Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de Thèse :

THESE

Présentée

à la Faculté de Pharmacie

de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat

de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 25/11/2016

par

LE CORGNE Aude

Née le 15 Juillet 1991 à Vitry-le-François

RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE

JURY : Mme Odile Chambin (Président)

Mr Cyril Di Martino (Directeur)

Mme Stéphanie Debain (Membre invité)

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Pharmacie

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de Thèse :

THESE

Présentée

à la Faculté de Pharmacie

de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'Etat

de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 25/11/2016

par

LE CORGNE Aude

Née le 15 Juillet 1991 à Vitry-le-François

RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE

JURY : Mme Odile Chambin (Président)

Mr Cyril Di Martino (Directeur)

Mme Stephanie Debain (Membre invité)

Liste du personnel enseignant

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé – Pharmacie

ANNEE 2015/2016

Vice-Doyen : Mr Yves ARTUR

Professeurs	
ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TAN Kimny	Chimie thérapeutique
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique
PU-PH	
KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie
Professeurs Emérites	
ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie
Maîtres de Conférences	
ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOUI Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
SEIGNEURIC Renaud	Biophysique
TABUTIAUX Agnès	Droit et Economie de la Santé
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie
MCU-PH	
BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique

SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie	Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire	Bactériologie
CRANSAC Amélie	Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

Note

L’UFR des Sciences de Santé – Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu’elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Remerciements

A Monsieur Cyril Di Martino, d'avoir immédiatement accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir accompagnée dans ce projet malgré un emploi du temps déjà bien chargé. Merci pour vos conseils, de m'avoir prodigué vos connaissances et de m'avoir laissé une certaine liberté dans la rédaction et la réalisation de ce travail.

A Madame Odile Chambin, d'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Madame Stéphanie Debain, de m'avoir acceptée dans son officine pour mon stage de sixième année et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A mes parents, pour leur amour et leur soutien indéfectible depuis le début de mes études pharmaceutiques qui m'ont permis d'en arriver jusque-là et de m'avoir transmis leur passion pour la pharmacie depuis toute petite. Cette thèse c'est que je souhaite vous dédier.

A ma grand-mère, mon oncle, ma tante et mes deux cousins qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans toute ma scolarité.

A Jean-Jacques et Sonia, pour m'avoir supporté pendant ces années de travail et de stress et m'avoir toujours soutenue et d'avoir cru en moi.

A Alexandre, pour supporter chaque jour mon stress, mes doutes et mes angoisses mais qui est toujours là pour me soutenir et m'encourager.

A Berengère, Julie, Kadder , Marion et Sébastien pour leur amitié irremplaçable et leur soutien sans faille ainsi que les nombreux moments passés ensemble.

A Gaëlle, pour son amitié et son soutien depuis le début de mes années de pharmacie.

Une pensée à ma tante Catherine ainsi qu'à mon arrière-grand-mère ayant été touchées par cette maladie.

Serment

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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.

Plan

Table des matières

Liste du personnel enseignant 3
Note 5
Remerciements 6
Serment 7
Plan 8
Liste des Tableaux 13
Liste des figures 14
Liste des abréviations 15
Introduction 17
Première partie : Généralités sur le cancer du sein 18
I) Glande mammaire et développement des cellules cancéreuses 18
1) Le sein 18
a) Localisation, modifications 18
b) Anatomie 19
2) La cancérogénèse 24
a) Propriétés des cellules tumorales 24
b) Etapes de la cancérogénèse 24
c) Angiogenèse 25
d) Invasion tumorale 27
e) Les gènes impliqués dans la cancérogénèse 28
3) Les marqueurs tumoraux 29
a) Les récepteurs hormonaux 29
b) Récepteurs HER2 30
c) Le CA 15-3 31
4) Classification des différents types de cancer du sein 31
a) Classification TNM 31
b) Classification histopathologique : 33
c) Classification histologique : 34
II) Les facteurs de risques de développement du cancer du sein 36
1) Age et sexe 36

2) Facteurs génétiques 36
3) Facteurs hormonaux 37
a) Age précoce des premières menstruations et ménopause 37
b) Grossesse et parité 37
c) Allaitement maternel : 38
a) Contraception orale 38
b) Ovariectomie et traitement hormonal substitutif (THS) 39
4) Facteurs hygiéno-diététiques 39
a) Alimentation 39
b) Alcool 40
c) Tabac 40
d) Obésité et prise de poids 41
e) Activité physique 41
5) Facteurs environnementaux 41
a) Radiations ionisantes 41
b) Anti-transpirants 42
c) Agents chimiques 42
d) Champs magnétiques 42
6) Facteurs Autres 43
a) Densité mammographie 43
b) Stress 43
III) Diagnostic, dépistage et pronostic du cancer du sein 43
1) Epidémiologie 43
2) Dépistage organisé du cancer du sein 44
3) Diagnostic 47
a) Auto-examen des seins (AES) 47
b) Examen clinique 47
c) Mammographie et échographie 48
d) IRM 50
e) Cytoponctions et biopsies 51
f) Bilan d'extension 53
g) Diagnostic en un jour 53
IV) Facteurs pronostiques et risque de récidives 53

Deuxième partie : Prise en charge du cancer du sein 57
I) Chirurgie 57
1) Chirurgie de la tumeur mammaire 57
a) Mastectomie totale 57
Techniques opératoires 58
Alternatives à la Mastectomie totale 58
Chirurgie prophylactique 59
b) Tumorectomie ou segmentectomie 60
2) L'envahissement ganglionnaire 62
a) Curage axillaire 62
b) Ganglion sentinelle 63
Techniques du ganglion sentinelle 64
Nomogramme du cancer du sein du MSKCC 64
3) Reconstruction mammaire et chirurgie oncoplastique 65
a) RMI 65
b) RMD 66
c) Reconstruction par lambeau du grand dorsal 66
d) Reconstruction par lambeau du grand droit de l'abdomen 68
e) Reconstruction aérolo-mammelonaire 69
f) Prothèses mammaires internes 70
II) La radiothérapie 71
1) Principe de fonctionnement 71
2) Repérage anatomique 71
3) Posologie et rythme des séances 72
4) Positionnement de la patiente 72
5) Irradiation des différentes zones 72
a) Irradiation au niveau du lit tumoral 72
b) Irradiation des aires ganglionnaires 73
c) Irradiation de la chaine mammaire interne 73
d) Irradiation des ganglions axillaires et sus-claviculaires 73
6) Radiothérapie pariétale après mastectomie 73
7) Effets secondaires 73
a) Toxicité précoce 74

b) Toxicité tardive 74
8) Contre-indications 74
III) Chimiothérapie 75
1) Généralités 75
2) La chambre implantable 75
3) Molécules utilisées dans le cancer du sein (hors situation métastatique) 76
a) Les anthracyclines 76
b) Les taxanes 76
c) 5-fluorouracile 5-FU ® 77
d) Cyclophosphamide Endoxan ® 78
4) Chimiothérapies orales 78
a) Cyclophosphamide Endoxan ® 79
b) Melphalan Alkeran ® 79
IV) Hormonothérapie 80
1) Les anti-oestrogènes 80
Tamoxifène Nolvadex ® 80
2) Les inhibiteurs de l'aromatase 82
a) Létrozole Femara ® 82
a) Anatrozole Arimidex ® 83
b) Exémestane Aromasine ® 83
V) Thérapies ciblées 84
1) Inhibiteurs HER-2 85
a) Trastuzumab Herceptin ® 85
b) Pertuzumab Perjeta ® 85
2) Les anti-angiogéniques 86
Bevacizumab Avastin ® 86
3) Médicaments en attente d'évaluation à long terme 86
L'évérolium Afinitor ® 86
Troisième partie : Prise en charge des effets indésirables et rôle du pharmacien d'officine 87
I) Effets indésirables de la chirurgie du sein 87
1) Prothèses mammaires 88
a) Accueil 89

b) Prise de mesure 90
c) Les différents types de prothèses externes 92
d) Essayage 98
e) Conditions de délivrance 99
f) Remboursement 99
g) Lingerie et Maillot de Bain 101
h) Entretien 104
2) Prise en charge du lymphœdème 106
a) Kinésithérapie 107
b) Bandages compressifs 108
c) Manchons de compression 108
d) Aromathérapie 110
3) Prise en charge des cicatrices 111
4) Prise en charge de la douleur 112
Conclusions 114
Bibliographie 115
Annexe 1 122
Annexe 2 123
Annexe 3 124
Annexe 4 125

Liste des Tableaux

Tableau I : Classification TNM 32
Tableau II : Groupement par stades 33
Tableau III: Classification histopathologique 34
Tableau IV : Classification des tumeurs malignes du sein de l'OMS 35
Tableau V : Tableau de mesure permettant d'obtenir la taille du soutien-gorge 90
Tableau VI : Tableau de mesure afin d'obtenir la taille du bonnet du soutien-gorge. 91

Liste des figures

Figure 1: Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique antérieure. 19
Figure 2 : Système artériel et veineux de la glande mammaire 22
Figure 3 : Drainage lymphatique 23
Figure 4 : Etapes de la cancérogénèse 25
Figure 5 : Etapes de l'angiogenèse 26
Figure 6 : Etapes essentielles de l'invasion tumorale 27
Figure 7 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein entre 1980 et 2012 44
Figure 8 : Types d'incisions de la tumorectomie 61
Figure 9 : Niveaux de Berg 63
Figure 10 : Nomogramme MSKCC 65
Figure 11 : Technique de reconstruction par lambeau du grand dorsal 68
Figure 12 : Technique de reconstruction mammaire par lambeau du grand droit de l'abdomen 69
Figure 13 : Techniques de reconstruction de l'aréole 69
Figure 14 : Technique de reconstruction du mamelon par un lambeau cutané local 70
Figure 15 : Mise en place d'une prothèse mammaire 71
Figure 16 : Schéma d'une chambre implantable 76
Figure 17 : Cible d'action des médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein 80
Figure 18 : Exemple de local adapté 89
Figure 19 : Schéma de prise de mesure pour le bonnet du soutien-gorge 91
Figure 20 : Différents galbe du sein 92
Figure 21 : Silima® Fiberfill Ovale et Triangulaire 92
Figure 22 : Prothèse Serena® Cœur et Ovale 94
Figure 23 : Prothèse Amoena Energy® 94
Figure 24 : Silima® Elite (ligne rose) et prothèse classique (ligne blanche) 95
Figure 25 : Silima® Ultra Light 95
Figure 26 : Anita Softback® 96
Figure 27 : Prothèse Amoena Contact® 97
Figure 28 : Amoena Balance® : Delta, Oval et Varia 97
Figure 29 : Différents placements de la prothèse Silima Xtra® 98
Figure 30 : Soutien-gorge de compression Eva® de chez Amoena seul et avec une bande de compression 101
Figure 31 : Prothèse Aqua Wame Swimform® et Active® 103

Liste des abréviations

AcM : Anticorps Monoclonaux

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

AVK : Anti-Vitamines K

CM : Centimètres

CMI : Chaine Mammaire Interne

CY : Cytochrome

DHFR : Dihydrofolate Reductase

DLM : Drainage Lymphatique Manuel

EGF : Endothelial Growth Factor

FGF : Fibroblast Growth Factor

FISH : Fluorescent in situ Hybridization

GS : Ganglion Sentinelle

Gy : Gray

HTA : Hypertension Artérielle

IHC : Immunohistochimie

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KG : Kilogramme

MG : Milligramme

MHz : Mégahertz

MM : Millimètre

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAM : Plaque Aérolo-Mamelonnaire

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PLV : Prix Limite de Vente

PM : Picomètre

RE : Récepteurs aux œstrogènes

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TSM : Taux Standardisé Monde

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Avec 49 000 nouveaux cas en France, le cancer du sein occupe le premier rang des cancers féminins et le deuxième cancer dans l'ensemble de la population après celui de la prostate. Dans deux tiers des cas, les femmes atteintes d'un cancer du sein ont plus de 50 ans et l'âge moyen de diagnostic en France est de 63 ans. Mais, malgré un diagnostic précoce et des avancées thérapeutiques significatives récentes, le cancer du sein reste la première cause de décès féminin par cancer avec environ 11 900 décès par an (1,2).

Étant donné nos connaissances limitées sur les facteurs de risque, on ne peut, à l'heure actuelle, empêcher la survenue d'un cancer du sein. En revanche, la méconnaissance de ces facteurs de risques doit inciter les femmes à se faire dépister car, détecté à un stade précoce, le cancer du sein peut-être guéri dans plus de 90% des cas. Après le diagnostic, il existe différents types de traitements. Des traitements loco-régionaux avec chirurgie et radiothérapie, et d'autres traitements dits généraux, viennent parfois les compléter, ce sont les thérapeutiques anti-hormonales, les chimiothérapies et les traitements ciblés. Le choix des différentes méthodes de traitement tient compte de nombreux facteurs pour s'adapter à chaque patiente. Si la prise en charge du cancer du sein est avant tout hospitalière, le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patientes est sans doute peu connu, voir sous-estimé (3,4).

En effet, au-delà de son rôle dans la délivrance des médicaments, le pharmacien est l'interlocuteur privilégié des patientes, du fait de sa proximité et de sa disponibilité. Le pharmacien va jouer un rôle important d'écoute, de conseil et d'accompagnement dès le diagnostic de la maladie, et offre également un soutien après la chirurgie mammaire avec notamment un rôle important dans le choix de prothèse mammaire.

L'objectif de cette thèse est de définir le cancer du sein avec notamment ses facteurs de risques et d'en présenter les différents traitements afin de mieux comprendre quels en sont les effets secondaires vécus par les patientes.

Pour les femmes ayant subi une ablation de la glande mammaire, le retour vers la féminité est un parcours long et douloureux La délivrance de prothèses mammaires externes en pharmacie d'officine fait de notre profession une clé ouvrant la porte à la reconstruction physique et par conséquent, morale des patientes. Le pharmacien intervient également dans la prise en charge d'une séquelle assez fréquente de la chirurgie mammaire : le lymphœdème, par la confection de manchons de contention.

Première partie : Généralités sur le cancer du sein

I) Glande mammaire et développement des cellules cancéreuses

1) Le sein

a) Localisation, modifications

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la troisième et la septième côte, le mamelon se situant au niveau de la neuvième vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui créé le sillon inframammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. La taille est d'environ douze cm en hauteur et largeur. Les deux mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques. Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme, la grossesse et la lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas. Pour faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs, la surface du sein est subdivisée en quatre quadrants (5,6) :

- Supéro-latéral
- Supéro-médial
- Inféro-latéral
- Inféro-médial

A la naissance, la structure de la glande mammaire est inachevée. La glande mammaire change à différents moments durant la vie d'une femme : à la puberté, lors des cycles menstruels, lors d'une grossesse et après la ménopause (6,7). La puberté génère des modifications morphologiques significatives :

- L'augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique,
- La saillie du mamelon, l'élargissement et la pigmentation rosée de l'aréole.

Les sécrétions hormonales liées aux premiers cycles ovulatoires stimulent la croissance et la multiplication des canaux sous l'action des œstrogènes. Le tissu glandulaire, les lobules et les alvéoles se développent sous l'action de la progestérone. Le parenchyme de soutien se développe au fur et à mesure des cycles menstruels et subit une congestion d'origine hormonale, en fin de cycle. Durant chaque cycle menstruel, les seins subissent des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérones.

Ces variations restent minimes car la suite du développement mammaire reprendra et s'achèvera lors de la première grossesse avec élaboration des structures permettant

la lactation. La période de gestation et de lactation entraine une modification du sein. Il augmente de volume et le mamelon devient saillant.

A la ménopause la glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux (6).

b) Anatomie

Les seins comprennent du tissu glandulaire, des tissus fibreux et adipeux situés entre les lobes et lobules glandulaires, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des nerfs (5) (figure 1).

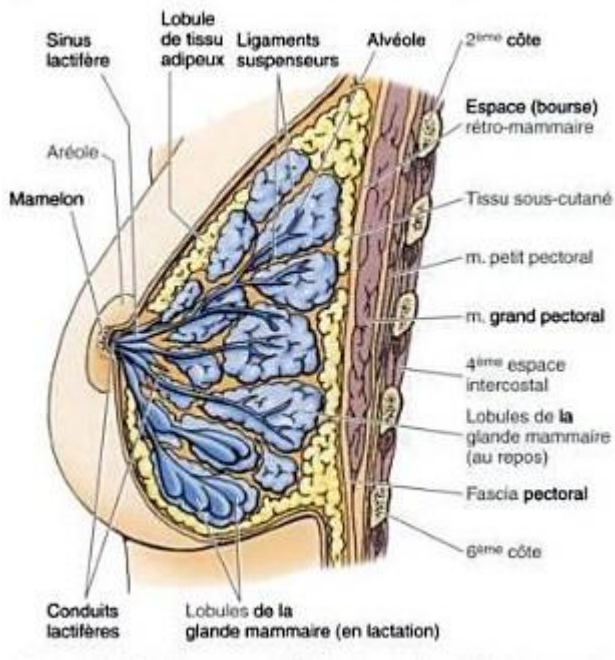


Figure 1: Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique antérieure.

- **La peau et la plaque aérolo-mamelonnaire :**

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole. Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement (les pores) des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle.

L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses (les tubercules de Montgoméry).

La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolo mamelonnaire (6).

- **La glande mammaire :**

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde, aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules Et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles.

L'unité de base est l'acinus ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire (canal de troisième ordre). Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre).

Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon (6).

- **Le tissu adipeux et conjonctif :**

Etroitement liée au tissu glandulaire, la quantité de tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins, lequel n'a aucun effet sur la production et la qualité du lait.

On distingue deux couches graisseuses :

- La couche antérieure pré glandulaire qui n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Ducret.
- La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral (6).

- **Les moyens de fixation du sein :**

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper) (6).

- **Vascularisation artérielle et veineuse du sein (figure 2) :**

L'irrigation artérielle du sein est assurée par :

- Des rameaux mammaires médiaux en provenance des rameaux perforants et des rameaux intercostaux antérieurs, branches de l'artère thoracique interne (mammaire interne), elle-même originaire de l'artère subclavière.
- Les artères thoraciques latérales (mammaire externe) et thoraco-acromiale (acromio-thoracique), branches de l'artère axillaire.
- Les artères intercostales postérieures des deuxième, troisième et quatrième espaces, branches de l'aorte thoracique (5).

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux :

- La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon
- et radiaire vers la périphérie.

Le drainage veineux du sein est principalement dirigé vers la veine axillaire, mais aussi partiellement vers les veines thoraciques internes (mammaires internes).

Le réseau veineux assure un drainage :

- médian vers les veines thoraciques internes,
- latéral vers la veine axillaire,
- postérieur vers les veines intercostales.

Le réseau superficiel péri-aréolaire et périmamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible. Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes (6).

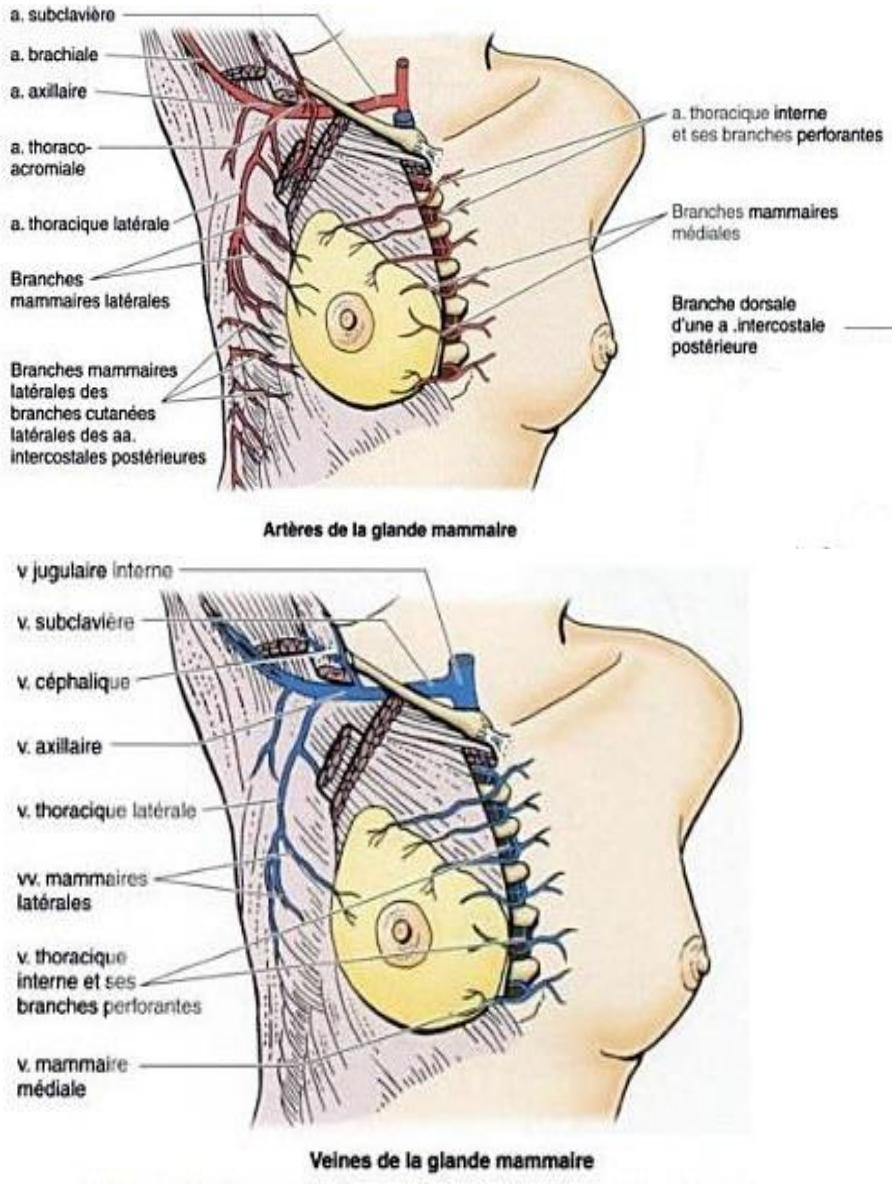


Figure 2 : Système artériel et veineux de la glande mammaire

Le drainage lymphatique du sein peut jouer un rôle dans la propagation de métastases de cellules cancéreuses (figure 3).

Au départ du mamelon, de l'aréole et des lobules glandulaires, la lymphe aboutit dans un plexus lymphatique subaréolaire, à partir duquel elle peut emprunter les trajets suivants :

- La majeure partie de la lymphe (plus de 75%), surtout celle qui provient des quadrants latéraux, est drainé vers le lymphocentre axillaire et en premier lieu vers les nœuds pectoraux ou antérieurs (chaine mammaire externe).
- Les autres collecteurs lymphatiques, en particulier ceux qui drainent les quadrants médiaux, rejoignent les nœuds parasternaux (chaine mammaire interne) ou même le sein hétérolatéral. La lymphe en provenance des quadrants

inférieurs est collectée profondément vers les nœuds lymphatiques diaphragmatiques inférieurs (abdominaux).

A l'exception de ceux du mamelon et l'aréole, les lymphatiques cutanées du sein rejoignent les nœuds lymphatiques axillaires, cervicaux profonds inférieurs et infraclaviculaires.

La lymphe en provenance des nœuds lymphatiques axillaires est drainée vers les nœuds infra- et supraclaviculaires et ensuite vers le tronc lymphatique subclavier, où aboutit également la lymphe du membre supérieur. Les collecteurs des nœuds parasternaux rejoignent le tronc broncho- médiastinal qui draine aussi la lymphe des viscères thoraciques. Classiquement, ils se rassemblent avec le tronc lymphatique jugulaire, qui draine la tête et le cou, pour former du côté droit un très court conduit lymphatique droit, tandis que du côté gauche, ils se terminent dans le conduit thoracique (5).

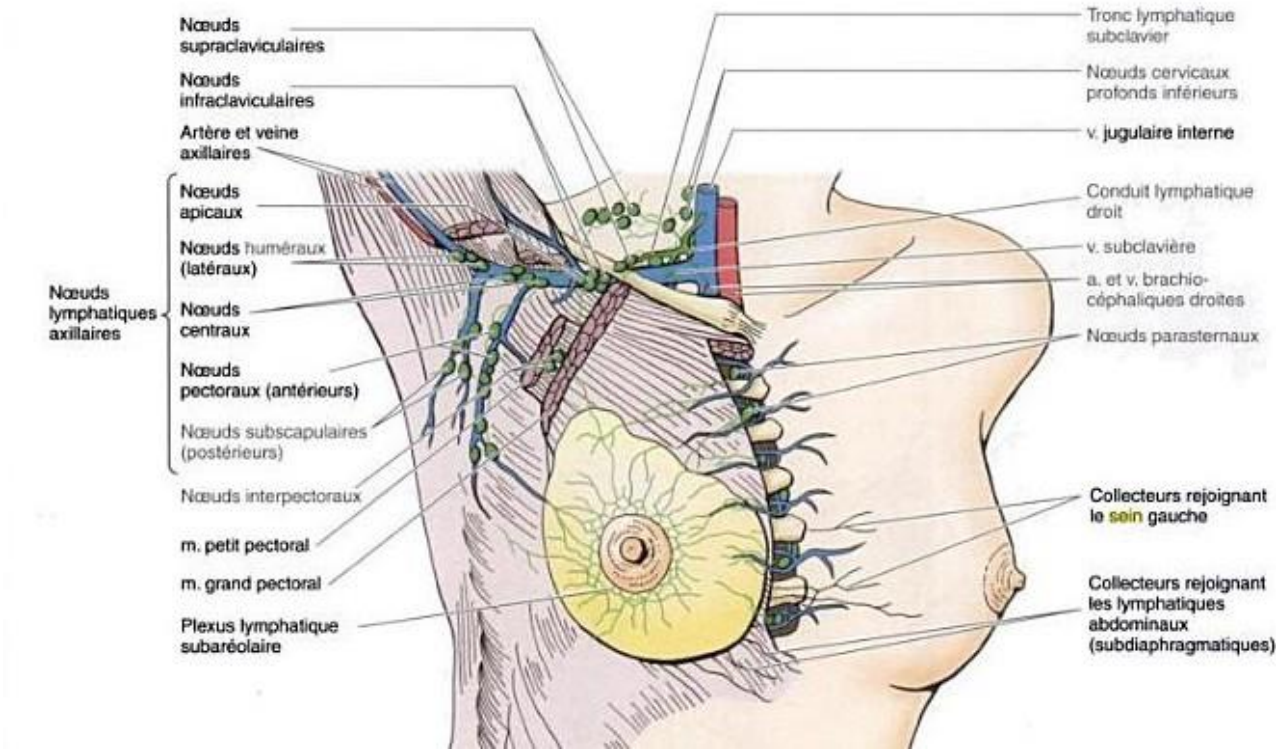


Figure 3 : Drainage lymphatique

- **Innervation :**

Les nerfs du sein proviennent des rameaux (perforants) cutanés antérieurs et latéraux du quatrième et sixième nerf intercostal. Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles. L'excitation de ces nerfs entraine l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

2) La cancérogénèse

a) Propriétés des cellules tumorales

Le cancer correspond à une prolifération désordonnée de cellules d'un tissu ou d'un organe. Or, la plupart des cellules de notre organisme sont en renouvellement constant. C'est le cas par exemple des cellules de la peau, de la moelle osseuse, du tube digestif, ou des os (6). Ceci est possible car la cellule cancéreuses à différentes caractéristiques :

- **Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération**. Les cellules normales ne se divisent que lorsqu'elles reçoivent un stimulus particulier. Les cellules tumorales n'ont plus besoin de ce signal.
- **Insensibilité aux signaux inhibiteurs.**
- **Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée.** En cas de stress ou d'anomalie ne pouvant pas être éliminée, une cellule normale se suicide en utilisant l'apoptose. Dans les cellules tumorales, tous ces mécanismes sont inactivés.
- **Capacité proliférative illimitée** : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire), après quoi elle cesse de pouvoir se diviser (télomère). Les cellules tumorales continuent de se diviser sans limite visible grâce à l'activité de la télomérase qui est fortement active dans toutes les cellules cancéreuses.
- **Capacité de susciter l'angiogenèse**. Les cellules tumorales (et la tumeur) ont un besoin important en oxygène pour survivre. Elles vont donc stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'oxygéner la tumeur et lui apporter les nutriments nécessaires à son développement.
- **Acquisition d'un pouvoir invasif**. Les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase) (8).

b) Etapes de la cancérogénèse

La cancérogenèse se réalise en plusieurs étapes dont certaines sont irréversibles, d'autres réversibles (figure 4) :

1) Initiation

C'est la première phase. Dans cette étape, l'ADN est altéré par un cancérogène génotoxique dit initiateur. Elle ne concerne qu'une seule cellule et ce phénomène est irréversible. Elle rend la cellule immortelle. Les cellules endommagées (initiées) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV).

2) Promotion

Au cours de la deuxième phase, la cellule acquiert par mutations successives, les caractéristiques qui lui permettent de créer un cancer. Ce phénomène ne résulte pas de modification de l'ADN (processus épigénétique). Ces étapes peuvent être réversibles, et sont modulées par des nombreux facteurs immunitaires, hormonaux.

3) Progression

Pendant cette phase, les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant par exemple de métastaser. C'est l'étape finale dans le développement d'un cancer qui devient cliniquement détectable (9).

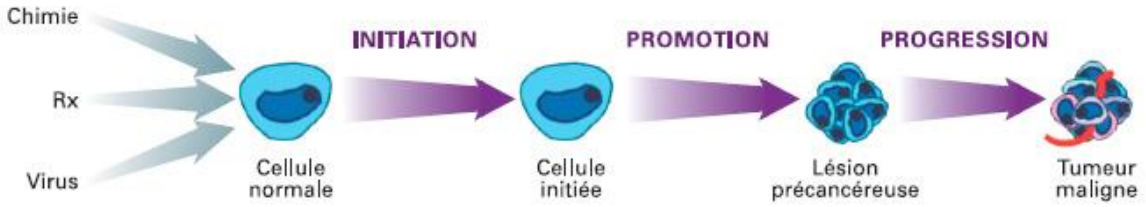


Figure 4 : Etapes de la cancérogénèse

c) Angiogenèse

Ultérieurement, dotées de ces caractéristiques, les cellules cancéreuses parviennent à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irrigueront la tumeur et l'alimenteront en oxygène et en nutriments, c'est ce qu'on appelle l'angiogenèse. C'est en effet grâce au processus d'angiogenèse que l'on passe d'une cellule cancéreuse à une tumeur.

Un foyer métastatique privé de sa néovascularisation arrête sa croissance dès que le volume tumoral est de un à deux mm^3. Si la formation de néovaisseaux est restaurée, la croissance tumorale redémarre. La distance maximale entre un foyer tumoral et le lit capillaire néoformé peut être de 150 à 200 p,m, distance qui permet encore la diffusion de l'oxygène. L'activité mitotique des cellules tumorales au sein d'un foyer métastatique diminue au fur et à mesure qu'augmente la distance de ces cellules aux capillaires les plus proches (10).

Les principales étapes de l'angiogenèse sont (figure 5) :

1. Le capillaire est soumis à une stimulation angiogénique.
2. C'est le début de migration des cellules endothéliales à travers la membrane basale.
3. Etapes de migration, d'élongation et de différenciation des cellules endothéliales.
4. Formation des tubes capillaires dans l'espace (encadré) et prolifération.

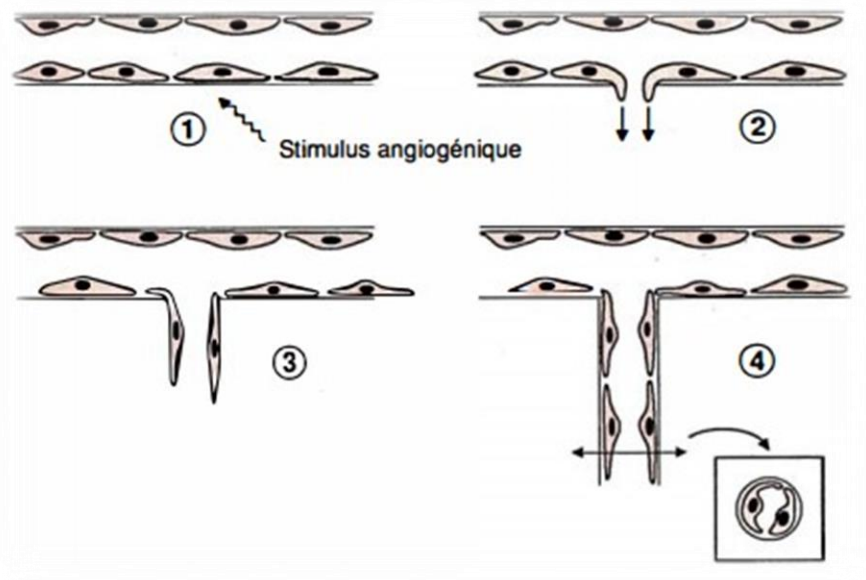


Figure 5 : Etapes de l'angiogenèse

La formation d'un nouveau capillaire sanguin à partir d'un vaisseau existant est initiée par un gradient de facteur d'angiogenèse diffusible, tel que le VEGF sécrété en abondance par les cellules tumorales. En effet, les tumeurs sont caractérisées par un déséquilibre de la balance facteurs angiogéniques (VEGF, EGF…) et facteurs anti-angiogéniques, qui eux, sont faiblement présents au sein des tumeurs. Les thérapies anti-angiogènes des cancers solides visent à détruire spécifiquement la vascularisation tumorale afin d'« asphyxier » les tumeurs ; elles représentent depuis quelques années, un nouvel outil thérapeutique.

Ce point est capital car, sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas grossir au-delà d'un dixième de millimètre. Par ailleurs, les cellules cancéreuses deviennent capables de s'insinuer dans les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases (10,11).

d) Invasion tumorale

Le processus métastatique correspond à un phénomène séquentiel, requérant un certain nombre d'étapes successives qui sont, pour la cellule tumorale, autant de barrières à lever (figure 6).

La cascade métastatique comprend en effet :

- le détachement des cellules de la masse tumorale,
- l'invasion dans le parenchyme encerclant la tumeur,
- l'intravasation des cellules tumorales, c'est-à-dire leur pénétration dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques,
- leur transport,
- puis leur immobilisation dans des organes à distance du site primaire,
- leur extravasation et enfin leur développement en foyers métastatiques.

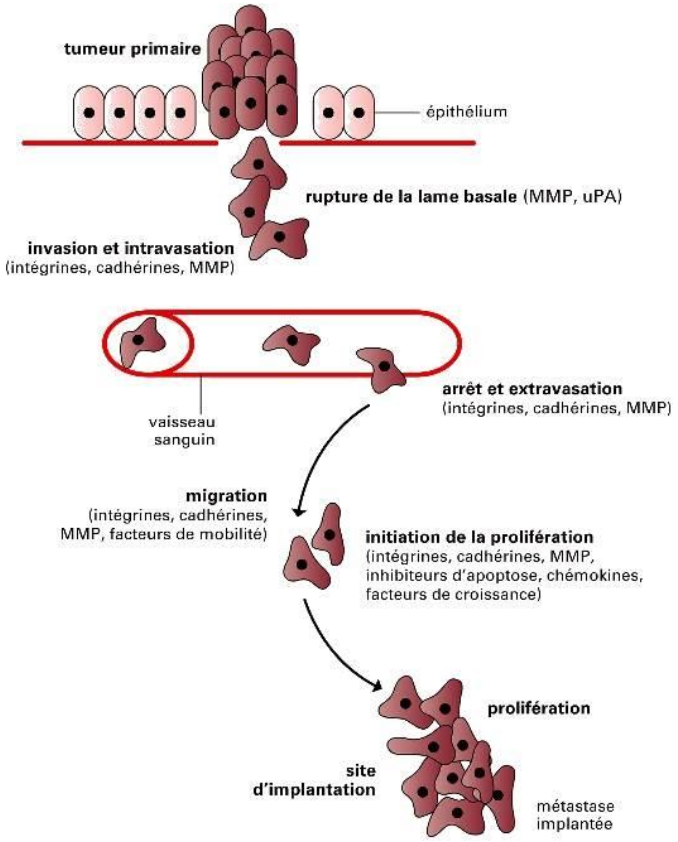


Figure 6 : Etapes essentielles de l'invasion tumorale

Les cellules malignes doivent d'abord se dissocier de la tumeur d'origine pour pénétrer, en traversant les parois capillaires, dans la circulation lymphatique ou sanguine. Grâce à la sécrétion de facteurs angiogènes , comme le facteur de croissance endothélial (VEGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes sanguines (PDGF) ou le facteur de croissance fibroblastique (FGF), les tumeurs sont capables d'induire la formation de leurs propres vaisseaux sanguins (vu précédemment), particulièrement

perméables, et ceux-ci représentent une voie d'accès privilégiée dans la circulation générale.

En ce qui concerne le transport des cellules tumorales par voie sanguine, des considérations d'anatomie permettent de comprendre que les cellules cancéreuses seront véhiculées jusqu'au cœur et ne seront stoppées qu'en aval de celui-ci. C'est pourquoi la plupart des cancers provoquent des métastases pulmonaires (12).

Le cancer du sein est un cancer où les cellules cancéreuses peuvent se fixer dans n'importe quel tissu du corps. Les os restent le site le plus fréquent des métastases. On peut observer des métastases cutanées (au niveau de la peau), ganglionnaires, au niveau des poumons et de la plèvre, du foie, du cerveau…(13). Si les cancers du sein guérissent dans neuf cas sur dix lorsqu'ils sont traités précocement, le développement de métastases est synonyme de pronostic moins favorable : 90 % des cas de décès sont liés à cette dissémination des tumeurs à travers l'organisme. En juin 2015, des chercheurs néerlandais ont mis en évidence le fait que chez les femmes atteinte du cancer du sein, chez qui on retrouve dans le sang une quantité élevée de neutrophiles ont un risque plus élevé de développer des métastases (14).

e) Les gènes impliqués dans la cancérogénèse

Il existe trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse :

1. Les Oncogènes

Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformante. Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication. Les proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des oncogènes. Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur.

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- gènes immortalisant codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN,
- gènes transformant (ex : KRAS, RET, KIT)

Parmi les proto-oncogènes sont retrouvés le gène HER2 qui est un gène RET muté (15).

2. Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction

biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers.

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose (15).

3. Gènes de maintien de l'intégrité

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multi-fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose.

L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes).

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique (15).

3) Les marqueurs tumoraux

Le cancer du sein a la particularité que deux de ses facteurs pronostiques et prédictifs, nominalement les récepteurs hormonaux (RH) et l'oncoprotéine HER-2, sont dans le même temps des cibles thérapeutiques et demeurent, malgré les progrès récents liés aux signatures multigéniques, la clé de voute du pronostic et des choix thérapeutiques (16).

a) Les récepteurs hormonaux

L'œstrogène et la progestérone sont deux hormones femelles qui peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone sont situés à l'intérieur ou à la surface des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules. Une fois qu'elles s'y sont fixées, les hormones peuvent affecter le comportement ou la croissance des cellules.

Connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide les médecins à prévoir :

- La qualité probable de la réaction du cancer du sein à l'hormonothérapie,
- Le comportement possible de la tumeur,
- D'autres traitements qui pourraient être efficace.

Le pathologiste examine le tissu prélevé sur la tumeur du sein pour vérifier s'il y a des récepteurs hormonaux. Il indique dans un rapport si des récepteurs d'œstrogènes (ER) et des récepteurs de progestérone (PR) sont présents dans les cellules tumorales. Selon ces données, la tumeur est :

- ER positive (ER+) ou ER négative (ER-)
- PR positive (PR+) ou PR négative (PR-)

Dans environ deux tiers de tous les cas de cancer du sein, les œstrogènes stimulent la croissance du cancer à l'aide des récepteurs d'œstrogènes, de progestérone, ou des deux que contient la tumeur. Connaître le statut des récepteurs hormonaux aide le médecin à décider si l'hormonothérapie est une option de traitement.

Une tumeur ER positive est plus susceptible de réagir à l'hormonothérapie.

Une femme dont la tumeur est PR positive peut aussi être traitée par hormonothérapie.

Une tumeur qui est à la fois ER positive et PR positive (plutôt que seulement ER positive) pourrait réagir encore mieux à l'hormonothérapie.

Une tumeur dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (ER- et PR-) ne réagira probablement pas à l'hormonothérapie (17).

b) Récepteurs HER2

Le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales où il participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. L'amplification et/ou la surexpression de HER2 serait une des causes de transformation cancéreuse des cellules par un mécanisme de potentialisation de la croissance cellulaire. HER2 se comporterait donc comme un amplificateur de signaux de la croissance cellulaire par l'intermédiaire de son activité tyrosine kinase intrinsèque.

La détection de l'amplification et/ou la surexpression de HER2 fait appel à trois méthodes : l'IHC (immunohistochimie), la FISH (hybridation *in situ* par fluorescence) qui permettent l'orientation thérapeutique et l'hybridation chromogénique *in situ* (CISH) à laquelle on a parfois recours comme alternative à la FISH.

L'IHC est une technique rapide et peu onéreuse qui est effectuée sur une partie de la pièce tumorale après biopsie. L'expression du résultat est semi-quantitative. Seule une surexpression classée +++, permet de bénéficier de la thérapeutique ciblée.

La Technique FISH quant à elle, est très sensible, elle utilise des sondes anti sens marquées et spécifiques d'une séquence du gène HER2. Le marqueur est lui-même reconnu par un anticorps spécifique permettant de visualiser sa fixation. Cette technique permet de lever l'ambiguïté lorsqu'il y a un doute entre une surexpression ++ et +++ en IHC.

Les tumeurs HER2 positives sont plus agressives et tendent à se développer et à se propager plus rapidement que les tumeurs qui produisent HER2 en quantité normale. Elles sont souvent associées à un plus haut grade de malignité (18,19).

c) Le CA 15-3

Le CA 15-3 est un marqueur sérique utilisé dans le cancer du sein. Il est défini par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux (AcM) :

- L'AcM 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseur du lait humain,
- L'AcM DF3 dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein.

Le CA 15-3 n'est spécifique ni de cancer, ni d'organe. Une concentration de CA 15-3 supérieure aux valeurs usuelles a été observée chez 2 à 7 % des sujets sains. Différentes pathologies bénignes (mammaires, hépatopathies bénignes, bronchopenumopathies, pathologies digestives inflammatoires, pathologies endocrines et maladies auto-immunes) peuvent s'accompagner d'une discrète élévation du CA 15-3.

La valeur seuil la plus utilisée est de 30 kU/L (20). Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein ni dans le diagnostic du cancer du sein.

4) Classification des différents types de cancer du sein

a) Classification TNM

Les tumeurs mammaires sont classées selon le système TNM. Dans ce système, la description de l'extension anatomique de la maladie repose sur trois critères :

- **T** : l'extension de la tumeur primitive (de T0 à T4).
- **N** : l'absence ou la présence et l'extension des localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (de N0 à N3).
- **M** : l'absence ou la présence de métastases à distance (de M0 ou M1).

Cette classification clinique préthérapeutique, désignée par le sigle TNM (ou cTNM) s'appuie sur les constations faites avant le traitement. Ces constatations sont le résultat de l'examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies, de l'exploration chirurgicale et d'autres examens complémentaires (21).

Tableau I : Classification TNM

T-Tumeur Primitive
TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0 : Pas de signe de tumeur primitive
Tis : Carcinome in situ
o Tis (DCIS) : Cancer intra-canalaire in situ
o Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
o Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans carcinome in situ (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuses, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1 : Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
o T1mi : Micro-invasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension
o T1a : Tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension
o T1b : Tumeur > 0,5cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
o T1c : Tumeur > 1 cm et < 2cm dans sa plus grande dimension
T2 : Tumeur >2cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension
T3 : Tumeur > 5cm dans sa plus grande dimension
T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés)
o T4a : Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
o T4b : Œdème cutané ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.
o T4c : à la fois 4a et 4b
o T4d : Carcinome inflammatoire
N- Adénopathies régionales
NX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0 : Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional
N1 : Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2 : Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
o N2a : Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
o N2b : Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes et en l'absence de métastase ganglionnaires axillaire cliniquement décelable.
N3 : Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente. Ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
M-Métastases à distance
MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distances
M1 : Présence de métastase(s) à distance

La combinaison des trois paramètres T, N, M permet d'établir le stade d'évolution du cancer étudié. On parle alors de classification par stade UICC. La classification des cas de cancer par groupe est pratiquée depuis que l'on s'est aperçu que les taux de survie étaient plus élevés dans les cas où la maladie était localisée que dans les cas où elle s'était étendue au-delà de l'organe atteint à l'origine.

Tableau II : Groupement par stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1 T2	N1 N0	M0 M0
Stade IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stade IIIA	T0, T1, T2 T3	N2 N1, N2	M0 M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

b) Classification histopathologique :

La classification histopathologique est une classification post-opératoire désignée par le sigle pTNM. Cette classification est utilisée pour guider le choix du traitement adjuvant et fournir des données supplémentaires pour estimer le pronostic et fournir des données de survie. Elle s'appuie sur les constatations faites avant le traitement, complétées ou modifiées par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgicale et de l'examen histopathologique.

Cette classification s'établie grâce à deux éléments :

- pT (Tumeur primitive) : cette classification exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.
- pN (Adénopathies régionales) : cette classification exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs. Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pNO (21).

Tableau III: Classification histopathologique

pN- Adénopathies régionales
pNX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0 : pas d'envahissement des ganglions régionaux
pN1 : Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes.
o pN1mi : Micrométastases (de plus de 0,2mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension).
o pN1a : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
o pN1b : Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes.
o pN1c : Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse des ganglions sentinelle mais non cliniquement apparentes.
pN2 : Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux ou ganglions internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire.
o pN2a : métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm.
o pN2b : Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires.
pN3 : Métastases dans une des situations suivantes :
o pN3a : Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
o pN3b : Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent.
o pN3c : Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérales.

c) Classification histologique :

La classification histologique actuellement utilisé est celle de l'OMS. Les tumeurs épithéliales malignes ou carcinomes représentent la presque totalité des tumeurs malignes du sein. Les tumeurs malignes non carcinomateuses (sarcomes, métastases intramammaires) sont rares (moins de 1% des cancers du sein) (22).

Tableau IV : Classification des tumeurs malignes du sein de l'OMS

Tumeurs épithéliales malignes
Carcinomes non infiltrants (*in situ*) Carcinome intracanalaire sans autre indication (SAI) Carcinome lobulaire *in situ* **Carcinomes infiltrants** Carcinome canalaire infiltrant de forme commune Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanalaire prédominante Carcinome lobulaire infiltrant Autres carcinomes : mucineux (colloïde), médullaire, papillaire, tubuleux, adénoïde kystique, sécrétant (juvénile), apocrine, métaplasiques, riche en glycogène, à cellules en bague à chatons, à cellules riches en lipides, à différenciation neuro-endocrine, maladie de Paget du mamelon.
Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives
Sarcome phyllode Carcinosarcome
Autres Tumeurs malignes
Mélanome Angiosarcome Autres sarcomes *(sans autre indication)* Lymphomes
Métastases intramammaires

Carcinome *In situ* : Il s'agit comme pour les autres organes, d'une prolifération tumorale maligne épithéliale limitée à cet épithélium et n'ayant donc pas encore franchi la membrane basale, par opposition au carcinome infiltrant. D'une part il n'existe théoriquement pas de risque métastatique et d'autre part le risque évolutif à terme est l'apparition d'une tumeur infiltrante. Le diagnostic de carcinome *in situ* peut être difficile (23).

Le cancer canalaire *in situ* ou carcinome canalaire *in situ* (CCIS) est le plus fréquent : huit à neuf cancers *in situ* sur dix sont des cancers canalaires *in situ*. Il est constitué de cellules de type canalaire plus ou moins atypiques, et se classe en 4 sous-types (papillaire, cribiforme, massif et comédocarcinome) (23,24).

Le cancer lobulaire *in situ* ou néoplasie lobulaire *in situ* ou carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) est plus rare. Il représente 10 à 15% des cancers du sein *in situ.* Il est considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein et non comme un précurseur direct de cancer (24).

Carcinome infiltrant : Les carcinomes deviennent infiltrants lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien. Elles entrent alors en contact avec des vaisseaux sanguins et lymphatiques à l'origine d'une possible diffusion métastatique (25).

Le carcinome canalaire infiltrant est de loin le plus fréquent (80% des cas). Il se présente le plus souvent selon l'aspect classique d'une lésion stellaire, dure, parfois rétractile.

Le carcinome lobulaire infiltrant est moins fréquent (environ 10%) et se définit par l'absence d'architecture glandulaire et par des cellules rondes et régulières (23).

II) Les facteurs de risques de développement du cancer du sein

1) Age et sexe

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein. Dans la population générale, la maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans (< 25 cas pour 100 000) ; l'incidence du cancer du sein augmente par la suite de façon linéaire jusqu'à 80 ans pour atteindre un plateau avec environ 500 cas pour 100 000 (26).

2) Facteurs génétiques

L'histoire familiale, attribuée à des facteurs génétiques similaires parmi les membres d'une même famille est l'un des facteurs de risque établis pour le cancer du sein. Le risque de développer un cancer du sein est de deux à trois fois supérieur chez les femmes ayant un parent au premier degré (mère, sœur, fille) qui en est atteint. Pour les femmes avec un ou deux membres de la famille au premier degré atteints, le risque cumulé de cancer du sein jusqu'à l'âge de 80 ans s'élève respectivement à 13,3 % ou 21,1%. Toutefois, les études épidémiologiques récentes montrent que, même si un risque majoré de cancer du sein est retrouvé chez les femmes qui ont des membres de la famille au premier degré atteints de la maladie, sur neuf femmes qui développent un cancer du sein, huit n'ont pas de membres de la famille atteints du même cancer. Celles qui développent le cancer du sein seront âgées de plus de 50 ans au moment du diagnostic.

Cependant, les cancers du sein familiaux associés aux mutations constitutionnelles délétères se développent souvent à un âge relativement jeune. Il est estimé que 10-15% des cancers du sein et 25-40% des patientes âgées de moins de 35 ans ont une prédisposition génétique. Bien qu'environ 54% des cancers du sein familiaux soient causés par des gènes de susceptibilité non identifiés, cinq principaux gènes suppresseurs de tumeurs répondant à un mode de transmission autosomique dominant ont été identifiés à ce jour. Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont les principaux. Même si BRCA1 est très différent de BRCA2, les mutations de ces deux gènes sont à l'origine d'environ 80 à 90 % des cancers familiaux et ne sont que très rarement impliqués dans les cancers du sein sporadique (c'est-à-dire survenant en dehors d'un contexte familial). Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 ont un risque de cancer du sein précoce augmenté d'environ 20 fois.

Avant 50 ans, le risque moyen de cancer du sein est augmenté chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 en comparaison avec les porteuses d'une mutation BRCA2. Par rapport à la population générale, le risque relatif de cancer du sein pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 diminue avec l'âge, avec des valeurs qui dépassent 30 fois avant 40 ans et qui atteignent 14 fois après 60 ans. En revanche, l'effet d'une mutation délétère de BRCA2 après l'âge de 40 ans est associé à un risque de cancer du sein multiplié par 11.

Trois autres prédispositions autosomiques dominantes du cancer du sein surviennent dans un contexte familial ou individuel spécifique et rare. Les mutations constitutionnelles du gène CHEK2 sont retrouvés dans 5% des cancers familiaux et les femmes porteuses d'une altération du gène CHEK2 ont deux fois plus de risque de développer un cancer du sein, indépendamment d'éventuels antécédent familiaux. Les mutations du gène TP53 (syndrome de Li-Fraumeni) sont impliquées dans moins de 1% des cancers familiaux. Enfin, les mutations du gène PTEN (syndrome de Cowden) se retrouvent dans une très faible proportion de syndrome familial de cancer du sein (26).

3) Facteurs hormonaux

Facteurs endogènes

a) Age précoce des premières menstruations et ménopause

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (27).

D'une manière générale, les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans environ présentent un risque accru de cancer du sein par rapport à celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (26,27).

b) Grossesse et parité

Généralement, les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares. La multiparité a un effet protecteur sur le risque de cancer du sein sporadique et cet effet semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchement.

La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (26).

c) Allaitement maternel :

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

Le mécanisme par lequel l'allaitement diminue le risque de cancer du sein semble résulter des changements hormonaux endogènes. La lactation entraine la diminution du niveau d'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. La lactation réprimerait ainsi l'apparition et le développement des cancers du sein.

Les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins douze mois présentent un risque réduit de 45%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Cette mutation n'est pas observée chez les femmes porteuses de la mutation BRCA2 (26,27).

Facteurs exogènes

a) Contraception orale

Une utilisation à long terme des contraceptifs oraux est associée à une augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale. Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que le risque de cancer du sein est augmenté significativement de 24% chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, dix ans après l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste.

Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation des contraceptifs oraux est particulièrement accru chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (26).

b) Ovariectomie et traitement hormonal substitutif (THS)

Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et dans la population générale, l'ovariectomie prophylactique bilatérale réduit le risque de cancer du sein d'au moins 50%. La conséquence de cette chirurgie préventive pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 pré-ménopausées est l'induction d'une ménopause dont les nombreuses conséquences affectent considérablement la qualité de vie (26).

Le THS de la ménopause est par conséquent prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes et retarder les effets de la ménopause. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association œstroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul (26,27).

Tandis qu'il est suggéré que le THS, en particulier en association oestroprogestative, multiplie par deux le risque du sein sporadique, les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 qui ont subi une ovariectomie prophylactique et qui prennent le THS voient leur risque de développer un cancer du sein diminué de 63% par rapport à celles qui ont subi la chirurgie préventive et ne reçoivent pas le THS (26).

4) Facteurs hygiéno-diététiques

a) Alimentation

L'association entre le risque de cancer du sein sporadique et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et légumes, les produits laitiers, la viande, le poisson, les nutriments, les fibres et phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants. Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 %. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes (26,27).

Une importante étude cas-témoins menée dans 40 centres répartis dans 4 pays (Etats-Unis, Canada, Pologne et Israël) a trouvé que la consommation de café est associée à une diminution de risque de cancer du sein relié aux mutations de BRCA1/2. Les résultats montrent que les femmes qui boivent 1 à 3,4 à 5, et au moins 6 tasses de café par jour présentent un risque de cancer du sein diminué respectivement de 10%, 25% et 69% par rapport aux non buveuses (26).

L'hypothèse d'un lien entre le café et le cancer du sein est étayée par plusieurs mécanismes. La caféine exerce une influence favorable sur la concentration des hormones stéroïdiennes et sur le métabolisme des œstrogènes. De plus, le café est riche en phyto-œstrogènes, particulièrement la diazine, qui du fait de la similarité de sa structure biochimique à celle des œstrogènes endogènes et de sa propension à se fixer sur les RE, peut réduire le risque du cancer du sein.

Une étude récente impliquant une cohorte de 80 familles canadiennes francophones de 250 membres porteurs et non porteurs d'une mutation de BRCA1/2 a révélé que les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 qui ont un apport énergétique quotidien dépassant 2339 kcal ont un risque de cancer du sein augmenté de 2,76 fois par rapport à celles qui ont un apport énergétique inférieur ou égal à 1724 kcal par jour. Cette augmentation significative de risque de cancer du sein est indépendante de l'âge, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'activité physique. Cette observation suggère que la restriction énergétique est associée à une diminution de risque de cancer du sein lié aux mutations de BRCA1/2. Il a été montré que la restriction énergétique réprime la sécrétion oestrogènique dans des conditions qui suppriment le développement tumoral (26).

b) Alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (26).

c) Tabac

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause. L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (26).

d) Obésité et prise de poids

L'obésité augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein sporadique chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Toutefois, l'obésité serait associée à un risque réduit chez les femmes avant la ménopause dans les pays économiquement développés, en raison de l'augmentation des cycles anovulatoires qui donnent lieu à une diminution du niveau d'œstrogènes circulants.

Par ailleurs, la prise de poids pendant l'adolescence et le début de la vie adulte semble avoir un effet majeur sur le risque de cancer du sein familial. Dans la population générale, les femmes ayant un surpoids de plus de 20kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux.

L'excès des tissus adipeux, en particulier après la ménopause entraine l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est un site privilégié de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. L'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est parmi les plus importantes sources d'œstrogènes circulants (26).

e) Activité physique

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes (26,27).

5) Facteurs environnementaux

a) Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy. Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale. Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants (27).

b) Anti-transpirants

Certains déodorants anti-transpirants contiennent des sels d'aluminium. Devant l'augmentation de l'incidence du cancer du sein dans la partie proche de la zone habituelle d'application des déodorants (quadrant supéro-externe), des scientifiques ont supposé qu'il pourrait exister une association entre l'utilisation d'anti-transpirants contenant des sels d'aluminium et le risque de cancer du sein. En 2008, un groupe d'experts a publié une synthèse des données sur le sujet. Elle avait pour objectif de déterminer si cette hypothèse pouvait être retenue ou non.

Après plusieurs études, l'Afssaps conclut « sur la base des données actuelles disponibles, l'exposition à l'aluminium par voie cutanée ne peut pas être considérée comme présentant un risque cancérogène » (Afssaps, 2011). Ce même rapport conclut en revanche que l'exposition à des produits anti-transpirants avec des concentrations de 20% de chlorohydrate d'aluminium ne garantit pas la sécurité sanitaire des consommateurs vis-à-vis de risques autres que cancérogènes (effets neurotoxiques notamment) (28).

c) Agents chimiques

Les xénoestrogènes organochlorés, en particulier les pesticides, pourraient représenter une piste sérieuse en raison de leur aptitude à se comporter comme des perturbateurs endocriniens, de leur caractère ubiquitaire, leur persistance dans l'environnement que ce soit l'eau, l'air ou la chaîne alimentaire et leur aptitude à exercer *in vitro* ou chez l'animal un pouvoir carcinogène sur les cellules mammaires .Mais leur implication est loin d'avoir été formellement démontrée (29).

Cependant en mai 2014, des scientifiques américains ont identifié les substances chimiques les plus cancérigènes présentes dans l'environnement quotidien que les femmes devraient éviter pour réduire les risques de cancer du sein, une piste jugée prometteuse pour sa prévention.

Cette recherche, publiée dans la revue Environmental Health Perspectives, établit une liste de 17 substances cancérigènes hautement prioritaires parce qu'elles provoquent des tumeurs mammaires chez les animaux et que de nombreuses femmes y sont exposées.

Il s'agit de produits chimiques présents dans l'essence, le gasoil et autres substances d'échappement des véhicules, ainsi que des ignifuges, des textiles anti-tâches, des dissolvants, des décapants à peinture et des dérivés de désinfectants utilisés dans le traitement de l'eau potable (30).

d) Champs magnétiques

Il existe suffisamment d'indices issus d'études réalisées in vitro ou sur l'animal, d'études sur les marqueurs biologiques humais, d'études de la médecine du travail sur le

travail de nuit, ou d'une simple étude longitudinale avec une série d'échantillons d'urine assez représentatif pour conclure que l'exposition à des champs magnétiques de forte puissance peut-être un facteur de risque du cancer du sein.

Des études de cas témoins ont fourni des preuves que l'exposition professionnelles, à long terme, à des champs magnétiques très basse fréquence de forte puissance (> 10mG ou 1 μT) est un facteur de risque du cancer du sein (31).

6) Facteurs Autres

a) Densité mammographie

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Dans la population générale, on estime qu'environ 30% des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50% par rapport à la moyenne (26).

b) Stress

De nombreuses recherches ont tenté de désigner le stress comme facteur déclenchant ou aggravant du cancer. Dans l'ensemble, les études donnent des résultats controversés, et ne permettent pas d'établir de lien de causalité entre stress et cancer (32).

III) Diagnostic, dépistage et pronostic du cancer du sein

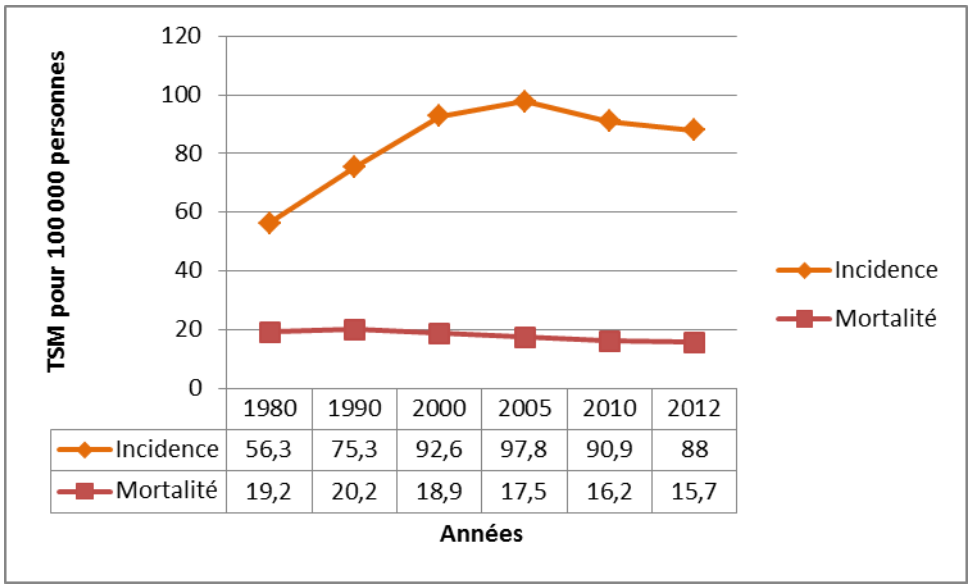
1) Epidémiologie

Avec environ 54 000 nouveaux cas en France, le cancer du sein occupe le premier rang des cancers féminins, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il occupe également la deuxième place de tous les cancers, tous sexes confondus, derrière le cancer de la prostate. Le cancer du sein chez l'homme est rare, moins de 1 % de tous les cancers du sein affectent les hommes (33).

L'incidence du cancer du sein a augmenté de façon importante et constante (évolution du taux d'incidence standardisé de + 2,1 % par an en moyenne) entre 1980 et 2005. Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale a presque doublé, passant de 56,3 pour 100 000 femmes en 1980 à 97,8 pour 100 000 femmes en 2005, avant d'amorcer une baisse pour tendre vers 88,0 cas pour 100 000 femmes en 2012. Des données publiées en 2008 à partir de la base de données des ALD du régime général de l'Assurance maladie suggèrent une diminution depuis 2005 de l'incidence du cancer du sein, possiblement liée aux diminutions des prescriptions des traitements hormonaux de la ménopause.

Parallèlement, sa mortalité était en diminution sur cette même période (diminution de 1,3 % par an en moyenne). On constate environ 12 000 décès par cancer du sein en

2012 en France métropolitaine soit un taux de mortalité standardisé à la population mondiale de 15,7 pour 100 000 femmes (figure 7). Ces évolutions inverses s'expliquent en partie par le dépistage organisé ayant amené à des diagnostics plus précoces, mais aussi par l'amélioration de l'efficacité des traitements disponibles (33,34).



	1980	1990	2000	2005	2010	2012
Incidence	56,3	75,3	92,6	97,8	90,9	88
Mortalité	19,2	20,2	18,9	17,5	16,2	15,7

Figure 7 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein entre 1980 et 2012

2) Dépistage organisé du cancer du sein

Le dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé en France en 2004. Ce programme cible les femmes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen, c'est-à-dire sans symptôme apparent ni facteur de risque particulier. Elles sont invitées tous les deux ans, à réaliser une mammographie et un examen clinique des seins auprès d'un radiologue agréé.

En 2014, plus de 2 520 000 femmes ont participé au dépistage dans le cadre du programme, soit un taux de participation de la population-cible de 52,1 %. Le taux de participation sur la période 2013-2014 atteignait 51,9 %. Après une progression importante dans les premières années (de 42,5 % en 2004-2005 jusqu'à 52,7 % en 2011-2012) un palier est observé depuis 2008 (52,1 % en 2012-2013). A ce taux de participation s'ajoute un taux estimé à 10 à 15 % de femmes de 50 à 74 ans se faisant dépister dans le cadre d'une démarche de détection individuelle. Pour rappel, l'objectif européen est de 70 %.

Pour la période 2011-2012, 36 776 cancers (cancers invasifs et cancers *in situ* à l'exception des carcinomes *in situ* lobulaires) avaient été enregistrés, soit un taux de 7,5 cancers pour 1 000 femmes dépistées dans le cadre du dépistage organisé. Ce taux est légèrement supérieur à celui de la période 2010-2011.

Le programme de dépistage organisé repose sur un cahier des charges publié au Journal officiel du 21 décembre 2006, qui définit et encadre les modalités du programme, son suivi et son évaluation.

En effet, tous les deux ans, les structures de gestion envoient un courrier d'invitation personnalisé aux femmes âgées de 50 à 74 ans, à partir des fichiers transmis par les régimes d'assurance maladie. Les femmes sont invitées à se rendre chez un radiologue agréé dont les coordonnées figurent dans la liste jointe au courrier. L'examen comprend une mammographie (deux clichés par sein, face et oblique) et un examen clinique des seins. Il est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, sans avance de frais.

Si aucune anomalie n'est décelée, la mammographie est ensuite systématiquement relue par un second radiologue expert. Le programme de dépistage organisé bénéficie d'une double lecture encadrée : les radiologues participants dits « premiers lecteurs » doivent effectuer au moins 500 mammographies par an, dont au moins la moitié dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du sein. Les radiologues assurant la deuxième lecture doivent, quant à eux, s'engager à lire au moins 1 500 mammographies supplémentaires par an.

Lorsqu'une anomalie est décelée, le radiologue premier lecteur effectue immédiatement un bilan diagnostique pour raccourcir le délai d'une éventuelle prise en charge et éviter une attente angoissante pour la patiente.

Explications :

Le radiologue ayant effectuée la mammographie utilise la classification BI-RADS.

Lors de la première lecture, si le résultat de la mammographie est **négatif** (classement BIRADS ACR 1 ou 2) la structure de gestion reçoit du radiologue les clichés avec son compte-rendu et la fiche d'interprétation. Le radiologue a donné à la patiente une information orale sur son interprétation des clichés et lui a confirmé qu'une deuxième lecture sera réalisée, dont il lui a rappelé l'intérêt. S'agissant d'un acte inscrit à la Classification commune des actes médicaux (CCAM), le radiologue doit faire un compte-rendu qui parviendra à la patiente avec les mammographies après la deuxième lecture. Si, en raison d'une densité mammaire très importante gênant l'analyse (ce qui doit représenter un nombre limité de cas), le radiologue a jugé utile de faire une échographie, celle-ci ne fait pas partie du bilan de diagnostic, quel que soit son résultat, et la mammographie n'est pas reclassée. Elle doit donc être soumise à la double lecture comme les autres mammographies normales.

Si les résultats de la mammographie avant bilan sont **positifs**, le radiologue réalise extemporanément les examens complémentaires nécessaires (bilan de diagnostic immédiat) pour le classement définitif de l'image.

La structure de gestion reçoit du radiologue :

- si le bilan de diagnostic n'a pas confirmé l'anomalie ou a permis au premier lecteur de la caractériser comme bénigne (classement final BI-RADS ACR 1 ou 2) : les clichés et les examens du bilan de diagnostic, les comptes-rendus et la fiche d'interprétation complétée. Une seconde lecture sera réalisée.
- si le bilan de diagnostic confirme l'anomalie (classement final BI-RADS ACR 3, 4 ou 5) : la fiche d'interprétation avec les conclusions du bilan de diagnostic et la conduite à tenir préconisée, selon qu'il s'agit d'une image nécessitant une surveillance ou d'une image indéterminée ou suspecte nécessitant une vérification histologique. Un cliché mettant en évidence l'anomalie, destiné à être archivé à la structure de gestion à des fins de recherche et d'évaluation, peut être joint à ces conclusions.

L'objectif de la seconde lecture est la détection de cancers non repérés en première lecture, sans pour autant générer un nombre élevé de faux positifs. Cette deuxième lecture ne concerne que les clichés jugés normaux ou bénins :

- mammographies classées BI-RADS ACR 1 ou 2 d'emblée par le premier lecteur,
- mammographies classées BI-RADS ACR 1 ou 2 après un bilan de diagnostic immédiat,
- mammographies classées BI-RADS ACR 1 ou 2 pour lesquelles une échographie a été pratiquée, quel que soit le résultat de l'échographie.
- Les mammographies classées BI-RADS ACR 3, 4 ou 5 en première lecture ne passent pas en deuxième lecture.

La structure de gestion réceptionne les clichés et les fiches d'interprétation et organise les deuxièmes lectures.

Le programme de dépistage organisé du cancer du sein bénéficie d'une démarche d'assurance qualité. Ainsi, le matériel fait l'objet de normes strictes. La qualité de la chaîne mammographique française est contrôlée deux fois par an par des organismes agréés, selon les plus récentes recommandations de l'ANSM.

Ce processus d'assurance qualité intègre, après examen, les nouvelles avancées technologiques ou médicales. Dans ce cadre, la mammographie numérique a été introduite dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein *via* un arrêté paru au Journal officiel en 2008. Au cours du premier semestre 2013, 92 % des dépistages ont été réalisés avec la technologie numérique.

Ce programme fait également l'objet d'une évaluation épidémiologique menée par l'InVS, sur la base des données recueillies et transmises par les structures de gestion (35,36).

3) Diagnostic

a) Auto-examen des seins (AES)

L'AES est une méthode simple en apparence, qui consiste à enseigner aux femmes un ensemble de manœuvres d'inspection et de palpation de leurs seins qu'elles doivent répéter régulièrement après leurs règles, dans le but de détecter une anomalie puis de consulter un médecin. L'auto-examen constitue un atout de plus pour la santé des femmes mais ne se substitue en aucun cas à une visite régulière (au moins annuelle) chez le gynécologue ou médecin. L'auto-examen des seins est une pratique très positive et importante pour toutes les femmes, si elle procède d'abord d'une meilleure connaissance de leur corps, de ses changements, de ses métamorphoses lors des diverses étapes de la vie. L'autopalpation devrait être répétée au moins une fois chaque mois, à la même période.

Les gestes de l'auto palpation commencent debout, devant un miroir, les bras le long du corps. La femme inspecte ses deux seins, et vérifie qu'il n'y a rien d'anormal, par exemple un écoulement au niveau d'un mamelon, du sang, des crevasses etc. Ensuite la femme va lever le bras droit et avec les trois doigts de sa main gauche elle va palper le sein droit complétement, fermement et attentivement. Elle commencera par la partie externe en parcourant de petits cercles avec le bout des doigts. La femme doit veiller à examiner tout le sein. En effet, une attention toute particulière doit être portée à la zone entre le sein et l'aisselle. Il faudra chercher toute grosseur ou induration anormale sous la peau. Enfin, la patiente terminera par le mamelon. Elle pressera délicatement le mamelon en vérifiant qu'aucun écoulement ne se produit. Faire de même avec le sein gauche (37).

Si la patiente rencontre une ou plusieurs des caractéristiques suivantes lors de son auto-examen des seins, elle doit immédiatement consulter son médecin :

- un nodule dur et discret au niveau du sein
- des signes hautement évocateurs de cancer comme :
    - une rétraction ou une distorsion du mamelon d'apparition récente,
    - un pli cutané ou une rétraction,
    - un changement de volume et d'aspect des seins,
    - un nodule cutané,
    - une atteinte ulcéreuse,
    - un eczéma du mamelon,
    - un écoulement sanglant par le mamelon,
    - la présence de ganglions dans la région axillaire (38).

b) Examen clinique

L'examen clinique comprend le recueil minutieux des antécédents de la patiente, l'inspection visuelle des seins, la palpation des deux seins, de la région axillaire et sus-

claviculaire, de même que la formation de chaque patiente à l'auto-examen des seins et, plus particulièrement, à la détection de nodules mammaires. L'anamnèse doit inclure :

- l'âge de la patiente lors de ses premières règles,
- son état marital,
- le nombre d'enfants qu'elle a eu,
- son âge à la première grossesse,
- ses antécédents relatifs à la lactation et à l'allaitement,
- son âge à la ménopause,
- les antécédents familiaux de cancers du sein et de l'ovaire de ses parents du premier degré (mère, sœurs, tantes et grand-mères),
- la prise ou non de contraceptifs oraux, et si oui, sa durée,
- le suivi ou non d'un THS, d'un traitement contre l'infertilité ou contre le tabagisme.

Une fois l'anamnèse réalisée, les deux seins doivent être inspectés visuellement en position assise puis couchée, les bras le long du corps puis levées, de façon à détecter une tuméfaction, une grosseur, un changement de taille et d'aspect des seins, la présence de rides ou d'une rétraction, un épaississement de la peau, un nodule ou une ulcération cutanée, une asymétrie ou une rétraction de l'un des deux seins, un écoulement par le/les mamelon(s), un eczéma de l'aréole et du mamelon et la présence de ganglions dans la région axillaire et susclaviculaire. Une fois l'inspection visuelle terminée, les seins seront palpés en position assise, les bras le long du corps, puis les mains placées derrière la tête. Ensuite, la patiente sera invitée à se coucher sur le dos les mains derrière la tête, et le médecin procédera au même examen. A l'aide de la pulpe de ses doigts, il recherchera une petite grosseur de consistance dure en examinant de façon systématique les quadrants externes et internes, les mamelons et la région sous-aréolaire des deux seins. Il palpera l'ensemble de la poitrine avec la paume de sa main afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de nodule. Il évaluera le caractère mobile ou non du nodule en demandant à la patiente d'appuyer fortement ses mains sur les hanches. Il palpera la région axillaire et susclaviculaire afin de détecter toute tuméfaction nodulaire de consistance dure (38).

c) Mammographie et échographie

- Mammographie :

Une mammographie est une radiographie des seins. Elle permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi d'éventuelles anomalies. La mammographie est l'examen paraclinique de référence pour le diagnostic de cancer du sein, elle permet de mettre en évidence des cancers de petite taille, à un stade précoce, avant l'apparition de symptômes. Elle sera au mieux réalisée pendant la deuxième semaine du cycle. En effet, en période prémenstruelle, il existe un certain degré de congestion mammaire qui va limiter la compression radiologique. La densité

mammographie sera alors plus forte et par conséquent les anomalies plus difficiles à dépister et à classer (23,26,39).

Le radiologue ou le manipulateur de radiologie positionne correctement la patiente sur l'appareil. La mammographie est réalisée position debout, torse nu. Pour obtenir une analyse de bonne qualité et voir le sein dans sa totalité. Chaque sein est successivement comprimé entre deux plaques pour bien étaler le sein et éviter les superpositions des images (une compression insuffisante peut empêcher de déceler une anomalie). La sensation de compression du sein est désagréable pour certaines femmes, mais cela ne dure que quelques secondes. Il existe une sécurité qui limite la pression maximale du sein. Afin de mieux examiner le sein, plusieurs clichés ou incidences (habituellement 2 par seins) sont réalisés sous différents angles. La mammographie de base dure en moyenne de 10 à 15 minutes (39).

Toute mammographie comprend systématiquement un cliché de face et d'oblique externe de chaque sein. En fonction des anomalies détectées sur ces clichés, on réalisera des clichés complémentaires : un profil interne ou externe (indispensable pour localiser une anomalie), cliché externe, incidence tangentielle, cliché localisé (indispensable pour préciser les contours d'une lésion, pour trancher entre image construite et anomalie), cliché agrandi (indispensable pour l'analyse précise du nombre et de la forme des microcalcification).

En tout premier, le radiologue classe la densité du sein en quatre catégories puis il recherche les anomalies. Celles-ci sont classées selon la classification BI-RADS et sont classées de 0 à 5 en fonction de leur degré de suspicion :

- ACR 0 : classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires
- ACR 1 : mammographie normale
- ACR 2 : anomalie bénigne
- ACR 3 : anomalie probablement bénigne nécessitant une surveillance à court terme
- ACR 4 : anomalie indéterminée ou suspecte devant faire l'objet d'un prélèvement histologie
- ACR 5 : lésion évocatrice de cancer nécessitant une exérèse.

En cas d'images ACR 4 ou ACR 5, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires (23,26,39)

- Echographie :

L'échographie mammaire est un examen de deuxième intention dont l'importance en pathologie mammaire est considérable en tant que complément de la clinique et de la mammographie. Une échographie mammaire peut être effectuée *:*

- A la suite d'une mammographie lorsque celle-ci a mis en évidence une anomalie. Dans ce cas, l'échographie permet au radiologue d'analyser plus finement cette anomalie.
- Lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une mammographie de qualité. C'est le cas chez certaines femmes jeunes.
- Chez les femmes enceintes pour qui les rayons X utilisés pour la mammographie sont contre indiqués. L'échographie, utilise des ultrasons sans danger pour la grossesse.
- Pour guider le radiologue lorsqu'il réalise un prélèvement (à l'aide d'une aiguille) de l'anomalie. Pour s'assurer qu'il prélève au bon endroit, il s'aide le plus souvent de l'échographie qui le guide en temps réel.

Une échographie mammaire est réalisable à n'importe quel moment du cycle menstruel. Il n'est pas utile d'être à jeun, ni de suivre un régime particulier ou d'interrompre des médicaments. Elle est réalisée avec des sondes de haute fréquence (10 à 14 MHz). Le radiologue réalise un examen clinique des seins et recherche des ganglions anormaux. Il applique ensuite sur les seins un gel permettant un bon contact entre la peau et la sonde d'échographie. Le radiologue examine systématiquement tous les secteurs du ou des seins. Dans certains cas l'échographie dure de 5 à 10 minutes. L'exploration est bilatérale et intéresse l'ensemble de la glande mammaire, en faisant attention à ne pas oublier le sillon sous-mammaire et le creux axillaire. Le sein se présente sur l'écran comme la superposition de trois couches. De la superficie à la profondeur on observe :

- Le tissu cellulaire sous-cutané recouvert de la peau,
- La glande,
- Le muscle.

Un cancer se présente en général comme une zone nodulaire solide hypoéchogène siégeant dans la glande. Les mensurations échographiques de nodules sont précises et fiables. Selon l'anomalie détectée et son apparence suspecte, le médecin décide ou non de réaliser d'autres examens comme une biopsie qui lui permettront de confirmer ou non le diagnostic de cancer (23,26,40) .

d) IRM

Cet examen sera de préférence réalisé en deuxième semaine de cycle chez les femmes non ménopausées, au moins 28 jours après une chirurgie et un an après la fin d'une radiothérapie sur le sein.

L'IRM est un examen réalisé grâce à un grand appareil cylindrique, composé d'un aimant très puissant. Cet appareil produit des ondes électromagnétiques qui sont

projetées sur la zone du corps que l'on veut observer. Les images sont ensuite assemblées par un ordinateur pour obtenir une reproduction très précise des organes.

L'IRM du sein ne remplace pas la mammographie ni l'échographie mammaire. Elle ne constitue pas un examen systématique du diagnostic du cancer du sein, il s'agit d'un outil supplémentaire qu'on emploie parfois :

- Pour faire la différence entre une anomalie bénigne et une anomalie cancéreuse dans le cadre du dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein,
- Lorsque l'imagerie standard (mammographie ou échographie) ne permet pas de conclure avec certitude à l'absence de malignité,
- Pour guider un prélèvement par biopsie,
- Dans le cadre du bilan d'extension,
- Pour évaluer la réponse aux thérapeutiques néo adjuvantes (chimiothérapie réalisée avant l'opération),
- A la recherche de récidive locale après la chirurgie conservatrice,
- Pour vérifier l'état d'implants mammaires, en particulier si on croit qu'il y a eu rupture.

L'IRM mammaire se déroule de la même façon que tout autre type d'IRM. L'équipement a cependant été spécialement conçu pour l'observation des seins. La patiente est couchée sur le ventre sur une table mobile munie de deux ouvertures (pour laisser passer les seins) entourées de bobines spéciales. La table est ensuite déplacée à l'intérieur de l'appareil d'IRM. Les bobines émettent et reçoivent des ondes radioélectriques dans le champ magnétique de l'appareil, dans le but de créer des images. Dans certains cas, un produit de contraste est utilisé lors de l'IRM, dans l'objectif d'améliorer les images de structures du sein.

Toutes les anomalies détectées par une IRM mammaire ne sont pas cancéreuses. Très fréquemment, une échographie est programmée après l'IRM dans le but de contrôler l'image vue en IRM. Selon l'anomalie détectée et son apparence suspecte, le médecin décide ou non de réaliser d'autres examens comme une biopsie, qui lui permettront de confirmer ou non le diagnostic de cancer (26,41).

e) Cytoponctions et biopsies

- Cytoponctions :

Le principe de la cytoponction est de ramener, d'une zone supposée pathologique, du matériel cellulaire afin d'y diagnostiquer la présence de cellules malignes. Une ponction cytologique consiste à prélever des cellules au niveau d'une anomalie du sein. Les cellules sont analysées au microscope afin d'identifier la nature de la lésion, de décider si

un traitement est nécessaire et si c'est le cas, d'orienter les médecins sur le choix du traitement.

Les cellules sont prélevées à travers la peau (prélèvement percutané) à l'aide d'une seringue et d'une aiguille fine, on parle aussi de ponction à l'aiguille fine. Plus rarement, lorsque la lésion dans le sein évoque un cancer, cette ponction est également effectuée dans des ganglions de l'aisselle. Peu douloureuse et rapide, cette technique ne nécessite pas d'anesthésie locale ni d'hospitalisation, elle est effectuée par le gynécologue, le radiologue ou le chirurgien. Cette technique est de moins en moins utilisée au profit des biopsies percutanées. En général, la ponction cytologique n'est pas suffisante pour établir le diagnostic, il est nécessaire de prélever un fragment de tissu au niveau de l'anomalie du sein. La cytoponction ne ramenant que du matériel cellulaire ne doit pas être confondue avec une microbiopsie, qui, elle, ramène du tissu pathologique complet en vue de son interprétation anatomopathologique (23,42).

- Biopsies :

Une biopsie consiste à prélever des fragments de tissus au niveau d'une anomalie du sein, à l'aide d'une aiguille, à travers la peau. Elle est réalisée par un radiologue. Les tissus prélevés sont ensuite analysés au microscope afin de déterminer si la lésion est cancéreuse, d'en identifier la nature et d'orienter les médecins sur le choix du traitement.

Selon le diamètre de l'aiguille utilisée, on parle de microbiopsie (3 à 5 mm) ou de macrobiopsie (5 à 10 mm). Parfois, notamment lorsque la lésion est très petite et non palpable ou pas bien visible à l'échographie, le radiologue peut s'aider de radiographies afin de guider avec précision son aiguille jusqu'à l'anomalie. Les microbiopsies et macrobiopsies sont des techniques de diagnostic : ce ne sont pas des traitements, elles ne remplacent donc pas la chirurgie en cas de cancer.

Lorsque le guidage est réalisé par une mammographie, on parle de biopsie stéréotaxique, cela permet de guider avec précision l'aiguille jusqu'à l'anomalie pendant le prélèvement à travers la peau, elle est réalisée par un radiologue. Cette technique est retenue notamment lorsque la lésion est très petite et non palpable ou qu'elle n'est pas bien visible à l'échographie. Lorsqu'il s'agit d'une échographie, on parle de biopsie échoguidée.

Une biopsie du sein ne nécessite pas d'hospitalisation. Une microbiopsie dure 20 minutes en moyenne et une macrobiopsie 30 minutes environ. L'introduction de l'aiguille au niveau de la peau du sein nécessite une petite incision. C'est pourquoi elle est réalisée sous anesthésie locale. Le radiologue injecte un produit anesthésiant le long du trajet que va suivre l'aiguille de prélèvement. Elle agit en quelques secondes et pendant plus de 45 minutes. Les aiguilles sont actionnées par un appareillage automatique (un pistolet). Des radiographies sont réalisées afin de s'assurer du bon positionnement de l'aiguille par rapport à la lésion. Plusieurs prélèvements successifs

sont réalisés (de 10 à 20). L'aiguille reste en place dans le sein le temps que tous les prélèvements soient effectués. Les prélèvements sont aspirés à l'intérieur de l'aiguille, puis extraits du sein pour être transmis au laboratoire afin d'être analysés (43).

f) Bilan d'extension

Un certain nombre d'examens doivent être conduits pour savoir si la maladie s'est étendue à d'autres parties de l'organisme, comme les ganglions lymphatiques voisins, mais aussi les poumons, le foie, les os ou le cerveau. Tous ces examens constituent le bilan d'extension. Il comporte selon les cas des analyses de sang, une radiographie thoracique, une échographie abdominale et éventuellement pelvienne, une scintigraphie osseuse et/ou un bilan biologique, avec notamment un dosage des marqueurs tumoraux (par exemple le marqueur CA15-3).

L'IRM n'est pas proposée de manière systématique dans le bilan d'un cancer du sein. Elle peut cependant être proposée dans certains cas (44).

g) Diagnostic en un jour

Pionnier du "diagnostic en un jour", l'institut Gustave Roussy à Paris propose depuis 2004 un accueil dédié permettant d'établir dans la journée, dans la plupart des cas, un diagnostic sur une anomalie du sein détectée en ville. Plus de 15 000 femmes en ont déjà bénéficié. Cet accueil multidisciplinaire regroupe des professionnels de différents métiers, tous spécialistes de sénologie (radiologues, chirurgiens, pathologistes, oncologues, infirmières, techniciens…). Dans 90% des cas, si l'anomalie est une « masse» (boule, nodule) du sein, l'institut peut obtenir un diagnostic exact dans la journée. En cas de micro-calcifications, quelques jours seront nécessaires (45).

IV) Facteurs pronostiques et risque de récidives

Le pronostic et la survie dépendent de nombreux facteurs. Un pronostic est l'acte par lequel le médecin évalue le mieux comment le cancer affectera un individu et comment il réagira au traitement. Un facteur pronostique est un aspect du cancer ou une caractéristique de la personne que le médecin prend en considération lorsqu'il fait un pronostic. Un facteur prédictif influence la façon dont le cancer répond à un certain traitement. On aborde souvent les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs ensemble, et ils jouent tous les deux un rôle dans le choix du plan de traitement et dans l'établissement du pronostic. Les éléments suivants sont des facteurs pronostiques ou prédictifs du cancer du sein.

- **Stade :**

Le stade du cancer du sein est un facteur pronostique important. Un stade inférieur engendre moins de risques de réapparition du cancer (récidive) et un pronostic plus favorable. Un stade supérieur engendre un risque plus élevé de récidive et un pronostic moins favorable.

Les facteurs liés au stade qui sont les plus importants sont l'atteinte des ganglions lymphatiques et la taille de la tumeur.

- **Statut des ganglions lymphatiques :**

Le facteur pronostique le plus important du cancer du sein est la présence du cancer dans les ganglions axillaires. Un cancer du sein qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions positifs) engendre un risque de récidive plus élevé et un pronostic moins favorable qu'un cancer du sein qui ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions négatifs).

Le cancer du sein peut aussi se propager aux ganglions mammaires internes sans avoir atteint les ganglions axillaires. Dans ce cas-là, le risque de récidive est élevé même si les ganglions axillaires sont négatifs.

Le nombre de ganglions lymphatiques positifs est également un facteur pronostique important. Plus le nombre de ganglions positifs est élevé, plus le risque de récidive l'est aussi. Le risque de récidive est le plus élevé lorsque 4 ganglions ou plus sont positifs.

- **Taille de la tumeur :**

La taille de la tumeur au sein est le deuxième plus important facteur pronostique du cancer du sein. La taille de la tumeur est un facteur pronostique indépendant, sans égard au statut des ganglions lymphatiques. La taille de la tumeur fait augmenter le risque de récidive. Une grosse tumeur au sein (5 cm ou plus) engendre le plus grand risque de récidive. Une tumeur au sein dont la taille est inférieure à 1 cm et qui ne s'est pas propagée aux ganglions lymphatiques engendre le meilleur pronostic.

- **Grade de la tumeur :**

Le grade du cancer du sein affecte également le pronostic. Une tumeur de bas grade se développe souvent plus lentement et est moins susceptible de se propager qu'une tumeur de haut grade.

- **Type de tumeur**

Le type de cancer du sein peut affecter le pronostic. Pour ce qui est du carcinome canalaire infiltrant, les types tubuleux, mucineux, médullaire et papillaire engendrent un meilleur pronostic et une meilleure survie globale que le carcinome canalaire infiltrant, sans autre indication (SAI). Le cancer inflammatoire du sein engendre un pronostic moins favorable.

- **Envahissement vasculaire et lymphatique :**

Les cellules cancéreuses qui se sont propagées à partir de la tumeur du sein jusqu'aux vaisseaux lymphatiques ou aux vaisseaux sanguins du tissu mammaire qui

entoure la tumeur risquent davantage d'engendrer une récidive et un pronostic moins encourageant.

- **Statut des récepteurs hormonaux :**

Le statut des récepteurs hormonaux est un facteur qui permet de prévoir si une tumeur réagira ou non à l'hormonothérapie.

Les tumeurs au sein dont les récepteurs hormonaux sont positifs (RH+) sont plus susceptibles de réagir à l'hormonothérapie.

Les tumeurs dont les récepteurs sont positifs à l'œstrogène (ER+) et à la progestérone (PR+) sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-).

- **Statut HER2 :**

Le statut HER2 est un autre facteur pronostique auquel on peut aussi avoir recours pour prévoir la réaction d'une tumeur à certains traitements.

Une tumeur qui surexprime HER2 (tumeur HER2 positive) a tendance à être de grade plus élevé et plus susceptible de se propager qu'une tumeur qui ne surexprime pas la HER2.

Une femme atteinte d'une tumeur HER2 positive pourrait ne pas bien réagir aux hormonothérapies à base de tamoxifène mais devrait bien réagir à un médicament appelé trastuzumab (Herceptin ®).

- **Âge :**

L'âge d'une femme au moment où elle reçoit un diagnostic de cancer du sein peut affecter le pronostic. Une jeune femme, soit de moins de 35 ans, présente habituellement un risque plus élevé de récidive et un pronostic global moins favorable qu'une femme plus âgée et post ménopausée. Chez la jeune femme atteinte d'un cancer du sein, la maladie a tendance à être plus agressive, de plus haut grade et plus avancée lors du diagnostic.

- **Récidive ou formation de métastases après un traitement principal :**

Certains facteurs risquent d'affecter le pronostic d'une récidive de cancer du sein.

Intervalle de temps entre le traitement et la récidive

  - Si la récidive de cancer du sein survient plus de 5 ans après le diagnostic, le pronostic est meilleur que si la récidive survient moins de 2 ans après le diagnostic. Plus l'intervalle de temps sans maladie est long, meilleur est le pronostic.

Type de récidive

- Une récidive de cancer dans le sein (récidive locale) après une tumorectomie et une radiothérapie engendre un meilleur pronostic qu'une récidive de cancer dans d'autres organes (récidive ou métastases à distance).
- Une récidive à la paroi thoracique indique parfois que le risque de métastases à distance est plus élevé bien qu'il arrive qu'une récidive unique se manifeste sans atteinte à distance.

Type de métastase

- Les métastases au foie, aux poumons ou au cerveau engendrent un pronostic plus sombre que les métastases locales qui affectent le sein, la paroi thoracique ou l'aisselle (creux axillaire).
- Les métastases osseuses engendrent un pronostic intermédiaire, soit entre celui des métastases au foie, aux poumons ou au cerveau et celui des métastases locales ou à la paroi thoracique (46).

Deuxième partie : Prise en charge du cancer du sein

I) Chirurgie

La chirurgie est la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local du cancer du sein. Historiquement privilège des barbiers, les traitements faisait appel à des applications locales de produits divers à l'efficacité douteuse. Les tumeurs du sein étaient bien connues des anciens auteurs, l'engorgement des ganglions axillaires satellites également, mais c'est à Halsted que l'on doit en 1898 la première description d'une série d'amputations du sein avec un contrôle postopératoire satisfaisant. L'âge de la chirurgie du sein était né et cette intervention de Halsted a subi de multiples variations au fil du temps jusqu'aux années 1950 où le traitement conservateur apparut associé à la radiothérapie postopératoire.

Il y a bien sur eu depuis une évolution de la chirurgie. Elle s'est fait dans un contexte général d'amélioration des soins, de l'anesthésie, du dépistage précoce, de l'amélioration de l'utilisation des radioéléments et de leur dosimétrie ainsi que d'une information et d'une participation de plus en plus importante des patientes au processus de décisions et de traitement. Le développement des aspects biologiques de la prise en charge du cancer du sein a également contribué à modifier considérablement les pratiques, que ce soit dans l'étendue du geste chirurgical ou dans la date de réalisation de ce geste (26,47).

1) Chirurgie de la tumeur mammaire

a) Mastectomie totale

Trois types de mastectomie sont actuellement réalisés : la mastectomie totale, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire. Le but de ces trois techniques est de réaliser l'ablation du maximum de tissu glandulaire, sachant que l'origine embryologique du sein et les variations inter-individus ne permettent pas de définir de limites anatomiques chirurgicales par rapport aux structures voisines qui assureraient l'exhaustivité de cette exérèse glandulaire.

La mastectomie a été le traitement de référence jusque dans les années 1950. L'intervention de Haslted, en 1898 (mastectomie radicale élargie), réalisait une ablation des deux muscles pectoraux et un évidemment axillaire. Elle est actuellement abandonnée. Patey a quant à lui décrit en 1948 la mastectomie conservant le grand pectoral mais réséquant le petit pectoral pour permettre un curage de trois étages. C'est Madden en 1972, qui proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, c'est-à-dire conservant les deux muscles pectoraux et réalisant un curage axillaire des deux premiers étages de Berg ou lieu de trois (26).

Techniques opératoires

La chirurgie du sein s'effectue le plus souvent sous anesthésie générale. Pour tous les gestes standard d'exérèse la position opératoire est le décubitus dorsal avec le bras du coté opéré en abduction à 90°.

La pratique chirurgicale commence par une incision. Cette incision doit répondre à des objectifs carcinologiques et esthétiques. Elle emporte la plaque aréolo-mamelonnaire en totalité ainsi que les éventuelles cicatrices préalables de tumorectomie ou de biopsie et la peau en regard de la tumeur en cas d'atteinte cutanée. L'incision est fusiforme oblique en haut et en dehors ou horizontale ; elle reste à distance du bord latéral du sternum et de la ligne axillaire postérieur. Elle est menée jusqu'à la région axillaire pour permettre la réalisation du curage. L'exérèse cutanée doit être suffisante afin d'éviter un excès cutané disgracieux, en particulier au niveau des extrémités de l'incision. Elle doit aussi être limitée pour permettre une fermeture sans tension excessive et ne pas gêner une reconstruction ultérieure. Le tracé est fusiforme en dedans. Chez les patientes obèses et/ou qui présentent un excès cutané latéro-thoracique, l'excès cutané axillaire doit être excisé.

Viens ensuite l'exérèse. L'incision cutanée est réalisée au bistouri froid avec hémostase des vaisseaux sous-cutanés. On réalise un décollement entre la peau et la glande mammaire dans le plan des crêtes de Duret en respectant le réseau vasculaire du derme. Puis on débute le décollement glandulo-musculaire par la partie supérieure du sein. La dissection est poursuivie jusqu'au-delà du bord latéral du grand pectoral jusqu'à l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire. Celle-ci est largement ouverte le long des muscles grands et petit pectoraux pour aborder l'aisselle. L'abord axillaire est aisé, permettant de réaliser un curage axillaire monobloc ou un ganglion sentinelle.

L'opération se termine par les étapes de drainage et de fermeture. Dans ce cas l'hémostase est soigneusement vérifiée. La fermeture se fait après mise en place de deux drains aspiratifs, l'un dans la loge de la mastectomie, l'autre dans l'aisselle de curage axillaire. Les deux drains sont extraits par le bas de l'aisselle. Pour une fermeture sans tension, on peut compléter le décollement cutané vers le haut et vers le bas en dehors de la base d'implantation du sein (26,48).

Alternatives à la Mastectomie totale

Il existe la mastectomie avec conservation de l'étui cutané. Dans ce cas la PAM est enlevée en monobloc avec le reste de la glande. L'étui cutané est ainsi préservé soit dans sa totalité, soit en le réduisant lorsque le sein est très ptosé et/ou très large.

Il existe également la mastectomie avec conservation de la PAM. Cette technique est aussi appelée "mastectomie sous-cutanée". Elle en diffère cependant par deux points : d'une part, la dissection par rapport à la peau se fait dans le plan dit "des crêtes de Duret" et d'autre part, l'épaisseur de peau et de tissu sous-cutané laissé en place ne doit

pas excéder 5 mm. Ce plan de dissection est également celui de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané. La dissection en arrière de la PAM se fait dans le plan, laissant en place le moins de tissu glandulaire possible tout en préservant la vascularisation. Ces prélèvements rétroPAM sont remis séparément du reste de la pièce pour une étude histologique ciblée, l'existence de lésions atypiques, voire malignes, faisant réviser *a posteriori* la conservation de la PAM ou du cône mamelonnaire (49).

Chirurgie prophylactique

La mastectomie prophylactique est l'ablation préventive du sein. Elle est envisagée chez des femmes qui ont un risque important de développer un cancer du sein. Elle est quasiment toujours associée à une reconstruction mammaire immédiate.

Les femmes qui ont un risque élevé de développer un cancer du sein sont :

- Les femmes qui ont une mutation avérée des gènes BRCA1 et BRCA2 : cette anomalie génétique prédispose au cancer du sein mais aussi des ovaires.
- Les femmes dont l'histoire familiale, riche en cas de cancers du sein, fait très fortement suspecter une mutation génétique, même lorsque cette dernière n'a pas pu être identifiée.
- Les femmes qui présentent certaines lésions mammaires bénignes très étendues, qui prédisposent à un cancer du sein, principalement les néoplasies lobulaires *in situ* étendues (prolifération de cellules atypiques dans des lobules) et certaines hyperplasies canalaires atypiques étendues (prolifération de cellules atypiques dans des canaux galactophores).
- À un moindre degré, on sait que les patientes qui ont eu une irradiation thoracique à un jeune âge (pour traiter une maladie de Hodgkin, par exemple) ont également une augmentation du risque de développer un cancer du sein.
- Enfin, les femmes qui ont déjà eu un cancer d'un sein ont un risque plus important de développer un cancer de l'autre sein.

Les femmes à haut risque de cancer du sein font l'objet d'une surveillance étroite avec une consultation tous les 6 mois, alternance de mammographie, d'échographie et d'IRM (en cas de mutation avérée), biopsie au moindre doute etc. Cette « surveillance armée » permet de diagnostiquer et de traiter une éventuelle lésion cancéreuse de façon précoce, mais n'empêche pas sa survenue. La majorité des femmes à haut risque opte pour cette solution, en France plus de 90% des femmes mutées choisissent de conserver leurs seins et de se faire contrôler très régulièrement.

La surveillance permet de diagnostiquer les cancers à un stade débutant, mais n'évite pas leur apparition. Lorsque le risque est très élevé, comme c'est le cas chez les femmes porteuses d'une mutation génétique BRCA1 ou 2, une mastectomie prophylactique est parfois demandée par la patiente. C'est en effet aujourd'hui la seule méthode efficace

pour prévenir l'apparition d'un cancer du sein. Le risque après mastectomie bilatérale devient très faible : il n'est pas nul, mais chute à moins de 5% (contre 40 à 75% en cas de mutation affirmée).

Si la mutation concerne le gène BRCA1, la mastectomie prophylactique est envisagée à partir de 30 ans, car il existe un risque de développer un cancer du sein très jeune. Si la mutation touche le gène BRCA2, le risque est un peu moins important et la décision dépend, entre autres, de l'âge de survenue des cancers dans la famille.

La décision doit être prise après mûre réflexion et consultation des différents spécialistes impliqués. Cette décision n'est jamais une décision urgente et est très encadrée. La consultation avec l'onco-généticien permet d'évaluer le risque de développer un cancer du sein. Ils peuvent évaluer un « risque » même si la mutation n'est pas diagnostiquée. La consultation avec le chirurgien et le gynécologue permet d'envisager toutes les solutions: une surveillance rapprochée (une ou deux fois par an) avec échographie, mammographie et IRM ou une chirurgie prophylactique des ovaires et des trompes (systématiquement proposée) voire une mastectomie prophylactique.

Deux techniques de mastectomie peuvent être proposées : mastectomie avec préservation de la peau du sein et ablation du mamelon et de l'aréole ou mastectomie avec conservation du mamelon et de l'aréole. Les femmes font souvent le choix d'une intervention qui minimise les cicatrices et préserve l'aréole, le mamelon et l'étui cutané afin d'avoir le meilleur résultat esthétique possible. La reconstruction est presque toujours réalisée dans le même temps que la mastectomie (50).

A l'heure actuelle, l'étude MARCI est menée à l'institut Gustave Roussy. L'objectif est de montrer la faisabilité d'une mastectomie avec conservation d'une aréole uniquement par voie axillaire à l'aide du Robot Da Vinci Xi et reconstruction mammaire immédiate par prothèse ou expandeur. L'intérêt est d'éviter toute cicatrice sur le sein. Les cicatrices sont limitées au niveau de l'aisselle et sous le bras. Trente-cinq patientes seront incluses dans l'étude, et l'institut étudiera le taux de complications, les résultats esthétiques et la qualité de vie avec une durée de suivi de un an (51).

b) Tumorectomie ou segmentectomie

Depuis les années 1970, ce traitement est devenu le traitement de référence pour les tumeurs de moins de 2 cm ou supérieures à 2 cm. L'exérèse est réalisée au large de la tumeur en préservant un résultat esthétique correct. Certaines zones ne permettent pas d'exérèse « au large » comme par exemple le sillon sous-mammaire, le prolongement axillaire ou l'extrémité tout interne du sein. Il faut distinguer, les exérèses chirurgicales des lésions non palpables (segmentectomie) qui nécessitent un repérage radiologique préopératoire et les tumorectomies des lésions palpables généralement inférieurs ou égales à 2 cm.

La pratique chirurgicale commence d'abord par une incision. Il en existe 5 possibles :

- **Incision péri-aérolaire (figure 8)** : elle s'adresse aux tumeurs proches de l'aréole mais peut être réalisée pour des tumeurs plus à distance. La taille de l'incision est fonction de celle de la lésion et de la distance entre le bord de l'aréole et la tumeur.
- **Incision radiée** :
    - Centrée sur la tumeur selon un axe en « rayon de roue » passant par le mamelon.
    - Directe se prolongeant vers le creux axillaire. Elle permet de ne réaliser qu'une seule et même incision pour la réalisation du curage axillaire associée lorsque la tumeur est très externe.
- **Incision concentrique** : à l'aréole, ou arciforme dans le sens des lignes de Lagher et centrée sur la tumeur.
- **Incision sous-mammaire (figure 8)** : elle autorise un bon abord des lésions des quadrants inférieurs par décollement rétroglandulaire. Certains chirurgiens privilégient cette voie mais elle n'a pas la faveur des radiothérapeutes qui ont du mal à se repérer après l'intervention.
- **Incision trans-mammelonaire horizontale (figure 8)** : elle est utilisé pour l'abord des galactophores, mais peu utilisée pour les tumeurs malignes.

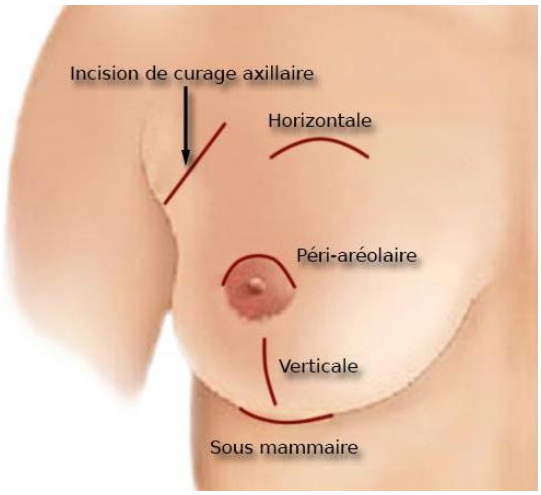


Figure 8 : Types d'incisions de la tumorectomie

Le choix de l'incision doit se faire en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur, de la taille des seins, de la présence d'une ancienne cicatrice et de la taille de l'aréole. Une exérèse cutanée est rarement nécessaire. Dans tous les cas, l'incision doit pouvoir être incluse en totalité dans le tracé d'une éventuelle mastectomie ultérieure. On doit également tenir compte des soucis esthétiques en épargnant, dans la mesure du possible, la zone du décolleté.

En résumé, les lésions des quadrants supérieurs sont abordées par une incision péri-aréolaire supérieure ou concentrique ou radiée selon la ptose des seins. Pour les cancers du quadrant supéro-externe, on choisira une incision radiée directe se prolongeant vers

le creux axillaire. Pour les quadrants inférieurs, on préférera une incision péri-aérolaire inférieure ou une incision directe radiée ou concentrique.

En ce qui concerne l'exérèse tumorale, elle doit se faire au large, en passant à 1 ou 2 cm de ses limites. L'exérèse glandulaire part du plan superficiel sous cutané et arrive en profondeur jusqu'au plan du pectoral.

Le remodelage glandulaire après tumorectomie est systématique, l'absence de comblement donnant un mauvais résultat esthétique. Le principe du remodelage est de confectionner deux lambeaux glandulaires qui comblent la zone d'exérèse par glissement. La préparation des lambeaux glandulaires s'est faite lors du décollement sous-cutané initial. La confection de lambeaux de glissement permet de remodeler la glande pour la majorité des tumorectomies. Pour des exérèses plus larges ou des tumeurs situées notamment au niveau des quadrants inférieurs, ce remodelage simple n'est pas suffisant. Il faut alors faire appel à un lambeau glandulaire de rotation, voir un recentrage de la plaque aréolomammelonaire.

Pour terminer cette opération il reste les étapes de drainage et de fermeture. Dans la quasi-totalité des cas, le drainage n'est pas nécessaire si le lit de tumorectomie est comblé et que l'hémostase est minutieuse. Pour les plus grands décollements ou en cas de trouble de l'hémostase, ou de suintement diffus, un drainage peut être laissé en place soit par un drain aspiratif soit par lame. Ce drain ne doit pas être sous cutané pour ne pas créer de dépression cutanée en regard de la zone d'exérèse. La fermeture se fait par un surjet intradermique, plus ou moins précédé de points (26).

2) L'envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire garde une valeur significative absolue sur la survie. Hormis la taille de la tumeur, aucun autre facteur pronostic ne prend le pas sur l'envahissement ganglionnaire. L'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive. En cas de tumeur de moins de 1 cm de diamètre, la fréquence de l'atteinte ganglionnaire n'excède pas 10 à 15% et l'envahissement concerne en règle générale un seul ganglion et jusqu'à trois exceptionnellement. La réalisation d'un curage axillaire ou du ganglion sentinelle doit être systématique pour tous les cancers du sein infiltrants. Le caractère infiltrant de la tumeur est en général obtenu en préopératoire à l'aide d'une biopsie ou en peropératoire par un examen extemporané (26).

a) Curage axillaire

Technique la plus ancienne pour l'évaluation des ganglions axillaires, le curage consiste en l'ablation monobloc de toute l'atmosphère graisseuse comblant la cavité de l'aisselle, les ganglions contenus dans cette graisse étant séparés ensuite *ex vivo* par le pathologiste. Actuellement, le curage axillaire correspond à l'ablation du premier et de la moitié inférieure du deuxième étage de berg (figure 9).

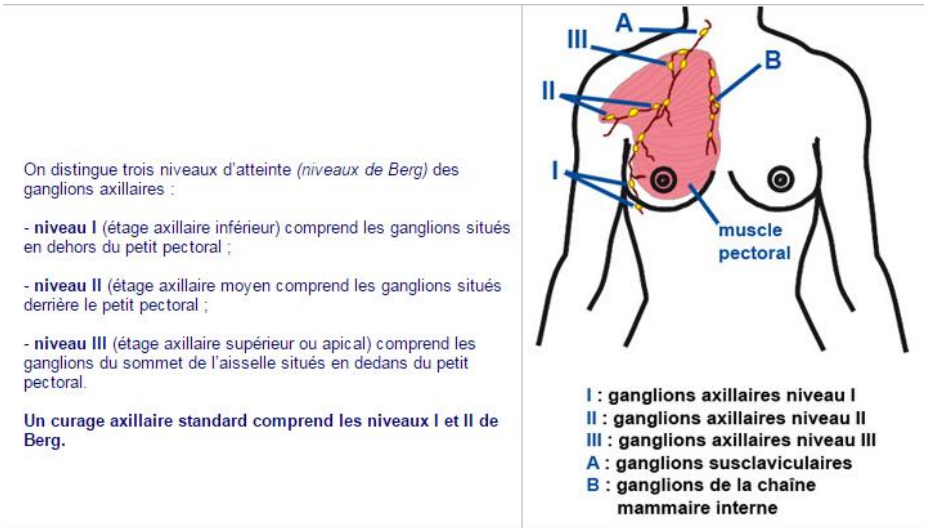


Figure 9 : Niveaux de Berg

Ce curage a un objectif curatif en faisant l'exérèse de métastases ganglionnaires palpables ou infracliniques susceptibles d'interférer sur le taux de rechute locale et la survie globale et, un objectif pronostique en définissant l'état métastatique ou non des ganglions axillaires.

En cas de mastectomie, l'incision permet toujours de réaliser facilement un curage axillaire, même lorsqu'elle reste en dedans de la ligne axillaire antérieure. En cas de traitement conservateur, une incision distincte peut être réalisée. Elle peut être transversale, située à un ou deux travers de doigt sous le sommet de l'aisselle dans l'axe des plis. Elle peut aussi être verticale en arrière du bord externe du grand pectoral. Elle doit rester à distance du sommet de l'aisselle afin d'éviter les cicatrices rétractiles.

Le curage axillaire emporte la lame ganglionnaire situé sous la veine axillaire et entre le nerf du grand dentelé et le pédicule vasculonerveux du grand dorsal. Tout ganglion suspect doit être prélevé.

Le drainage aspiratif est quasiment systématique et sera extériorisé par le bas de l'aisselle. Certains réalisent un capitonnage musculaire pour cloisonner l'aisselle, en adossant trois muscles : le grand pectoral, le grand dentelé et le grand dorsal préalablement décollés de la peau. La fermeture cutanée est effectuée par surjet intradermique plus ou moins précédé de points de rapprochement (26,47,48).

b) Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle, développé initialement dans le traitement chirurgical du mélanome a pris sa place dans celui du cancer du sein, car aujourd'hui 70 à 80 % des patientes opérées pour un cancer du sein n'ont pas d'infiltration axillaire métastatique. Le ou les ganglions sentinelles correspondent aux premiers relais ganglionnaires drainant un cancer invasif. Dans les cancers du sein, l'atteinte ganglionnaire se fait préférentiellement vers le creux axillaire et progressivement du bas

vers le haut de l'aisselle. Cette technique permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent, en cas d'envahissement ganglionnaire. Elle est aujourd'hui réservée aux tumeurs infiltrantes de petite taille (15 à 20 mm) (26,47,48).

Techniques du ganglion sentinelle

- **Méthode colorimétrique** : Un colorant lymphotrope (2 millilitres de bleu de patenté pur) est injecté en péri-aréolaire en début d'intervention. Après massage doux du sein, un délai de 5 à 15 minutes est nécessaire avant l'incision cutanée au niveau du creux axillaire.
- **Méthode isotopique** : Un colloïde marqué (sulfure de rénium marqué au technicium 99) est injecté de la même façon quelques heures avant l'intervention. Une scintigraphie avec clichés de face et de profil permet de localiser une cartographie des ganglions sentinelles, d'en connaitre le nombre et la localisation. Elle n'est pas réalisée de manière systématique.
- **Méthode combinée** : Elle associe les deux méthodes détaillées précédemment. La recherche du ganglion sentinelle est guidée par le site de radioactivité et le canal lymphatique bleuté. Une fois le ganglion identifié on vérifie sa radioactivité ex-vivo. Tous les ganglions colorés et chauds sont prélevés mais aussi ceux qui sont uniquement chauds ou uniquement colorés.

Nomogramme du cancer du sein du MSKCC

Le nomogramme du sein du MSKCC (Memorial Sloan Kan Kettering) est un outil statistique permettant de calculer la probabilité d'atteinte ganglionnaire résiduelle en cas de ganglion sentinelle positif. Il est basé sur l'intégration simultanée de 8 variables histopronotiques :

- Taille histopathologique de la tumeur (en cm),
- Type et grade nucléaire de la tumeur,
- Présence d'embols,
- Multifocalité,
- Présence de récepteurs aux œstrogènes,
- Méthodes de détection des métastases au niveau du ganglion sentinelle,
- Nombre de ganglions sentinelles positifs,
- Nombre de ganglions sentinelles négatifs.

On affecte ainsi un nombre de points selon les caractéristiques des variables histopronostiques de chaque patiente. Ces points sont ensuite additionnés et reportés sur une échelle qui permet de calculer une probabilité de risque individuel (figure 10) (26).

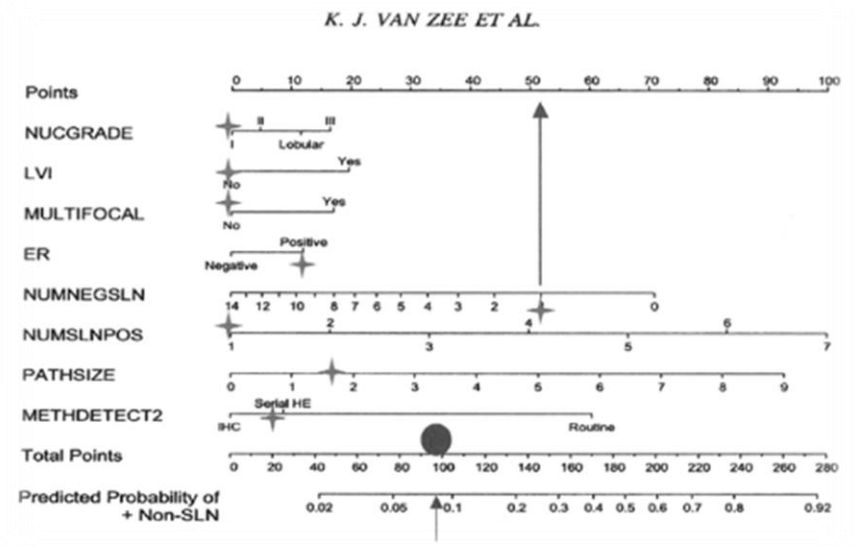


Figure 10 : Nomogramme MSKCC

3) Reconstruction mammaire et chirurgie oncoplastique

La chirurgie oncoplastique se définit comme l'application des techniques de chirurgie plastique à des situations cancérologiques chirurgicales risquant de donner de mauvais résultats esthétiques post-opératoires. Elles peuvent concerner le sein malade mais aussi le sein controlatéral afin d'obtenir une bonne symétrie. Ces interventions peuvent être réalisées en un ou plusieurs temps successifs, ce dont la patiente doit être clairement prévenue avant d'entreprendre ces procédures (26).

a) RMI

La reconstruction mammaire immédiate ou RMI, est une technique chirurgicale qui est proposée pour effectuer une réparation du sein enlevé durant le temps initial de son ablation. La reconstruction mammaire est donc effectuée ou débutée lors de l'intervention initiale, permettant de regrouper deux interventions en une, et de gagner ainsi une première étape chirurgicale dans une reconstruction.

La reconstruction mammaire immédiate ne peut être proposée à toute personne. Idéalement, elle est préconisée lorsqu'aucun traitement adjuvant ou complémentaire n'est nécessaire (radiothérapie surtout, voire chimiothérapie).

Les indications de reconstructions immédiates sont :

- mastectomie pour cancer in situ étendu (carcinome intra-canalaire),
- mastectomie sur récidive d'un cancer infiltrant déjà traité de façon conservatrice,
- mastectomie préventive ou prophylactique dans certains cas de risques familiaux (mutations génétiques prouvées),

- mastectomie après schéma thérapeutique "inversé", on réalise tous les traitements (chimiothérapie et radiothérapie) avant la mastectomie, permettant de proposer une reconstruction immédiate mais dans certaines conditions.

Les indications sont toujours validées en réunion de concertation pluridisciplinaire. La reconstruction immédiate est effectuée lors de l'intervention qui consiste à enlever le sein malade et éventuellement un geste ganglionnaire (ganglion sentinelle ou curage). Dans le même temps de cette intervention, le chirurgien procède à la première étape de la reconstruction mammaire. Cette reconstruction s'effectue soit:

- soit par prothèse,

- soit par lambeau musculo-cutané (dorsal ou abdominal)(26,52).

b) RMD

La reconstruction différée du sein ou RMD consiste à une prise en charge chirurgicale des patientes ayant eu une mastectomie et n'ayant pu faire une reconstruction immédiate du fait de traitements complémentaires la contre-indiquant, ou les femmes souhaitant la faire à distance. Elle consiste à "reconstruire" un sein à distance de son ablation. Elle peut être effectuée dans les 12 à 18 mois après la fin de la radiothérapie ou beaucoup plus tard selon le choix de la patiente.

La reconstruction mammaire différée est indiquée pour toute femme qui a dû bénéficier d'une mastectomie pour un cancer du sein. Il n'y a pas de délai maximum entre la mastectomie et une éventuelle reconstruction différée. Il est tout de même nécessaire de faire le point sur la maladie avec l'équipe médicale sénologique avant de l'envisager.

La reconstruction différée est effectuée lors d'intervention spécifique. La chirurgie et l'anesthésie sont effectuées uniquement pour cela et non pas traiter en même temps un problème médical. Les modalités de cette reconstruction sont les même que pour toute reconstruction mammaire:

- soit par prothèse,

- soit par lambeau musculo-cutané (dorsal ou abdominal),

- soit par lipomodelage complet (Méthode BRAVA) (53).

c) Reconstruction par lambeau du grand dorsal

Très schématiquement, le lambeau du grand dorsal est simple à réaliser, rapide et entraine peu de complications post-opératoires immédiates. C'est le mode de reconstruction qui est basé sur le prélèvement du muscle dorsal et une partie de peau du côté de la reconstruction pour le "déplacer" sur la zone de mastectomie. Il permet d'apporter du tissu avec peau, graisse et muscle, donnant du relief et permettant donc, la

reconstruction du sein. Mais il est rare qu'il donne un gros volume et il impose une cicatrice dorsale.

L'intervention chirurgicale a pour but de reconstituer un volume et le contour du sein par un fuseau de peau et de muscle permettant l'apport d'un volume de tissu "naturel". Cette technique est très utile dans le cas où la peau du thorax est insuffisante ou trop fragilisée par les rayons de radiothérapie. Elle ne constitue que l'un des temps de la reconstruction mammaire complète. On peut dans le même temps ou secondairement mettre derrière le lambeau une prothèse pour compléter le volume. Le positionnement du lambeau, une fois prélevé en décubitus latéral impose un changement de position sur la table d'opération, le lambeau étant fixé et le sillon sous-mammaire étant réalisé en décubitus dorsal (figure 11).

De plus, il sera nécessaire, si la patiente le souhaite, d'effectuer la reconstruction de l'aréole et du mamelon (plaque aréolo-mamelonnaire). Le sein contro-latéral doit quelque fois, bénéficier d'une correction soit de son volume soit de sa ptose, pour obtenir une symétrisation.

L'indication d'une reconstruction par lambeau du muscle grand dorsal est posée lorsqu'il existe l'indication d'une mastectomie totale. La reconstruction mammaire par lambeau est une technique de reconstruction qui peut être proposée soit en immédiat soit en différé le plus souvent.

Lors d'une reconstruction immédiate et lorsqu'une indication de radiothérapie est posée, il est possible d'effectuer un schéma de traitement permettant une reconstruction immédiate par lambeau. C'est le schéma "inversé". Par contre seule une reconstruction par lambeau est alors possible (une prothèse exposerait à beaucoup trop de complications). Elle peut être proposée lorsqu'une reconstruction par prothèse a échoué ou lorsque que les résultats d'un traitement conservateur ont présenté des séquelles qui la justifient (26,54).

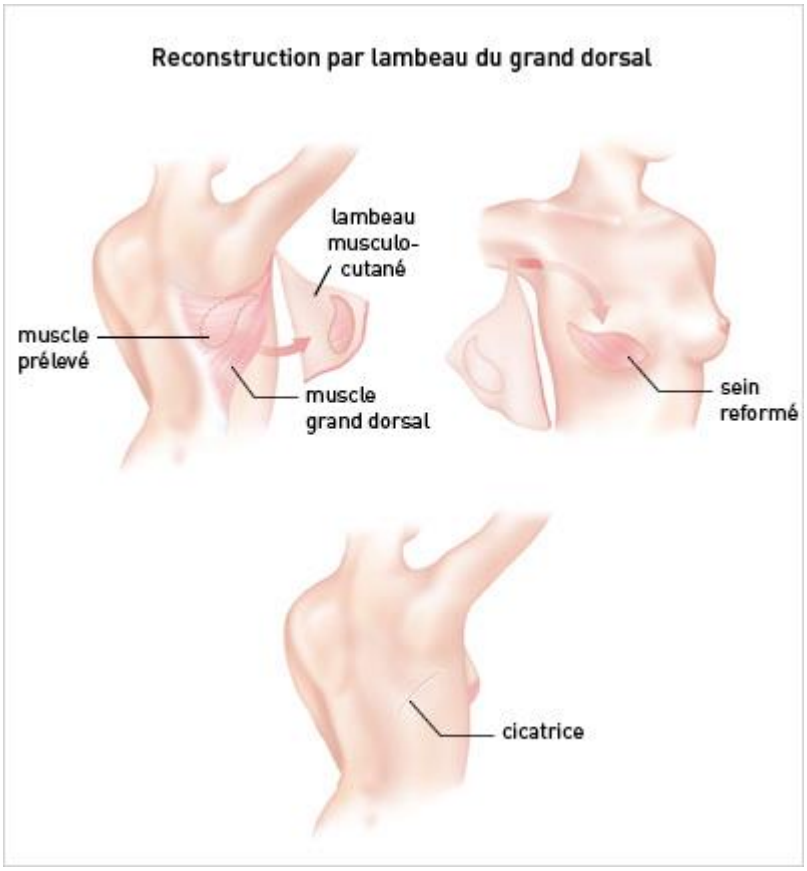


Figure 11 : Technique de reconstruction par lambeau du grand dorsal

d) Reconstruction par lambeau du grand droit de l'abdomen

Le muscle grand droit de l'abdomen s'étend du pubis au thorax. Lors d'une reconstruction par lambeau du grand droit de l'abdomen, le chirurgien prélève une palette cutanée importante (du dessus du pubis au-dessus du nombril) à laquelle est attaché un morceau du muscle grand droit, dans le but de reformer le sein enlevé lors de la chirurgie mammaire non conservatrice (ou mastectomie). Le chirurgien fait remonter ce lambeau musculo-cutané vers le sein à reconstruire en le faisant glisser sous la peau de l'abdomen (figure 12).

Il s'agit d'une intervention longue et minutieuse afin de conserver au mieux les vaisseaux perforants qui vont du muscle vers la graisse sous-cutanée et la peau. Le volume obtenu est le plus souvent plus important que celui des lambeaux dorsaux. Il n'est donc pas nécessaire d'avoir recours à l'adjonction d'une prothèse et ils sont donc les lambeaux de choix pour les patientes aux seins généreux et qui ont un abdomen volumineux. Leur vascularisation est en revanche plus fragile que les lambeaux dorsaux et par conséquent ils sont contre-indiqués chez les fumeuses et les personnes âgées. Ses inconvénients majeurs sont de créer une cicatrice supplémentaire au niveau de l'abdomen et de fragiliser la paroi de l'abdomen (26,55).

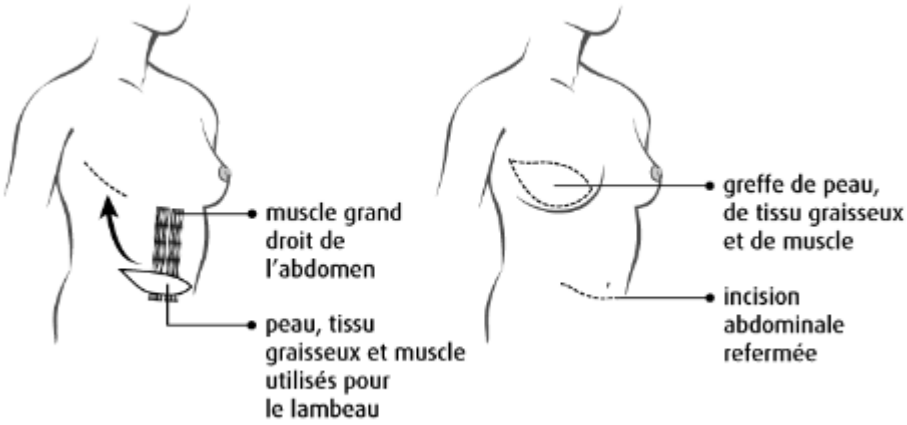


Figure 12 : Technique de reconstruction mammaire par lambeau du grand droit de l'abdomen

e) Reconstruction aérolo-mammelonaire

La reconstruction de l'aréole et du mamelon fait partie du processus de reconstruction mammaire qu'elle qu'en soit la technique. Cette reconstruction vient achever la reconstruction du sein. Une fois le volume mammaire reconstitué, certaines patientes ne souhaitent pas faire réaliser ce temps final qui nécessite une nouvelle intervention, ayant été informées que d'une part, le résultat esthétique lui-même était inconstant et que, d'autre part, il n'était pas possible de récupérer une sensibilité.

L'aréole est "reconstruite" le plus souvent par un tatouage médical (dermopigmentation) ou par une greffe d'un tissu de couleur et d'aspect différent de la peau (petites lèvres génitales) (figure 13).

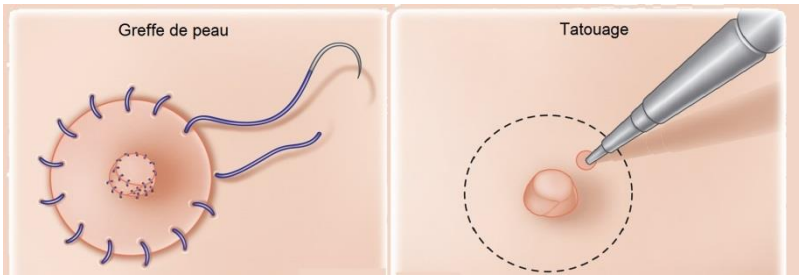


Figure 13 : Techniques de reconstruction de l'aréole

Le mamelon peut quant à lui être reconstruit de multiples manières. La plus simple consiste à "partager" le mamelon opposé s'il y est de bonne taille, et de le greffer. Sinon un lambeau cutané local (la peau est incisé de façon spécifique et est enroulée d'une autre manière pour donner un relief) peut être utile (figure 14). L'alternative consiste à

utiliser des "prothèses" mamelonnaires pour donner un relief dans les sous-vêtements (26,56).

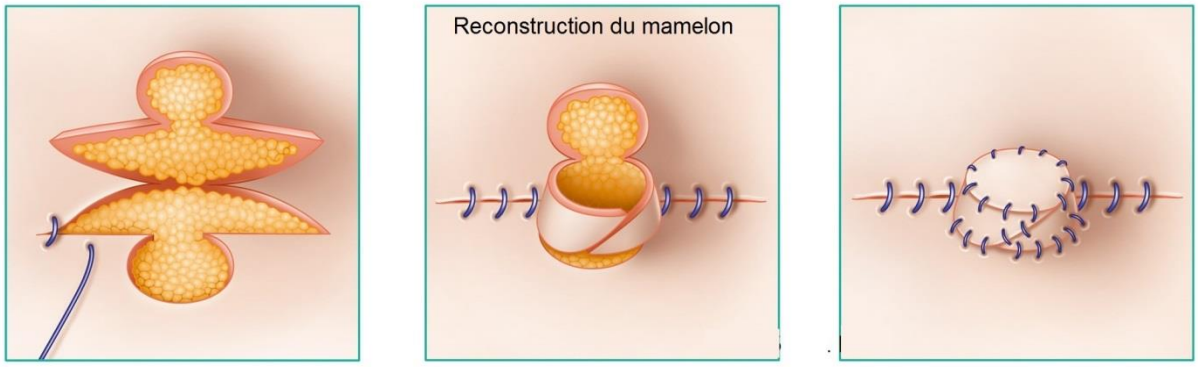


Figure 14 : Technique de reconstruction du mamelon par un lambeau cutané local

f) Prothèses mammaires internes

C'est apparemment le moyen le plus simple de remplacer un volume et c'est le mode de reconstruction le plus fréquent, à condition que la peau et le muscle pectoral soient de qualité. Cependant, il suffit de se promener sur une plage pour réaliser que les formes et les volumes de seins sont infinis. Cette variété ne peut bien sûr pas être retrouvée dans les prothèses actuellement disponibles. Leur consistance se doit d'être aussi proche que possible d'un tissu mammaire normal.

La consistance des prothèses, leur texture et leur forme, de plus en plus « anatomique » s'améliorent d'année en année, ce qui impose un stock de plus en plus important disponible dans le bloc opératoire.

Les prothèses ne sont jamais mises sous la peau, ce qui donnerait un résultat mauvais avec des adhérences et des rétractions cutanées inesthétiques. Les chirurgiens plasticiens les insèrent le plus souvent par des incisions axillaire ou péri-aréolaires, en rétroglandulaire.

Il existe plusieurs types de prothèses. Elles sont toutes constituées d'une enveloppe en élastomère de silicone. D'autres enveloppes secondaires viennent "protéger" leur contenu. Elles sont remplies soit de sérum physiologique soit de gel de silicone très cohésif, donnant une consistance au sein plus naturelle. Elles sont soit rondes ou soit anatomique, c'est à dire qu'elle ressemble à la forme du sein avec une projection dans sa moitié inférieure. Leur enveloppe externe est soit lisse, soit texturée, c'est à dire un peu rugueuse pour diminuer les risques de rotation.

L'indication d'une reconstruction par prothèse est posée lorsqu'il existe l'indication d'une mastectomie totale. La reconstruction mammaire par prothèse est une technique de reconstruction qui peut être proposée soit en immédiat soit en différé. Pour la reconstruction différée, l'intervention réutilise la cicatrice de mastectomie initiale. L'intervention chirurgicale a pour but de reconstituer un volume et le contour du

sein par la mise en place d'une prothèse au-dessous du muscle pectoral, afin de protéger la peau du frottement de la prothèse (figure 15) (26,57)

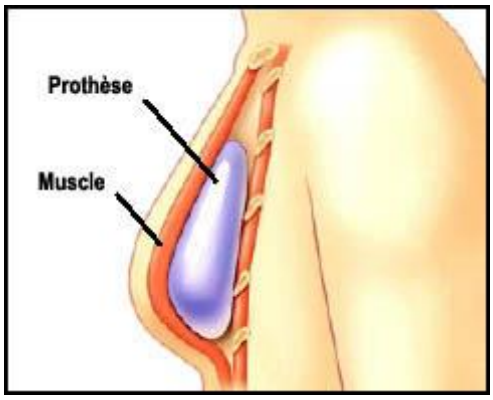


Figure 15 : Mise en place d'une prothèse mammaire

II) La radiothérapie

La radiothérapie du sein diminue le risque de récidive locale de plus de 60 % après chirurgie conservatrice ou après mastectomie. L'efficacité d'un traitement conservateur du cancer du sein par l'association d'une chirurgie d'exérèse large de la tumeur mammaire et de l'irradiation de l'ensemble du sein a été validée par plusieurs essais thérapeutiques dans les cancers infiltrants, et constitue de ce fait un standard de traitement, dans les formes précoces et unifocales de cancer du sein, accessibles à une chirurgie d'exérèse en berge saines et satisfaisante sur le plan esthétique. Cependant, la radiothérapie des cancers du sein rencontre un certain nombre de difficultés techniques, dont certaines peuvent être résolues par les moyens modernes d'imagerie et de dosimétrie. Ces difficultés sont liées à la nécessité de traiter des volumes cibles parfois volumineux, la proximité d'organes critiques, et les variations anatomiques importantes d'une patiente à l'autre (26).

1) Principe de fonctionnement

Le principe de la radiothérapie repose sur l'irradiation des tissus par des particules ou des photons énergétiques, responsables de cassures irréparables de l'ADN cellulaire entrainant la mort cellulaire (48).

2) Repérage anatomique

L'oncologue radiothérapeute repère la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés et les organes à protéger (on parle d'organes à risque). Cette étape peut durer de 30 minutes à plus d'une heure. Il peut y avoir plusieurs séances de préparation. Pendant ce repérage, la position est soigneusement définie, la patiente devra la reprendre lors de chaque séance.

Le plus souvent, la patiente est allongée sur le dos ou sur le côté. Cette position varie en fonction de la zone à traiter, de son état et de sa morphologie. La position doit être la plus confortable possible afin que la patiente puisse la reprendre à chaque séance. Des points de repères sont dessinés sur la peau de la patiente ou sur le système de contention. Ces points de repères doivent être conservés pendant toute la durée du traitement (58).

3) Posologie et rythme des séances

La radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie. Un traitement par radiothérapie nécessite plusieurs séances. Généralement, la patiente a une séance par jour, sur une durée de quatre à cinq jours, et ce, durant plusieurs semaines. Cette organisation peut être modifiée selon son état général et la région à traiter (59).

4) Positionnement de la patiente

La technique de référence est celle en décubitus dorsal. Le traitement est effectué en décubitus dorsal, sur un plan incliné spécialement conçu. La glande mammaire est alors étalée sur la paroi thoracique. Le volume ciblé est traité par deux faisceaux opposés, tangentiels à la paroi thoracique. Afin de traiter la glande mammaire de façon homogène, en particulier dans sa partie profonde, les faisceaux tangentiels doivent nécessairement englober la paroi thoracique et une partie du poumon homolatéral.

Dans certaines situations où le volume cardiaque ou pulmonaire irradié est trop important avec la technique standard, des techniques utilisant des positions différentes peuvent être utilisées. A l'institut Curie, l'alternative à l'irradiation du sein en décubitus dorsal est l'irradiation en décubitus latéral isocentrique. Elle est basée sur le principe de détacher la glande de la paroi thoracique afin de réduire ou d'éliminer l'irradiation du poumon et du cœur. Cette technique place la patiente sur le côté du sein traité, avec le bras homolatéral sous la tête. Le sein traité repose sur un support rigide et très fin. La glande est traité par deux faisceaux opposés isocentriques (26).

5) Irradiation des différentes zones

a) Irradiation au niveau du lit tumoral

L'augmentation de la dose de radiothérapie dans le lit tumoral, après l'irradiation du sein à la dose de 50 Gy, pourrait être un moyen de réduire le risque de récidive en présence de facteurs de risque. Deux essais ont ainsi évalué l'intérêt de cette dose additionnelle. Dans le cadre d'un essai multicentrique conduit en France sur 1024 patientes traitées par chirurgie conservatrice du sein et qui avaient reçu une dose de 50 Gy sur l'ensemble du sein, une dose additionnelle de 10 Gy dans le lit tumoral a permis de réduire significativement le risque de récidive à 5 ans (26).

b) Irradiation des aires ganglionnaires

Les résultats d'études ont montré que l'irradiation des relais ganglionnaires diminue le risque de récidive ganglionnaire. Cependant cette irradiation est toujours délicate à mettre en œuvre. En effet l'irradiation de tout ou une partie de ces régions est presque toujours associée à une irradiation de la glande mammaire ou de la paroi thoracique. De plus il y a un risque de chevauchement des jonctions de faisceaux, des difficultés d'imagerie de ces régions, une proximité avec des organes critiques (poumon, cœur, médiastin, paquet vasculonerveux claviculaire et axillaire) et des variations d'épaisseurs importantes (26).

c) Irradiation de la chaine mammaire interne

Les ganglions mammaires internes font partie du pédicule mammaire interne. La situation en profondeur des ganglions de la CMI est très variable d'une personne à l'autre et dépend principalement de l'épaisseur du pannicule adipeux présternal. La profondeur de la chaine mammaire interne est en général comprise entre 1,5 et 3 cm. La technique d'irradiation la mieux adaptée est une combinaison de deux faisceaux directs de photons et d'électrons. L'énergie de ces derniers est choisie en fonction de la profondeur estimée de la CMI. Dans la plupart des cas, l'irradiation de la CMI est associée à une irradiation du sein ou de la paroi thoracique (26).

d) Irradiation des ganglions axillaires et sus-claviculaires

L'aire ganglionnaire axillaire s'étend du bas de l'aisselle à la région sus-claviculaire, elle se projette sur le sommet pulmonaire. L'ensemble ou une partie de son volume (région sus-claviculaire seule, sus- et sous-claviculaires, ensemble de l'aisselle) peuvent être traités (26).

6) Radiothérapie pariétale après mastectomie

Cette irradiation est indiquée lorsqu'il existe des facteurs de risque élevé après une mastectomie. Le volume cible est constitué de la cicatrice de mastectomie et de la peau qui recouvrait la glande et le muscle pectoral sous-jacent, ainsi que des reliquats glandulaires éventuels qui n'auraient pas été enlevés par chirurgie.

Le volume est le plus souvent traité, chez une patiente en décubitus dorsal allongée sur un plan incliné, par un faisceau d'électrons direct, dont l'axe est grossièrement perpendiculaire à la paroi. L'énergie est choisie en fonction de l'épaisseur de la paroi, mesurée par scanographie (26).

7) Effets secondaires

Comme les rayons atteignent la tumeur mais également certaines cellules saines, une radiothérapie entraîne des effets secondaires. Ces effets peuvent être précoces ou

tardifs. Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent surtout des facteurs suivants :

- L'étendue de la région à traiter,
- La topographie (configuration) de la région à traiter,
- La dose totale qui sera délivrée,
- Le mode d'administration (fractionnement).

a) Toxicité précoce

En général, aucune réaction n'est observée jusqu'à la fin de la deuxième semaine de traitement. La réaction la plus fréquente, habituellement à partir de la quatrième ou cinquième semaine est un érythème cutané.

Une douleur en avalant peut apparaître au niveau de l'œsophage (œsophagite) pendant une à deux semaines. Nausées et vomissements ainsi que fatigue peuvent également survenir durant la période de traitement.

b) Toxicité tardive

Ce sont des effets secondaires qui peuvent apparaitre longtemps après la fin du traitement. La patiente pourra avoir une douleur au niveau de la zone irradiée, une perte de souplesse de la peau sous la cicatrice ainsi qu'une gêne en avalant.

Il est également possible que la radiothérapie génère des cancers radio-induits. En effet, la radiothérapie est un facteur de risque de survenue de cancers secondaires, cependant ce risque reste faible. Les cancers radio-induits sont surtout représentés par des sarcomes et des cancers pulmonaires, particulièrement dans la population des patientes fumeuses.

La radiothérapie augmente également la toxicité cardiovasculaire et la mortalité d'origine cardiovasculaire à long terme. Ce risque de mortalité cardiaque est clairement associé à l'utilisation d'anciennes techniques d'irradiation et peut être réduit en utilisant de nouvelles techniques comme la radiothérapie avec modulation d'intensité (48,60).

8) Contre-indications

La radiothérapie est contre-indiqué en cas d'altération de l'état général, de grossesse, d'immobilisation impossible, d'anomalie de la numération formule sanguine, de fièvre (avec une température corporelle supérieure à 38,5°C), de cicatrisation incomplète après une chirurgie, d'infarctus ou encore d'ulcère gastrique (61).

III) Chimiothérapie

1) Généralités

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux administré par voie orale ou injectable et qui utilise une ou plusieurs molécules anti-tumorales : on parle de protocole de chimiothérapie. La chimiothérapie peut être administrée avant ou après la chirurgie. Le plus souvent, elle est prescrite en situation adjuvante, c'est-à-dire après l'opération, pour limiter le risque de récidive. Cette indication dépend d'un certain nombre de facteurs qui permettent de prédire le risque de récidive de la maladie (facteurs pronostiques) : nombre de ganglions envahis, stade d'évolution de la tumeur, âge de la patiente…

En pratique, les femmes de moins de 50 ans et les femmes non ménopausées reçoivent très souvent une chimiothérapie adjuvante, en association ou non avec l'hormonothérapie. Chez les femmes de plus de 50 ans, elle est surtout nécessaire lorsque les ganglions axillaires ont été envahis ou s'il existe d'autres facteurs de mauvais pronostic : absence de récepteurs hormonaux, tumeur de grade élevé, surexpression du récepteur HER2…

Lorsque le cancer du sein est au stade métastatique, la chirurgie n'est pas systématique et la chimiothérapie est le traitement de référence, seul ou en association avec d'autres traitements médicamenteux (hormonothérapie, thérapies ciblées) (62).

2) La chambre implantable

Administrer les traitements médicaux dans des petites veines comme celles du bras peut être difficile et toxique. Elles sont fragiles et les injections répétées deviennent vite douloureuses. C'est pourquoi avant de commencer le traitement, la pose d'un cathéter dans une grosse veine appelée voie centrale (veine cave supérieure en général) est recommandée. Plusieurs dispositifs existent dont le plus couramment utilisé est la chambre implantable.

Ce dispositif, aussi appelé port-à-cath® ou PAC, est composé d'un petit boîtier (la chambre implantable) et d'un cathéter (tuyau souple et fin). Il est entièrement placé sous la peau, au cours d'une courte intervention chirurgicale sous anesthésie locale. Si une chirurgie est prévue avant la chimiothérapie, le chirurgien peut en profiter pour installer le dispositif pendant l'intervention, sous anesthésie générale. Le boîtier est placé en haut du thorax et relié au cathéter, lui-même placé dans une grosse veine profonde. Après l'intervention, une radiographie du thorax est réalisée pour vérifier que le dispositif est placé correctement. À chaque perfusion, les médicaments sont injectés directement dans la chambre implantable, à travers la peau. Lorsque le dispositif n'est plus utile, il est enlevé lors d'une courte intervention chirurgicale, le plus souvent sous anesthésie locale (figure 16).

D'autres dispositifs sont employés, notamment le cathéter PICC-Line® qui est inséré dans une veine périphérique profonde du bras et dont l'extrémité est placée au niveau de la terminaison de la veine cave supérieure (63).

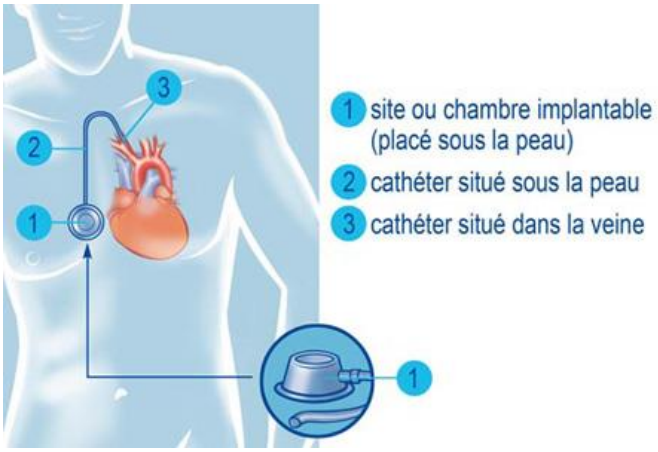


Figure 16 : Schéma d'une chambre implantable

3) Molécules utilisées dans le cancer du sein (hors situation métastatique)

a) Les anthracyclines

Les anthracyclines sont des agents intercalant. Leur structure plane leur permet de s'intercaler entre les deux brins d'ADN empêchant alors la progression de l'ADN polymérase. Ceci inhibe alors la réplication et la transcription. Elles vont également entrainer des cassures de l'ADN par formation de radicaux libres et vont inhiber les topoisomérases II.

Cette famille est très toxique, avec un risque de toxicité cardiaque avec insuffisance cardiaque congestive, mais également d'alopécie réversible, de photosensibilisation ainsi que de mucites et stomatites.

- **Doxorubicine Adriamycine ® / Epirubicine Farmorubicine ®**

La doxorubicine est indiqué dans le traitement du cancer du sein en association au cyclophosphamide. L'épirubicine est quant à elle utilisé dans les carcinomes mammaires métastatiques (64).

b) Les taxanes

Les taxanes bloquent la division cellulaire en désorganisant le fuseau par un impact sur les microtubules. En effet, ils vont se fixer au niveau de ces derniers et vont inhiber leur dépolymérisation. Cela va alors entrainer une rigidification des cellules bloquées en métaphase. Ce sont des produits relativement toxiques et leurs principaux effets indésirables sont des neuropathies périphériques, une alopécie réversible ainsi que des accidents allergiques dû aux excipients (65).

- **Docétaxel Taxotère ®**

Ce médicament est extrait à partir des aiguilles de l'If européen. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein :

- Dans le traitement **adjuvant du cancer du sein opérable**, chez des patients présentant ou non un envahissement ganglionnaire, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide.
- 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, en association à la doxorubicine.
- 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.
- Dans le traitement du **cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2**, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique, en association au trastuzumab.
- Dans le **traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique** ayant comporté une anthracycline, en association à la capecitabine (66)**.**

- **Paclitaxel Taxol ®**

Le paclitaxel est extrait de l'écorce d'if, *Taxus brevifolia,* Il est utilisé dans le cancer du sein :

- Dans le **traitement du carcinome du sein avec envahissement ganglionnaire** après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide, en traitement adjuvant.
- Dans le traitement initial du **cancer du sein localement avancé ou métastatique** soit en association à une anthracycline chez les patientes auxquelles un traitement par anthracycline convient, soit en association au trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 classée 3+ par immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas.
- Administré seul, il est aussi indiqué dans le **traitement des carcinomes métastatiques du sein** pour les patientes en échec ou non candidates au traitement classique à base d'anthracycline (67).

c) 5-fluorouracile 5-FU ®

Le 5-Fluorouracile est un anti-métabolite, analogue des bases pyrimidiques. Le 5-FU va s'incorporer dans l'ARN à la place de l'uracile générant alors un ARN frauduleux. Cela va alors entrainer lors de la synthèse protéique, des erreurs de lecture du code génétique. D'autre part, le désoxy-5-fu-mono-phosphate, analogue de l'acide folique,

inhibe la DHFR et la thymidylate synthétase, entrainant alors une inhibition de la synthèse de thymidine et d'ADN.

Il est utilisé dans le traitement des adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional (traitement adjuvant), ou lors des rechutes. Le 5-FU rentre dans la composition des protocoles FAC ou FEC (association de 5-FU, Adriamycine ou Epirubicine, Cyclophosphamide).

Cette molécule est responsable d'un nombre important d'effets indésirables à type de diarrhées, de toxicités cardiaque et cutanée importantes avec le syndrome « main-pied » ainsi que de photosensibilisation, mucites et stomatites (65).

d) Cyclophosphamide Endoxan ®

Le cyclophosphamide est un agent alkylant. Cette molécule est composée de groupements alkyles électrophiles qui vont former des liaisons covalentes (alkylation) avec l'ADN. Il y aura alors inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN ainsi que formation de radicaux libres provoquant alors des cassures des brins d'ADN. Il est indiqué dans le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.

Les effets indésirables de cette molécule sont surtout une importante toxicité vésicale par formation d'acroléine qui peut entrainer une cystite amicrobienne (hématurie), une fibrose vésicale et un cancer iatrogène vésical. Il peut également y avoir des troubles digestifs et une alopécie.

4) Chimiothérapies orales

À l'heure actuelle, deux molécules chimiothérapiques administrées par voie orale disposent d'une AMM dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie: le cyclophosphamide (Endoxan ®) et le melphalan (Alkeran ®).

Les comprimés/capsules de ces différentes molécules ne doivent jamais être coupés, mâchés, croqués ou écrasés. Le patient doit se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés. Les emballages ni les comprimés ne doivent être jetés à la poubelle il faut les rapporter au pharmacien. Le patient ne doit jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis de son oncologue. En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Il doit prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi. En cas de vomissements, il ne doit pas reprendre de dose supplémentaire ni doubler la dose suivante.

Ces traitements sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou allaitante, leur utilisation chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées pendant toute la durée du traitement voire parfois jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Il est conseillé aux hommes d'uriner en position assise.

En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures…) les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C) (68).

a) Cyclophosphamide Endoxan ®

Le cyclophosphamide est un agent alkylant dont le mécanisme d'action a déjà été expliqué précédemment. Pour rappel il est indiqué en traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires. Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville et il est disponible dans les pharmacies de ville.

La posologie est strictement personnelle. L'administration se fait en une prise par jour le matin à jeun avec un grand verre d'eau. La posologie chez l'adulte et l'enfant est par cycles courts de 1 à 14 jours répétés toutes les 2 à 4 semaines ou en traitement prolongé, sans interruption.

Les principaux effets indésirables ont eux aussi, été vus précédemment. A savoir qu'une aménorrhée ou une azoospermie peuvent survenir et sont parfois définitives. (68).

b) Melphalan Alkeran ®

Le melphalan est un agent alkylant bifonctionnel de l'ADN qui empêche la réplication cellulaire. Il est indiqué dans le traitement du carcinome du sein dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville et il est disponible dans les pharmacies de ville. Il est à conserver à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

La posologie dépend du protocole thérapeutique appliqué au malade et tient compte de l'indication et des éventuelles thérapeutiques associées. En cas de stade avancé du carcinome du sein : 0,15 mg/kg/jour pendant 4 à 6 jours, toutes les 6 semaines. Le melphalan se prend en cure de quelques jours de façon fractionnée. Il est préférable de le prendre 15 à 30 minutes avant les repas. Il est recommandé de manipuler les comprimés avec des gants

Les principaux effets indésirables sont une neutropénie, thrombopénie avec risque hémorragique, éruption cutanée avec démangeaisons, stomatite, nausées/vomissements et diarrhées (parfois sanglantes). Pendant le traitement, il est important de boire davantage pour maintenir le bon fonctionnement du rein. (68).

IV) Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement qui peut compléter ou se substituer à la chimiothérapie. Elle a pour objectif de limiter le risque de récidive en empêchant les cellules tumorales de recevoir les hormones œstrogènes et/ou progestérone, nécessaires à leur développement. Dans d'autres cas, elle est utilisée avant l'opération pour réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice.

L'hormonothérapie n'est pas indiquée pour toutes les patientes : elle est uniquement possible lorsque la tumeur est hormonosensible, c'est-à-dire lorsque des récepteurs hormonaux ont été mis en évidence au niveau des cellules tumorales. Le choix entre chimiothérapie, hormonothérapie ou la combinaison des deux, dépend de l'âge de la patiente, de son statut hormonal (ménopausée ou non) et de la présence effective des récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses.

Les médicaments d'hormonothérapie bloquent la croissance des tumeurs présentant des récepteurs aux hormones œstrogènes ou à la progestérone. Les plus utilisés sont les anti-estrogènes) et, chez les femmes ménopausées, les anti-aromatases et les analogues de la LH-RH (figure 17). Selon le contexte clinique, ces médicaments sont pris par voie orale tous les jours pendant 5 années.

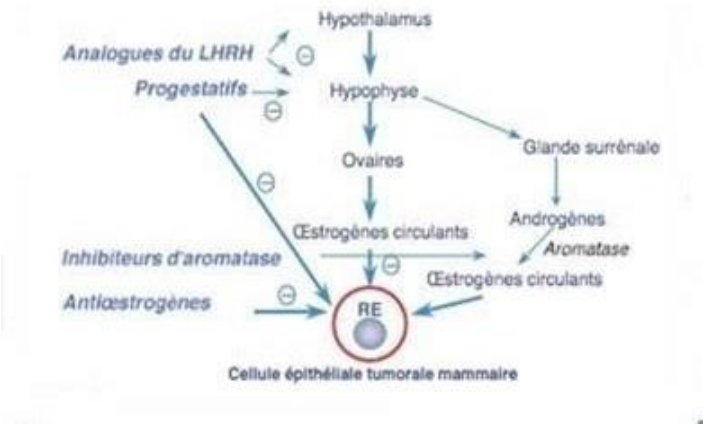


Figure 17 : Cible d'action des médicaments utilisés dans le traitement hormonal du cancer du sein

1) Les anti-oestrogènes

Tamoxifène Nolvadex ®

Le tamoxifène est un antagoniste des œstrogènes au niveau du sein mais un agoniste pour d'autres sites à l'origine d'effets annexes parfois indésirables. En effet, le tamoxifène est un antiestrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs, mais il possède aussi un effet oestrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os et sur les lipides sanguins.

Indications

Le tamoxifène est indiqué en postopératoire en prévention des récidives, ou dans les formes évoluées des tumeurs mammaires hormonosensibles avec progression locale et/ou métastatique. Chez les patientes dont la tumeur présente des récepteurs aux estrogènes positifs ou si ceux-ci sont inconnus, un traitement par le tamoxifène a montré une réduction significative des récidives de la maladie et une amélioration de la survie à 10 ans. L'effet est significativement supérieur pour un traitement de 5 ans par rapport à des traitements de 1 ou 2 ans. Cette efficacité parait indépendante de l'âge, du statut ménopausique, de la dose de tamoxifène et d'une éventuelle chimiothérapie additionnelle.

Posologie

Le tamoxifène est un médicament administré par voie orale. Lorsqu'il est utilisé en traitement adjuvant la dose recommandée est de 20 mg par jour, en une ou deux prises, et il est actuellement recommandé de traiter 5 ans. Lors du traitement des formes évoluées, des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées, à raison de une ou deux prises par jour (69,70).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des bouffés de chaleurs, des nausées/vomissements, une rétention hydrique, des accidents thromboemboliques ainsi qu'un risque de myalgies et arthralgies (68) .

Au niveau de l'endomètre, cette hyperestrogénie induite par le tamoxifène entraîne plusieurs modifications morphologiques spécifiques, dont la majorité est bénigne. Cependant, le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène est d'environ 2 à 4 comparativement à une population de même âge ne prenant pas de tamoxifène. Tous les cancers observés sont chez des patientes ménopausées et il n'a pas été démontré de risque accru de cancer de l'endomètre chez les patientes pré ménopausiques sous tamoxifène. Ce risque augmente significativement avec la durée du traitement, ainsi il n'est pas augmenté en cas de prise pendant moins de 2 ans, il est de 2 si le traitement est pris pendant 2 à 5 ans et s'élève à 6,9 si le traitement est pris pendant plus de 5 ans. Les cancers sont significativement de plus haut grade et avec des histologies plus agressives, plus le tamoxifène est pris sur une longue période (71).

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Lorsqu'il est associé aux AVK, le tamoxifène entraine une augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. Associé aux agents cytotoxiques il y a une augmentation du risque d'accidents thromboemboliques. De plus, des traitements concomitants qui inhibent le CYP2D6 peuvent conduire à des concentrations réduites du métabolite actif, l'endoxifène. De ce fait les inhibiteurs

puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine, fluoxétine, quinidine, cinacalcet ou bupropion) doivent être chaque fois que possible évités pendant le traitement par tamoxifène. Enfin, le tamoxifène est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement (69).

2) Les inhibiteurs de l'aromatase

Chez la femme ménopausée, la principale source d'œstrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone) qu'elle transforme en estrone et estradiol.

a) Létrozole Femara ®

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent.

Indications

Le létrozole est indiqué tant en traitement adjuvant à un stade précoce qu'en prolongation d'un traitement adjuvant standard préalable par tamoxifène pendant 5 ans. Il est par ailleurs indiqué en cas de tumeur à un stade avancé tant en première intention qu'après rechute ou progression de la maladie après traitement anti-estrogènes.

Posologie

La dose recommandée de Fémara ® est de 2,5 mg en une prise quotidienne et doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas. En cas d'oubli d'une dose, la patiente doit prendre son comprimé aussitôt qu'elle s'en aperçoit. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prise suivante (intervalle de 2 ou 3 heures), la patiente ne doit pas prendre la dose oubliée, et doit poursuivre le schéma posologique habituel (69,70).

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés lors de la prise de Letrozole sont bouffées de chaleur, fatigue, céphalées, nausées et vomissements, constipation, œdèmes périphériques, éruption cutanée ainsi qu'un risque accru d'ostéoporose (68).

Interactions médicamenteuses et contre-indications

L'association concomitante du létrozole avec le tamoxifène, d'autres antiestrogènes ou des estrogènes doit être évitée, car cela diminue l'action pharmacologique du létrozole. D'autre part, le létrozole est un inhibiteur de l'isoenzyme 2A6 du cytochrome P450 et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 2C19. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante du létrozole avec des médicaments dont

l'élimination dépend essentiellement de ces isoenzymes et dont la marge thérapeutique est étroite (par exemple : phénytoïne, clopidogrel).

Letrozole ne doit pas être pris en cas de pré ménopause, de grossesse et d'allaitement (69).

a) Anatrozole Arimidex ®

Arimidex est un puissant et hautement sélectif inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. A raison d'une dose quotidienne de 1 mg, ce médicament a supprimé de plus de 80 % la production de l'estradiol.

Indications

L'anastrozole est indiqué soit en situation adjuvante, soit à un stade avancé dans le cas de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. Il est également indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce, chez la femme ménopausée, ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

Posologie

La posologie recommandée d'Arimidex chez les adultes, est de un comprimé à 1 mg une fois par jour au cours ou en dehors d'un repas. Dans le cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce chez les femmes ménopausées, la durée recommandée du traitement hormonal adjuvant est de 5 ans (69,70).

Effets indésirables

Lors de la prise d'anastrozole, les principaux effets indésirables rencontrés sont des nausées/vomissements, des bouffées de chaleur, des céphalées, des douleurs à prédominance dorsales et à type d'arthralgies, de la fatigue, une hypercholestérolémie ainsi qu'un risque accru d'ostéoporose (68).

Interactions médicamenteuses et contre-indications

L'administration concomitante d'Arimidex avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante (69)

b) Exémestane Aromasine ®

L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase de troisième génération, qui agit par inhibition compétitive et irréversible de la transformation de l'androstènedione en estrone dans les tissus (68,69).

Indications

L'exémestane est un traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce, exprimant des récepteurs aux estrogènes, à la suite du traitement adjuvant initial par tamoxifène d'une durée de 2 à 3 ans. Il est également indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement, après échec d'un traitement initial par antiestrogène. Il est plus efficace en association avec l'évérolimus.

Posologie

La dose recommandée d'Aromasine est de 1 comprimé à 25 mg à prendre une fois par jour, de préférence après un repas. Le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à une durée totale de 5 ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'Aromasine). Il sera suspendu en cas de rechute de la tumeur. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à progression manifeste de la tumeur (69,70).

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés lors de la prise d'exémestane sont des bouffées de chaleur, des arthralgies, des céphalées, de la fatigue, des insomnies et des vertiges, des nausées/vomissements, de la constipation ou au contraire une diarrhée, ainsi que des œdèmes périphériques et un risque accru d'ostéoporose (68).

Interactions médicamenteuses et contre-indications

Aromasine doit être utilisé avec précaution s'il est administré avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite. D'autre part, Aromasine ne doit pas être pris avec des médicaments contenant des estrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.

Exémestane ne doit pas être utilisé chez la femme en pré ménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite (69).

V) Thérapies ciblées

En oncologie, les thérapies ciblées sont des médicaments qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement de la tumeur. Ces médicaments sont donc théoriquement sans effet sur les cellules saines. De ce fait, ils engendrent moins d'effets indésirables que les chimiothérapies anti tumorales classiques. Ces dernières agissent en effet sur toutes les cellules de l'organisme qui se divisent, qu'elles soient cancéreuses ou non (72).

1) Inhibiteurs HER-2

Pour rappel le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales où il participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. L'amplification et/ou la surexpression de HER2 serait une des causes de transformation cancéreuse des cellules, par un mécanisme de potentialisation de la croissance cellulaire.

a) Trastuzumab Herceptin ®

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur HER2. En bloquant le récepteur HER2, le trastuzumab bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs une action de stimulation du système immunitaire afin de l'aider à détruire les cellules cancéreuses (69).

L'association trastuzumab/taxane est le traitement de première ligne recommandé, indépendamment du statut hormonal, dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif. Dans sa dernière extension d'indication « cancer du sein précoce HER2 positif localement avancé ou mesurant plus de 2 cm de diamètre, en association à une chimiothérapie néoadjuvante suivi d'un traitement adjuvant avec trastuzumab », la HAS a considéré que la trastuzumab pouvait être ajouté à la chimiothérapie néoadjuvante et poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant. Cependant il y a une augmentation du risque cardiaque du fait de l'association concomitante trastuzumab/anthracycline (70).

Les effets secondaires les plus fréquents sont des réactions allergiques, de la diarrhée, des nausées, vomissements, des douleurs abdominales, thoraciques, articulaires, musculaires, des frissons, de la fièvre, des céphalées ou de la fatigue. Ce médicament est également responsable d'insuffisance cardiaque parfois mortelle. Enfin, comme avec tous les anticorps, des effets pulmonaires peuvent survenir (infiltrats pulmonaires, détresse respiratoire aigüe, œdème aigu du poumon etc.) (70,73).

b) Pertuzumab Perjeta ®

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, ciblant spécifiquement la protéine HER2. Mais cet anticorps dirigé contre le sous-domaine II, un épitope du domaine extracellulaire de HER2, est différent de celui reconnu par le trastuzumab (69,73).

Le pertuzumab est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, chez des patients n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (70).

Le pertuzumab a pour principaux effets indésirables la neutropénie fébrile et la diarrhée (70).

2) Les anti-angiogéniques

Bevacizumab Avastin ®

Le bévacizumab est un anticorps anti-VEGF. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux présents, normalise les vaisseaux tumoraux restants et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale (69).

Le bévacizumab est indiqué dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique, en association d'une part au paclitaxel, et, d'autre part, à la capécitabine lorsqu'une chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas appropriée.

Le bévacizumab pouvant altérer la cicatrisation, il doit être arrêté ou ne pas être commencé lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, ou dans les 28 jours suivant une intervention chirurgicale et tant que la plaie n'est pas cicatrisée. Les autres effets indésirables sont : HTA, asthénie, diarrhée et douleurs abdominales (70).

Néanmoins, depuis le mois de septembre 2016, l'Avastin ® est uniquement remboursé dans le cas de cancer du sein triple négatif (ER-, PR-, et HER2 -) métastasé. Afin d'obtenir ce remboursement, le pharmacien hospitalier doit remplir un formulaire attestant que la patiente remplit ces conditions de remboursement.

3) Médicaments en attente d'évaluation à long terme

L'évérolium Afinitor ®

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR, une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue pour être dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. Il inhibe la croissance et la prolifération des cellules tumorales, endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires. Ce médicament possède une AMM dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie (70) .

Troisième partie : Prise en charge des effets indésirables et rôle du pharmacien d'officine

Le rôle du pharmacien est fondamental et est souvent sous-estimé des spécialistes. Il apporte un soutien au malade et à son entourage avec lesquels il établit une relation de confiance grâce à sa proximité et à sa plus grande disponibilité. Le pharmacien écoute, accompagne et conseille la patiente durant toutes les étapes de sa maladie.

I) Effets indésirables de la chirurgie du sein

Toute intervention chirurgicale est susceptible de présenter des complications. Les complications les plus fréquentes en cas de mastectomie sont :

- Un hématome nécessitant une reprise au bloc opératoire,
- Un épanchement lymphatique pouvant nécessiter des ponctions percutanées,
- Un abcès survenant plus souvent chez les patientes obèses et entrainant une désunion cutanée,
- Une souffrance cutanée (majorée en cas de tabagisme), voire une désunion des cicatrices, particulièrement en cas d'antécédent d'irradiation,
- Une modification de la sensibilité (voire une anesthésie) de la zone opérée,
- Une limitation de la mobilité du membre supérieur homolatéral.

En cas tumorectomie les complications les plus fréquentes sont :

- Une asymétrie de volume conséquente à l'intervention, variable selon la taille de la lésion et la taille préexistante des seins,
- Une déformation résiduelle du sein opéré,
- Une nécrose partielle ou totale de la glande mammaire,
- Une invagination de la cicatrice, attirée vers l'intérieur du sein,
- Un épanchement lymphatique.

Toutes ces complications sont majorées par une éventuelle radiothérapie en cas de cancer du sein (74). Après curage axillaire monobloc, les complications lymphatiques précoces (lymphorrhées et lymphocèles) restent fréquentes.

La lymphorrhée est un écoulement persistant de lymphe qui est dû à la blessure d'un vaisseau ou d'un nœud lymphatique. Différentes méthodes sont utilisées pour le réduire mais c'est le drain aspiratif qui est le plus souvent utilisé. Un âge élevé, l'obésité, de l'hypertension, l'héparinothérapie, une grosseur du sein et les mobilisations précoces intempestives favorisent les lymphorrhées.

Quant au lymphocèle il s'agit d'un épanchement lymphatique acquis et localisé. Il représente la suite naturelle des lymphorrhées qui apparait souvent lors de l'ablation du drain aspiratif. Les facteurs qui l'aggravent sont identiques à ceux incriminés pour les lymphorrhées (47).

Enfin, comme pour toute opération, il y a un risque de phlébite et d'embolie pulmonaire et afin de prévenir cette complication, la patiente devra porter des bas de contention.

1) Prothèses mammaires

La perte d'un sein ou sa déformation, secondaire à une chirurgie du cancer du sein, altère souvent l'image corporelle et la perception que la patiente a d'elle-même. La décision d'avoir recours à une prothèse mammaire externe dépend de différents facteurs comme les besoins de la patiente, ses désirs, son mode de vie, etc. Certaines femmes choisissent dans un premier temps de porter une prothèse externe avant d'opter secondairement pour une reconstruction mammaire. En effet, huit femmes sur dix vont opter pour cette solution plutôt que pour la reconstruction chirurgicale.

L'intérêt premier de la prothèse est de remplir le bonnet du soutien-gorge, redonnant ainsi une silhouette entière et féminine. C'est la réponse immédiate à la demande psychologique de la patiente, elle permet de reconstruire une image morcelée. Conjointement, la prothèse a un avantage sur le plan orthopédique puisqu'elle va rééquilibrer le rachis, en suppléant au poids du sein manquant.

Si l'on s'accorde sur l'intérêt physique et psychologique de la prothèse externe, il est vrai qu'elle demeure une masse externe, et que, non adaptée, elle pourrait être ressentie par la femme comme ne faisant pas partie d'elle-même. C'est pourquoi, afin d'obtenir un résultat satisfaisant, les points suivant sont à prendre en considération :

- La prothèse mammaire idéale doit, par son poids, sa forme, sa fermeté, sa souplesse et sa stabilité, imiter le sein naturel.
- Il est nécessaire de porter un soutien-gorge spécialement conçu pour le port de la prothèse et qui la maintiendra en place, évitant ainsi les luxations hors du bonnet dans les mouvements d'amplitude. Portée avec un soutien-gorge adapté qui modèle et maintient la poitrine, la prothèse mammaire assure une parfaite harmonie esthétique et visuelle.
- Lorsque le sein naturel est généreux on choisira une prothèse allégée ou auto adhérente. Ceci permettra d'éviter que le poids de la prothèse ne pèse dans le bonnet en accentuant la striction de la bretelle sur l'épaule. Avec de telles prothèses, cette zone riche en suppléances lymphatiques ne sera pas entravée (47).

Le pharmacien a ainsi un rôle primordial d'accompagnement de la patiente dans cette démarche et c'est lui qui aidera la patiente à choisir le type de prothèse qui lui conviendra le mieux. A l'heure actuelle il existe 3 laboratoires en pharmacie qui proposent ces produits : Anita, Amoena et Thuasne.

a) Accueil

Tout d'abord, le local où le pharmacien va recevoir la patiente doit être adapté à ce rendez-vous. Il doit être équipé de manière à garantir l'intimité de la patiente lors de l'accueil et des essayages (isolation visuelle et phonique : salon ou cabine d'essayage individuel, miroir etc.) (Figure 18). L'essayage est obligatoire avant la délivrance du produit.

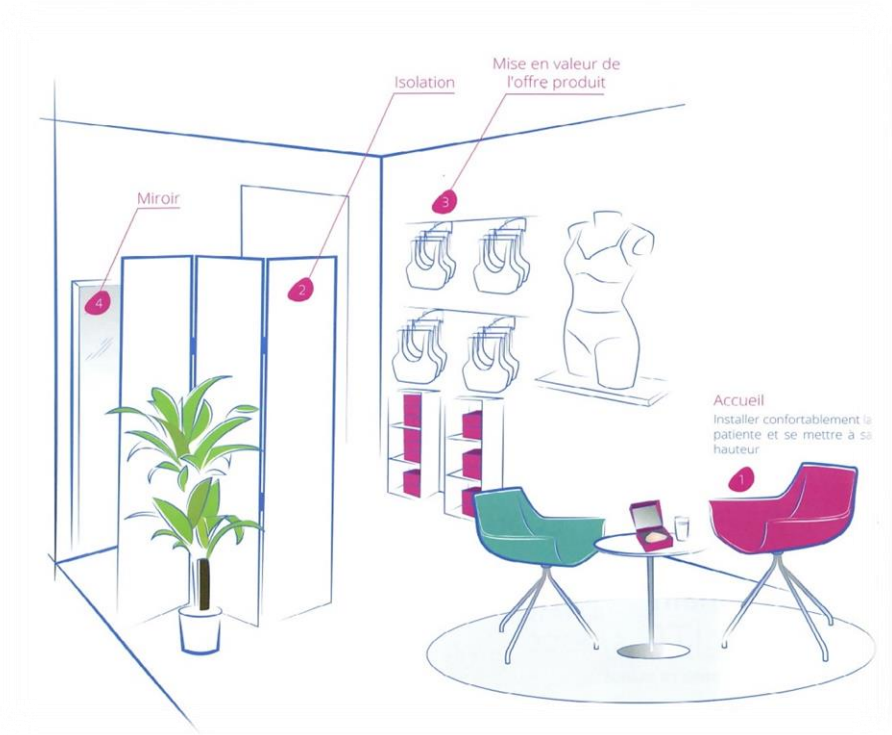


Figure 18 : Exemple de local adapté

Pour réussir un bon accueil de la patiente le jour de la délivrance, il y a 10 points à respecter :

1) Convenir d'un rendez-vous et prévoir 30 minutes à 1 heure selon qu'il s'agisse d'un renouvellement ou d'une première délivrance.
2) Préciser à la patiente de venir avec :
    a. Un T-shirt blanc moulant afin d'apprécier le porté de sa prothèse, même avec un vêtement transparent et près du corps
    b. Le soutien-gorge qu'elle porte actuellement, utile pour la prise de mesure.
3) Accueillir la patiente avec sourire et bienveillance dans un local adapté et veiller à ce qu'elle soit le plus à l'aise possible.
4) Valider avec elle les détails de son intervention : date, type d'intervention, côté(s) opéré(s), radiothérapie éventuelle, traitements en cours, douleurs annexes (cervicales, dos), sensibilité du champ cicatriciel.
5) Présenter un modèle d'exposition pour apprécier le poids et toucher la texture de la prothèse.

6) Prendre les mesures : étape indispensable qui mérite précision afin d'éviter les erreurs de délivrance.
7) Proposer la lingerie : lui recommander de choisir 2 soutiens gorges afin d'en avoir toujours un de propre.
8) Choisir une prothèse en fonction du profil de la patiente.
9) Donner les conseils d'entretien.
10) Conclure le rendez-vous : convenir d'un rendez-vous dans 3 à 4 semaines pour savoir si tout se passe bien (75).

b) Prise de mesure

Pour prendre les mesures il est nécessaire de savoir la taille du soutien-gorge en mesurant le tour sous-poitrine, puis de connaitre le bonnet du soutien-gorge en mesurant cette fois-ci le tour de poitrine.

- **Calcul de la taille du soutien-gorge :**

Le pharmacien demande à la patiente de porter son soutien-gorge actuel, de se détendre et de mettre les bras de long du corps. Le pharmacien devra placer le ruban autour de son dos, faire passer le ruban sous ses bras, puis sous la poitrine au niveau du pli du sein. Il devra ensuite prendre la mesure et se reporter au tableau ci-dessous afin d'obtenir la taille du soutien-gorge.

Tableau V : Tableau de mesure permettant d'obtenir la taille du soutien-gorge

Tour sous poitrine (en cm)										
63-67	68-72	73-77	78-82	83-87	88-92	93-97	98-102	103-107	108-112	113-117
⇩ **80**	⇩ **85**	⇩ **90**	⇩ **95**	⇩ **100**	⇩ **105**	⇩ **110**	⇩ **115**	⇩ **120**	⇩ **125**	⇩ **130**

- **Calcul du bonnet du soutien-gorge :**

Le pharmacien demande à la patiente de se détendre et de mettre ses bras le long du corps, il place le ruban au niveau de la colonne vertébrale et doit le faire passer sous le bras du côté du sein non opéré. Ensuite tendre le ruban jusqu'au sternum sans appuyer le ruban dans le creux de la poitrine (comme s'il allait dans le prolongement du sein anciennement existant) (figure 19). Enfin, prendre la mesure, doubler le résultat et se reporter au tableau ci-dessous (75).

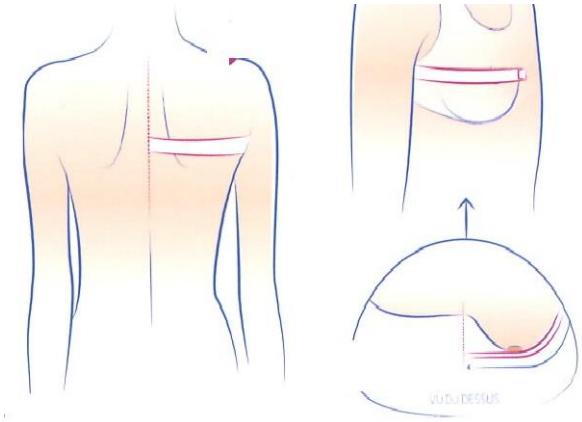


Figure 19 : Schéma de prise de mesure pour le bonnet du soutien-gorge

Tableau VI : Tableau de mesure afin d'obtenir la taille du bonnet du soutien-gorge

Bonnet	Taille de soutien-gorge										
	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130
A	77-79	82-84	87-89	92-94	97-99	102-104	107-109	112-114	117-119	122-124	127-129
B	79-81	84-86	89-91	94-96	99-101	104-106	109-111	114-116	119-121	124-126	129-131
C	81-83	86-88	91-93	96-98	101-103	106-108	111-113	116-118	121-123	126-128	131-133
D	83-85	88-90	93-95	98-100	103-105	108-110	113-115	118-120	123-125	128-130	133-135
E	85-87	90-92	95-97	100-102	105-107	110-112	115-117	120-122	125-127	130-132	135-137
F	87-89	92-94	97-99	102-104	107-109	112-114	117-119	122-124	127-129	132-134	137-139

A noter qu'une fois la taille et la profondeur du bonnet du soutien-gorge déterminées et validées, il faut identifier la taille de prothèse grâce à un tableau défini par chaque laboratoire. Enfin, la poitrine des femmes diffère non seulement par le tour de buste et le tour de poitrine mais aussi par la forme et le galbe du sein. Pour s'en rapprocher le plus possible, Amoena a conçu 3 galbes différents : 1,2 et 3. Une fois la taille de la prothèse déterminée, il faut choisir la forme. Le pharmacien doit alors comparer le croquis ci-dessous avec la forme du sein de la patiente dans son soutien-gorge adapté et choisir la solution la plus seyante (figure 20).

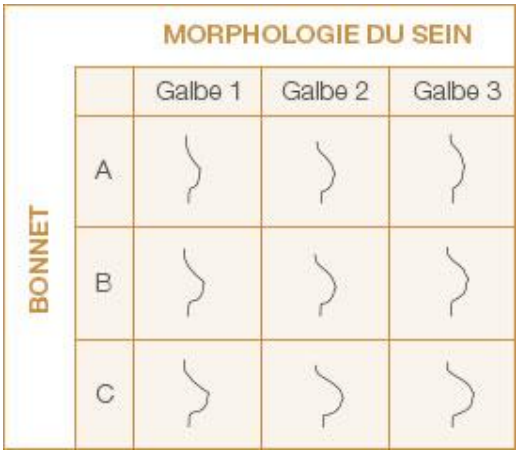


Figure 20 : Différents galbe du sein

Les exemples sont données pour les bonnes A à C, ils peuvent être adaptés pour les bonnets D à G.

c) Les différents types de prothèses externes

Post – opératoire :

Ce type de prothèse peut être utilisé immédiatement après l'opération, pendant la phase de cicatrisation et même pendant la radiothérapie. Ces prothèses vont être bien souvent composées de mousse à l'intérieur ce qui les rend légères et ajustables pour retrouver la symétrie avec l'autre sein. La partie extérieure est composé à 100 % de coton ce qui la rend douce et non irritante, adaptée aux cicatrices sensibles. Chez Amoena, il existe la prothèse Priform® Premium qui a en plus sur la face interne, une finition antibactérienne micro-argent. Chez Thuasne, deux modèles sont proposés selon la taille de la poitrine (figure 21) :

- Silima ® Fiberfill Ovale si petite poitrine < 95B ou ptôse prononcée
- Silima ® Fiberfill Triangulaire si poitrine généreuse > 95B ou bombée

Figure 21 : Silima® Fiberfill Ovale et Triangulaire

Ces prothèses doivent être portées dans un soutien-gorge adapté, durant les deux mois suivant l'opération. Cette prothèse est une solution provisoire, car sa légèreté ne compense pas le poids du sein opéré et peut provoquer des douleurs à l'épaule ou au dos ou une modification de la posture si elle est utilisée à long terme. C'est pourquoi le pharmacien devra proposer dans un second temps une prothèse mammaire en silicone non adhérente (76).

Prothèses non solidaires du corps :

Une prothèse non solidaire du corps se glisse dans le soutien-gorge à poche, conçu pour le port de la prothèse en toute sécurité. Pour débuter après la prothèse post-opératoire, c'est une bonne solution.

- **Prothèses classiques :**

Ces prothèses peuvent être utilisées en cas de post-mastectomie totale ou radicale. Pour chaque laboratoire ces prothèses se différencient par leur technologie, leur indication, les galbes des bonnets, les formes, les tailles et les différentes couleurs proposées (chair, brun clair et brun foncé).

Certaines innovations ont été mise en place concernant ces prothèses. Par exemple chez Amoena, la majorité des prothèses peuvent avoir la technologie Comfort +. Les microcapsules de Comfort + aident à réguler et à équilibrer les changements de températures corporelles. En effet, ce matériau absorbe les excès de chaleur lorsque le corps monte en température, les stocke à l'intérieur de la prothèse et les restitue en douceur lorsque le corps se refroidit. Chez Anita c'est la microfibre respirante qui régule agréablement la température corporelle en compensant idéalement les variations de températures du corps.

D'autre part, la gamme Energy ® chez Amoena possède en plus 30% de Comfort + que pour les autres prothèses, la face interne possède des perles tridimensionnelles (permettant à l'air de circuler librement derrière la prothèse) et elle est infusée d'argent ce qui offre un environnement naturel antimicrobien qui réduit de 99,90% la croissance des bactéries et évite ainsi les odeurs et donne un sentiment de fraicheur (figure 23) (77).

La prothèse Serena ® Cœur chez Thuasne, en cas de post-mastectomie totale, permet de combler le manque au niveau du décolleté pour les poitrines < 95 B, alors que la prothèse Serena ® Ovale possède un creux à l'intérieur et permet alors de s'adapter aux cicatrices (figure 22).

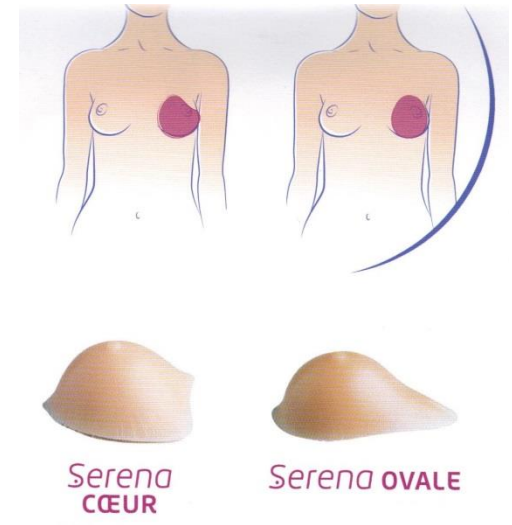


Figure 22 : Prothèse Serena® Cœur et Ovale

Figure 23 : Prothèse Amoena Energy®

- **Prothèses allégées :**

Les prothèses allégées sont en général 30 % plus légère qu'une prothèse en silicone classique. Ces prothèses sont utilisées pour répondre aux besoins de certaines morphologies, notamment les poitrines généreuses > 95 B. Mais également lors de certaines pathologies (ostéoporose, lymphœdème), lors d'une opération bilatérale ou lors de la pratique d'une activité physique ou sportive.

Chez Amoena, la gamme Natura® et Energy® sont disponible en version allégée. La dernière prothèse sortie est la Natura Xtra Light ® avec la technologie Comfort +. La Natura Xtra Light® est d'une conception unique avec ses deux couches de silicone et offre un parfait maintien dans le soutien-gorge, même bras levés. Elle procure un confort tout au long de la journée avec un poids allégé de 40 % (78).

Les laboratoires Thuasne et Anita ont eux aussi créés des prothèses particulières avec un allégement de leurs matériaux.

Chez Thuasne, la Silima® Elite a la même structure que la Silima Soft & Light mais sa forme en cœur offre un plus grand volume de bonnet sur une surface réduite (figure 24). Elle permet en effet une compensation naturelle pour les poitrines généreuses

(spécifique des bonnets D à G). Cependant qu'il s'agisse de la Silima® Elite ou de la Soft & Light, les deux sont 30 % plus légères qu'une prothèse classique.

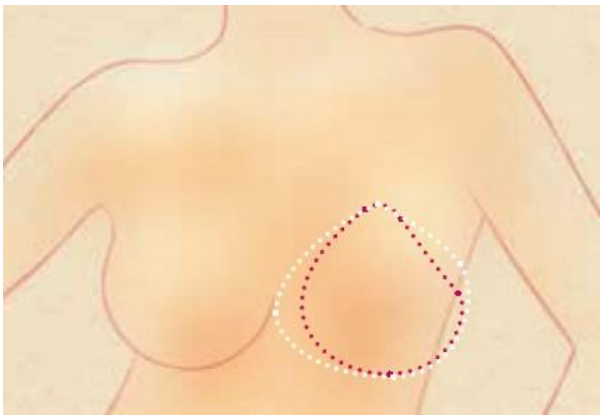


Figure 24 : Silima® Elite (ligne rose) et prothèse classique (ligne blanche)

La Silima® Ultra-Light est une prothèse ultra légère. En effet elle est jusqu'à 60 % plus légère qu'une prothèse classique grâce à une couche intérieure de gel silicone allégé. Sa structure annulaire unique permet un mouvement naturel et l'intérieur fortement creusé préserve les tissus cicatriciels sensibles. Elle est particulièrement recommandée en cas de lymphœdème brachial ou thoracique (figure 25) (75,79).

Figure 25 : Silima® Ultra Light

Chez Anita, les prothèses sont composées de la technologie FlexGap® qui garantit un grand naturel dans les mouvements et permet à la prothèse de s'aplatir en position couchée, imitant parfaitement le mouvement naturel du sein. La prothèse SoftBack® est composé d'un gel de silicone moelleux côté peau qui s'adapte parfaitement au tissu sensible des cicatrices et soulage en cas d'œdème lymphatique (figure 26). La partie avant en gel léger et doux Supersoft permet une réduction du poids de la prothèse pouvant atteindre 35 % (80).

Figure 26 : Anita Softback®

Prothèses solidaires du corps :

Ce sont des prothèses qui adhérent directement à la peau et permettent ainsi de suivre les mouvements du corps. Ce concept aide à libérer la pression sur les épaules et soulage le dos en répartissant le poids uniformément sur le buste. Ces prothèses ne peuvent être portées qu'en cas de totale cicatrisation et si l'antériorité de l'opération est supérieure à 14 mois. Le port de cette prothèse est recommandé après un traitement par radiothérapie pour son action curative trophique : elle assouplit la peau et améliore l'aspect de la cicatrice. Elle est également recommandée pour des poitrines généreuses car elle fait le même poids que le sein controlatéral mais avec 70 % de poids ressenti en moins par rapport à une prothèse non adhérente (81).

Le premier laboratoire à avoir mis sur le marché ce type de prothèse est Amoena avec sa prothèse Amoena Contact® grâce à une surface perlée en silicone adhérente. Ces prothèses peuvent être composées de silicone classique ou allégée et sont toutes composées de la technologie Comfort + (figure 27).

Avec le temps, les différents laboratoires ont eux aussi crées leur prothèses adhérentes. En effet, chez Thuasne, certaines prothèses sont équipées d'adhésifs qui peuvent être achetés individuellement si besoin. Il existe des coussinets adhésifs pour les prothèses Xtra®, une bande adhésive double face pour les prothèses Shell Direct® et un coussin adhésif double face pour les prothèses Direct®. Ainsi ces prothèses peuvent être portées soit à même la peau soit dans la poche du soutien-gorge adapté. Il en est de même avec Amoena avec le support Contact multi® adaptable au prothèses Essential ou Natura (75).

L'adhérence de ces prothèses peut varier d'une patiente à une autre en fonction par exemple : du type de peau, de la sudation, de l'hygiène, des traitements médicaux ingérés, de l'activité pratiquée et du soutien-gorge porté. C'est pourquoi, pour une bonne adhérence à long terme, un entretien régulier est essentiel.

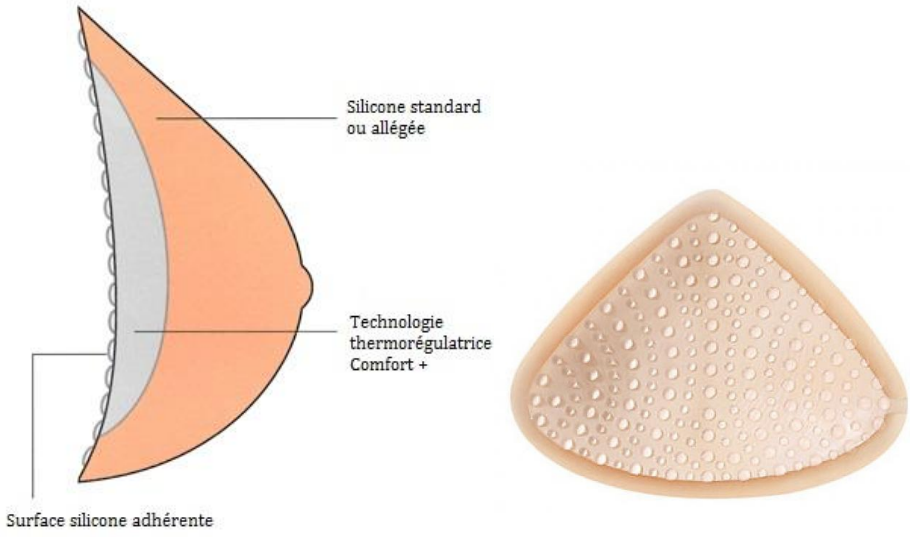


Figure 27 : Prothèse Amoena Contact®

Prothèses de compensation :

Les prothèses de compensation sont conçues pour toutes les femmes chez qui subsiste une dissymétrie, qu'elle soit liée à une tumorectomie, à de multiples biopsies, une chirurgie conservatrice, à l'évolution d'une reconstruction ou bien encore à une asymétrie mammaire naturelle.

Ces compléments mammaires permettent de restaurer la forme du sein et la symétrie corporelle. Ils épousent délicatement le sein et assurent une transition naturelle avec le corps. Ces prothèses peuvent s'intégrer dans le soutien-gorge ou bien à même la peau grâce à des coussinets anti-allergiques adhésifs (77).

A cet effet sont prévues les gammes Silima Xtra® de chez Thuasne ou Balance® de chez Amoena. Différentes formes, tailles et épaisseurs sont disponibles (figure 28).

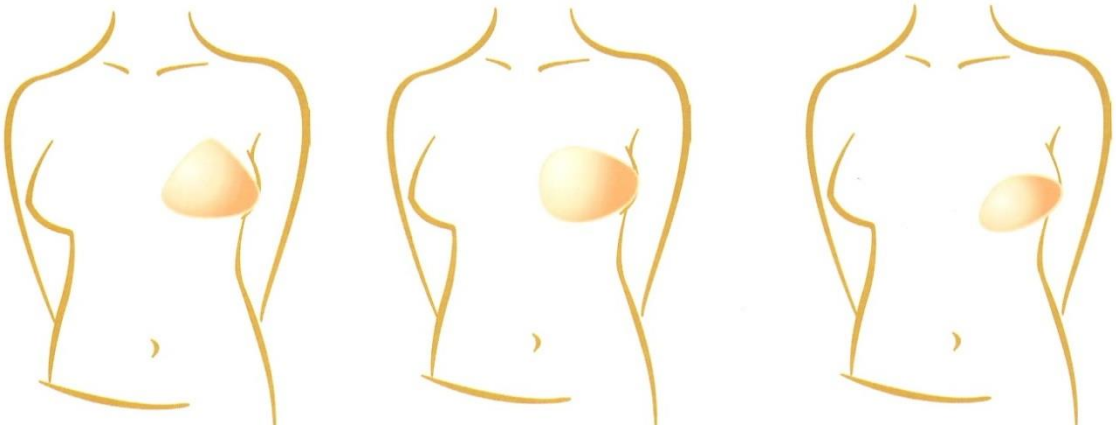


Figure 28 : Amoena Balance® : Delta, Oval et Varia

Ces prothèses Amoena comportent toutes la technologie Comfort + et certaines adhérent directement à la peau grâce à la technologie Contact.

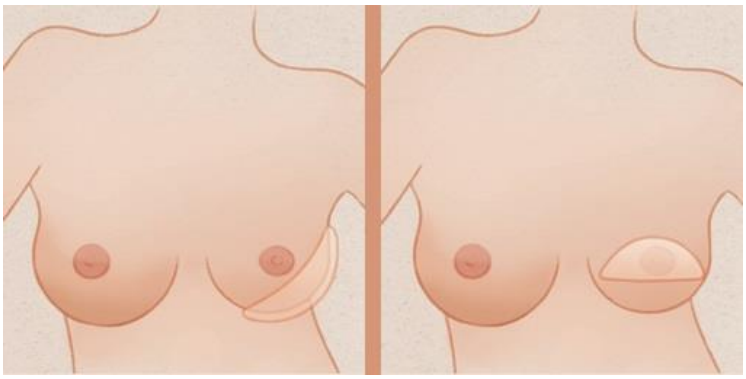


Figure 29 : Différents placements de la prothèse Silima Xtra®

Placée sous le sein ou sur son côté externe, la prothèse partielle Silima Xtra® soutient et soulève le sein et reconstitue ainsi son apparence naturelle. Quant aux pertes de volume au bout du sein, elles peuvent être compensées en combinaison avec une aréole auto-adhésive (figure 29).

Les aréoles :

Pour une apparence encore plus naturelle et féminine, il est possible d'associer l'aréole adaptée parmi le choix de plusieurs teintes et tailles. Elles peuvent être portées à même la peau notamment lors d'une tumorectomie ou une reconstruction mammaire, ou bien sur la prothèse (75).

d) Essayage

Une fois les mesures prises, le professionnel de santé pourra proposer d'essayer et de toucher une prothèse afin de commencer à se l'approprier. Il vaut mieux prendre une prothèse de petite taille, en la manipulant avec douceur et bien la présenter lorsqu'on la lui remet entre ses mains. La patiente va devoir vivre avec cette prothèse : décrire la prothèse permet une meilleure appréhension et va lui démontrer que la prothèse suivra parfaitement tous les mouvements de son corps.

Dans le cas d'une petite poitrine tombante, il est conseillé de faire lever le bras du côté du sein opéré ou de placer la main au niveau du pectoral pour relever le sein. Dans le cas d'une poitrine généreuse, il ne faut jamais relever le sein en plaçant la main dessous.

L'essayage est important car l'application varie en fonction de la morphologie, il est donc nécessaire de proposer l'essayage de 2 voire 3 prothèses, d'où la nécessité de disposer d'un stock constant ou d'avoir commandé le matériel nécessaire.

En règle générale on applique une taille de bonnet inférieure à ce que la patiente portait initialement. Puis on conseille d'essayer une taille supérieure et une taille inférieure pour confirmation de la bonne qualité d'appareillage.

Lors de l'application d'une prothèse de taille inférieure, il est conseillé de d'abord mettre le soutien-gorge puis de placer la prothèse dans la poche. Dans le cas d'une prothèse plus importante, on agrafera le soutien-gorge devant, puis on le fera pivoter vers le bas afin d'insérer la prothèse dans la poche et terminer en enfilant les bretelles (82).

e) Conditions de délivrance

L'arrêté du 4 avril 2016 publié au Journal Officiel rappel que :

Il est recommandé que le pharmacien dispose d'une compétence d'orthopédiste - orthésiste et d'une connaissance des dimensions d'ordre médical, psychologique, et social concernant les utilisatrices de prothèses mammaires externes.

Le pharmacien doit disposer d'un choix large de prothèses mammaires externes pris en charge par la liste des produits et prestations remboursables (transitoire et silicones standards, silicones techniques de modèles variés, dont prothèses adhérentes…), et d'un éventail de formes et de tailles de ces dernières.

Les locaux sont équipés de manière à garantir l'intimité de la patiente lors de l'accueil et des essayages.

L'essayage est obligatoire avant la délivrance du produit. Le distributeur doit informer que l'essayage n'engage pas à l'achat.

Le distributeur doit fournir à la patiente un support écrit comportant les conseils d'utilisation de la prothèse externe délivrée (83).

D'autre part, il existe des conditions particulières pour la vente de la prothèse Amoena Contact®. Celle-ci nécessite :

- Une formation (module de base de 2 jours).
- L'implantation d'un stock minimum pour réaliser des essayages dans de bonnes conditions et procéder aux échanges.

f) Remboursement

L'arrêté du 4 avril 2016 a entrainé de nouvelles bases de prise en charge des prothèses mammaires externes applicable au premier mai 2016.

Situation	
Avant Prix de vente en fonction du type de prothèse	**Maintenant** Prix de vente associé au montant de la prise en charge
Prothèse transitoire : **Pas de remboursement** Prothèse mammaire externe silicone : **Remboursement annuel** sur la base de : o 69,75€ pour toutes les prothèses à l'exception de l'Amoena Contact. Prix de vente public libre. Reste à charge jusqu'à 150,00 €. *Eventuellement pris en charge selon contrat mutuelle.* o 160,00 € pour l'Amoena Contact PLV – 160,00 €	Prothèse transitoire : **Remboursement** 25,00 € - PLV 25,00 € Prothèse mammaire externe silicone Remboursement tous les **18 mois** Si achat première prothèse au plus tard 14 mois après l'opération, premier renouvellement au bout de 12 mois. o 180,00 € - PLV 180,00 € pour prothèse en **silicone standard** – Pas de reste à charge. o 240,00 € - PLV 240,00 € pour une prothèse en **silicone technique** si besoin thérapeutique avec symptôme avéré.

La prise en charge se fait dorénavant en fonction de l'existence ou non de symptômes courant dans le cancer du sein :

- Peau fragilisée par une radiothérapie
- Cicatrice hyperesthésique
- Qualité de cicatrice irrégulière
- Adhérences cicatricielles
- Présence ou risque d'œdème ou de lymphœdème
- Douleurs cervicales ou dorsales
- Bouffées de chaleur ou hypersudation.

Il appartient au médecin prescripteur de cerner si la patiente présente un de ces symptômes.

Si **OUI** :

- Prise en charge d'une prothèse technique à 240,00 € - PLV 240,00 € - Pas de reste à charge.

Si **NON**, deux solutions :

- Prise en charge d'une prothèse standard à 180,00 € - PLV 180,00 € - Pas de reste à charge.
- La nouveauté : la patiente a la liberté de choisir une prothèse technique, même si elle ne présente aucune pathologie spécifique mais qu'elle estime qu'une prothèse technique correspond mieux à ses aspirations et attentes en terme de

confort et de qualité de vie. Sachant que le PLV de ces prothèses est de 240,00 €, mais que la prise en charge pour une prothèse standard est de 180,00 €, il restera à la charge de la patiente 60,00 € *(couvert par la mutuelle selon contrat).*

Enfin, les aréoles auto-adhésives ne sont pas remboursées.

Les prothèses mammaires externes peuvent être prescrites par le chirurgien réalisant la mastectomie, ou tout médecin en relation avec la personne concernant sa pathologie (y compris le médecin traitant). Le médecin doit utiliser un formulaire spécifique (Annexe 3) pour prescrire la prothèse. Sans ce formulaire, le remboursement se fera sur la base d'une prothèse en gel de silicone standard (83,84).

g) Lingerie et Maillot de Bain

Après l'opération, la patiente portera une prothèse adaptée, comme vu précédemment, mais également un soutien-gorge post-opératoire. Ces soutiens-gorge sont en général composés d'une texture douce et agréable à porter, ils ont un tissu en microfibre très élastique qui permet un maintien au plus près de la poitrine et la fermeture se fait par devant, ce qui rend sa mise en place plus facile et facilite l'accès aux soins. Pour les poitrines généreuses, les bretelles sont larges, doublées de coussinets avec plusieurs niveaux de réglages, cela permet de soulager le poids au niveau des épaules.

A noter qu'il existe également des soutiens-gorge de compression, indiqué en cas de reconstruction suite à une mastectomie, de réduction/augmentation mammaire. Ils permettent d'éviter les irritations de la cicatrice et de la peau, de réduire les pressions sur les tissus cicatriciels fragilisés et de faciliter l'accès aux soins tout en permettant une mise en place aisée et une compression optimale. Enfin, il existe pour les mêmes indications une bande de compression, qui peut être utilisé avec n'importe quel soutien-gorge ou bandage afin d'immobiliser ou de stabiliser les tissus opérés ou d'empêcher les implants de bouger pendant la phase de convalescence (figure 30) (75,77).

Figure 30 : Soutien-gorge de compression Eva® de chez Amoena seul et avec une bande de compression

Après la période de convalescence, l'application de la nouvelle prothèse ne saurait être satisfaisante sans l'utilisation d'un soutien-gorge adapté à la patiente. En fonction du type de prothèse porté, la lingerie est conçue soit avec une poche creuse (côté droit ou côté gauche), soit avec deux poches creuses soit sans poche. Le choix du soutien-gorge conditionne le confort d'utilisation de la prothèse. Si le soutien-gorge est trop grand, la prothèse risque de bouger dans le bonnet. A l'inverse, s'il est trop petit, il comprime la prothèse et dans le cas d'une prothèse adhérente, il l'empêche d'adhérer correctement.

Différents repères pour le pharmacien lors de l'essayage :

Soutien-gorge trop petit	**Soutien-gorge trop grand**
○ Le sein est comprimé, ○ Le sein dépasse du bonnet ○ La bande sous la poitrine blesse.	○ Le dos remonte, ○ Le bonnet plisse, ○ Le sein manque de soutien.

La lingerie doit donc être adaptée et comporter certaines caractéristiques (Annexe 4) :

- **Les bretelles** : selon le maintien nécessaire les bretelles peuvent être larges, molletonnées ou plus fines. Il y aura moins de tension supportée par l'épaule dans le cas d'une prothèse glissée dans la poche avec les bretelles larges et, les bretelles fines, conviennent parfaitement au port d'une prothèse auto-adhérente.
- **Le décolleté** : l'entregorge est haute, la coupe adaptée à la prothèse et il y a un renfort élastique en bordure du bonnet.
- **Le dos** : le soutien-gorge porte des renforts de côté pour une meilleure stabilité. Cela permet une parfaite tenue, un maintien et un confort exceptionnel.
- **Les armatures** *(seulement pour les modèles avec armatures)* : leur forme et leur souplesse sont adaptées au port de la prothèse. Cela permet un parfait maintien de la prothèse, une mise en valeur de la poitrine ainsi qu'un décolleté harmonieux.
- **Hauteur d'agrafage** : 1 à 4 crochets selon la taille, afin d'assurer le maintien approprié.

Par ailleurs, il existe également des accessoires lingeries :

- **Poches en tissu** : ce sont des poches à coudre dans l'intérieur des soutiens-gorge afin d'y glisser la prothèse.
- **Coussinets d'épaules** : De taille unique, ils soulagent les épaules et évitent les strictions. Les épaules ne roulent pas, ils ne glissent pas et répartissent la distribution du poids de la prothèse.

- **Empièçement dentelle** : La patiente peut le coudre elle-même sur son soutien-gorge pour atténuer son décolleté. Cependant, cela ne convient qu'a certains types de soutien-gorge (75,77).

Les laboratoires se sont également lancés dans la confection de maillot bain qui permettent aux femmes de nager en tout sécurité après une mastectomie ou une opération partielle du sein.

Caractéristiques du maillot de bain :

- **Bras** : le maillot de bain est légèrement plus haut sous le bras pour plus de sécurité.
- **Poches** : les maillots de bain sont en général conçus avec deux poches pour maintenir la prothèse de façon sécurisante et discrète. La poche possède deux ouvertures pour faciliter la mise en place de la prothèse.
- **Buste** : la bande élastique sous-poitrine et la forme spécifique des poches permettent de maintenir la prothèse au plus près du corps. Elle ne glisse pas et reste parfaitement en place, même dans un maillot de bain mouillé.

Les laboratoires ont également crées des prothèses adaptées à la natation. Chez Amoena il s'agit de l'Aqua Wave Swimform® : elle est plus légère qu'une prothèse et offre un confort maximal dans l'eau et hors de l'eau (figure 30). Cet accessoire de natation se glisse dans la poche du maillot de bain et reste parfaitement en place sans tirer le maillot mouillé vers le bas. Sa face interne doté de canaux laisse l'air et l'eau s'évacuer aisément. Chez Anita il s'agit de la prothèse Active® : sa conception cannelée (25% plus légère) permet à l'eau de s'écouler rapidement (figure 31) (77,80).

Figure 31 : Prothèse Aqua Wame Swimform® et Active®

h) Entretien

Le pharmacien se doit d'expliquer à la patiente les conseils d'entretiens pour les différents produits dispensés.

Prothèses mammaires :

Comme tout dispositif médical, une prothèse mammaire doit être bien entretenue. Il est important que le pharmacien dispense les conseils d'entretien clairs et précis lors de la délivrance d'une prothèse mammaire externe :

- Pour les prothèses post-opératoires :
  - Laver quotidiennement à la main,
  - Sécher à l'air libre
  - Ne pas repasser.
- Pour les prothèses non solidaires du corps :
  - Laver quotidiennement la prothèse,
  - Nettoyer à l'eau tiède et avec un savon doux,
  - Sécher avec une serviette de bain douce en tamponnant délicatement.
- Pour les prothèses solidaires du corps :

La prothèse Amoena Contact® ainsi que les adhésifs présents sur certaines prothèses font l'objet d'un entretien spécifique :

1. Repartir quelques gouttes du produit prévu au nettoyage sur la surface adhérente encore sèche. Humidifier la brosse.
2. Brosser énergiquement toute la surface pendant 2 minutes.
3. Rincer abondamment à l'eau claire en se servant de la brosse.
4. Sécher à l'air libre.

Amoena Soft Cleanser® a été conçu à l'origine pour le nettoyage de la prothèse Amoena Contact®. Celle solution ne contient aucune substance à base d'huile et n'altère pas la surface adhérente. Il en est de même pour le laboratoire Thuasne qui a conçu une lotion nettoyante, une brosse et un support destiné au nettoyage des adhésifs.

Dans tous les cas, la prothèse doit être rangée et transportée dans son emballage d'origine pour garantir la forme. Elle doit être tenue hors de portée d'objets tranchants ou pointus, hors de portée des animaux à griffe et ne doit pas être posée sur un radiateur, et ne pas être séchée au sèche-cheveux.

Amoena a également créé d'autres accessoires pour la prothèse Amoena Contact® :

- Amoena Skin Preparation Tonic® : ce sont des pochettes pré-imprégnées qui assurent un nettoyage doux et complet de la peau. Cela débarrasse la peau des cellules mortes et autres impuretés et s'utilise au quotidien avant le port de la prothèse Amoena Contact.

- Amoena Skin Balance® Gel-Cream : cette crème contient des nutriments hydratants qui n'altèrent pas l'adhérence de la prothèse sur la peau (75,77,85).

Lingerie :

La lingerie doit de préférence être lavée à la main. Les crochets de l'agrafage dos ainsi que le système de réglage des bretelles sont eux aussi sensibles au lavage à haute température. Si la patiente souhaite toutefois laver sa lingerie en machine, lui conseiller d'utiliser dans tous les cas une lessive pour textiles délicats et de séparer ses soutiens-gorge à armatures en les mettant dans un sac spécial pour lavage en machine.

La patiente doit respecter les instructions de lavage figurant sur sa lingerie, elles sont spécifiques à chaque soutien-gorge.

Dans tous les cas, que la patiente lave sa lingerie à la main ou en machine, elle doit dans être bien rincée et être débarrassée de tous résidus de lessive dans les fibres. Ceux-ci pourraient en effet, irriter les peaux sensibles ou jaunir le tissu. Les tâches occasionnées par le parfum et les déodorants sur les soutiens-gorge sont par ailleurs aussi particulièrement tenaces, la patiente peut les éviter en se parfumant avant de s'habiller (85).

Entretien des maillots de bain

Pour qu'ils conservent leur forme et leurs couleurs vives le plus longtemps possible, les maillots de bain nécessitent un entretien spécial. La patiente doit respecter les consignes d'entretien fournies avec chaque maillot de bain mais le pharmacien peut lui rappeler certains conseils d'entretiens.

<u>Avant la baignade :</u>

- Prendre une douche à l'eau claire avant d'entrer dans la piscine, le maillot absorbera ainsi moins de chlore.
- Opter pour des lotions corporelles sans huiles car celles-ci peuvent abîmer le maillot.
- Lors d'un bain dans un jacuzzi, porter un vieux maillot : les produits chimiques et l'exposition prolongée à l'eau chaude peuvent détériorer le maillot.

<u>Après la baignade :</u>

- Rincer tout de suite le maillot à l'eau claire et froide afin d'éliminer le plus de sel, de sable et de chlore possible.
- Pour l'essorer, l'enrouler dans une serviette propre de couleur claire puis presser délicatement.

- Ne pas laisser le maillot enveloppé dans une serviette : le faire sécher à l'air libre, à l'abri du soleil.

Instructions de lavage :

- Laver le maillot après chaque utilisation pour éviter que les sécrétions produites par le corps et la transpiration ne réduisent son élasticité.
- Toujours laver le maillot à la main et à l'eau froide, à l'aide d'une lessive liquide pour textiles délicats. Laver sur l'envers pour ne pas l'abîmer.
- Bien rincer, puis essorer avec soin dans une serviette.
- L'exposition aux UV peut décolorer le maillot. Faire sécher à l'air libre, mais jamais au soleil.
- La chaleur intense peut endommager le maillot : ne pas utiliser de sèche-linge ni de fer à repasser.
- Pour éviter les plis, sécher à plat ou étendre sur un fil à linge. Ne pas ranger avant qu'il ne soit complètement sec.
- Le lycra permet au maillot de conserver sa forme. Pour éviter qu'il ne se détende, laisser sécher le maillot pendant 24 heures avant de le reporter (86).

2) Prise en charge du lymphœdème

Le lymphœdème est une augmentation de volume du membre liée à une insuffisance lymphatique. Le diagnostic est posé le plus souvent secondairement à une plainte de la patiente décrivant une sensation gênante, de pesanteur du membre. Un lymphœdème du membre supérieur se définit par une différence de périmètre d'au moins 2 cm par rapport au côté sain, à un endroit quelconque du bras.

Le point de départ du lymphœdème est l'interruption chirurgicale de certaines voies de drainage superficielles. Le curage axillaire monobloc, aussi conservateur qu'il soit, emporte des nœuds qui drainent le sein, mais qui sont toujours communs au drainage superficiel d'une partie du membre supérieur. La radiothérapie appliquée dans la région axillaire ou la région pectorale est également responsable de la modification du drainage du membre supérieur. Ses effets sont néanmoins différés par rapport à ceux du curage, qui sont instantanés.

Le lymphœdème est classé en 5 stades :

- Stade 0 : infra clinique mais les lésions lymphatiques existent.
- Stade 1 : œdème débutant, disparaissant à l'élévation du membre.
- Stade 2 : œdème patent, mou, mais ne disparaissant pas complètement à l'élévation du membre.
- Stade 3 : œdème avec fibrose.

- Stade 4 : œdème induré avec troubles trophiques et engraissement.

La sévérité est précisée en : légère (moins de 20% de volume en excès), modérée (20-40%) et sévère (> 40%), mais elle tient aussi compte de l'état cutané, de la fréquence des complications infectieuses et des aspects psycho-sociaux.

Les dermo-épidermites et surtout la dermo-hypodermite aiguë bactérienne (érysipèle) représente une complication grave pouvant survenir chez tout patient porteur d'un lymphœdème. L'antibiothérapie sera systématique et le patient doit être à même de débuter lui-même l'antibiothérapie sans attendre la consultation médicale (47,87)

a) Kinésithérapie

La prise en charge d'un lymphœdème est essentiellement basée sur la kinésithérapie et la compréhension de cette pathologie. La prise de conscience par la patiente de la conduite à tenir permet de réduire l'œdème ou d'en contenir le volume et d'éviter les situations à risque.

Le traitement est essentiellement physique et repose sur la physiothérapie décongestive. Il associe la mise en place de bandages réducteurs, la réalisation de séance de DLM, puis le port d'une contention adaptée au lymphœdème. L'objectif du traitement est de :

- faire diminuer le volume du membre,
- retrouver ou entretenir sa mobilité,
- empêcher les complications.

Le traitement comporte trois phases :

1) Une phase intensive de réduction de volume qui dure une dizaine de jours durant lesquels des séances de DLM seront réalisés quotidiennement ou de façon rapproché, suivi de la pose de bandages multi couches réducteur accompagnés d'exercices musculaires mais aussi des moments de repos le membre surélevé.

2) Une phase d'entretien (maintien) ou phase de stabilisation du résultat acquis. Elle consiste à poursuivre les séances de DLM 1 à 2 fois par semaine et à porter une compression définitive adaptée au cas de la patiente en y associant toujours des exercices musculaires appropriés et des mesures d'hygiène de vie.

3) Une phase de sevrage qui consiste à rendre la patiente la plus autonome possible. Elle nécessite la réalisation d'une activité physique régulière, la poursuite d'une surveillance sur le plan médical, le port de la compression définitive, la réalisation après apprentissage des auto-drainages et des auto-bandages (87).

b) Bandages compressifs

Les bandes sont utilisées lors de la phase de réduction. Elles ont l'avantage d'être repositionnable à volonté pour s'adapter au mieux aux variations successives de volume de l'œdème. Il en existe différentes sortes et c'est l'utilisation conjointe qui aura pour effet de réduire rapidement et efficacement l'œdème.

Il existe chez Thuasne un protocole résumé en quatre actions :

- **Protection** : La bande coton Short stretch® Thuasne est au contact direct avec la peau. C'est une bande en coton tubulaire qui permet une contention stricte du membre. La peau étant fragilisée par le lymphœdème cette bande douce et doublée offre une première couche confortable pour protéger efficacement la peau.
- **Drainage** : La deuxième bande à superposer est le dispositif Mobiderm®. Il permet de mobiliser efficacement les tissus sous-cutanés œdématiés ou indurés et d'obtenir une réduction de l'œdème plus importante en volume mais également plus rapide dans le temps.
- **Contention** : En troisième couche, une bande inélastique à allongement court Biflexideal® garantit une contention de l'œdème mais également un drainage efficace en cas d'activité physique modérée.
- **Compression** : Enfin, pour comprimer activement l'œdème et le réduire ainsi efficacement, même en cas de mobilité réduite, une quatrième bande élastique de compression Biflex® est utilisée en port diurne uniquement (88) .

Cependant l'utilisation de bandages inélastiques multicouches est contre-indiqué en cas d'insuffisance artérielle sévère, d'insuffisance cardiaque décompensée et de neuropathie périphérique sévère (87).

c) Manchons de compression

C'est lors de la phase d'entretien que la patiente portera des vêtements de contention/compression. Ils assurent d'une part une compression, qui favorise la circulation lymphatique permettant à la fois de prévenir ou de réduire la formation de l'œdème. D'autre part, une action de contention garantit le fait que l'œdème ne puisse pas reprendre plus d'un certain pourcentage de volume.

Le médecin devra préciser sur l'ordonnance la classe de contention (de 2 à 4) ainsi que le type de manchon (simple, avec mitaine attenante, épaulière manchon, épaulière manchon et mitaine, mitaine avec ou sans pouce). Le pharmacien choisira ensuite avec la patiente en fonction de ses besoins, le type de finition (antiglisse, bande sommaire, élastique, tresse, couvre-épaule, attache épaule, épaulière). Il existe notamment deux laboratoires en officine qui pratiquent ces vêtements : Thuasne et Radiante.

Chez Thuasne, on trouve deux grandes gammes : Thuasne lymphology qui sont des vêtements à porter le jour et la gamme Mobiderm®, qui quant à elle ne doit être portée que la nuit. Les manchons de chez Thuasne lymphology sont toujours réalisés sur mesure, et le pharmacien devra alors prendre différentes mesures selon le type de manchon souhaité (Annexe 1).

Prenant le relais de la compression diurne, les vêtements Mobiderm® ont été développés pour continuer à mobiliser l'œdème pendant la nuit et à renforcer ainsi les effets du traitement journalier. Ces vêtements sont conçus dans une matière souple et élastique, qui leur permet de délivrer une pression douce bien supportée par le patient en phase nocturne. Il existe dans cette gamme des vêtements Mobiderm® standard qui sont indiqués pour les lymphœdèmes débutants ou permanents, ne présentant pas de dysmorphie, pour une utilisation en phase de maintien et pour les patients qui requièrent un produit dans l'immédiat. Les vêtements Mobiderm® sur mesure peuvent eux, être utilisés à tous les stades du lymphœdème, pour une utilisation en phase de maintien sur un œdème stabilisé ou pour les patients présentant des dysmorphies. Enfin il est sorti récemment, la gamme Mobiderm® Autofit qui est un manchon de série, auto-ajustable, pour s'adapter à la morphologie individuelle de chaque patiente et à son évolution dans le temps. (Annexe 2). Il est indiqué pour les tous les stades du lymphœdème, pour les patients présentant des dysmorphies ou un œdème évolutif ainsi que les patients souhaitant contrôler leur œdème en toute autonomie et qui souhaitent un produit dans l'immédiat.

Chez Radiante, on trouve également deux gammes : Coton et Elvarex®. Les manchons en coton sont uniquement réalisés sur mesure. La gamme Elvarex® est également réalisée sur mesure et est composé de la technologie SoftFit. C'est une bande de maintien qui fait partie intégrante du tricot. Ainsi, le vêtement est plus confortable à porter : il ne descend pas, ne glisse pas et est plus discret car invisible sous les vêtements. Dans tous les cas, il est important de choisir un modèle confortable et acceptable par la patiente pour une bonne observance (88,89).

Lors de l'essayage des manchons traditionnels, le pharmacien retourne le manchon jusqu'à l'ouverture prévue pour la main. Ensuite il faudra le faire glisser progressivement sur le bras de la patiente en évitant de tirer sur le tissu plus qu'il n'est nécessaire. Le pharmacien devra vérifier qu'il n'y ait aucuns plis. Une fois le manchon mis en place, un massage du produit est nécessaire afin d'assurer une contention homogène.

Le pharmacien doit également expliquer à la patiente les conseils d'entretien pour son manchon. Il est recommandé de laver quotidiennement le manchon avec une lessive pour linge délicat et sans assouplissant, puis de rincer à l'eau tiède. Il faut l'essorer sans le tordre et ne pas utiliser de sèche-linge ni de source de chaleur direct (radiateur, soleil…) pour le faire sécher et ne pas le repasser.

Le pharmacien devra également rappeler quelques mesures à prendre par la patiente pour prévenir le lymphœdème et étant donné que les tissus atteints par un œdème lymphatique sont plus sensibles aux infections, il est important de respecter certaines mesures d'hygiène et de précaution :

- Eviter toute prise de sang, perfusion, prise de tension artérielle,
- Eviter le port de charges lourdes (cartons, valises, pack d'eau ou de lait, sac de courses…),
- Eviter les mouvements répétitifs : fractionner le travail, les efforts, faire des pauses régulièrement (environ toutes les heures),
- Eviter le port de bijoux ou de vêtements trop serrés,
- Eviter la chaleur : bain chaud, sauna, hammam, exposition au soleil (après une journée chaude la patiente pourra passer son bras sous l'eau froide ou appliquer un linge mouillé pour le décongestionner),
- Eviter les sports violents, mais la pratique d'un sport est possible et même fortement recommandée : marche, natation, gymnastique, vélo…
- Il est également conseillé, lors d'un voyage en avion de plus de 4 heures, de porter un manchon de contention standard classe 2,
- En cas de maintien prolongé en position assise, surélever légèrement le bras en utilisant un petit coussin,
- Ne pas masser l'œdème,
- Utiliser un savon au pH adapté,
- Eviter d'avoir la peau desséchée ou crevassée,
- Prendre garde de ne pas se blesser,
- Désinfecter immédiatement les petites plaies,
- Ne pas gratter les piqûres d'insectes,
- Utiliser une crème dépilatoire plutôt qu'un rasoir
- Porter des soutiens-gorge à larges bretelles qui n'entaillent pas la peau (90,91).

Enfin, en France, l'Endotelon® est le seul médicament ayant une AMM dans le traitement du lymphœdème du membre supérieur après traitement radio chirurgical du cancer du sein, en complément des méthodes physiques et surtout de la contention élastique adaptée. La posologie est de 2 comprimés par jour, en deux prises matin et soir, en administration continue, à distance des repas.

d) Aromathérapie

Le pharmacien peut également proposer l'utilisation d'aromathérapie qui est l'utilisation des huiles essentielles reposant sur l'activité des molécules biochimiques des huiles essentielles.

Un mélange composé des huiles essentielles (HE) suivantes est conseillé dans le traitement du lymphœdème du membre supérieur secondaire au cancer du sein :

- HE Helichryse italienne - 1ml : propriétés circulatoire, anti-traumatique, anti-inflammatoire,
- HE Tanaisie annuelle - 1ml : propriétés antiphlogistique, antiprurigineuse, anti-inflammatoire,
- HE Lentisque pistachier - 1ml : mêmes propriétés,
- HE Katafray - 1ml : mêmes propriétés,
- Huile Végétale (HV) Millepertuis – 8 ml: propriétés anti inflammatoire et décongestionnante,
- HV Calophylle – 8 ml : propriétés tonique et protectrice des capillaires sanguins.

C'est un mélange à appliquer deux fois par jour, en massant par pressions lentes, la main bien à plat, de l'extrémité jusqu'à la racine du membre. Cependant, le pharmacien se doit de vérifier l'absence de contre-indication lorsqu'il propose cette formule (absence de traitement anti-coagulant, patient non épileptique) et bien rappeler à la patiente qu'elle ne doit pas s'exposer au soleil.

L'utilisation des HE avec des sesquiterpenols qui ont une action oestrogene-like dans leur composition est formellement contre-indiquée chez les patientes soignées pour un cancer du sein hormono-dependant.

3) Prise en charge des cicatrices

La cicatrice de la tumorectomie est, lorsque cela est possible, périaréolaire. C'est-à-dire située à la limite de la pigmentation de l'aréole et du sein. Elle ne pose que peu de problème, si ce n'est un léger œdème, que le drainage manuel peut réduire.

La cicatrice de la mastectomie nécessite une mobilisation de cette cicatrice qui se heurte souvent à l'appréhension de la patiente. La cicatrice est mobilisée par les premiers exercices à visée articulaire de l'épaule, qui en permettent le déplacement à distance, réalisé lors des séances de kinésithérapie. L'abduction de l'épaule étire la paroi thoracique en regard du grand pectoral et entraine la cicatrice. Le mouvement de l'épaule est très souvent suffisant pour assurer une bonne mobilité de la cicatrice.

Le DLM est utilisé sous certaines conditions. L'application du DLM via la cicatrice prend en compte la régénération de la circulation de retour. Il sollicite initialement des voies de contournement et il est utilisé immédiatement. Il lutte contre la fibrose de la cicatrice et son épaississement.

La cicatrice du curage axillaire respecte le plus souvent les lignes de tension. Le risque essentiel de cette cicatrice est celui de son organisation en position courte liée à la position spontanée de l'épaule qui reste en adduction au repos. Sa mobilisation est synchrone de la rééducation de l'épaule. Enfin, le DLM est utilisé compte tenu de

l'œdème post-opératoire qui l'encadre et de la localisation d'un éventuel lymphocèle (47).

Après l'opération, le pharmacien peut conseiller à la patiente d'hydrater sa cicatrice et la peau située tout autour, deux fois/jour pendant quelques minutes avec une crème spécifique type Cicalfate® de chez Avène, Cicaplast® de Laroche-Posay ou encore Cicaderma® de Bioderma. Du bout des doigts, la patiente doit effectuer des effleurages circulaires tout autour de sa cicatrice pour assouplir la peau. La patiente va hydrater sa cicatrice sans frotter, afin d'éviter les sensations de démangeaison et favoriser la cicatrisation. Si 3 semaines après l'opération, le chirurgien confirme la bonne cicatrisation, la patiente peut continuer à hydrater la cicatrice pendant au moins 6 mois, en effectuant des massages de type « palper-rouler » pour éviter les adhérences cicatricielles (92).

Enfin, le pharmacien est là pour rappeler à la patiente de signaler à son médecin tout signe d'infection comme une rougeur, la présence de pus, un écoulement malodorant, de la fièvre ou une plus grande sensibilité ou une enflure plus importante au site de l'incision (93).

4) Prise en charge de la douleur

Il existe deux types de douleurs : les douleurs nociceptives et les douleurs neuropathiques. Les douleurs nociceptives sont des douleurs décrites comme des « coups de poignard », un « étau », une « torsion », un « déchirement », un « poids » etc. Elles sont liées à des lésions tissulaires et augmentent avec le mouvement. Elles sont calmées par des antalgiques et des anti-inflammatoires. Les douleurs neuropathiques sont, quant à elles, la conséquence de lésions nerveuses parfois minimes. La physiopathologie de ces douleurs est complexe et encore mal élucidée mais elles pourraient procéder d'un défaut de transmission dans l'influx sensitif entrainant une dysrégulation des sensations douloureuses locales.

La chirurgie est une étape fondamentale et de façon générale, une prise en charge immédiate et de bonne qualité des douleurs postopératoires apparait comme essentielle dans la prévention des séquelles douloureuses ultérieures (47).

Les douleurs immédiates

Les douleurs postopératoires sont liées au processus de cicatrisation avec œdème inflammatoire, mais aussi à un éventuel hématome ou encore à la constitution d'un lymphocèle, qui entraine une tension douloureuse supplémentaire.

Le curage axillaire quant à lui, est plus problématique, car on observe plus de séquelles que cela soit au niveau immédiat ou retardé. Il entraine une immobilité prolongée de l'épaule, et la perte de la fonction entraine rapidement une limitation de l'abduction. D'autre part, le curage axillaire intervient sur une zone particulièrement critique, riche en fibres nerveuses et zone de passage du plexus brachial. Le chirurgien

lors de sa dissection lèse très souvent le nerf intercostobrachial, et cette atteinte est responsable d'éventuelles douleurs séquellaires que nous traiterons par la suite (47).

Les douleurs chroniques séquellaires

Le syndrome douloureux chronique après traitement du cancer du sein fait état de douleurs neuropathiques survenant à la suite d'une chirurgie de cancer du sein, toute hypothèse de rechute ayant été éliminée. Ce syndrome est caractérisé par une brûlure, une pesanteur, une sensation douloureuse envahissant la paroi thoracique, le bras et le creux axillaire et est augmenté par les mouvements de l'épaule. On utilise dans ce syndrome des traitements à visés anti-neuropathiques, comme certains antiépileptiques ou antidépresseurs, mais aussi des traitements locaux comme la neurostimulation cutanée, l'application d'anesthésiques locaux, ou, à l'inverse, de produits à base de capsaïcine (47).

THESE SOUTENUE PAR MELLE LE CORGNE Aude

Conclusions

Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers féminins, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. L'annonce du diagnostic de cancer du sein est un choc éprouvant pour la femme et son entourage et il sera parfois nécessaire que la patiente se fasse opérer.

Aujourd'hui, la chirurgie reste la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local du cancer du sein. Il existe à l'heure actuelle différentes techniques de chirurgie : la mastectomie (totale, avec conservation de l'étui cutané ou de la plaque aérolo-mammelonaire), la tumorectomie ou segmentectomie ou encore la chirurgie prophylactique.

Peu importe le type de chirurgie pratiquée, les rôles du pharmacien d'officine sont multiples dans la prise en charge de la femme opérée du cancer du sein. Il devra notamment aider la patiente à appréhender et à gérer au mieux les effets indésirables pouvant survenir après son opération.

Il intervient notamment comme repère dans la mesure où il participe à la reconstruction d'un équilibre physique et donc psychique, par la dispensation d'une prothèse mammaire externe et d'une lingerie adaptée. Ces dispositifs médicaux ont un objectif double. La prothèse répond à la demande psychologique de la patiente, car elle permet de reconstruire une image morcelée mais, elle a également un avantage sur le plan orthopédique puisqu'elle va rééquilibrer le rachis, en suppléant au poids du sein manquant. Par conséquent, ces dispositifs associés à un ensemble d'accessoires, offrent aux patientes opérées l'opportunité d'améliorer leur qualité de vie.

Par ailleurs, le pharmacien d'officine soulage une des complications les plus fréquentes du curage axillaire, le lymphœdème, grâce à la prise de mesure pour un manchon de compression adapté aux besoins de la patiente.

Le pharmacien d'officine apporte un soutien à la patiente et à son entourage avec lesquels il établit une relation de confiance grâce à sa proximité et à sa plus grande disponibilité. Il écoute les inquiétudes de la patiente, répond à ses attentes et lui apporte toutes les recommandations qui s'imposent.

Le Directeur de thèse, Le Président, Vu pour l'autorisation de Soutenance

Dijon, le 11 / 10 /2016

Le Vice-Doyen,

Y.ARTUR

Bibliographie

1. L'Institut Curie. Cancers du sein. 2014 Oct; Available from: www.curie.fr

2. Fondation Recherche Médicale. Les Chiffres du cancer du sein [Internet]. [cited 2015 Nov 22]. Available from: http://www.frm.org/cancer-du-sein/chiffres.html

3. Institut National du Cancer. Cancer du Sein (dépistage) [Internet]. Institut National du Cancer. [cited 2015 Nov 22]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Acces-thematique/Cancer-du-sein

4. La Ligue contre le cancer. Le Cancer du sein. 2013.

5. Moore KL, Dalley AF. Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur; 2001. 1222 p.

6. Université Médicale Virtuelle Francophone. Anatomie de la glande mammaire. 2011.

7. Société canadienne du Cancer. Anatomie et physiologie du sein [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2015 Nov 22]. Available from: http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/anatomy-and-physiology/?region=on

8. Modèle de la cancérogénèse [Internet]. Available from: http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/cours_17_avril.pdf

9. Pauline Brosselin et Mounia El Yaman. Cancer et Environnement [Internet]. Available from: http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php3?id_rubrique=868&id_article=2678

10. Gérard Tobelem / INSERM. L'angiogénèse tumorale [Internet]. Available from: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4164/MS_1990_5_426.pdf?sequence=1

11. Feige J-J. L'angiogenèse tumorale : progrès récents et défis persistants. Bull Cancer (Paris). 2010 Nov;97(11):1305–10.

12. Boyer B. Métastases [Internet]. [cited 2015 Nov 26]. Available from: http://www.universalis-edu.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/encyclopedie/metastases-medecine/

13. La Coalition européenne contre le cancer du sein - 2011 - Le Cancer du sein métastatique.

14. Triathlon des roses. Cancer du sein, la recherche sur les métastases avance [Internet]. Triathlon des roses. 2015. Available from: http://www.triathlondesroses.fr/Actualites/Lire/Actualite/cancer_du_sein___la_recherche_sur_les_metastases_avance__34.sls

15. Collège Français des Pathologistes - 2011 - Cellule cancéreuse et tissu cancéreux.

16. Jacot W, Romieu G, Lamy P-J. Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles. Médecine Nucl. 2010;34(1):52–57.

17. Société canadienne du Cancer. Analyse du statut des récepteurs hormonaux [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2015 Dec 13]. Available from: http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/hormone-receptor-testing/?region=on

18. Société canadienne du Cancer. Analyse du statut HER2 [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2015 Dec 13]. Available from: http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/her2-status-testing/?region=on

19. N Ravanel et al. - Cerb B2 ou Her2 marqueurs d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein?

20. Riedinger J-M - 2010 - Intérêt des marqueurs tumoraux quelle place pour l'ACE et le CA 15-3?

21. Union internationale contre le cancer, Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Sauvage M. TNM classification des tumeurs malignes. Paris: Cassini; 2010.

22. Rouëssé J. Cancer du sein : étape pré-thérapeutique. John Libbey Eurotext; 2002. 156 p.

23. Saglier J. Cancer du sein : questions et réponses au quotidien. Paris: Elsevier Masson; 2009.

24. Institut National du Cancer. Les Cancers du sein [Internet]. Institut National du Cancer. [cited 2015 Dec 19]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein

25. MATRAY et al. - THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE.

26. Morŗe J-F, Peanault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R. Le cancer du Sein [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2

27. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. MS Médecine Sci. 2005;21(2):175–180.

28. Namer M., Luporsi E., Gligorov J., Lokiev F., Spielmann M.,
Bulletin du Cancer, 2008 ; 95(9) :871-80.
Utilisation de déodorants / antitranspirants et risque de cancer du sein. 2016.

29. F. Brucker-Davis, Inserm U895, service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, hôpital de l'Archet I, CHU de Nice, BP 3079, 06202 Nice cedex 03, France, P. Fénichel. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risques? 2008 Avril;36(10):969–77.

30. Journal l'Obs. Prévention du cancer du sein : les substances chimiques à éviter au quotidien. L'Obs [Internet]. [cited 2016 Feb 7]; Available from: http://tempsreel.nouvelobs.com/topnews/20140512.AFP6902/prevention-du-cancer-du-sein-les-substances-chimiques-a-eviter-au-quotidien.html

31. Séné Frédéric F. Les pollutions électromagnétiques. Editions Eyrolles; 2011. 146 p.

32. La Ligue contre le cancer. STRESS ET CANCER : La fin d'un mythe [Internet]. Ligue contre le cancer. [cited 2016 Feb 7]. Available from: https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26463_stress-et-cancer-la-fin-dun-mythe

33. Institut National Du Cancer. Epidémiologie des cancers [Internet]. [cited 2016 Apr 26]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers

34. Institut National Du Cancer, Haute Autorité de Santé. Guide ALD n°30. 2010.

35. Institut National Du Cancer. Le programme de dépistage organisé [Internet]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise#toc-les-modalit-s-du-d-pistage

36. Ministère de la santé. Programme de dépistage des cancers - Journal Officiel. 2006 décembre;

37. Association cancer du sein. Cancerdusein.org - L'auto-examen des seins [Internet]. [cited 2016 Apr 28]. Available from: http://www.cancerdusein.org/le-depistage/lauto-examen-des-seins

38. Organisation mondiale de la santé (OMS) - Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), Société indienne de cancérologie, Bombai, Inde, International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR), Union internationale contre le cancer (UICC). Tableau de référence pour l'examen clinique du sein.

39. Institut National Du Cancer. Mammographie - Diagnostic [Internet]. [cited 2016 Apr 28]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Mammographie

40. Institut National Du Cancer. Echographie mammaire - Diagnostic [Internet]. [cited 2016 Apr 28]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire

41. Institut National Du Cancer. IRM - Diagnostic [Internet]. [cited 2016 May 2]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM

42. Institut National Du Cancer. Ponction cytologique - Diagnostic [Internet]. [cited 2016 May 2]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Ponction-cytologique

43. Institut National Du Cancer. Biopsie percutanée - Diagnostic [Internet]. [cited 2016 May 2]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Biopsie-percutanee

44. Fondation ARC. Diagnostiquer un cancer du sein | Les cancers du sein [Internet]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. [cited 2016 May 20]. Available from: http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/diagnostiquer-un-cancer-du-sein.html

45. Institut Gustave Roussy. Cancer du Sein - Généralités| 1er centre de lutte contre le cancer en Europe [Internet]. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. [cited 2016 Sep 26]. Available from: https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-soins/cancer-de-l-adulte/cancer-du-sein-generalites

46. Société canadienne du cancer. Pronostic et survie pour le cancer du sein [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2016 May 29]. Available from: http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/prognosis-and-survival/?region=on

47. Ferrandez J-C, Serin D. Rééducation et cancer du sein. Paris: Masson; 2006.

48. Tardivon A, Bazot M, Clough KB. Imagerie de la femme : sénologie. Paris: Lavoisier; 2014.

49. Giard-Lefevre S. Chirurgie prophylactique mammaire et risque génétique: enjeux et conséquences. 30° Journ Société Fr Sénologie Pathol Mammaire Journ Baule FRA 2008-11-05 Prév Cancer Sein Mythe Ou RéalitéBreast Cancer Prev Myth Real [Internet]. 2008 [cited 2016 Jun 4]; Available from: http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/34717

50. L'institut du Sein. La mastectomie prophylactique ou l'ablation préventive du sein [Internet]. [cited 2016 Jun 4]. Available from: http://www.idsein.fr//cancer-du-sein/les-mastectomies-prophylactiques

51. Institut Gustave Roussy. Etude MARCI [Internet]. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. [cited 2016 Sep 26]. Available from: https://www.gustaveroussy.fr/fr/igr-2250

52. Dr Gauthier d'HALLUIN. La reconstruction mammaire immédiate dans le cancer du sein [Internet]. www.chirurige-gynecologie.fr. 2013 [cited 2016 Jun 19]. Available from: http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/RMI.html

53. Dr Gauthier D'HALLUIN, Dr Riad ABDELNOUR. La reconstruction mammaire différée dans le cancer du sein [Internet]. www.chirurige-gynecologie.fr. 2013 [cited 2016 Jun 19]. Available from: http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/RMD.html

54. Dr Gauthier D'HALLUIN, Dr Riad ABDELNOUR. La reconstruction mammaire par lambeau du muscle grand dorsal dans le cancer du sein [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 19]. Available from: http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/rm-lambeau-dorsal.html

55. Institut National du Cancer. Reconstruction par lambeau - Reconstruction mammaire [Internet]. [cited 2016 Jun 19]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Reconstruction-mammaire/Reconstruction-par-lambeau

56. Dr Gauthier D'HALLUIN, Dr Riad ABDELNOUR. La reconstruction de la plaque aréolo-mamelonnaire dans le cancer du sein [Internet]. 2013 [cited 2016 Jun 19]. Available from: http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/rm-pam.html

57. Dr Gauthier D'HALLUIN. La reconstruction mammaire par prothèse ou expandeur dans le cancer du sein [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 19]. Available from: http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/rm-prothese.html

58. Institut National Du Cancer. Phase de repérage - Déroulement [Internet]. [cited 2016 Jul 31]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Deroulement/Phase-de-reperage

59. Info Cancer. Localisations – Cancers féminins – Cancer du sein - Traitements - La radiothérapie [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 31]. Available from: http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html

60. Institut National du Cancer. Effets secondaires - Radiothérapie [Internet]. [cited 2016 Aug 7]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Radiotherapie/Effets-secondaires

61. Dr Servagi Vernat Stéphanie, Dominique Groff Service de Radiothérapie CHU de Besançon. Place de la radiothérapie et de la curiethérapie. 2009.

62. Fondation ARC. Les traitements des cancers du sein - la chimiothérapie | Les cancers du sein [Internet]. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. [cited 2016 Jul 26]. Available from: http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/les-traitements-des-cancers-du-sein-la-chimiotherapie.html

63. Institut National Du Cancer. Chambre implantable - Chimiothérapie [Internet]. [cited 2016 Jul 26]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Chambre-implantable

64. Morère J-F, Mornex F, Soulières D. Thérapeutique du cancer. Springer Science & Business Media; 2011. 1005 p.

65. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles; [Paris: De Boeck; 2012.

66. HAS. Commission de la transparence - Taxotère [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 26]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13382_TAXOTERE_PIC_EI_Avis1_CT13382.pdf

67. HAS. Commission de la Transparence - Taxol [Internet]. 2006 [cited 2016 Jul 26]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032530.pdf

68. OMEDIT Haute Normandie. Fiches professionnels chimiothérapie orale [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 31]. Available from: http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_525.htm

69. Vidal 2016 : le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2016.

70. Caulin C, Roguet I, Vidal SA. Vidal Recos: recommandations en pratique 2016 : 185 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2015.

71. Millet I, Badat N, Petit É, Cayrac M, Pages-Bouic E, Taourel P. Cancer de l'endomètre induit : quelle place pour l'échographie ? Imag Femme. 2016 Jun;26(2):55–65.

72. Inserm. Thérapie ciblée [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/therapie-ciblee

73. Info Cancer. Localisations – Cancers féminins – Cancer du sein - Traitements - Les chimiothérapies ciblées [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/la-chimiotherapie-avant-pendant-apres.html

74. Dr Natalie Rajaonarivelo Hôpital Saint Louis. Mastectomie/Tumorectomie [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 19]. Available from: http://www.hopitalsaintlouis.org/index.php?option=com_content&view=article&id=114:tumorectomie&catid=38:sein1&Itemid=90

75. Thuasne. Catalogue Breast Care - Prothèses mammaires externes Silima et Serena. 2016.

76. Centre des maladies du sein. Prothèses mammaires externes [Internet]. Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia. [cited 2016 Aug 31]. Available from: http://www.centredesmaladiesdusein.ca

77. Amoena. Catalogue Produits Amoena. 2016.

78. Amoena. Natura Xtra Light [Internet]. [cited 2016 Sep 19]. Available from: http://www.amoena.com:80/fr/a-notre-propos/natura-xtra-light/

79. Thuasne. Thuasne France - Silima® ultra light [Internet]. [cited 2016 Sep 2]. Available from: http://www2.thuasne.fr/thuasne/front/site/france/cache/offonce/pid/8931;jsessionid=BB1438C3A13F87B549328AB667ACA786

80. Anita. Prothèses mammaires externes - Après une opération du sein - Catégories des produits [Internet]. [cited 2016 Sep 2]. Available from: http://www.anita.com/fr_global/categories-des-produits/apres-une-operation-du-sein/protheses-mammaires/protheses-pour-une-compensation-totale.html

81. Laurence Bolleau. Cancer du sein prise en charge de patientes opérées, au centre d'appareillage de l'hôpital Villiers Saint Denis.

82. Laure Tallot. Le pharmacien orthoprothesiste - conseil et la femme opérée du cancer du sein. [Nancy]: Henri-Poincaré; 2011.

83. La ministre des affaires sociales, de la santé. Arrêté du 4 avril 2016 portant modification des modalités de prise en charge des prothèses de sein inscrites au chapitre 4, titre II, de la liste prévue à l'article L. 165-1 (LPP) du code de la sécurité sociale | Legifrance [Internet]. [cited 2016 Sep 19]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/4/4/AFSS1609152A/jo

84. Amoena. Nouvelles bases de prise en charge des prothèses mammaires externes - Application au premier mai 2016. 2016.

85. Amoena. Entretien prothèse mammaire externe - lingerie - maillots de bain. [Internet]. [cited 2016 Sep 20]. Available from: http://www.amoena.com:80/fr/a-notre-propos/entretien/

86. Amoena. Consignes d'entretien maillots de bain [Internet]. [cited 2016 Sep 20]. Available from: http://www.amoena.com:80/fr/a-notre-propos/consignes-d%E2%80%99entretien/

87. D. Rastel - Réseau Ville Hôpital des maladies vasculaires de Grenoble. Référentiel Grenoblois pour la prise en charge du lymphoedème. 2011.

88. Thuasne. Catalogue Compression 2016- Mobiderm et Lymphololologie. 2016.

89. Radiante. Catalogue Compression médicale - Rubrique sur mesure lymphologie membres supérieurs. 2015.

90. Fondation contre le cancer. Paraître bien, pour être mieux. Conseils en cas de cancer. 2013.

91. Département Interdisciplinaire de soins de support aux patients en oncologie - Kinésithérapie - Gustave Roussy. Précautions à prendre après un curage axillaire.

92. CHU de Limoges - Service de Gynécologie Obstétrique. Info Sein - Mieux vivre avec son cancer du sein.

93. Société canadienne du cancer. Effets secondaires possibles de la chirurgie du cancer du sein [Internet]. www.cancer.ca. [cited 2016 Aug 19]. Available from: http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/surgery/potential-side-effects/?region=qc

Annexe 1

THUASNE LYMPHOLOGY

THUASNE COMPRESSIONCARE

MANCHON pour LYMPHŒDÈME
N° de dossier pour renouvellement :

IDENTIFICATION DU DÉTAILLANT

Code Client :

Nom du prescripteur :
Nom du patient :
Prénom du patient :
Date de naissance :
Adresse :

Date :
Taille du patient :
Sexe : ☐ M ☐ F ☐ Enfant
☐ 1er traitement Quantité :

Dans la mesure du possible, merci de joindre des photos du membre à appareiller

Nous ne réalisons pas de doigts en lymphologie excepté le pouce.
Si vous désirez les doigts, merci de basculer votre demande en Cicatrex® (Fiche main n° 3)

⚠ Précision concernant les prises de mesure pour la longueur du manchon.
La main doit être posée sur la cuisse.
Bien positionner les repères anatomiques demandés avant la prise de mesure.
Longueur entre le poignet et le coude ◆1 ◆3 : bien partir du milieu du poignet pour venir rejoindre la pointe du coude, il y a donc un effet de rotation du mètre ruban.

Pour la longueur entre le coude et l'acromion ◆3 ◆7, bien positionner le mètre ruban à l'extérieur du bras en partant de la pointe du coude pour rejoindre la tête de l'acromion.

Pour la main, dessiner l'extrémité de la mitaine et hachurer la zone couverte par l'orthèse pour continuer la prise de mesure.

Modèle
☐ Manchon simple
☐ Manchon avec mitaine et pouce
☐ Manchon avec mitaine sans pouce
☐ Mitaine sans pouce
☐ Mitaine avec pouce

Classe de compression 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

Finition extrémité proximale
☐ Tresse simple (pour manchon simple, mesure "5")
☐ Tresse antiglisse (pour manchon simple, mesure "5")
☐ Antiglisse silicone homme (pour manchon simple, mesure "5")
☐ Dentelle antiglisse silicone femme (pour manchon simple, mesure "5")
☐ Antiglisse latex (pour manchon simple, mesure "5") uniquement en cas d'irritation avec le silicone
☐ Attache-épaule (passant de soutien-gorge, jusqu'à la mesure "G")
☐ Couvre-épaule (jusqu'à la mesure "H")

Finition extrémité distale
☐ Bord côtes (par défaut si aucune finition extrémité distale cochée)
☐ Surjet laminette

Commentaires :

Bras

Circonférences (cm)

		gauche	droite
a	Circonf. du poignet à sa partie la plus étroite		
b	Circonf. au point équidistant entre le poignet et le coude. Si l'œdème est très localisé, le point 2 devient le bord inférieur de l'œdème.		
c	Circonf. au pli du coude		
d	Circonf. au point le plus fort du biceps		
e	Circonf. du bras à la hauteur du pli axillaire		
f	Circonf. de l'acromion en passant par le creux axillaire		
g	Circonf. passant par le creux axillaire et le point G		
h	Circonf. thoracique de l'acromion en passant par le creux axillaire opposé		

Hauteurs

		gauche	droite
ℓ2	Du poignet au point 2		
ℓ3	Du poignet au coude (1 à 3)		
ℓ4	Du poignet au point le plus fort du biceps (1 à 4)		
ℓ5	Du poignet à la hauteur du pli axillaire (1 à 5)		
ℓ6	Du pli axillaire à l'acromion		
ℓ7	De l'acromion à la bretelle de soutien-gorge		

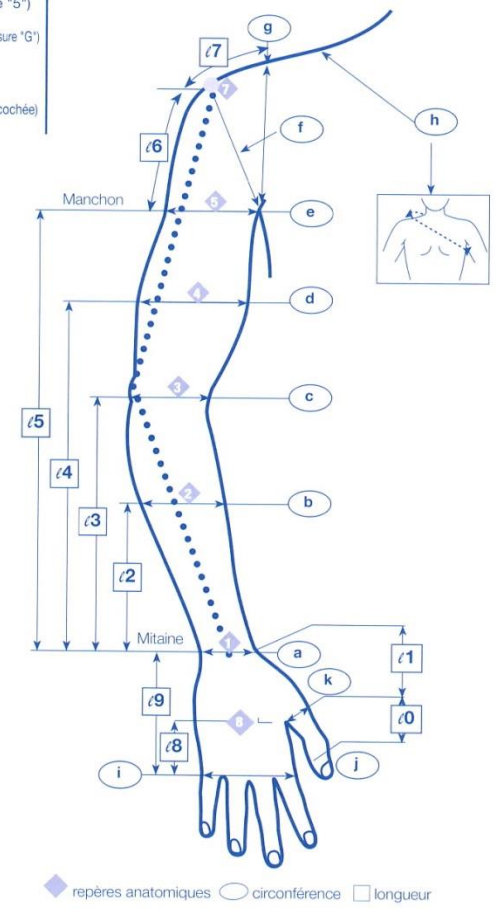
Main

Hauteurs

		gauche	droite
ℓ0	Longueur du pouce (minimum 2 cm)		
ℓ1	Du poignet à la base du pouce (1 à k)		
ℓ8	Distance entre la 1ère commissure et la tête des métatarses (2 cm mini)		
ℓ9	Du poignet à l'extrémité de la mitaine		

Circonférences (cm)

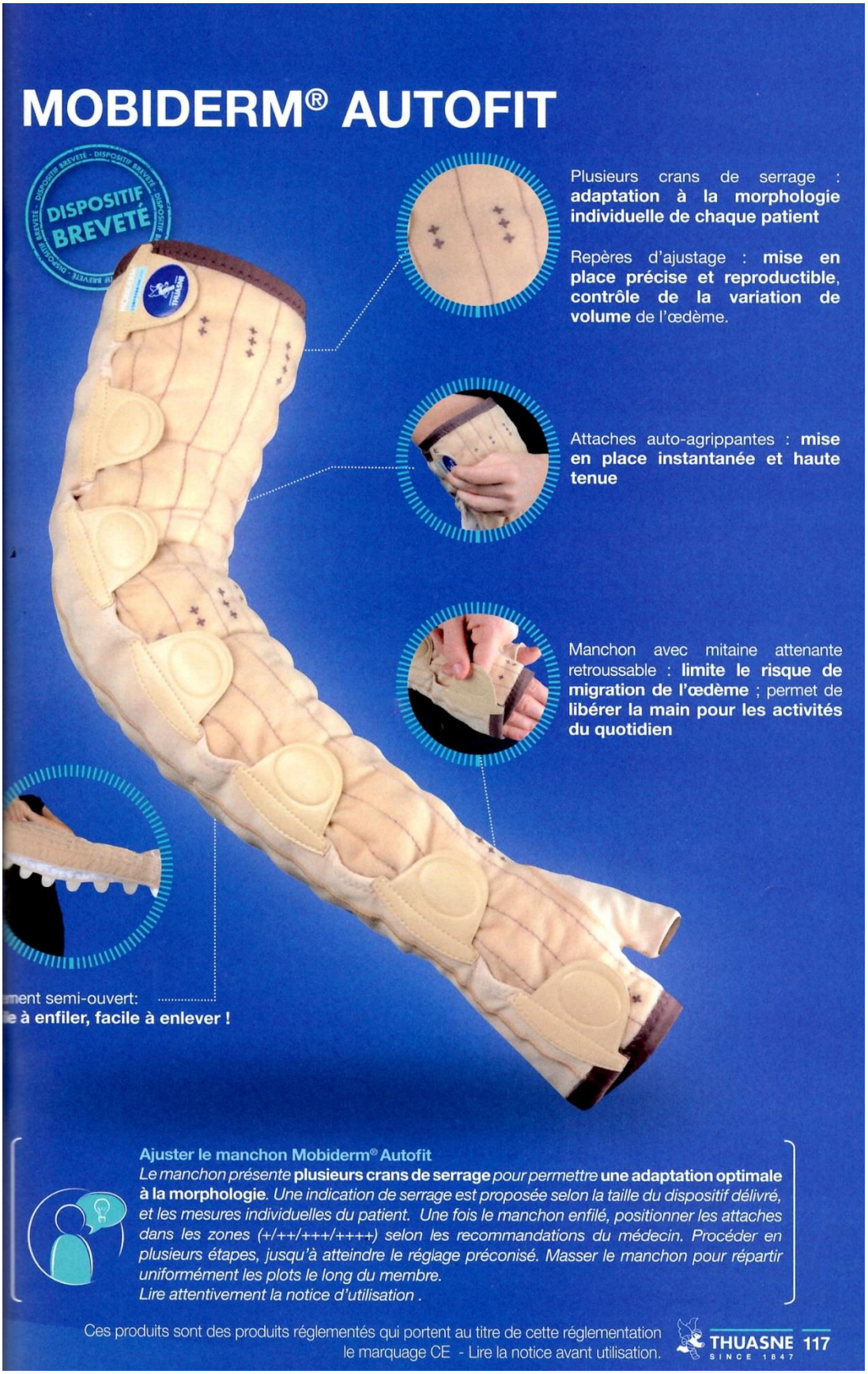
		gauche	droite
i	Circonf. de la main au niveau de la tête des métatarses		
j	Circonf. à l'extrémité du pouce		
k	Circonf. à la base du pouce		



◆ repères anatomiques ◯ circonférence ☐ longueur

THUASNE Commandes - Expéditions - 27, rue de la Jomayère - 42031 Saint-Etienne cedex 2
Tél. 04 77 81 11 16 - Fax. : 04 77 81 10 05 - sur-mesure@thuasne.fr - www.thuasne.fr

Annexe 2


MOBIDERM® AUTOFIT
DISPOSITIF BREVETÉ
Plusieurs crans de serrage : **adaptation à la morphologie individuelle de chaque patient**
Repères d'ajustage : **mise en place précise et reproductible, contrôle de la variation de volume** de l'œdème.
Attaches auto-agrippantes : **mise en place instantanée et haute tenue**
Manchon avec mitaine attenante retroussable : **limite le risque de migration de l'œdème** ; permet de **libérer la main pour les activités du quotidien**
ment semi-ouvert:
e à enfiler, facile à enlever !
Ajuster le manchon Mobiderm® Autofit
Le manchon présente **plusieurs crans de serrage** *pour permettre* **une adaptation optimale à la morphologie**. *Une indication de serrage est proposée selon la taille du dispositif délivré, et les mesures individuelles du patient. Une fois le manchon enfilé, positionner les attaches dans les zones (+/++/+++/++++) selon les recommandations du médecin. Procéder en plusieurs étapes, jusqu'à atteindre le réglage préconisé. Masser le manchon pour répartir uniformément les plots le long du membre.*
Lire attentivement la notice d'utilisation .
Ces produits sont des produits réglementés qui portent au titre de cette réglementation le marquage CE - Lire la notice avant utilisation.
THUASNE SINCE 1847 117

Annexe 3

Modèle de prescription d'une prothèse mammaire externe

Date de la prescription : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Nom et prénom de la patiente : ……

Date de naissance : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Poids : |__|__|__| Kg

Sein concerné par la prescription (cf. une prescription par prothèse mammaire) :

❒ sein gauche

❒ sein droit

Indication

❒ après une mastectomie totale ou partielle ;

❒ asymétrie congénitale ou acquise ;

❒ hypoplasie majeure ou aplasie.

Historique de prescription de prothèse mammaire externe

❒ 1ère prescription de prothèse mammaire externe

❒ renouvellement de prescription de prothèse mammaire externe (après prothèse transitoire)

❒ renouvellement de prescription de prothèse mammaire externe (après prothèse en silicone)

En cas de mastectomie :

Date de la mastectomie : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Type de mastectomie

❒ mastectomie partielle

❒ mastectomie totale

Symptômes présentés par la personne (cochez la case si la personne est concernée)

❒ la peau est fragilisée par une radiothérapie,

❒ la cicatrice est hyperesthésique

❒ la qualité de la cicatrice est irrégulière

❒ la patiente présente des adhérences cicatricielles

❒ il y a présence ou risque d'œdème ou de lymphœdème

❒ la patiente présente des douleurs cervicales ou dorsales

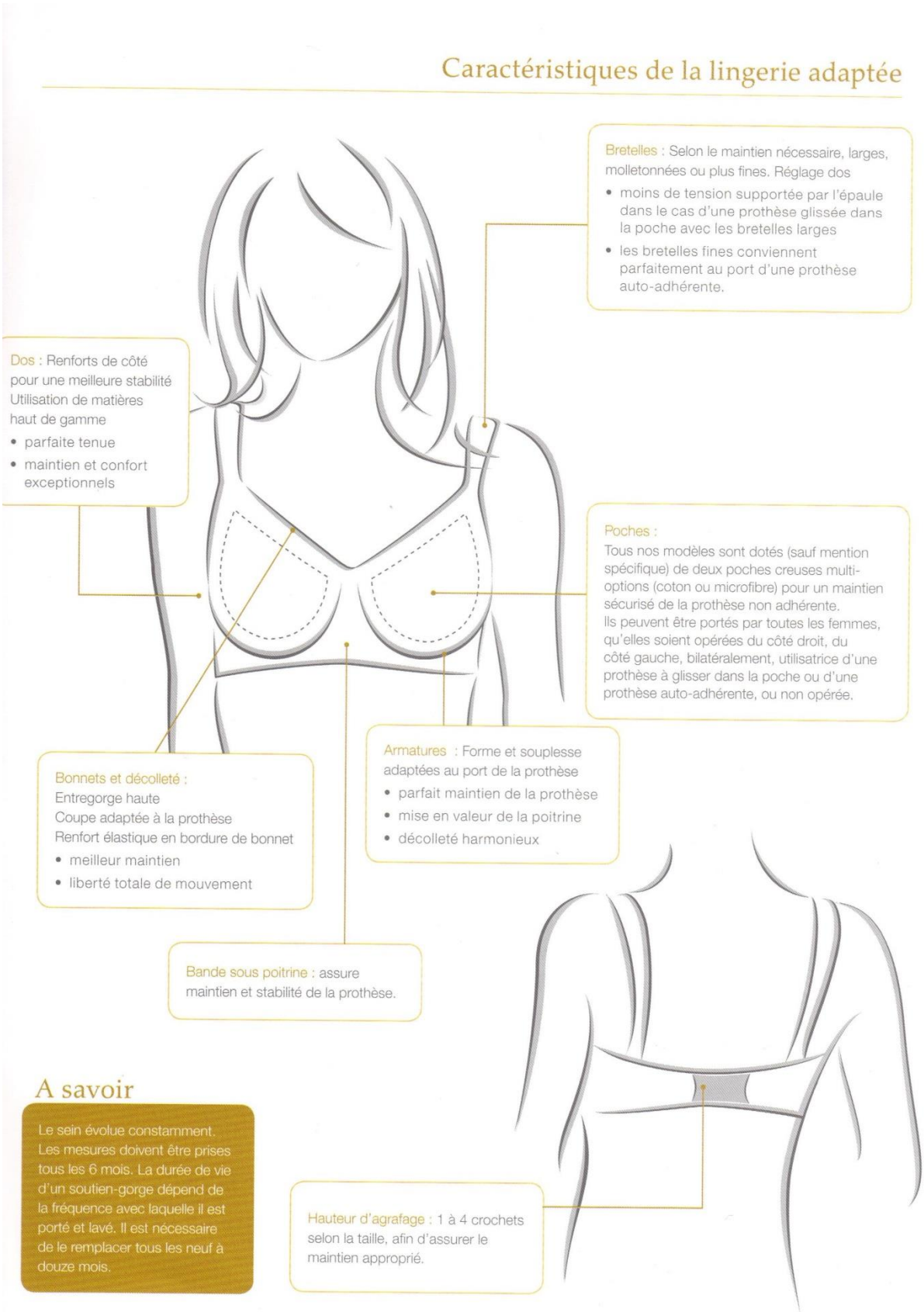
❒ la patiente est sujette à des bouffées de chaleur ou à une hypersudation

➔ **une prothèse mammaire externe est prescrite : ❒ Oui ❒ Non**

[CACHET DU MÉDECIN]

Annexe 4

Caractéristiques de la lingerie adaptée



A savoir

Le sein évolue constamment. Les mesures doivent être prises tous les 6 mois. La durée de vie d'un soutien-gorge dépend de la fréquence avec laquelle il est porté et lavé. Il est nécessaire de le remplacer tous les neuf à douze mois.

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Pharmacie

TITRE DE LA THESE : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN APRES CHIRURGIE MAMMAIRE.

AUTEUR : LE CORGNE Aude

RESUME : Avec 49 000 nouveaux cas en France, le cancer du sein occupe le premier rang des cancers féminins et le deuxième cancer dans l'ensemble de la population après celui de la prostate. Malgré un diagnostic précoce et des avancées thérapeutiques significatives récentes, le cancer du sein reste la première cause de décès féminin par cancer avec environ 11 900 décès par an. Afin d'assurer un contrôle local de cette maladie, une opération peut parfois être nécessaire et le pharmacien d'officine est là pour aider la patiente à appréhender et à gérer l'apparition de certains effets indésirables. La délivrance d'une prothèse mammaire externe, d'un manchon de compression ainsi que de certaines crèmes visant à atténuer les cicatrices, sont autant de moyens dont dispose le pharmacien afin d'aider la patiente à soulager certains effets secondaires et à améliorer l'image corporelle et la perception que la femme peut avoir d'elle-même. Le pharmacien d'officine apporte un soutien au malade et à son entourage avec lesquels il établit une relation de confiance grâce à sa proximité et à sa plus grande disponibilité. Il écoute, accompagne et conseille la patiente durant toutes les étapes de sa maladie.

MOTS-CLES : CANCER DU SEIN, PROTHESE MAMMAIRE EXTERNE, LYMPHOEDEME, PHARMACIEN D'OFFICINE.