient pas bien connus. Il s'agit par exemple de l'ostéoporose concernant les traitements par anti-aromatases.

Des conseils, symbolisés par une ampoule verte, sont indiqués pour éventuellement répondre aux besoins des patientes.

Les notions concernant le remboursement des prothèses capillaires ne sont pas connues des pharmaciens. Les conditions de remboursement ainsi que des conseils pour trouver les fournisseurs sont rappelés dans le diaporama.

La partie sur l'hormonothérapie est également développée. Elle comporte une diapositive qui illustre le mécanisme d'action de chaque classe médicamenteuse et un détail des traitements est apporté.

Quelques diapositives sur la chirurgie et la radiothérapie mises en œuvre dans le cadre du caner du sein ont été réalisées.

- Surveillance du cancer du sein.

Le diaporama comporte une diapositive expliquant comment s'effectue la surveillance pour une femme traitée par cancer du sein.

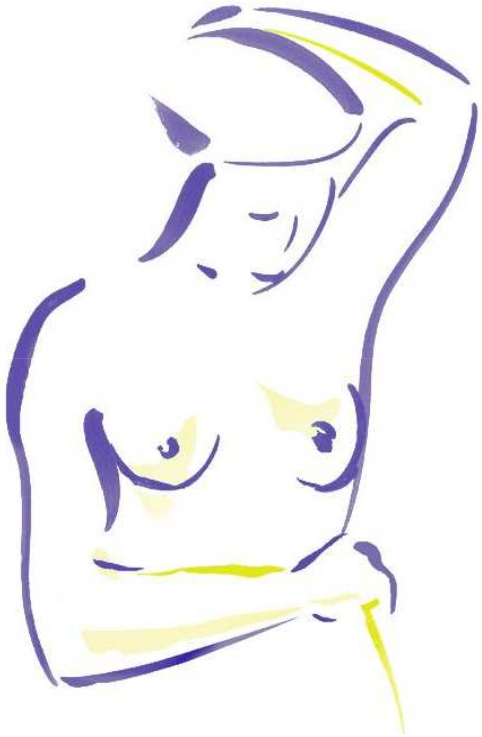
Des diapositives de quizz sont intercalées à la fin des parties dépistage, traitements et surveillance pour permettre à l'utilisateur de s'auto-évaluer.

4.4 Navigation

Une diapositive avec le plan général permet à l'utilisateur de choisir les différentes sections.
Des boutons d'action retour ont été réalisés pour que l'utilisateur puisse revenir en arrière rapidement et dès qu'il le souhaite.
L'utilisateur peut cliquer sur des termes (écrits et soulignés en bleu clair) et ainsi ouvrir une diapositive qui les explique.
L'utilisateur peut aussi faire défiler les éléments de certaines diapositives les uns après les autres en cliquant. Ceci concerne par exemple la diapositive résumant le mécanisme d'action des différentes molécules d'hormonothérapie. Les éléments explicatifs défilent donc progressivement.
Les réponses du quizz apparaissent au fur et à mesure à chaque click de l'utilisateur.

4.5 Outil de formation

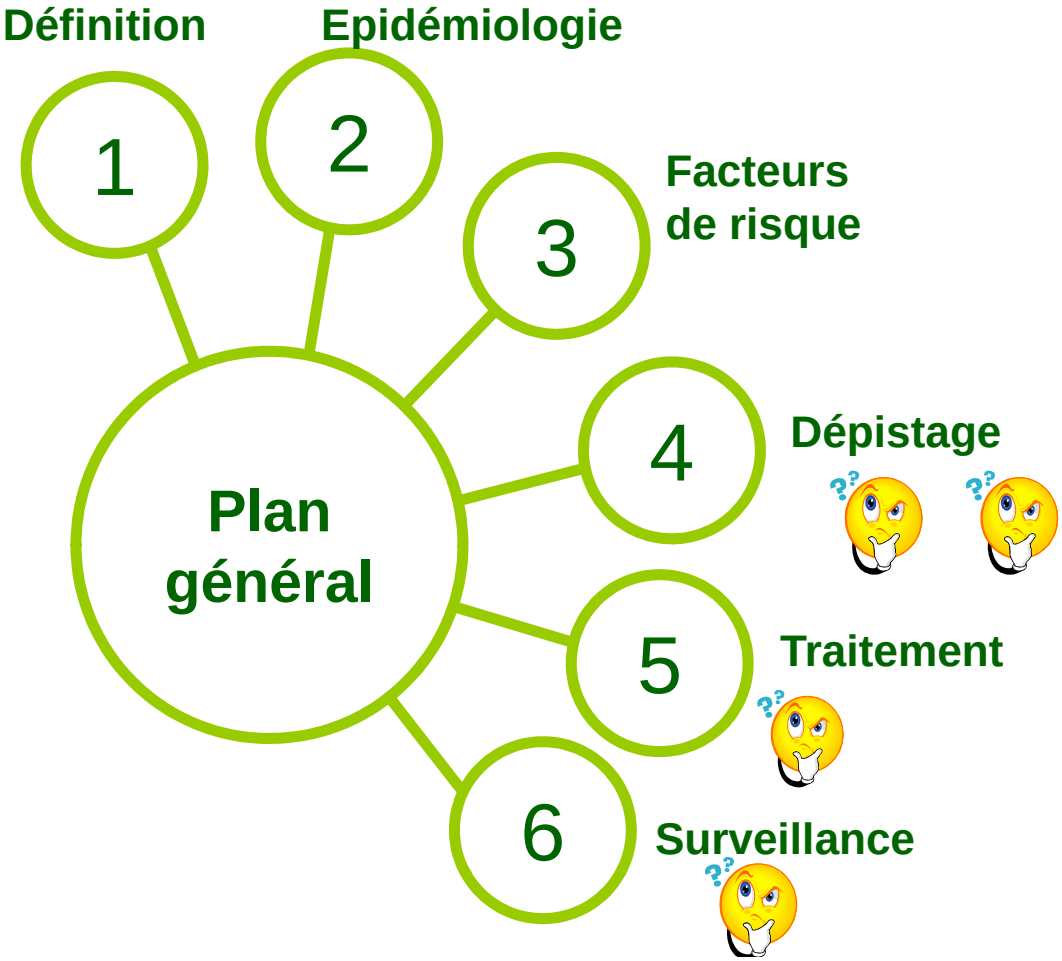
Dans cette partie, se trouve l'ensemble du diaporama de formation réalisé avec le logiciel Power Point® de Microsoft®, en version imprimable, destiné à l'équipe officinale.



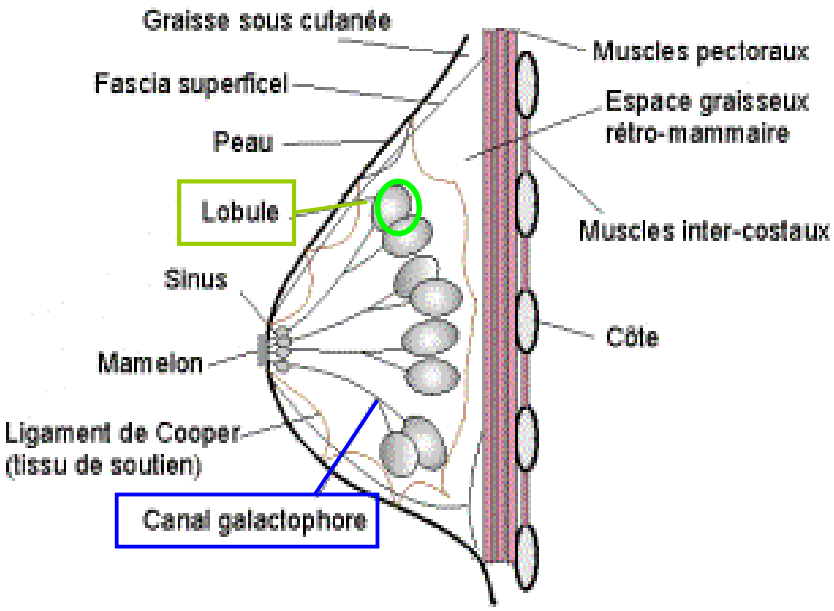
Le cancer du sein

Diaporama de formation

thèse



Anatomie (1)



Glande mammaire divisée en lobes contenant des **lobules** qui se terminent par des **canaux galactophores**

Page 2

Définition (2)

Carcinome in situ

Cellules cancéreuses restent à l'intérieur des canaux ou lobules

Carcinome infiltrant

Cellules cancéreuses infiltrent le tissu entourant les canaux et lobules

Carcinome inflammatoire

Les cellules cancéreuses bloquent les vaisseaux lymphatiques ⟹ inflammation

Page 3

Définition (3)

Cancer métastatique

Cellules cancéreuses migrent via le sang ou le liquide lymphatique

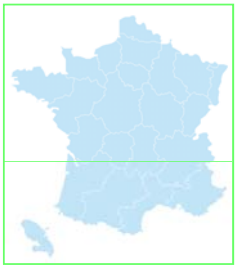
Organes cibles :

- Os
- Foie
- poumon

1 2 3 4 5 6 Retour Plan général

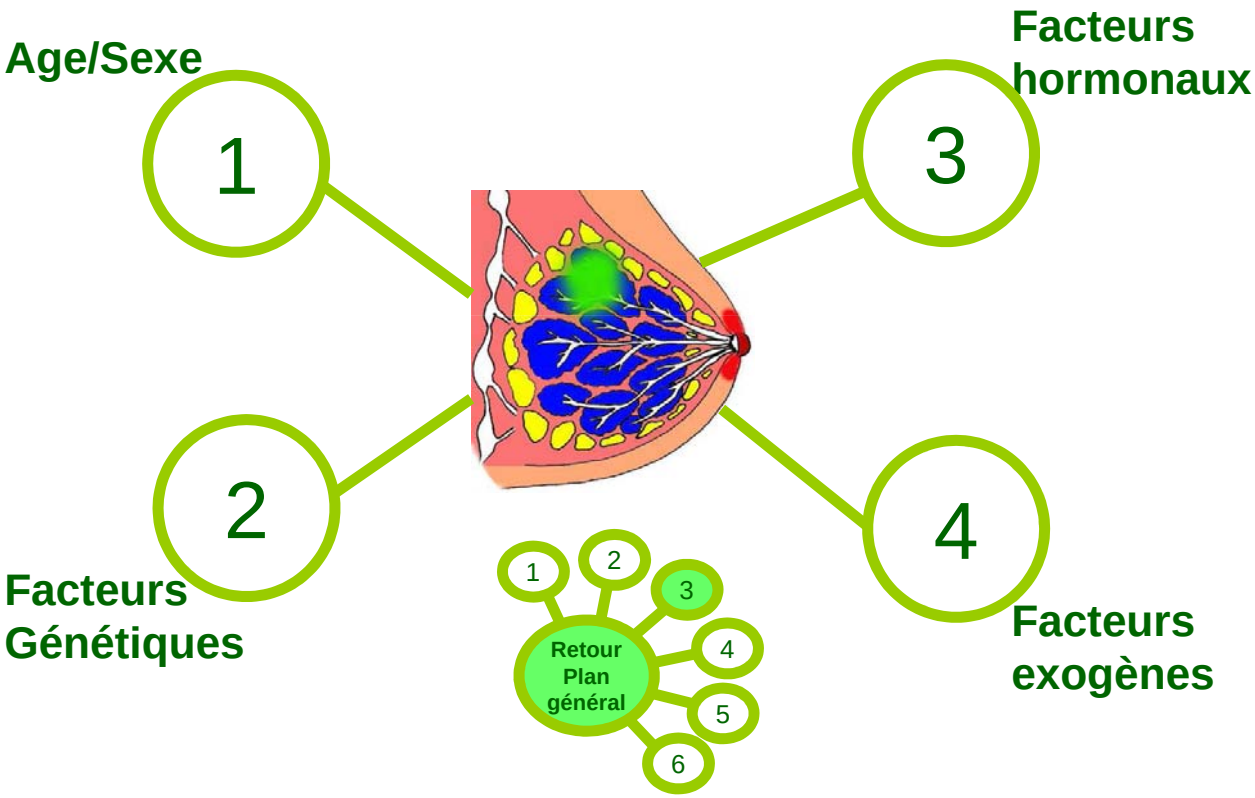
Epidémiologie

- En France :
  - ✓Premier cancer féminin en terme d'incidence et de mortalité
  - ✓Une femme sur dix développera un cancer du sein
  - ✓50 000 nouveaux cas par an



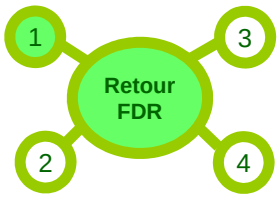
1 2 3 4 5 6 Retour Plan général

Facteurs de risque (FDR)



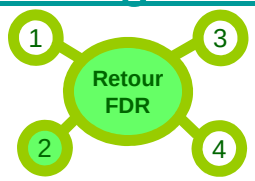
Age/Sexe

- ✓Cancer presque exclusivement féminin
- ✓Très rare chez l'homme
- ✓Age médian du diagnostic : 61 ans



Facteurs génétiques

- ✓Formes familiales avec prédisposition génétique (5 à 10% des cancers) :
  - – Plusieurs femmes de la famille atteintes de cancer du sein
  - – Une femme de la famille a eu un cancer avant 40 ans
  - – Plusieurs personnes de la famille ont eu un cancer du côlon ou des ovaires
- ✓Consultation d'oncogénétique ⇦ Cliquez ici

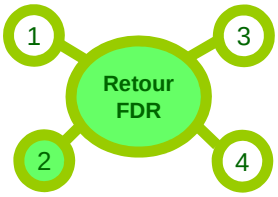




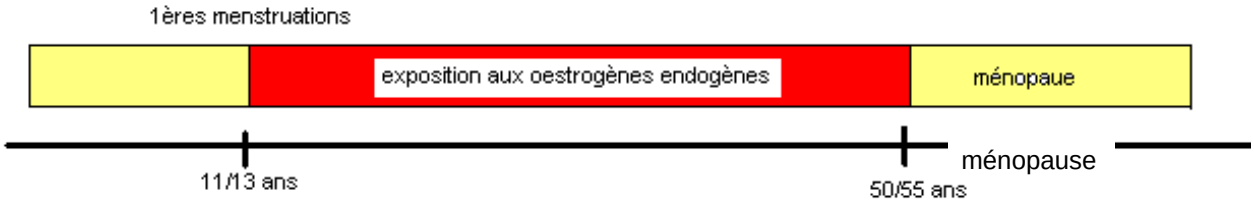
Oncologie génétique



- ✓Réalisation d'arbres généalogiques
- ✓A partir d'une prise de sang
- ✓Etude de l'ADN génomique lymphocytaire
- ✓Gènes recherchés : BRCA1 et BRCA2



Facteurs hormonaux (1)



Le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'exposition aux **estrogènes**

•Premières règles avant 12 ans

•Ménopause après 55 ans

=

Facteurs de risque du cancer du sein

Page 2



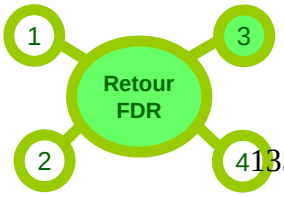
Facteurs hormonaux (2)

Plus l'âge de la **première grossesse** est précoce et plus le risque de cancer du sein est faible.

Effet **protecteur de l'allaitement** qui augmente avec sa durée.

La lactation provoque une augmentation de la prolactine et une diminution des estrogènes

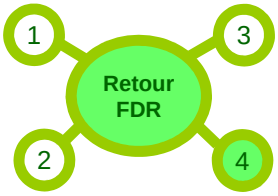
Page 1



Facteurs exogènes

- Traitement hormonal substitutif (THS) : facteur de risque controversé

- Recommandations de l'AFSSAPS :
  - le THS doit être pris à la dose la plus faible et pour une durée la plus courte possible



Dépistage

Dépistage organisé

Femmes de 50 à 74 ans sans risque particulier

Tous les **deux ans**



Dépistage individualisé

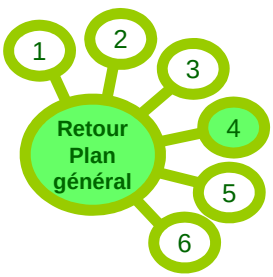
Femmes avec des antécédents familiaux ou personnels de cancer du sein

Tous les ans

A débuter **cinq ans** avant l'âge d'apparition du cancer dans la famille



Quizz



DEPISTAGE ORGANISE

Femmes de **50** à **74** ans



Reçoivent une invitation à se rendre chez le radiologue de leur choix

Le radiologue pratique une mammographie (1ère lecture) et un examen médical



Recherche d'une anomalie

non

oui

Bilan complémentaire immédiat

Si nécessaire accès aux soins

2ème lecture par un radiologue de l'association départementale qui gère la campagne



Envoi des résultats à la patiente et au médecin traitant

Retour Dépistage

1

Le cancer du sein est-il le cancer féminin le plus fréquent en France ?

Vrai **Faux**

2

L'allaitement protège du cancer du sein?

Vrai **Faux**

3

Le dépistage organisé doit-il être fait tous les 3 ans?

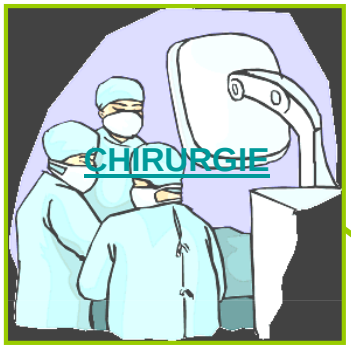
Vrai **Faux**

Démarrer QUIZZ

1 2 3 4 5 6

Retour Plan général

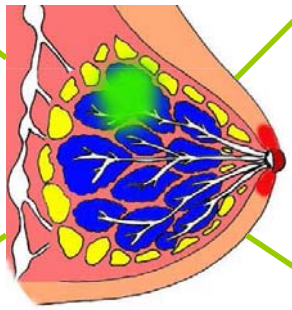
Traitements cancer du sein



CHIRURGIE

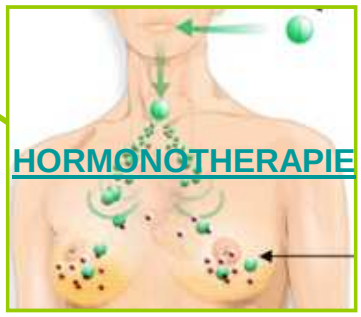


CHIMIOTHERAPIE

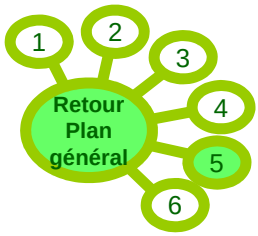




RADIOTHERAPIE



HORMONOTHERAPIE



CHIMIOTHERAPIE

CHIMIOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE

administrée **avant** traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie)

But : réduire la taille de la tumeur avant opération et éradiquer les micrometastases



CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE

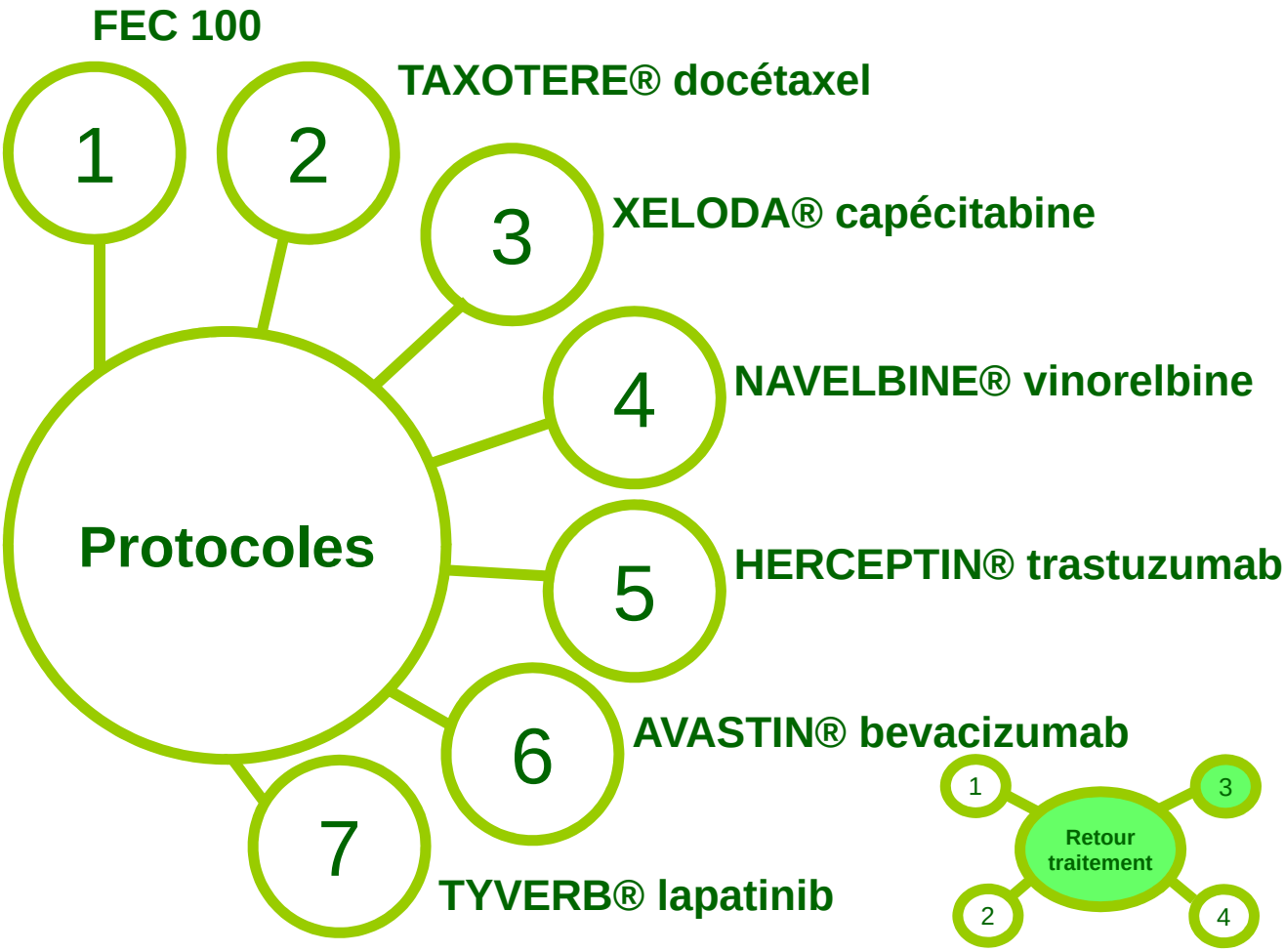
administrée **après** traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie)

But : éradiquer les micrométastases

CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE

utilisée dans le cadre d'un **cancer métastasé**

protocoles

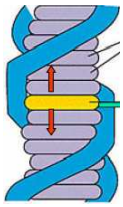


FEC 100

- Définition
- Modalités d'administration
- Effets indésirables

Retour protocoles

Définition



F = Fluorouracile ***Antimétabolite***

Analogue des bases pyrimidiques
Inhibe la synthèse de l'ADN



E = Epirubicine ***Inhibiteur de topoisomérase II***

Empêche le déroulement de l'ADN en réplication



C = Cyclophosphamide ***Agent alkylant***

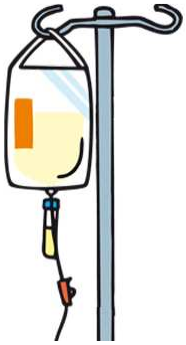
Bloque la mitose en formant des ponts entre les nucléotides

Retour FEC

Modalités d'administration

F = Fluorouracile **500 mg/m²**
E = Epirubicine **100 mg/m²**
C = Cyclophosphamide **500 mg/m²**

En perfusion IV



1 cycle toutes les **3 semaines**

- Traitement de **6 cycles (si seul)**
- Séquence de 3 cycles FEC 100 puis 3 Taxotere®

FEC = protocole de référence

Retour FEC

FEC 100 : toxicité



- Nausées modérées
- Neutropénie
- Alopécie
- Mucite
- Toxicité vésicale
- Surveillance

Retour FEC

Nausées vomissements

- Prémédication par sétronou par aprépitant (Emend ®) en association avec des corticoïdes



- Conseils :
  - manger léger
  - repas fractionnés
  - boissons gazeuses ou fraîches

Retour toxicité

Neutropénie (1)



Neutropénie si polynucléaires neutrophiles inférieurs à 2 G/L



Surveillance :



– numération formule sanguine
– si fièvre > 38,5℃ consulter l'oncologue



Prescription de facteurs de croissance si nécessaire

page 2

Retour toxicité

Neutropénie (2)

Conseils :



-se laver les mains



-éviter les personnes contagieuses



-éviter transports en commun



-éviter consommation viande, poissons crus

Page 1

Retour toxicité

Facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) (1)

- Stimulent la lignée des neutrophiles
- Réduction de la durée et de la sévérité de la neutropénie



- Médicaments

- Injection en sous-cutanée
  - Débuter : 24H au plus tôt après la cure
  - Poursuivre : après la date du nadir (période où les globules blancs sont au plus bas)

page 2

Retour neutropénie

Médicaments

GRANOCYTE® 34
lénograstim

NEUPOGEN® filgrastim
30 (<60 kg) et 48 (>60 kg)
conservation : entre +2 et +8°C



Traitement pendant 5 à 10 jours



NEULASTA® 6 mg : pegfilgrastim
conservation : entre +2 et +8°C

Forme à **durée d'action prolongée**

1 injection par **cycle**



disponibles en officine de ville

Retour FCH

FACTEURS DE CROISSANCE (2)

- Effets indésirables:
  - Douleurs musculaires
  - Douleurs osseuses
  - Syndrome pseudo-grippal



- Conseils:
  - antalgique non anti-pyrétique pour diminuer les douleurs (ex : tramadol)
  - ces effets sont transitoires

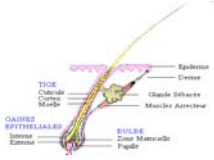
Page 1

Retour neutropénie

Alopécie (1)

EPIRUBICINE

- Débute 3 à 4 semaines après la chimiothérapie



- Réversible
  - repousse des cheveux 3 à 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie

- Peut être prévenue par un casque réfrigérant.
  - Le froid, par l'effet vasoconstricteur empêche la molécule de chimiothérapie d'atteindre le cheveu



page 2

Retour toxicité

Alopécie (2)

Conseils:



- couper les cheveux courts avant la chimiothérapie
- utiliser un shampooing doux
- prothèses capillaires

Page 1

Retour toxicité

Prothèses capillaires

- Remboursée sur la base de 125 euros par la CPAM
- Envoyer à la CPAM : l'ordonnance du cancérologue et la facture du fournisseur
- Le reste peut être pris en charge par la mutuelle
- Choisir sa prothèse avant la chute des cheveux

Retour alopécie

Fournisseurs prothèses capillaires

Une liste des fournisseurs est disponible sur le site de l'INCa http://www.e-cancer.fr

Ces fournisseurs se sont engagés à signer une charte

Retour prothèses capillaires

Mucite

EPIRUBICINE



- C'est une inflammation de la muqueuse buccale

- **Conseils**:
  - bonne hygiène buccale
  - bains de bouche antiseptiques
    - Bicarbonate 1,4%
    - +/- antiseptiques
    - +/- antifongiques (en curatif)
  - éviter les aliments épicés



Retour toxicité

Toxicité vésicale

CYCLOPHOSPHAMIDE



- Toxicité non systématique aux doses utilisées dans le protocole FEC 100
- Se traduit par une **cystite hémorragique**



- Conseils:
  - boire au moins 1**,5 litre par jour dont ½ litre de boissons alcalines**



Retour toxicité

Surveillance



- Fièvre
- Numération Formule Sanguine
- Surveillance cardiaque
  - ECG avant la cure
  - Consultation régulière chez le cardiologue



Retour toxicité

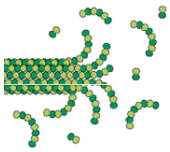
TAXOTERE®

- Définition
- Stratégies thérapeutiques
- Effets indésirables

Retour protocoles

Définition

- **DCI = Docétaxel** (TAXOTERE®)



- Action sur le **fuseau** en inhibant la dépolymérisation de la tubuline et en augmentant sa polymérisation
- **Posologie :**
  - Monothérapie : 100 mg/m² à J1
  - En association avec Epirubicine ou Xeloda® ou Herceptin® : 75 mg/m² à J1

Retour Taxotere®

Stratégies thérapeutiques

CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE

Utilisé en monothérapie



CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE

Utilisé seul ou en association avec une anthracycline ou avec XELODA®

CHIMIOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE

Utilisé en association avec une anthracycline

Retour Taxotere®

TAXOTERE® : toxicité



Nausées modérées



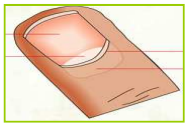
Neutropénie



Alopécie



Mucite



Onycholyse



Rétention hydrosodée/allergie

Retour Taxotere®

Nausées vomissements

- Prémédication par sétronou par aprépitant (Emend ®) en association avec des corticoïdes



- Conseils :
  - Manger léger
  - repas fractionnés
  - boissons gazeuses ou fraîches

Retour toxicité

Neutropénie (1)



Neutropénie si polynucléaires neutrophiles inférieurs à 2 G/L



Surveillance :



- numération formule sanguine
- si fièvre > 38,5℃ consulter l'oncologue



Prescription de facteurs de croissance si nécessaire

page 2

Retour toxicité

Neutropénie (2)

Conseils :





-se laver les mains



-éviter les personnes contagieuses



-éviter transports en commun



-éviter consommation viande, poissons crus

Page 1

Retour toxicité

Facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) (1)



- Stimulent la lignée des neutrophiles
- Réduction de la durée et de la sévérité de la neutropénie
- Médicaments
- Injection en sous-cutanée
  - Débuter : 24H au plus tôt après la cure
  - Poursuivre : après la date du nadir (période où les globules blancs sont au plus bas)

page 2

Retour neutropénie

Médicaments

GRANOCYTE® 34
lénograstim

NEUPOGEN® filgrastim
30 (<60 kg) et 48 (>60 kg)
conservation : entre +2 et +8°C



Traitement pendant 5 à 10 jours



NEULASTA® 6 mg : pegfilgrastim
conservation : entre +2 et +8°C

Forme à **durée d'action prolongée**

1 injection par cycle



disponibles en officine de ville

Retour FCH

FACTEURS DE CROISSANCE (2)

- Effets indésirables :
  - Douleurs musculaires
  - Douleurs osseuses
  - Syndrome pseudo-grippal



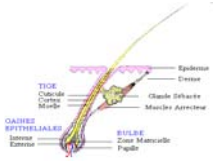
- Conseils:
  - antalgique non anti-pyrétique pour diminuer les douleurs (ex : tramadol)
  - ces effets sont transitoires

Page 1

Retour neutropénie

Alopécie (1)

- Débute 3 à 4 semaines après la chimiothérapie



- réversible
  - repousse des cheveux 3 à 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie

- Peut être prévenue par un casque réfrigérant
  - Le froid, par l'effet vasoconstricteur empêche la molécule de chimiothérapie d'atteindre le cheveu



page 2

Retour toxicité

Alopécie (2)

Conseils :



- couper les cheveux courts avant la chimio
- utiliser un shampoing doux
- prothèses capillaires

Page 1

Retour toxicité

Prothèses capillaires

- Remboursée sur la base de 125 euros par la CPAM
- Envoyer à la CPAM : l'ordonnance du cancérologue et la facture du fournisseur
- Le reste peut être pris en charge par la mutuelle
- Choisir sa prothèse avant la chute des cheveux

Retour alopécie

Fournisseurs prothèses capillaires



Une liste des fournisseurs est disponible sur le site de l'INCa http://www.e-cancer.fr

Ces fournisseurs se sont engagés à signer une charte

Retour prothèses capillaires

Mucite



- C'est une inflammation de la muqueuse buccale



- Conseils :
  - bonne hygiène buccale
  - bains de bouche antiseptiques
    - Bicarbonate 1,4%
    - +/- antiseptiques
    - +/- antifongiques (en curatif)
  - éviter les aliments épicés

Retour toxicité

ONYCHOLYSE





- Modification de la coloration des ongles puis décollement de l'ongle
- Prévention par des moufles réfrigérantes (mécanisme identique au casque réfrigérant)



- Conseils :
  - envisager l'application de vernis à ongles opaque



Retour toxicité

Rétention hydrosodée/allergie



- Possibilité de rétention hydrosodée
  - Au bout de 3 semaines ou après le 4ème cycle de traitement
- Allergie
  - flush, choc anaphylactique, éruptions
  - Administration de corticoïdes déxaméthasone 16 mg par jour (ou Solupred® 100 mg ou Médrol® 80 mg) la veille, le jour et le lendemain de la chimiothérapie.

Retour toxicité

XELODA®

- Définition
- Stratégie thérapeutique
- Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses

Retour protocoles

Définition (1)



- Capécitabine
- Prodrogue du 5-FU
- Disponible en ville



- Comprimés à 150 mg (bte 60)
- Comprimés à 500 mg (bte de 120)

page 2

Retour Xeloda®

Définition (2)



- 2 prises par jour à 12 heures d'intervalle
- 30 minutes après le repas
- Ne pas écraser les comprimés



- Posologie :

  1250 mg/m2, 2 fois par jour 30mins après un repas pendant 14 jours, suivis d'une semaine de repos et reprise

  = cycle de trois semaines

Page 1

Retour Xeloda®

XELODA®



CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE

En association avec TAXOTERE® ou en monothérapie

Retour Xeloda®

XELODA® : toxicité



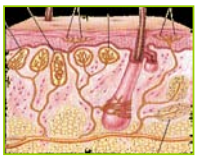
Diarrhées



Syndrome mains pieds



Photosensibilisation



Sécheresse cutanée

Retour Xeloda®

Diarrhées



- Apparaissent 30 jours en moyenne après le début du traitement

- Conseils:
  - réhydratation
  - administration possible de lopéramide



Retour toxicité

SYNDROME MAINS-PIEDS (1)



- ou érythrodysesthésie palmoplantaire
- Érythème palmoplantaire puis formation de crevasses et desquamation douloureuse



Page 2

Retour toxicité

SYNDROME MAINS-PIEDS (2)

- Précautions :



Eviter douches bains chauds

Eviter le port de gants et de chaussures serrés

- Conseils :



Appliquer des crèmes émollientes

Tremper les mains dans l'eau fraîche

Informer le médecin (ajustement posologique)

Page 1

Retour toxicité

PHOTOSENSIBILISATION

- Précautions :



Éviter l'exposition au soleil

- Conseils :



Appliquer des crèmes de protection solaire



Retour toxicité

SECHERESSE CUTANEE



- Sécheresse cutanée fréquente sous XELODA®



- Conseil :

  Utiliser des crèmes émollientes de façon très précoce, à titre préventif (exemple: produits ATODERM fournis gracieusement par les laboratoires ROCHE®)

Retour toxicité

XELODA® : interactions médicamenteuses

- Utiliser avec précaution :



les anti-vitamines K

majoration du risque hémorragique par inhibition du cytochrome CYP2C9

renforcer la surveillance de l'INR





les médicaments altérant la fonction rénale : AINS, sartans, IEC, diurétiques

Retour Xeloda®

NAVELBINE®

- Définition
- Stratégie thérapeutique
- Effets indésirables

Retour protocoles

Définition (1)



- Vinorelbine
- Se fixe sur la tubuline et bloque la mitose
- 2 formes :
  - Solutions injectables à 10 mg et 50 mg
  - Capsules molles à 20 mg et 30 mg



contiennent un **liquide irritant**

Seule la forme orale est disponible en officine de ville

Page 2

Retour Navelbine®

Définition (2)

- **Posologie voie orale**
  - **60 mg/m2 par semaine** en une prise les trois premières semaines, **puis jusqu'à 80 mg/m2 par semaine** les semaines suivantes (maximum de 160 mg/ prise)
- **Conseils :**



  - Prendre les capsules directement à partir de l'emballage **sans les toucher avec les mains**
  - Avaler les capsules avec de **l'eau froide** sans les croquer ni les mâcher
  - Prendre les capsules **à la fin d'un repas**

Page 1

Retour Navelbine®

NAVELBINE®



CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE

En monothérapie ou polychimiothérapie

Retour Navelbine®

Effets indésirables

- toxicité hématologique dominante
- nausées et vomissements
- troubles neurologiques de type paresthésies, diminution des réflexes ostéotendineux
- alopécie progressive en cas de traitement prolongé.

Retour Navelbine®

HERCEPTIN®

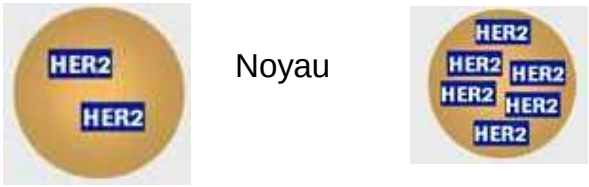
- Définition
- Mécanisme d'action
- Stratégies thérapeutiques
- Effets indésirables

Retour protocoles

Mécanisme d'action (1)

Cellule normale

Cellule tumorale



Noyau

HER2 Gène HER 2



Protéïne HER 2

- HER 2 est surexprimé dans 15% des cancers du sein
- Il constitue un facteur de mauvais pronostic
- la patiente HER2+++ peut bénéficier d'un traitement efficace par HERCEPTIN®



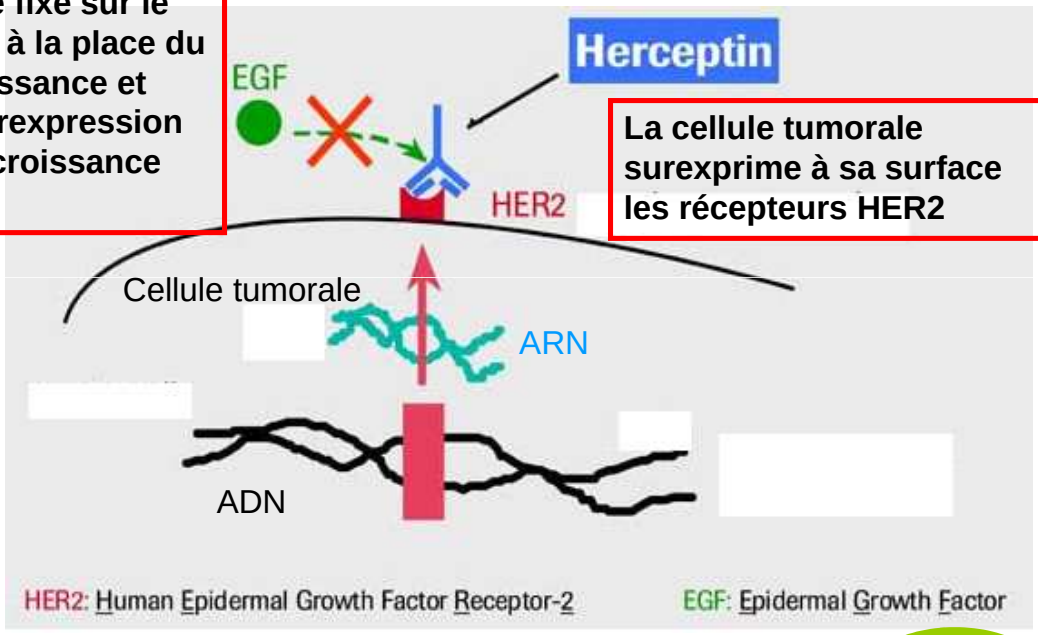
HERCEPTIN

Page 2

Retour Herceptin®

Mécanisme d'action (2)

HERCEPTIN se fixe sur le récpteur HER2 à la place du facteur de croissance et empêche la surexpression de HER2 et la croissance cellulaire



La cellule tumorale surexprime à sa surface les récepteurs HER2

Page 1

Retour Herceptin®

Définition

- Trastuzumab
- **Anticorps monoclonal**
- administration **hebdomadaire** : dose de charge de 4mg/kg (en perfusion de 90 mn) puis dose d'entretien de 2 mg/kg (en perfusion de 30 à 60 mn).
- administration toutes les **trois semaines** : dose de charge de 8 mg/kg puis dose d'entretien de 6mg/kg.

Retour Herceptin®

Stratégies thérapeutiques

CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE

Utilisé en monothérapie



CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE

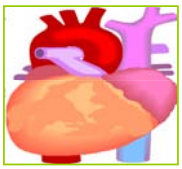
Utilisé en 1ère intention en association avec TAXOL ou TAXOTERE® ou à un inhibiteur de l'aromatase

Retour Herceptin®

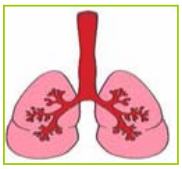
HERCEPTIN®: toxicité



Allergie



Cardiotoxicité



Toxicité pulmonaire

Retour Herceptin®

ALLERGIE



- Se caractérise par une dyspnée, une hypotension artérielle, une tachycardie, des difficultés respiratoires, une urticaire ou un angioedème



- Peut survenir 3 à 6 heures après l'injection ⇒ surveillance de la patiente

Retour toxicité

CARDIOTOXICITE



- Réversible à l'arrêt du traitement
- Insuffisance ventriculaire gauche
- Aggravée si traitement préalable par anthracyclines
- Réversible à l'arrêt du traitement

Retour toxicité

TOXICITE PULMONAIRE



- Toxicité rare mais les complications sont graves :
  - Pleurésies
  - Oedèmes du poumon
  - Pneumopathies

Retour toxicité

AVASTIN®

- Définition
- Mécanisme d'action
- Stratégies thérapeutiques
- Effets indésirables

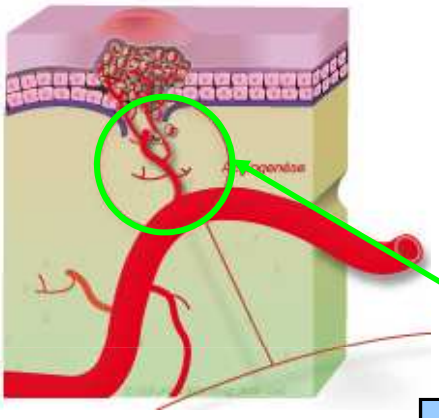
Retour protocoles

Définition

- **Bevacizumab**
- **Anticorps monoclonal** de type IgG1
- **Posologie :**
  - 10 mg/kg tous les 15 jours ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines
  - perfusion intra-veineuse de 90 mn lors de la première perfusion, puis de 60 mn lors de la seconde réduite à 30 mn lors des administrations suivantes (si bonne tolérance)

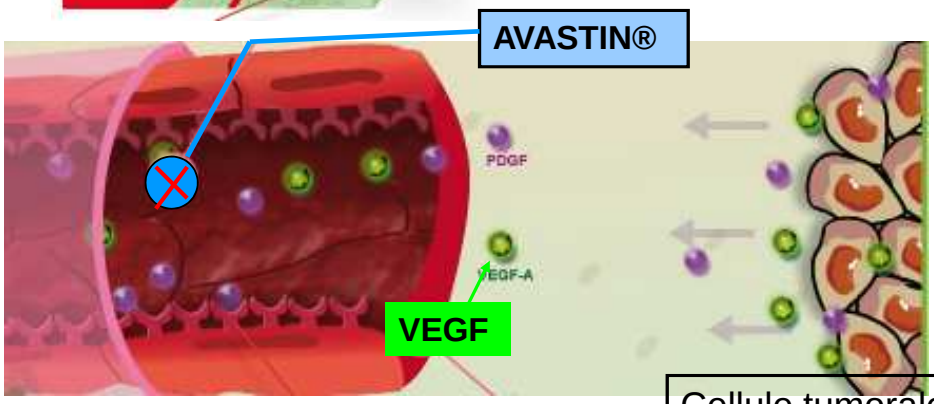
Retour Avastin®

MECANISME D'ACTION



Les vaisseaux sanguins apportent aux tumeurs les nutriments et l'oxygène nécessaire pour leur croissance et leur diffusion.

Les cellules tumorales provoquent une angiogenèse en sécrétant des molécules telles que le VEGF



Avastin® inhibe la liaison du VEGF à son récepteur et donc la croissance des microvaisseaux

Retour Avastin®

Stratégies thérapeutiques



CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE

Utilisé en association avec Paclitaxel (Taxol®, Paxène® et génériques)

Retour Avastin®

AVASTIN® : toxicité



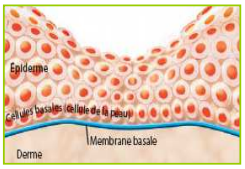
Hypertension artérielle



Hémorragies



Protéinurie



Retard de cicatrisation

Retour Avastin®

Hypertension artérielle



- Effet indésirable fréquent (jusqu'à 40% des malades)

- Doit être dans la plupart des cas traitée pour éviter les crises hypertensives



Hémorragies cérébrales

Retour toxicité

Hémorragies



- Possibilité de survenue de :
  - Perforations gastrointestinales
  - Thromboses



- Risque accru en cas d'association avec :
  - Un anti-inflammatoire
  - Un anti-coagulant

Retour toxicité

Protéinurie



- Contrôle par bandelettes urinaires avant chaque administration (<2g/24h) et protéinurie des 24h si bandelette positive

- Mécanisme inconnu

Retour toxicité

Retard de cicatrisation

- Du fait de son mécanisme d'action, un retard de cicatrisation peut se produire



- Conseils :
  - Il faut respecter un délai de 28 jours entre un acte chirurgical et l'administration de bevacizumab

Retour toxicité

TYVERB®

- Définition
- Stratégies thérapeutiques
- Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses

Retour protocoles

Définition



- **Lapatinib**
- Inhibiteur de tyrosine-kinase
- Comprimés à 250 mg (boîte de 140)
- **Posologie :**
  - 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu. La dose quotidienne ne doit pas être divisée
  - Prise au moins une heure avant, ou une heure après un repas
  - En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée

Disponible en officine de ville

Retour Tyverb®

Stratégies thérapeutiques



CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE

Utilisé en association avec XELODA® capécitabine

Retour Tyverb®

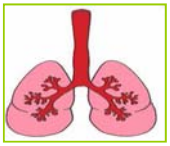
TYVERB® : toxicité



Toxicité cardiaque



Diarrhées



Pneumopathies interstitielles

Retour Tyverb®

Toxicité cardiaque

- Effectuer un bilan cardiaque avant la chimiothérapie



- Surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Retour toxicité

Diarrhées

- Conseils :



  - Réhydratation
  - Administration de lopéramide

Retour toxicité

Pneumopathies interstitielles

- Effet indésirable rare
- Se caractérise par :
  - Une toux
  - Une dyspnée
  - Une fièvre



Retour toxicité

Interactions médicamenteuses

- Tyverb® est métabolisé par le **cytochrome CYP3A4**
- Éviter l'association avec :
  - Les inhibiteurs du CYP3A4
    Ritonavir, kétoconazole, jus de pamplemousse…
  - Les inducteurs du CYP3A4
    Rifampicine, phénytoïne, millepertuis…
- **Solubilité pH dépendante** :
  - Préférer les topiques gastriques aux anti-acides systémiques
  - Les administrer 1 heure avant ou après Tyverb



Quizz

Retour Tyverb®

---

1 **Neulasta® peut provoquer un syndrome pseudo-grippal**

Vrai | Faux

2 **L'onycholyse est un effet indésirable de Taxotere®**

Vrai | Faux

3 **Dans le protocole FEC, l'alopécie est due au cyclophosphamide**

Vrai | Faux

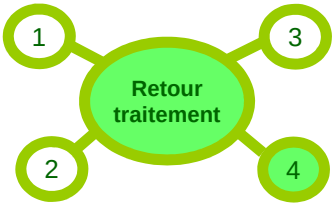
Démarrer QUIZZ

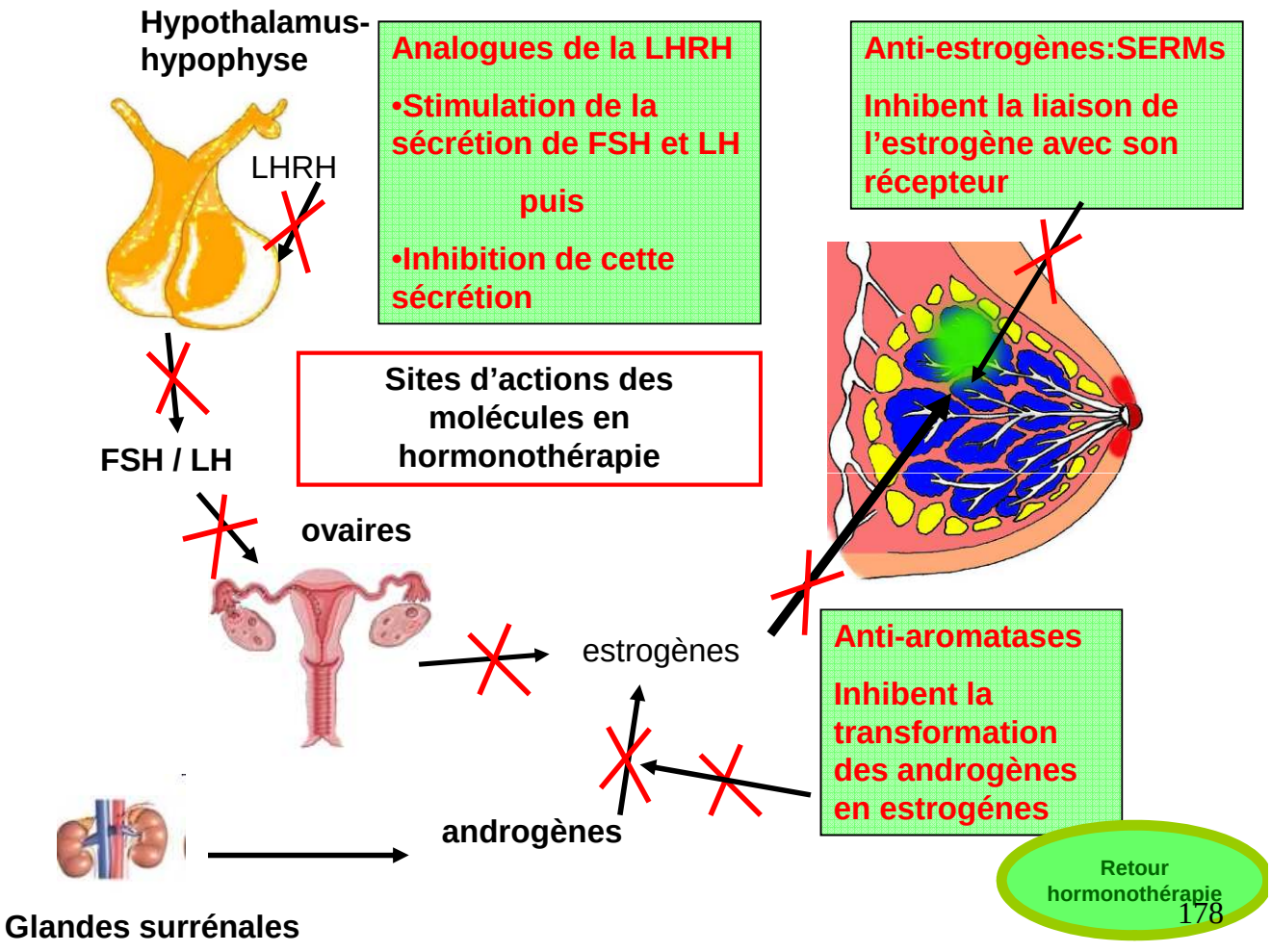
1 2 3 4 5 6

Retour Plan général

HORMONOTHERAPIE

- Principes généraux
- Classes médicamenteuses
- Stratégies thérapeutiques



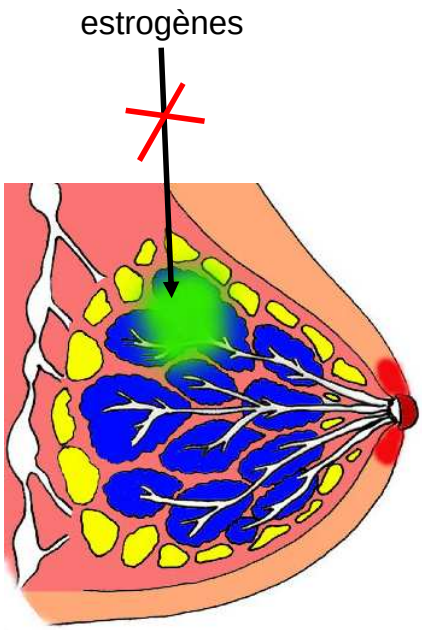


CLASSES MEDICAMENTEUSES

- SERMs
- Anti-aromatases
- Analogues de la LHRH
- Stratégies thérapeutiques

Retour hormonothérapie

Les SERMs : molécules



- **Tamoxifène** (**ex:** KESSAR®, NOLVADEX®, ONCOTAM®) comprimés 10 ou 20 mg
- **Torémifène** (FARESTON®) comprimés 60 mg
- **Fluvestrant** (FASLODEX®) 250 mg (voie IM)

Retour classes médicamenteuses

TAMOXIFENE (1)

- Disponible en officine de ville



- Posologie :
  - 1 cp à 20 mg 1 fois/j
    (jusqu'à 40 mg/j en métastatique)
  - Si oubli de prise : prendre normalement le comprimé suivant

Page 2

Effets indésirables (2)

- Avant la ménopause :
  - Irrégularité ou interruption des règles
  - Kystes de l'ovaire
- Après la ménopause :
  - Saignements
    - épaississement de la paroi de l'utérus
- Quelque soit l'âge :
  - Bouffées de chaleur
  - Chutes de cheveux (jamais importantes)
  - Pertes vaginales
- Rares cas de phlébites, complications oculaires

Page 1 Page 3

Contre-indication (3)

- Pilule à base d'oestrogènes contre-indiquée

  Préférer : stérilet sans hormones, préservatifs

- Précaution d'emploi :
  - avec les inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine (Ex : Deroxat®) par diminution d'efficacité du Tamoxifène (métabolisation par le CYP2D6)

Page 2

Retour classes médicamenteuses

Les anti-aromatases (1)



- ARIMIDEX® (anastrozole) 1mg
  - 1 cp/jour



- FEMARA® (lestrozole) 2,5 mg
  - 1 cp/jour



- AROMASINE® (exemestane) 25 mg
  - 1 cp/jour après le repas

Indiqués uniquement chez la femme ménopausée

Page 2

Effets indésirables (2)



- Effets indésirables observés :
  - bouffées de chaleur, sécheresse vaginale
  - raréfaction des cheveux, arthralgies
- Risque important de décalcification osseuse voire d'**ostéoporose** (administration Vit D + Ca)
  - La diminution du taux des estrogènes circulants engendre une diminution de la densité osseuse



- Effectuer un bilan ostéodensitométrique ainsi qu'un traitement de l'ostéoporose

Page 1
Retour classes médicamenteuses

Analogues de la LH-RH (1)

- ENANTONE LP® 3,75 leuproréline
  - 3,75 mg chaque mois
  - Voie IM ou SC
- ZOLADEX® 3,6 mg Goséréline
  - 3,6 mg chaque mois
  - Voie SC au niveau de la paroi abdominale antérieure

UNIQUEMENT CHEZ LES FEMMES NON MENOPAUSEES

Page 2

Effets indésirables (2)

- Bouffées de chaleur
- Arrêt des règles
- Arthralgies au repos
  - Disparaissent au bout de quelques mois
- Ostéoporose

Page 1

Retour classes médicamenteuses

Stratégies thérapeutiques

Avant la ménopause

- Anti-estrogènes
- Analogues de la LH-RH

Après la ménopause

- Anti-aromatases
- Tamoxifène puis anti-aromatase



Quizz

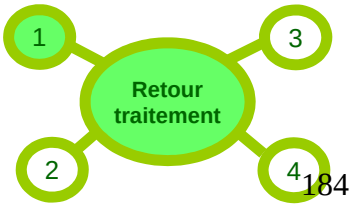
5 ans

Retour hormonothérapie



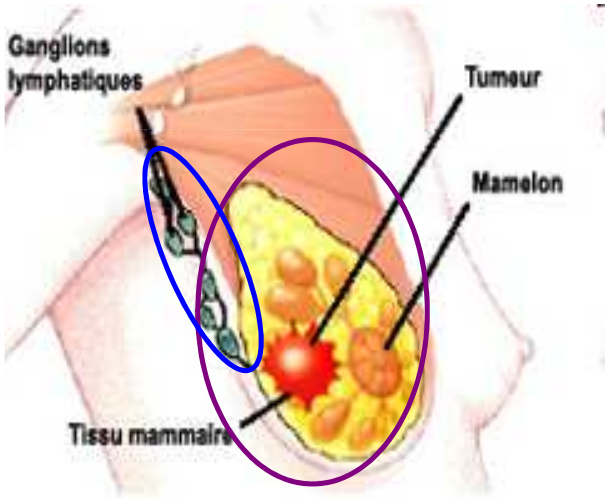
CHIRURGIE

- Chirurgie radicale : mammectomie
- Chirurgie conservatrice : tumorectomie
- Ganglion axillaire sentinelle



Mammectomie

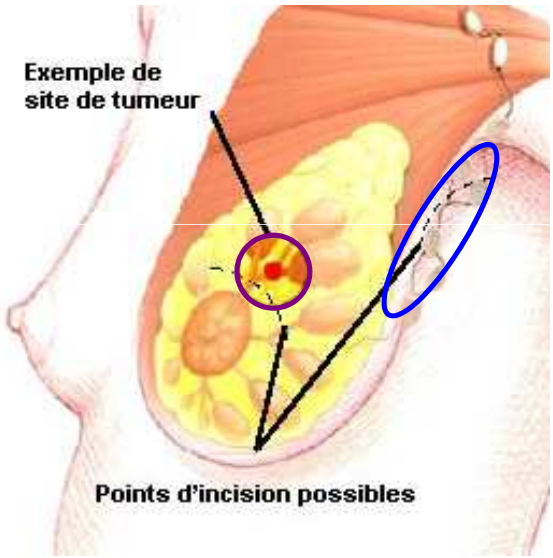
mastectomie radicale modifiée selon Patey



Ablation de toute la glande mammaire accompagnée d'un **curage ganglionnaire**

Retour chirurgie

Tumorectomie



Chirurgie **conservatrice**

Mamelon conservé dans la majorité des cas

Ablation de la tumeur et du tissu sain qui l'entoure accompagnée d'un **curage ganglionnaire**

Retour chirurgie

Curage ganglionnaire

- Élément de pronostic
  - Détermine l'envahissement local et la dissémination des cellules tumorales

- Complications :
  - Lymphoedème
  - Lymphorrhée, lymphocèles (épanchement lymphatique), troubles sensitifs

Retour mammectomie

Lymphoedème



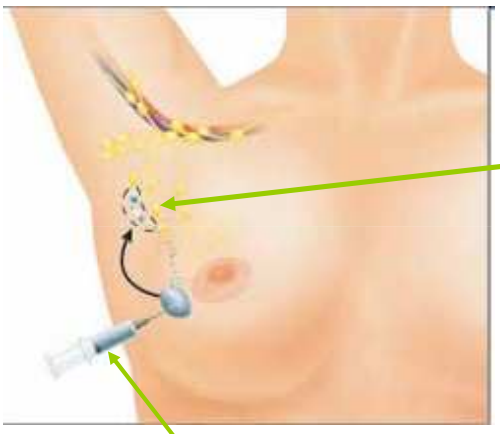
- Complication majeure tardive
  - De 12 à 18 mois après l'opération et jusqu'à 20 ans après



- **Conseils :**
  - Éviter le port de charges lourdes
  - Eviter les traumatismes
  - Port de manchons

Retour curage ganglionnaire

Le ganglion axillaire sentinelle



2) **<u>Étude du ganglion</u>** représentative du **statut ganglionnaire** de la patiente : si négativité, le curage ganglionnaire peut être évité

1) **<u>Injection de bleu Patenté V®</u>** qui va se drainer jusqu'au **premier relais ganglionnaire**

Retour chirurgie

RADIOTHERAPIE (1)

- Après une chirurgie du sein
  - Diminuer le risque de récidives locales
- Avant la chirurgie
  - Diminuer le volume de la tumeur
- Avant ou après une chimiothérapie

Page 2

RADIOTHERAPIE (2)

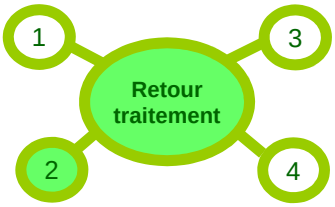
- **Toxicité aiguë** :
  - Érythème de la peau
  - Épithélite exsudative (sillon sous-mammaire)



L'application de tout topique cutané est contre-indiquée pendant l'irradiation.

- **Toxicité tardive** :
  - Complication cardiaque, toxicité pulmonaire, douleurs (neuropathiques)

Page 1

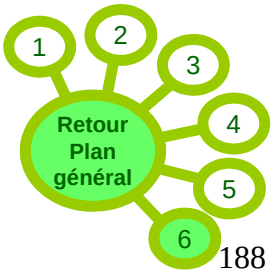


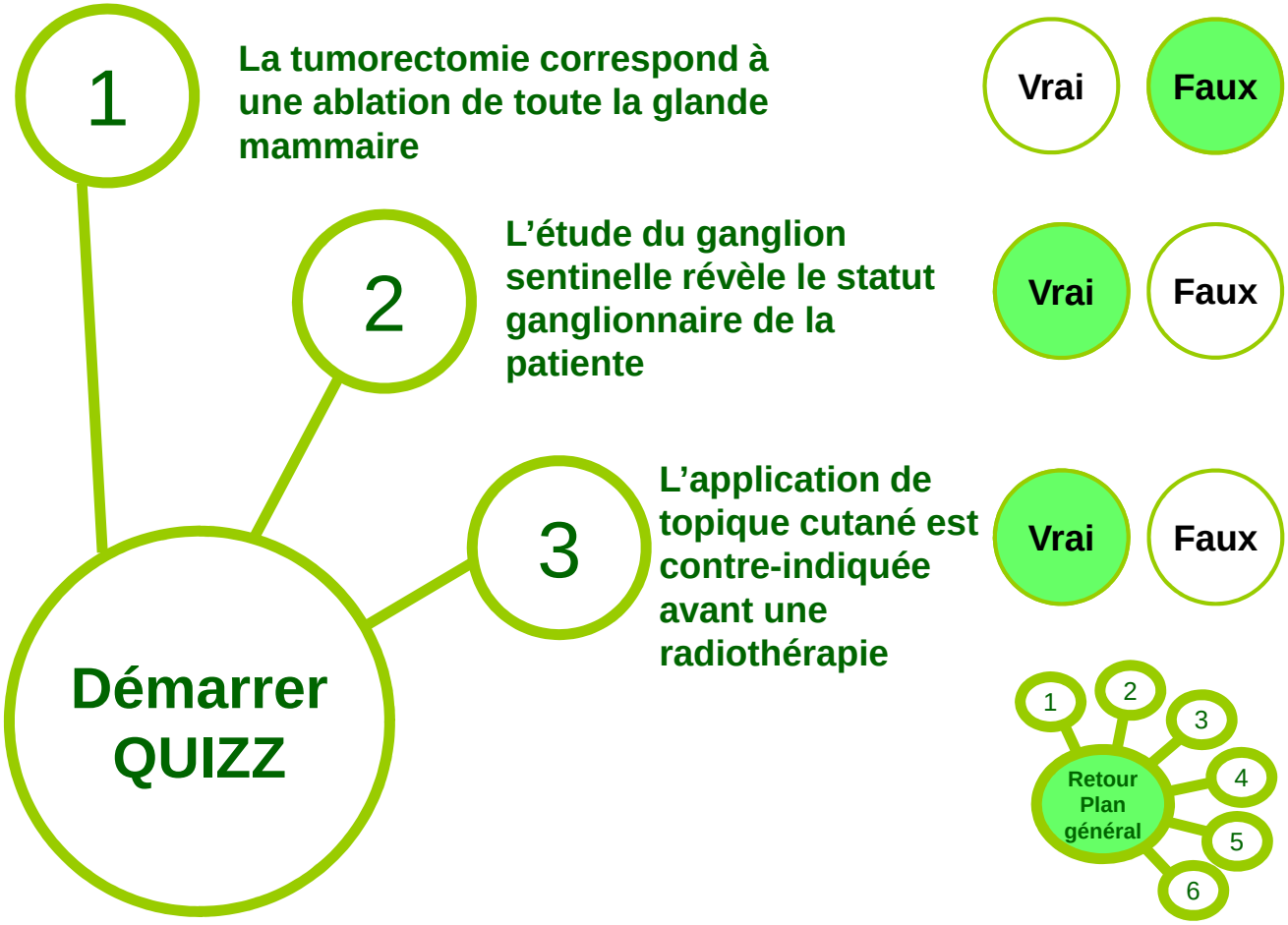
Surveillance

- Tous les 6 mois pendant 5 ans
- Puis tous les ans
- Examens effectués :
  - Mammographie
  - Examen gynécologique



Quizz




1
La tumorectomie correspond à une ablation de toute la glande mammaire
Vrai
Faux
2
L'étude du ganglion sentinelle révèle le statut ganglionnaire de la patiente
Vrai
Faux
3
L'application de topique cutané est contre-indiquée avant une radiothérapie
Vrai
Faux
Démarrer QUIZZ
1
2
3
4
5
6
Retour Plan général

Conclusion

L'objectif de notre travail était d'évaluer à l'aide d'un questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine, l'état des connaissances des pharmaciens sur le cancer du sein et de mettre en évidence les éléments qui nécessitent un approfondissement. Nous avons également voulu rendre compte de la volonté des pharmaciens de participer à l'éducation thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein.

A partir des résultats obtenus, un diaporama a été réalisé pour permettre une formation au sein d'une équipe officinale.

La nécessité de former les pharmaciens d'officine sur cette pathologie est ainsi apparue évidente. De même, la mise en place d'une démarche d'éducation thérapeutique s'est révélée utile dans le cas du cancer du sein.

Cette démarche est très importante dans le contexte actuel : Le métier de pharmacien d'officine évolue. L'Assemblée Nationale a voté un article additionnel dans la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) qui redéfinit les missions des pharmaciens d'officine. L'amendement n°395 rectifié du texte n° 1210 de l'assemblé nationale précise que les pharmaciens :

- « contribuent aux soins de premier recours »
- « participent à la coopération entre professionnels de santé »
- « participent au service public de la permanence des soins »
- « concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé »
- « peuvent assurer auprès de certains patients le rôle de pharmacien traitant »
- « peuvent proposer des prestations destinées à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes, notamment en contribuant à l'éducation pour la santé, en réalisant ou en participant à des actions de prévention ou de dépistage »
- « peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ».

Selon la FSPF (Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France) (53), l'éducation thérapeutique constituerait un « service avancé », en complément du « service essentiel » qu'est la dispensation. Pour certaines pathologies, dont le cancer du sein, ce service avancé n'en est qu'à un stade embryonnaire. Pour faire évoluer la prise en charge du patient à l'officine, nous avons voulu créer un outil de formation facile d'utilisation, permettant aux pharmaciens d'officine et à leur équipe de mettre à jour leurs connaissances.

La contribution de notre thèse à cette mission de santé publique n'est qu'une étape de ce que devrait devenir l'éducation thérapeutique au niveau du pharmacien d'officine. Le document de formation présenté ici devra être évalué, enrichi et mis à jour afin d'obtenir un outil interactif et évolutif.

ANNEXES

Annexes 1 : Classification PEV (Poussée évolutive) d'après les standards Options Recommandations (27)

Classification PEV	
PEV 0	Absence clinique de signe évolutif
PEV 1	Existence d'une tumeur à temps de croissance rapide
PEV 2	signes inflammatoires localisés
PEV 3	signes inflammatoires étendus à l'ensemble du sein (mastite carcinomateuse)

Annexes 2 : Classification TNM de l'UICC, 6ème édition

T = Tumeur Primitive
Tx : aucune information sur la tumeur
T0 : tumeur non perceptible cliniquement
Tis : idem avec présence de carcinome in situ ou maladie de Paget sans tumeur décelable
T1 : tumeur de moins de 20 mm, avec la sous classification suivante
T1mic : micro-invasion < 1 mm
T1a = moins de 5 mm
T1b = de 5 à 10 mm
T1c = de 10 à 20 mm
T2 : tumeur de 20 à 50 mm
T3 : tumeur de plus de 50 mm
T4 : quelle que soit la taille, avec :
T4a = extension à la paroi thoracique
T4b = extension à la peau y compris "peau d'orange", ulcération cutanée ou nodules de perméation
T4c = T4a + T4b
T4d = cancer inflammatoire
N = Adénopathies régionales
Nx : pas d'information sur les adénopathies régionales
No : pas d'adénopathie perceptible cliniquement
N1 : présence d'une ou plusieurs adénopathies axillaires homolatérales
N1a = présumée non atteinte
N1b = présumée atteinte
N2 : adénopathies axillaires homolatérale fixées ou adénopathie mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes
N2a : adénopathies axillaires homolatérales fixées
N2b : adénopathies mammaires internes homolatérales, en l'absence d'adénopathie axillaires cliniquement décelables
N3 : adénopathie sous-claviculaire homolatérale OU adénoapthie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente OU adénopathie sus-claviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne
N3a : adénopathies sous-claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3b : adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3c : adénopathies sus-claviculaires homolatérales
M = Métastases
Mx : aucune information sur la présence de métastase à distance
M0 : absence de métastase à distance
M1 : présence de métastases à distance

Annexes 3 : Stades des tumeurs malignes du sein selon TNM

Stade 0		Tis	N0	M0
Stade I		T1 et T1mic	N0	M0
Stade II	IIA	T0	N1	M0
		T1 et T1mic	N1	M0
		T2	N0	M0
	IIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stade III	IIIA	T0	N2	M0
		T1 et T1mic	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1,N2	M0
	IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
	IIIC	Tous T	N3	M0
Stade IV		Tous T	Tous N	M1

Annexes 4 : Tableau de synthèse des molécules utilisées dans le cancer du sein et leurs indications (37)

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
ALIMTA® - pemetrexed			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
AVASTIN® - bevacizumab			
▪ Cancer du sein métastatique, en traitement de première ligne, en association au paclitaxel	X		
▪ Cancer du sein métastatique, en traitement de première ligne, en monothérapie « d'emblée »			X
BICNU® - carmustine			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
BUSILVEX® - busulfan			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
CAELYX® - chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée			
▪ En monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté	X		
▪ En association avec le trastuzumab en situation métastatique			X
▪ En association avec les taxanes en situation métastatique			X
CAMPTO® - irinotecan			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
ERBITUX® - cetuximab			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
FARMORUBICINE® ET GENERIQUES - epirubicine			
▪ Carcinomes mammaires	X		
▪ En association avec le trastuzumab			X
FASLODEX® - fulvestrant			
▪ Cancer du sein, localement avancé ou métastique, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux oestrogènes positifs, en cas de récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-oestrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-oestrogènes	X		
FLUDARA® - fludarabine			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
GEMZAR® ET GENERIQUES - gemcitabine			
▪ La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints de cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée. *Une harmonisation des RCP de GEMZAR® au niveau européen a eu lieu et sera transcrite en France courant 2009, avec une nouvelle formulation de l'indication d'AMM qui sera la suivante :* « La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une	X		

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée. »			
▪ Cancers du sein, en association avec la capecitabine			X
▸ HERCEPTIN® - trastuzumab			
HER-2 HIC 3+ et/ou FISH+	X		
HER-2 HIC 1+, HIC 2+ et/ou FISH			X
▪ En monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas	X		
▪ En association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé	X		
▪ En association avec le docetaxel, chez les patientes non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	X		
▪ En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab	X		
▪ En traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)	X		
▪ Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel		X	
▪ Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capecitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes		X	
▪ Traitement adjuvant des cancers du sein, en association concomitante à une chimiothérapie adjuvante comprenant paclitaxel ou docetaxel (après un schéma par anthracyclines) ou vinorelbine		X	
▪ Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante			X
▸ HYCAMTIN® - topotecan			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
▸ MYOCET® - doxorubicine liposomale			
▪ Myocet®, en association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme, en première ligne.	X		
▪ Cancers du sein, en association avec trastuzumab (Herceptin®)			X
▸ NAVELBINE® INJECTABLE ET GENERIQUES- vinorelbine			
▪ En situation métastatique (monothérapie et associations avec autres cytotoxiques)	X		
▪ En situation adjuvante, en dehors de l'association concomitante au trastuzumab chez les patientes avec surexpression tumorale de HER2			X
▸ NAVELBINE® PER OS - vinorelbine			
▪ Cancers du sein métastatique	X		

CANCERS DU SEIN	AMM	PTT	SNA
TAXOL®, PAXENE® ET GENERIQUES - paclitaxel			
▪ Traitement adjuvant du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC). Le traitement adjuvant par TAXOL doit être considéré comme une alternative à une prolongation du traitement par AC.	X		
▪ Traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association avec une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une sur expression HER-2 classée 3+ par l'immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas	X		
▪ En monothérapie, traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.	X		
▪ Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein en situation métastatique		X	
▪ Paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein N+ en situation adjuvante		X	
TAXOTERE® - docetaxel			
▪ En association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire	X		
▪ En association à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection	X		
▪ En monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant	X		
▪ En association au trastuzumab, dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	X		
▪ En association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline	X		
▪ Traitement adjuvant des cancers du sein opérables avec atteinte ganglionnaire, en association séquentielle après trois cycles de FEC 100, et à raison de trois cures de docetaxel (100 mg/m²)		X	
▪ Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée au cyclophosphamide (protocole TC, docetaxel 75mg/m²)		X	
▪ Traitement adjuvant des cancers du sein opérables sans atteinte ganglionnaire, en association simultanée (docetaxel, 75 mg/m²) ou séquentielle (docetaxel, 100 mg/m²) à une chimiothérapie avec une anthracycline et cyclophosphamide (protocole AC suivi de T ; TAC) ou séquentielle avec anthracycline, cyclophosphamide et fluorouracile (3 FEC 100 suivi de 3 docetaxel, 100 mg/m²)		X	

THEPRUBICINE® - pirarubicine			
▪ Cancers du sein métastatiques et en cas de récidive locale	X		
TOMUDEX® - raltitrexed			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
TORISEL® - temsirolimus			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
TRISENOX® - arsenic trioxyde			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
VELCADE® - bortezomib			
▪ Cancers du sein toutes situations			X
ZAVEDOS® - idarubicine			
▪ Cancers du sein toutes situations			X

Annexes 5 : lettre adressée aux pharmaciens d'officine, accompagnant le questionnaire envoyé en Mars 2008

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Dans la réflexion autour de nouvelles activités pour le pharmacien d'officine, l'éducation thérapeutique constitue un domaine qui ne cesse de se développer.

Vous trouverez ci-joint un questionnaire réalisé, en accord avec Madame M. Durand, Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine, dans le cadre de la journée EPU Pharma Lorraine du 3 avril 2008 ayant pour thème : « Cancer du sein, du diagnostic à l'éducation thérapeutique... ».

Il fait également l'objet de notre travail de thèse, dirigé par M. le Professeur Gilles Aulagner, C. Vallance, V. Noirez, B. Demoré, pharmaciens hospitaliers, dont le but est de cibler vos besoins et attentes dans la prise en charge du cancer du sein à l'officine.

Ce questionnaire comporte 2 parties, la première sur le cancer du sein et la seconde sur l'éducation thérapeutique, et est constitué majoritairement d'affirmations pour lesquelles il faut répondre par « Vrai, Faux ou Ne se prononce pas ».

Nous vous serions très reconnaissantes d'accepter d'y répondre de façon anonyme et de le remettre ensuite dans le bac de l'OCP **avant le samedi 22 mars 2008 délai de rigueur.** Ceci ne devrait pas vous prendre plus de 5 à 10 minutes.

Les résultats de cette enquête seront présentés lors de la journée du 3 avril 2008 et publiés ultérieurement dans un Bulletin de l'Ordre.

En vous remerciant par avance de votre précieuse collaboration, nous vous prions d'agréer, Madame, Mademoiselle, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Coralie CORNIL
Etudiante en 5ème année de pharmacie

Mélanie LUX
Etudiante en 5ème année de pharmacie

BIBLIOGRAPHIE

(1) Anonyme. « Oser dire, oser être… » : paroles de femmes. Psychologues du CAV, Nancy 2009

(2) ESPIE M, GORINS A. « Le sein : du normal au pathologique : état de l'art ». 3ème édition. Paris : Eska ; 2007. 1424 p

(3) INIST. « Xénoestrogènes, estrogènes environnementaux, perturbateurs endocriniens », http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/2042/351/1/sfspm_202_212.pdf, consulté le 10 avril 2009

(4) ASTRA ZENECA. «Cancer du sein » : http://www.astrazeneca.fr/sante/cancer_sein/cancer_sein_traitements_mastectomie.asp consulté le 6 Avril 2009

(5) Canadian Cancer Society. http://www.cancer.ca consulté le 6 avril 2009

(6) KAMANGAR F, DORES GM , ANDERSON WF. « Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents » : defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006; 24: 2137-50

(7) Académie de Médecine. http://www.academie-medecine.fr/sites_thematiques/cancer/rochefort_rapp_8janv_2008.htm , consulté le6 avril 2009

(8) STANFORD JL, HERRINTON L,SCHWARTZ S. « Breath cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants ». Epidemiology 1995; 6: 181-183

(9) MINAMI Y, TSUBONO Y, OHUCHI N, SHIBUYA D, HISAMICHI S. « The increase of female breast cancer incidence in Japan :emergence of birth cohort effect ». Int J Cancer 2004 ; 108 : 901-6

(10) INVS. « Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 » http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm, consulté le 6 avril 2009

(11) Anonyme. « Familial breast cancer: collaborative analysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease ». Lancet 2001; 358:1389-99

(12) OTTMAN R, PIKE MC, KING MC, et al. « A practical guide for estimating risk for familial breast cancer ». Lancet 1983; 2: p556-558

(13) CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON W. « Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study ». A J Human Genet 1991; 48: 232-242

(14) OFFIT K, BROWN K. « Quantitating familial cancer risk: a resource for clinical oncologists ». J Clin Oncol 1994; 12: 1724-1736

(15) KVALE G, HEUCH I. « Menstrual factors and breast cancer risk ». Cancer 1988 ; 62 : 1625-1631.

(16) HSIEH C, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K, et al. « Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer ». Associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer 1990; 46: 796-800.

(17) MAC MAHON B, COLE P, T.M L. « Age at first birth and breast cancer risk ». Bull WHO 1970; 43: 209-221.

(18) BRINTON LA. SCHAIRER C, HOOVER RN, et al. « Menstrual factors and risk of breast cancer ». Cancer Invest 1988; 6 : 245-254.

(19) ALEXANDER FE, ROBERTS MM. « The menopause and breast cancer ». Epidemiol Commun Health 1987; 41: 94-100

(20) EWERTZ M,DUFFY SW, ADAMI HO, et al. « Age of first birth, parity and risk of breast cancer : a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries ». Int J Cancer 1990; 46: 597-603.

(21) ROSER-BIXBY L, OBERLE MW ; LEE NC. « Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility ». Costa Rica. 1984-1985. Int J cancer 1987; 40: 747-754

(22) Writing group for the Women's Health Initiative investigators. « Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women ». JAMA 2002; 288: 321-333.

(23) CROSIGNANI P. G. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study (MWS). Lancet 2003; 362 :419-427.

(24) AFSSAPS. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-de-presse/Donnees-francaises-sur-le-traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause-THS/(language)/fre-FR consulté le 6 avril 2009

(25) Institut Curie. http://www.curie.fr/upload/presse/jic/num_60/jic60_13_0001_b.jpg , consulté le 6 avril 2009

(26) HERON J F. « La mammographie » http://www.oncoprof.net/Generale2000/g04_Diagnostic/Mammographie/g04_mm01.html consulté le 6 avril 2009

(27) Standards, Options et Recomandations, Cancers du sein infiltrants non métastatiques. 2ème édition, mise à jour. John Libbey Eurotext ; 2002.

(28) SAGLIER J, POMMEYROL A, BOUILLET T. Diagnostic. In « Cancer du sein, questions et réponses au quotidien ». Masson, 2003 173p

(29) HAS. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/traceur_fiche_epp_rcp.pdf consulté le 6 avril 2009

(30) http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/public/page11670.asp, consulté le 6 avril 2009.

(31) Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein: rapport des anatomopathologistes du groupe de travail « dépistage du cancer du sein » de l'union européenne. Ann Pathol 1996 ; 16 (5) : 315-33

(32) Oncolor. http://www.oncolor.org/, site consulté le 6 avril 2009

(33) CAHEN-DOIDY L. Place actuelle de la chirurgie radicale dans le traitement du cancer du sein. In « Le sein. Du normal au pathologique : état de l'art ». Edition Eska, Paris, 2001 ; 729p

(34) http://www.cancer-sein.net/images/pages/275/3/vignette_sein1.jpg

(35) BREMOND A. Radiothérapie. In « Maladies du sein ». Masson, 2004 120p

(36) St Gallen Oncology Conference (SGOC). In « Primary Therapy of Early Breast Cancer», Mars 2007

(37) INCa, Référentiels de bon usage hors GHS, visible sur http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/rbu_sein_maj_290709.pdf Août 2008, révisions Mars 2009 et Juillet 2009, consulté le 01 Août 09

(38) BIAM, « Cyclophosphamide »http://www.biam2.org/www/Sub830.html#SubMeca, consulté le 01 août 2009

(39) John Libbey Eurotest. « Gestion au quotidien des effets secondaires de la chimiothérapie en neuro-oncologie » : neutropénie et infections. http://www.john-libbey-eurotext.fr/e-docs/00/04/47/2B/vers_alt/VersionPDF.pdf, site consulté le 6 avril 2009

(40) Oncoprof. Toxicité unguéale du docetaxel http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Index/g09_index08.html, consulté le 6 avril 2009

(41) HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020899.pdf, consulté le 6 avril 2009.

(42) John Libbey Eurotest http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/medecine/bdc/sommaire.phtml?, consulté le 6 avril 2009

(43) MENARD S. « HER2 overexpression in various tumor types. Proceedings of the HER-2 » state-of-the-art conference, Montreux, Switzerland, 1999.

(44) Société nationale française de gastro-entérologie http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0a-resumes-jfpd/societes/ab.asp consulté le 04 août 2009

(45) Laboratoire pharmaceutique GSK http://www.gsk.fr/gsk/medicament/mention_legale/tyverb.htm, consulté le 6 avril 2009.

(46) Laboratoire pharmaceutique Lilly http://www.lilly.fr/products/product.cfm?id=16

(47) http://www.e-sante.fr/cancer-sein-hormonotherapie-cancer-sein-NN_10681-29-1.htm

(48) http://www.who.int/about/definition/fr/print.html

(49) OMS-Europe, Therapeutic Patient Education – "Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease", publiée en 1996 traduit en français en 1998.

(50) AMELI, Règles de prescription. http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions

(51) CLARK. B, SITIZIA.JK, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer : e three-year follow-yp study. *QJ Med* 2005; 98 : 343-348

(52) Ordre National des Pharmaciens : références 2009, éditées le1er janvier 2009

(53) GAINZA L. FSPF : Ce que nous voulons, *Le pharmacien.* N°1212 juillet 2009 p7-13

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 septembre 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Cornil Coralie et Lux Mélanie

Sujet :

Cancer du sein et éducation thérapeutique : besoins et attentes des pharmaciens d'officine et création d'un outil de formation

Jury :

Président :
M. Gilles AULAGNER, Professeur Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :
Mme Catherine VALANCE, Pharmacien Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy
Me Monique DURAND, Pharmacien Champigneulles

Vu,

Nancy, le 24 août 2009

Le Président du Jury

M. AULAGNER
Professeur

Les Directeurs de Thèse

Melle DEMORE
Maître de conférences
et
Mme NOIREZ
Praticien hospitalier

Vu et approuvé,

Nancy, le 27 AOUT 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 1.09.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3339

N° d'identification :

TITRE

Cancer du sein et éducation thérapeutique : besoins et attentes des pharmaciens d'officine et création d'un outil de formation.

Thèse soutenue le 14 septembre 2009

Par Coralie CORNIL et Mélanie LUX

RESUME :

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France et constitue un véritable problème de santé publique. Il s'agit d'un des cancers les mieux connus et présente un large choix de traitements. De plus en plus efficaces, ils s'accompagnent de contraintes liées à leur utilisation (en terme d'effets indésirables ou de contre-indications par exemple). Pour faire face à ces difficultés, le personnel soignant se doit d'éduquer le patient à sa maladie. Le pharmacien de par sa formation, a une place de choix dans l'éducation thérapeutique du patient.

Nous avons réalisé une enquête auprès des pharmaciens d'officine. Cette enquête a mis en évidence les attentes et les besoins du pharmacien en matière de formation sur le cancer du sein. A partir des résultats obtenus, nous avons créé un outil de formation, pour permettre au pharmacien de mettre à jour ses connaissances sur le cancer du sein. Il s'agit d'un diaporama simple d'utilisation et interactif destiné à l'ensemble de l'équipe officinale.

MOTS CLES :
Cancer du sein, éducation thérapeutique, pharmacien, formation continue.

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Melle Béatrice DEMORE	**Pharmacie Clinique**	**Expérimentale**	**X**
Mme Véronique NOIREZ	**Pharmacien hospitalier CHR de Metz-Thionville**	**Bibliographique**	**☐**
		Thème	**6**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**