

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2124

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GUILLE-PHOTIN FAUSTINE

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU
SEIN EN FRANCE :
L'INTERET DES THERAPIES ORALES DANS LE CADRE D'UN
PARCOURS DE SOINS OPTIMISE**

Soutenue le Vendredi 15 Décembre 2023

Directeur de thèse : Dr. MARLOT Delphine

JURY

Président : Pr. CESTAC Philippe
1er assesseur : Dr. MARLOT Delphine
2ème assesseur : Dr. PUISSET Florent
3ème assesseur : Dr. OBLE Virginie

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHAR D J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à l'ensemble des personnes m'ayant accompagnée et soutenue durant mes études ainsi que dans la préparation et la rédaction de cette thèse d'exercice.

A Delphine Marlot, ma directrice de thèse,

Un grand merci pour ton soutien, tes conseils éclairés lors de nos points accompagnés de ta fidèle assistante Shelby qui ont grandement contribué à la qualité de cette thèse. Je suis ravie que nos chemins se soient croisés dans l'industrie et que cette amitié perdure jusque dans nos îles..

A Monsieur Philippe Cestac,

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Monsieur Florent Puisset,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse.

A Virginie Oble,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse mais également pour ton soutien et tes conseils, je suis ravie de pouvoir compter sur toi de la Taskforce jusqu'au doctorat !

A Marlène et Louisiane,

From London to being Doctor enfin ! Je suis fière de vous compter parmi mes proches, mon golden circle, merci pour tout le soutien que vous avez pu m'apporter durant ces années.

A Clémentine, Mil,

Heureusement que nos chemins se sont croisés chez Nono ! Un grand merci pour ton soutien et tous les bons moments que nous avons passés ensemble et nos aventures à venir !

A Bruno,

Un immense merci pour tout le soutien que tu as pu m'apporter durant ces études de pharma. Merci pour tous ces moments partagés, pour les rires, les pleurs et les nuggets à la BU !

A Coline et Pierre, mes partenaires du B5,

Merci pour tous les bons moments que nous avons pu passer ensemble sur ces dernières années d'étude et pour notre solidarité sans faille jusqu'au bout de la thèse ! Ah-An

A Théo,

Merci de partager ma vie et de me soutenir dans cet exercice difficile. J'ai hâte de reprendre pleinement nos aventures et de gravir à nouveau des rochers !

A mes parents, Chantal et Christian, mon frère Virgile et ma sœur Eugénie,

Merci pour votre soutien tout au long de mes études et de mes débuts dans le monde professionnel, merci d'avoir cru en moi à chaque nouvelle étape de ce parcours. Sans oublier Poulet, Pimousse, Sangha et tous les autres m'aillant également soutenu à leur façon.

A ma tante, Hélène,

Merci pour ton soutien et tes conseils tout au long de mon parcours. Je te remercie d'avoir toujours été à mon écoute et d'avoir cru en moi.

A la mémoire de mes grands-parents,

Qui m'ont soutenue et accueillie pour mes premières grandes périodes de révisions et qui, je l'espère, seraient fiers de ce que j'ai accompli.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	4
Liste des abréviations.....	10
Liste des figures	12
Liste des tableaux	12
Liste des annexes	12
Introduction	14
PARTIE I : LE CANCER DU SEIN.....	15
I. Épidémiologie	15
A. Monde	15
B. Europe.....	15
C. En France.....	17
II. Physiopathologie du cancer du sein	18
A. Anatomie normale du sein.....	18
B. Tumorigenèse du sein.....	19
1. Récepteurs hormonaux (RH)	20
2. Récepteurs HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2).....	21
III. Types et sous-types de cancer du sein	22
A. Cancers du sein <i>in situ</i>	22
B. Cancers du sein infiltrants	22
C. Cancer du sein métastatique (CSM)	23
IV. Étiologie du cancer du sein	24
A. Facteurs de risque endogènes	24
B. Facteurs de risque exogènes ou liés aux habitudes de vie	25
V. Évaluation et classification du cancer du sein.....	25

A. Dépistage	25
B. Évaluation et diagnostic.....	26
1. Examen clinique	26
2. Imagerie.....	26
3. Analyses de sang	28
4. Biopsie	28
5. Stadification	29
C. Pronostic	29
PARTIE II : LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE	31
I. Thérapies localisées	31
A. Chirurgie.....	31
B. Radiothérapie	32
II. Thérapies systémiques	32
A. Chimiothérapie	33
1. Antibiotiques antitumoraux.....	34
2. Antimétabolites	34
3. Agents alkylants.....	35
4. Inhibiteurs mitotiques.....	35
B. Traitements endocriniens et hormonaux	37
1. Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM).....	37
2. Dégradeur sélectif du récepteur aux œstrogènes (SERD).....	37
3. Inhibiteurs de l'aromatase.....	38
C. Thérapies ciblées	39
1. Anticorps monoclonaux.....	39
2. Anticorps conjugués (ADC).....	41

3.	Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK).....	43
4.	Inhibiteurs de CDK4/6.....	44
III.	Organisation globale de la prise en charge	44
A.	Dispositif d'annonce	44
B.	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)	45
C.	Programme Personnalisé de Soins (PPS).....	45
D.	Dossier Communicant de Cancérologie (DCC)	45
E.	Programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP)	46
F.	Soins de support	46
1.	Définition et enjeux des soins de support	46
2.	Différents types de soins de support.....	47
2.1.	Soins de support physiques.....	47
2.2.	Soins de support psychologiques	48
2.3.	Prise en charge sociale	48
PARTIE III : LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN TRAITÉES PAR THÉRAPIES ORALES.....		49
I.	L'essor des thérapies par voie orale en oncologie	49
II.	Les enjeux de la thérapie par voie orale chez les patientes atteintes de cancer du sein	51
A.	Thérapies orales et qualité de vie des patientes	51
B.	Un changement de paradigme qui s'accompagne de défis importants	53
1.	Observance	53
2.	Tolérance et gestion des effets indésirables.....	55
3.	Interactions médicamenteuses	56
III.	Parcours de soins, en ville, des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par anticancéreux oraux	57

A.	Acteurs de la prise en charge.....	58
1.	Médecin généraliste.....	58
2.	Gynécologue.....	58
3.	Radiologue.....	59
4.	Oncologue	59
5.	Chirurgien	60
6.	Radiothérapeute	61
7.	Pharmaciens.....	61
7.1.	Pharmacien Hospitalier	61
7.2.	Pharmacien d'officine.....	62
8.	Infirmiers	62
9.	Patiente.....	63
10.	Associations de patients.....	64
11.	Autres acteurs	64
B.	Initiation d'un traitement anticancéreux par voie orale	65
1.	Consultation médicale de primo-prescription	65
2.	Dispensation du traitement	66
C.	Suivi en ville des patientes	67
1.	L'importance du lien ville-hôpital.....	68
2.	Expérimentation nationale Onco'Link Thérapies orales.....	70
3.	Expérimentation Grand-Est AKO@dom-PICTO	72
IV.	Incidence de la prise en charge par thérapies orales	74
	Conclusion	77
	Bibliographie	78
	Annexes	85

Liste des abréviations

AAF : Aspiration à l'Aiguille Fine
AcM : Anticorps Monoclonaux
ADC : Antibody-Drug Conjugation
ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : Acide Ribonucléique
BRCA : BReast CAncer
CCI : Cancer Canalaire Infiltrant
CCIS : Carcinome Canalaire *in situ*
CLI : Cancer Lobulaire Infiltrant
CLIS : Carcinome Lobulaire *in situ*
CSI : Cancer du Sein Inflammatoire
CSM : Cancer du Sein Métastatique
DCC : Dossier Communicant de Cancérologie
DP : Dossier Pharmaceutique
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
ECIBC : European Commission Initiative on Breast Cancer
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
ER : Estrogen Receptor
ERE : Estrogen Response Elements
ESMO : European Society for Medical Oncology
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient
HAD : Hospitalisation à Domicile
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
IDEC : Infirmier de Coordination
IPA : Infirmier de Pratique Avancée

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ITK : Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
NFS : Numération de la Formule Sanguine
OMéDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations
Thérapeutiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PPS : Programme Personnalisé de Soins
PR : Progesterone Receptor
PUI : Pharmacie à Usage Interne
RH : Récepteurs Hormonaux
RTK : Récepteur Tyrosine Kinase
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators
SERD : Selective Estrogen Receptor Degrador
TDM : Tomodensitométrie
T-DM1 : Trastuzumab Emtansine
T-Dxd : Trastuzumab Déruxtécan
TEP : Tomographie par Émission de Positrons
TNBC : Triple-Negative Breast Cancer
TNM : Tumor, Node, Metastase
TSM : Taux Standardisés Monde

Liste des figures

Figure 1 : Survie nette à 5 ans dans les pays européens: 2000 à 2004 et 2010 à 2014

Figure 2 : Pourcentage de nouveaux cas de cancer du sein par groupe d'âge en Europe - 2018

Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine selon l'année (TSM; Taux Standardisé Monde) - Échelle logarithmique

Figure 4 : Anatomie normale du sein

Figure 5 : Schéma de la voie de signalisation ER

Figure 6 : Schéma de la voie de signalisation HER2

Figure 7 : Chimiothérapies agissant sur les différentes phases du cycle cellulaire

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sous-types de cancer du sein invasif

Tableau 2 : Les thérapies orales disponibles en pharmacies de ville dans le traitement du cancer du sein

Liste des annexes

Annexe 1 : Tumeur primaire T.N.M. (AJCC 2018 - PTNM)

Annexe 2 : Stadification T.N.M. - AJCC 8ème édition

Introduction

Le cancer du sein, par sa prévalence et son impact sur la vie des femmes représente un défi majeur de santé publique en France et dans le monde.

En effet, toutes les 14 secondes, quelque part dans le monde, une femme reçoit un diagnostic de cancer du sein et chaque minute une femme en décède. (1,2)

Ces dernières années, les avancées de la recherche médicale ont permis de diversifier les options thérapeutiques pour les patientes atteintes de cette maladie.

L'un des progrès significatifs est l'émergence des traitements anticancéreux oraux, offrant de nouvelles perspectives de prise en charge.

Ces nouvelles molécules pouvant être administrées à domicile ont révolutionné le parcours de soins en oncologie, ouvrant ainsi la voie à une approche plus personnalisée et plus flexible de la thérapie contre le cancer du sein. Elles soulèvent cependant de nouvelles problématiques liées à la gestion et la sécurisation des traitements.

Cette thèse explore l'intérêt croissant à l'égard des traitements anticancéreux oraux dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein en France.

Dans un premier temps, nous présenterons le contexte du cancer du sein et son impact.

Ensuite, nous dresserons un état des lieux de sa prise en charge actuelle en France.

Enfin, nous explorerons les aspects cliniques et organisationnels qu'implique l'émergence des thérapies orales, mettant en lumière les avantages qu'elles peuvent apporter tant aux patientes, qu'aux professionnels de santé et au système de santé dans son ensemble.

PARTIE I : LE CANCER DU SEIN

Dans cette première partie, nous allons explorer l'impact du cancer du sein sur la population ainsi que les mécanismes biologiques qui le sous-tendent. Nous poserons ainsi les bases nécessaires à la compréhension de sa prise en charge.

I. Épidémiologie

A. Monde

Le cancer du sein est présent dans tous les pays et touche des femmes de tous les âges, il est le cancer le plus courant à l'échelle du globe. En 2020, 2,3 millions de femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées dans le monde ainsi que 685 000 décès liés à cette maladie.(3)

B. Europe

En 2018, on recense environ 405 000 femmes atteintes de cancer du sein et ce cancer a entraîné le décès de 99 000 patientes en Europe. Ce qui en fait le cancer le plus courant au niveau européen et le plus meurtrier chez la femme.(4)

Le taux global de survie à 5 ans est de 96% lorsque le cancer a été diagnostiqué à un stade précoce. Cependant, la survie des femmes diagnostiquées à un stade avancé est encore faible, 38% et ce en dépit de l'émergence de nouvelles thérapeutiques. Globalement pour tous les stades du cancer du sein confondus, les pays d'Europe atteignent une survie à 5 ans moyenne d'environ 80%. On note qu'il existe une réelle différence entre les pays d'Europe occidentale et les pays d'Europe centrale et orientale, il y a donc probablement des disparités dans la prise en charge des patientes.

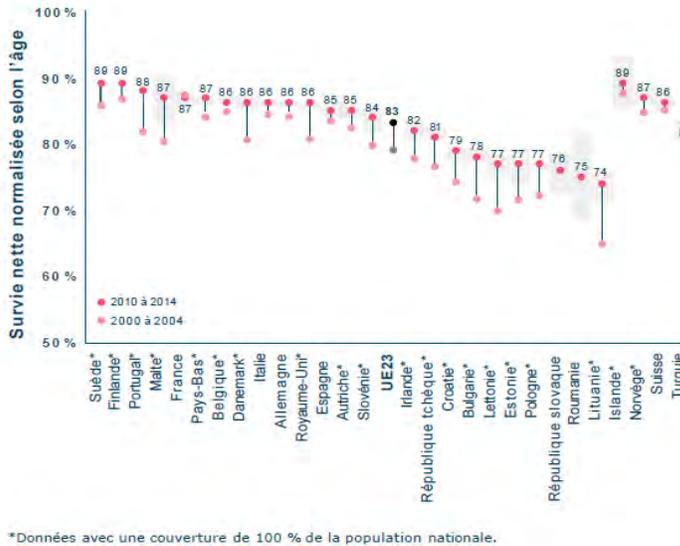


Figure 1 : Survie nette à 5 ans dans les pays européens: 2000 à 2004 et 2010 à 2014(5):(6)

Le cancer du sein peut être diagnostiqué à tout âge chez les femmes adultes. On note cependant que près de 38% des cas nouvellement diagnostiqués surviennent chez les femmes âgées de 55 à 69 ans, ce taux diminue ensuite chez les femmes âgées de plus de 70 ans.

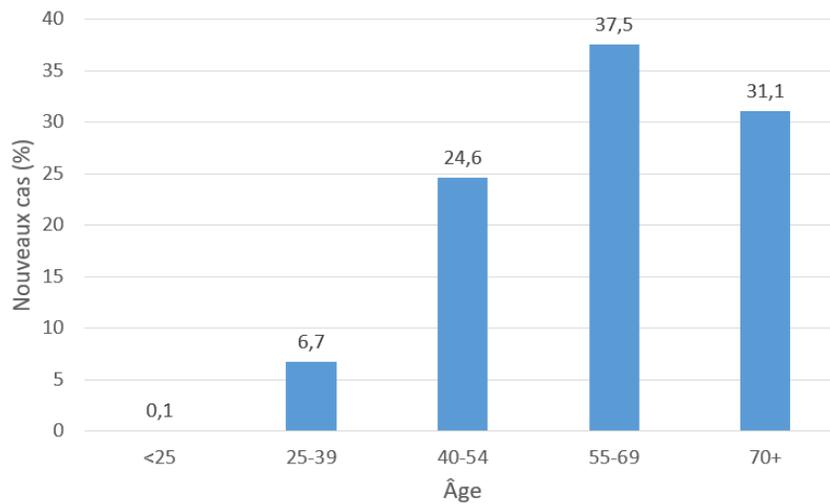


Figure 2 : Pourcentage de nouveaux cas de cancer du sein par tranche d'âge en Europe - 2018(7)

La plupart des femmes nouvellement diagnostiquées présentent une maladie localisée limitée au sein, ou une maladie régionale impliquant les tissus environnants et les ganglions lymphatiques.

Il est rare de présenter un cancer du sein métastatique (CSM ou cancer *de novo*) lors du diagnostic initial, les données récentes sur l'incidence du CSM en Europe ne sont pas disponibles, cependant des données plus anciennes suggèrent qu'elles pourraient être comparables à celles des Etats-Unis soit 3 à 5% des cas de cancer du sein chez la femme.(8)

C. En France

Le cancer du sein représente un tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme, c'est le cancer le plus fréquent en France. Il est également la première cause de décès par cancer chez la femme.(9)

L'incidence du cancer du sein a augmenté entre 1990 et 2018 passant de 72,8 à 99,9 nouveaux cas de cancer du sein pour 100 000 femmes (+1,1% par an en moyenne), cependant la mortalité a diminué passant de 20,2 à 14,0 décès pour 100 000 femmes (-1,3% par an en moyenne) sur cette même période grâce notamment aux nouvelles options thérapeutiques.(9)

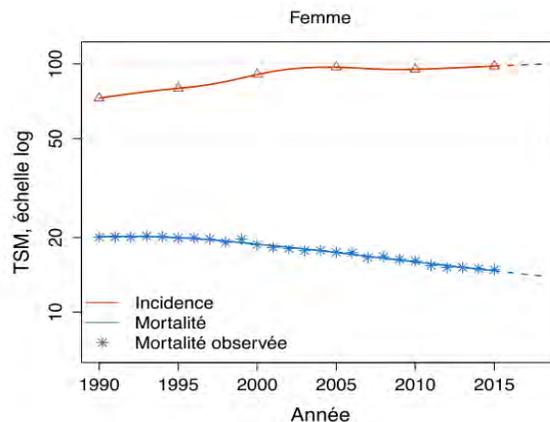


Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France métropolitaine selon l'année (TSM; Taux Standardisé Monde) - Échelle logarithmique

Au niveau de l'Union Européenne, en 2020, la France se situe au 5^{ème} rang parmi les pays ayant le plus haut niveau d'incidence de cancer du sein et 12^{ème} rang parmi les pays ayant les taux de mortalité les plus élevés, ce qui renforce l'intérêt de la prévention et l'importance d'une prise en charge optimisée.(7)

II. Physiopathologie du cancer du sein

A. Anatomie normale du sein

La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né. Chaque sein contient une glande mammaire et du tissu de soutien composé de vaisseaux, fibres et graisse.

La glande mammaire est composée de quinze à vingt compartiments constitués de lobules qui produisent le lait et de canaux qui le transportent vers le mamelon.(10)

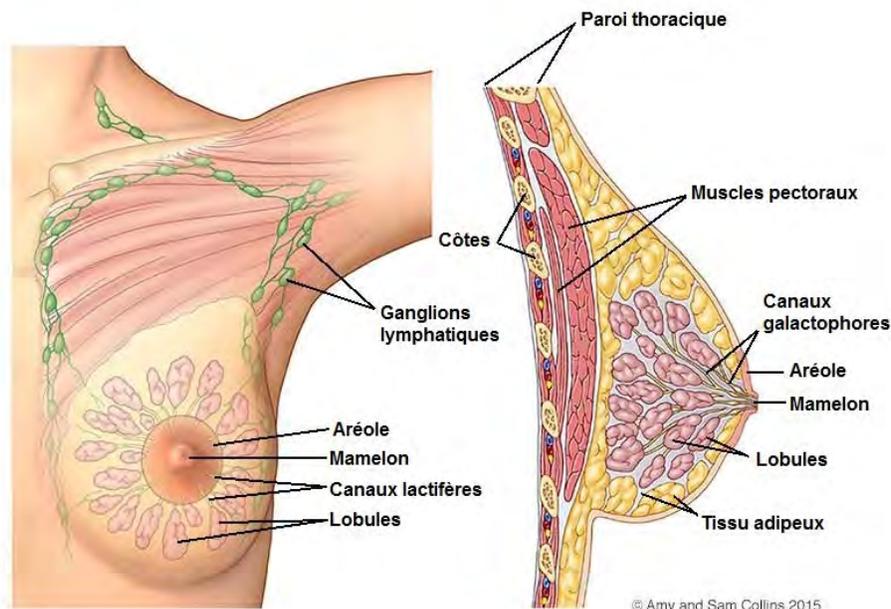


Figure 4 : Anatomie normale du sein

Le développement et le fonctionnement des glandes mammaires sont principalement influencés par deux hormones sexuelles :

- Les œstrogènes, qui permettent le développement des seins à la puberté et interviennent durant la grossesse
- La progestérone, qui joue un rôle dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel.

Le sein est parcouru par des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les ganglions lymphatiques autour du sein sont les suivants :

- Ganglions axillaires (au niveau de l'aisselle)
- Ganglions sus-claviculaires et sous-claviculaires (au-dessus et au-dessous de la clavicule)
- Ganglions mammaires internes (autour du sternum)

B. Tumorigenèse du sein

La majorité des cancers du sein surviennent dans les cellules épithéliales qui tapissent les canaux ou plus rarement dans les glandes mammaires.

La tumorigenèse débute lorsque des cellules normales se transforment en cellules malignes à la suite de mutations génétiques.

Les mutations se produisent en général dans les proto-oncogènes qui régulent la croissance et la division cellulaire ou dans les gènes suppresseurs de tumeur qui ralentissent la croissance et la division cellulaire.(11)

Si ces gènes sont mutés, leur activité devient anormale et peut conduire à une prolifération, croissance et survie non régulées des cellules tumorales.

1. Récepteurs hormonaux (RH)

Les récepteurs d'œstrogènes (ER, estrogen receptor) et de progestérone (PR, progesterone receptor) ont un rôle important dans le développement des cancers du sein dits RH positif (RH+) ou hormono-dépendants.

Les œstrogènes se lient et activent les récepteurs ER (ER α et ER β) présents à la surface des cellules épithéliales mammaires, entraînant ainsi une phosphorylation des récepteurs, une hétéro ou homo-dimérisation et une translocation vers le noyau créant un complexe œstrogène/ER coactivateur.

Ce complexe se lie à l'ADN (*via* les éléments de réponse des œstrogènes (ERE) ou non-ERE) et sert de facteur de transcription régulant ainsi l'expression des gènes impliqués dans le développement et la croissance des cellules tumorales.(12)

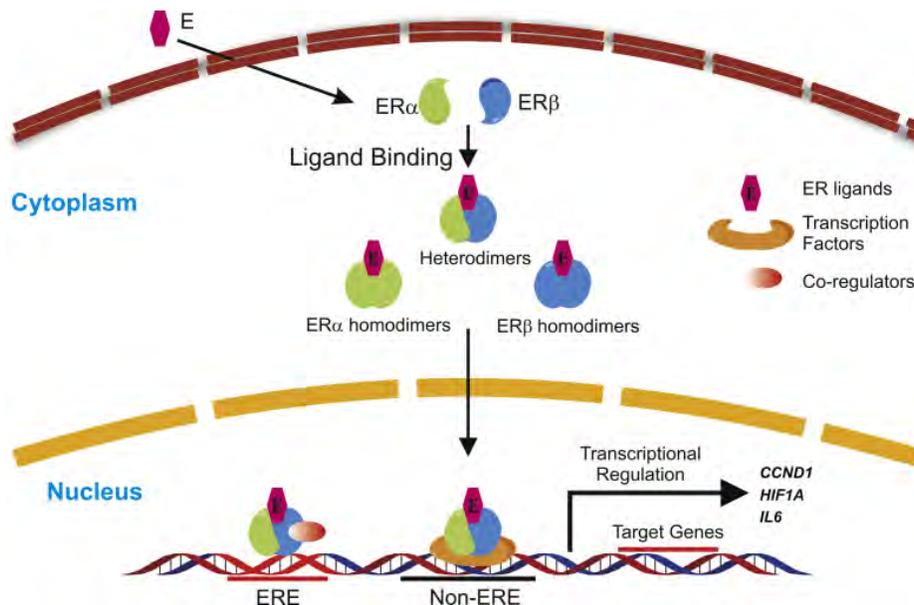


Figure 5 : Schéma de la voie de signalisation ER(13)

Le récepteur ER α module l'expression du récepteur à la progestérone (PR), ainsi la présence de PR indique généralement que la voie de signalisation des œstrogènes ER est fonctionnelle.(14)

2. Récepteurs HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

Les HER2 sont des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui déclenchent des cascades de signalisation aboutissant à la prolifération et à la survie des cellules.

Le récepteur HER2 est toujours dans une conformation ouverte, en attente de dimérisation, il n'a cependant pas de ligand connu (contrairement aux autres récepteurs de la famille des HER) et n'a pas besoin de se lier pour subir un changement de conformation en vue de la dimérisation.(15)

Parmi les paires de dimères possibles, l'hétérodimère HER2:HER3 est l'activateur le plus puissant de plusieurs voies de signalisation oncogéniques. On compte parmi ces voies celle de la survie cellulaire par la phosphoinositide 3-kinase (PI3K/Akt/mTOR) et la voie de prolifération des cellules de la protéine activée par les mitogènes (MAP).

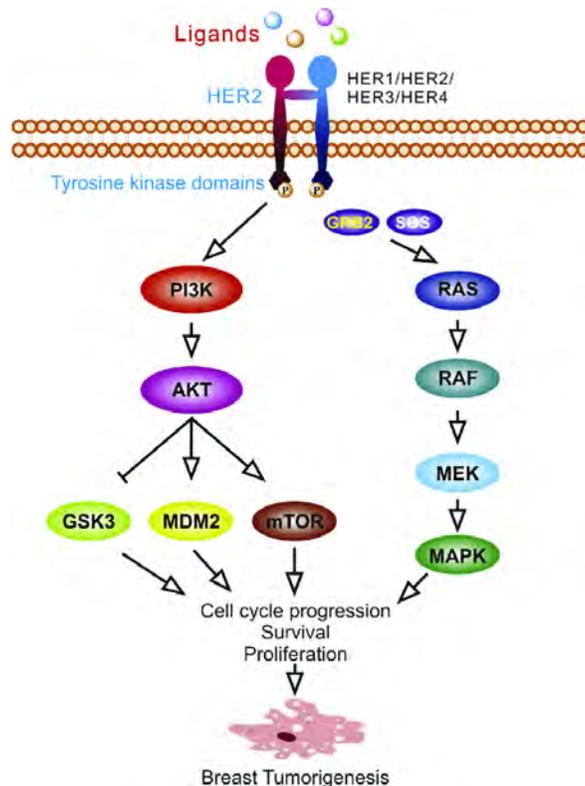


Figure 6 : Schéma de la voie de signalisation HER2 (13)

Un dérèglement de ces voies peut contribuer à la tumorigenèse du sein.

III. Types et sous-types de cancer du sein

Il existe deux grands types de cancer du sein : *in situ* et infiltrant (ou invasif).

A. Cancers du sein *in situ*

- Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ; qui atteint les canaux lactifères. C'est un cancer dit précoce car il est limité au sein lors du diagnostic.
- Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) ; développement de cellules anormales dans les glandes mammaires.

B. Cancers du sein infiltrants

- Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) ; atteint des canaux lactifères mais il est plus invasif car il va se propager et s'étendre jusqu'aux tissus mammaires. C'est le cancer du sein le plus commun.
- Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ; débute dans les glandes mammaires et se propage aux autres tissus du sein.

Les cancers du sein infiltrants peuvent être classés en sous-types en fonction de la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux (RH) et récepteurs HER2.

SOUS-TYPES	CARACTÉRISTIQUES	DESCRIPTION
Luminal de type A	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 négatif - ER positif - PR élevé 	Meilleur pronostic par rapport aux autres sous-types, en partie grâce à la réactivité à l'endocrinothérapie
Luminal du type B (HER2 négatif)	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 négatif - ER positif - PR faible 	Moins bon pronostic que le Luminal de type A
Luminal de type B (HER2 positif)	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 positif - ER positif - Tout PR 	
HER2 surexprimé (non luminal)	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 positif - ER et PR absents 	Plus agressif et moins bon pronostic que les autres sous-types
Triple négatif canalaire, de type basal	<ul style="list-style-type: none"> - HER2 négatif - ER et PR négatifs (RH négatif) 	Moins bon pronostic

Tableau 1 : Sous-types de cancer du sein invasif(16)

Il existe également le cancer inflammatoire du sein (CSI), qui est une forme agressive mais plutôt rare.

C. Cancer du sein métastatique (CSM)

Le cancer du sein débute en général par une phase dite pré-invasive, il s'agit d'une hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique. Ces lésions peuvent par la suite évoluer en CCIS ou CLI, ces carcinomes pouvant être précurseurs de cancers du sein invasifs.

Lorsque les cellules malignes ont envahi les tissus environnants, elles peuvent se propager par les vaisseaux lymphatiques et/ou sanguins jusqu'aux ganglions lymphatiques voisins et atteindre les organes distants.

Dès qu'une atteinte ganglionnaire est détectée, il existe une forte probabilité de métastases.

Les sites fréquents de métastases du cancer du sein sont : les os, les poumons, le foie et le cerveau.

Près de 50% des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ développent des métastases cérébrales à un moment de l'évolution de leur maladie. En effet, le cancer du sein est le deuxième type de cancer le plus fréquent qui touche le cerveau, après le cancer du poumon et l'incidence des métastases cérébrales dues au cancer du sein est plus élevée que l'incidence des tumeurs cérébrales primaires.(17)

IV. Étiologie du cancer du sein

Environ un cancer du sein diagnostiqué sur trois chez les femmes ménopausées serait considéré comme attribuable à des facteurs de risque comportementaux (exogènes ou liés aux habitudes de vie) mais il existe également des facteurs de risque non liés à l'environnement (endogènes).

A. Facteurs de risque endogènes (18)

- Sexe : Plus de 99% des cancers du sein sont diagnostiqués chez les femmes ;
- Âge : environ 80% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de plus de 50 ans, le risque augmente avec l'âge ;
- Prédispositions familiales : les antécédents familiaux de cancer du sein augmentent considérablement le risque (x2 pour les femmes ayant un parent au premier degré qui a été diagnostiqué ; x3 pour les femmes ayant 2 parents ; x4 pour les femmes ayant 3 parents ou plus);
- Prédispositions personnelles : les femmes ayant déjà eu un cancer du sein ont 3 à 4 fois plus de risque d'en développer un autre dans le même sein ou le sein opposé ;
- Densité mammaire : le risque de cancer du sein augmente avec des densités mammaires plus élevées ;

- Prédilections génétiques : les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (gènes supprimeurs de tumeur) augmentent le risque de développer un cancer du sein ;
- Taux d'hormones au cours de la vie : le risque de cancer du sein augmente avec le nombre de cycles menstruels, après une grossesse à terme, chez les femmes ayant eu leurs premières règles avant l'âge de 12 ans, chez les femmes ménopausées après 50 ans.

B. Facteurs de risque exogènes ou liés aux habitudes de vie (19)

- Obésité ou surpoids après la ménopause ;
- Tabagisme, même passif ;
- Consommation d'alcool ;
- Absence d'activité physique régulière ;
- Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ;
- Exposition environnementale aux rayonnements et à certains produits chimiques, polluants et médicaments.

V. Évaluation et classification du cancer du sein

A. Dépistage

Le cancer du sein étant l'une des tumeurs malignes les plus fréquentes, on compte un diagnostic toutes les 2 minutes et un décès toutes les 6 minutes en Europe.(20)

Le dépistage de cette pathologie est donc très important afin de détecter le cancer dès les premiers stades et augmenter les chances de succès des traitements.

Le cancer du sein métastatique *de novo* (c'est à dire CSM au moment du diagnostic initial) est généralement de moins bon pronostic, entraînant le décès de près de trois femmes sur quatre dans les cinq ans après le diagnostic.

Le dépistage est, de ce fait, utilisé pour diagnostiquer précocement le cancer de sein mais aussi pour aider à prévenir les décès qui y sont liés.(21)

Les principaux tests de dépistage utilisés sont la mammographie et l'échographie.

L'ECIBC (European Commission Initiative on Breast Cancer) recommande un dépistage par mammographie tous les 2 ou 3 ans, chez les femmes de 45 à 74 ans, ne présentant pas de risque élevé de cancer du sein. Un dépistage annuel est recommandé chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, il peut être fait par mammographie ou par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).(21)

B. Évaluation et diagnostic

1. Examen clinique

Il s'agit de l'examen initial qui comprend le recueil des antécédents médicaux et des facteurs de risque potentiels de la patiente ainsi que la palpation.

La palpation consiste à examiner les seins et les ganglions lymphatiques régionaux à la recherche de lésions, nodules ou écoulements des mamelons.

2. Imagerie

Différents types d'examens d'imagerie peuvent être réalisés lors de l'évaluation des patients pour le cancer du sein mais également pour déterminer si le cancer s'est métastasé au moment du diagnostic. Cependant, selon les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) ces tests ne sont pas systématiquement recommandés sauf en cas de forte charge tumorale, de biologie agressive ou de symptômes pouvant évoquer la présence de métastases.(22)

- Mammographie

La mammographie utilise des radiographies à faible dose pour créer des images du sein pour identifier les zones anormales du sein telles que des microcalcifications, des masses

irrégulières, lésions ou distorsions structurelles. Elle ne permet cependant pas de distinguer les masses bénignes des masses malignes.

- Échographie mammaire

L'échographie mammaire utilise des ondes sonores à haute fréquence pour créer des images du sein et des tissus environnants. Elle peut ainsi aider à déterminer si une masse est maligne ou si un kyste bénin est rempli de liquide.

- IRM (Image par Résonance Magnétique)

L'IRM utilise des ondes radio et des aimants puissants pour créer des images. Elle peut permettre de déterminer si plusieurs tumeurs sont présentes et identifier la présence de métastases.

- Radiographie du thorax

La radiographie permet d'évaluer si le cancer du sein s'est propagé aux poumons ou aux os du thorax.

- TDM (Tomodensitométrie)

Elle permet de créer des images détaillées des organes internes et d'évaluer si le cancer s'est propagé.

- TEP (Tomographie par Émission de Positons)

La TEP consiste à injecter du glucose radioactif qui s'accumule dans les zones ayant une forte activité métabolique telles que les tumeurs. Là aussi l'objectif est d'identifier la présence de lésions tumorales en dehors du sein.

- Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse utilise une substance radioactive qui s'accumule dans les zones de l'os avec des modifications anormales, elle permet d'évaluer la présence et l'emplacement et le nombre de métastases osseuses.

3. Analyses de sang

Il est recommandé de faire un bilan sanguin avant la mastectomie et/ou le traitement systémique :

- Numération de la Formule Sanguine (NFS)
- Bilan biologique complet

4. Biopsie

Lorsque des lésions suspectes sont identifiées suite aux examens et tests diagnostiques initiaux, une biopsie sera réalisée pour déterminer s'il s'agit d'un cancer du sein.

- Biopsie par Aspiration à l'Aiguille Fine (AAF)

La biopsie par AFF permet d'aspirer du tissu ou du liquide d'une lésion suspecte à l'aide d'une aiguille fine et creuse pouvant être guidée grâce à une échographie.

- Biopsie au trocart

La biopsie au trocart permet de prélever un échantillon de la zone à analyser. Cette technique est à privilégier selon les recommandations de l'ESMO car elle présente plusieurs avantages par rapport à l'AFF :

- Précision accrue lors d'une biopsie d'une lésion palpable ;
- Permet de prélever un échantillon plus important ;

Après la biopsie au trocart, l'ECIBC recommande d'insérer un clip marqueur pour indiquer l'endroit où la biopsie a été effectuée. Cela permet également de faciliter la recherche lors d'examens d'imagerie ultérieurs.(23)

- Biopsie excisionnelle

La biopsie excisionnelle est réalisée chez les patientes qui doivent subir une ablation d'une masse mammaire entière ou d'une zone suspecte.

Suite à la biopsie, les anatomopathologistes examinent l'histologie du cancer pour en déterminer le sous-type, le grade, et la présence ou non de récepteurs hormonaux (RH) et de récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Un profilage de l'expression génique peut également être fait pour certaines patientes.(22)

5. Stadification

La stadification du cancer est déterminée grâce au système de tumeur, ganglion, métastases (TNM, Tumor, Node, Metastases) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), en fonction de la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases, le grade du cancer et le statut des ER, PR et HER2. (Cf. Annexes 1 et 2)
Le stade clinique du cancer est basé sur des examens cliniques, biopsies et études d'imagerie.(24)

C. Pronostic

Les taux de survie des personnes atteintes de cancer du sein sont relativement élevés. La survie à 5 ans s'est améliorée et est passée de 79% en 1990 à 87% pour la période de 2010 à 2014. Le taux de survie à 10 ans est passé de 70% à 82% entre 1990 et 2010. Ces améliorations sont effectives pour tous les âges.

Une diminution du taux de mortalité est observée depuis les années 1990 en lien avec les progrès thérapeutiques majeurs et l'augmentation de la proportion de diagnostics de cancers en stade précoce grâce notamment au dépistage.

PARTIE II : LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE

Cette partie sera consacrée à la prise en charge thérapeutique du cancer du sein en France. Elle nous permettra de constater la diversité des traitements disponibles et l'évolution des protocoles de prise en charge.

I. Thérapies localisées

A. Chirurgie (22)

L'intervention chirurgicale permet d'éliminer un maximum de cellules cancéreuses, de déterminer s'il y a une atteinte des ganglions lymphatiques ou de soulager les symptômes du cancer avancé.

Il existe deux principaux types de chirurgie :

- La mastectomie totale impliquant l'ablation du sein entier, et de tous les tissus mammaires avoisinants.
Il y a plusieurs types de mastectomie comprenant également la mastectomie conservatrice avec conservation de la peau ou du mamelon, la mastectomie radicale modifiée, la mastectomie totale et la double mastectomie.
- La chirurgie conservatrice du sein (aussi appelée chirurgie mammaire conservatrice ou mastectomie partielle). Elle consiste à retirer la tumeur avec ou sans les ganglions lymphatiques en épargnant au maximum le tissu mammaire sain.

La chirurgie conservatrice du sein est généralement le premier choix chirurgical chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce. L'objectif étant l'obtention d'un bon résultat esthétique. Lorsque l'on a recours à la mastectomie, les implants mammaires en silicone ou en solution saline ou la reconstruction par lambeau peuvent être utilisés.

B. Radiothérapie

La radiothérapie est généralement utilisée après une intervention chirurgicale pour éliminer les cellules cancéreuses restantes dans la région de la tumeur et réduire le risque de récurrence. Elle peut également permettre de soulager les symptômes d'un cancer avancé.(20)

La radiothérapie utilise des rayons X à haute énergie qui entraînent des petites cassures de l'ADN des cellules cancéreuses et provoquent leur mort. Les cellules saines situées à proximité peuvent être endommagées mais mettent en place des mécanismes de réparation pour revenir à un état basal.

- La **radiothérapie du sein entier** est administrée à l'ensemble du sein par voie externe. Les effets indésirables fréquents associés à la radiothérapie sont la fatigue, les irritations cutanées voire des brûlures, les douleurs et le gonflement au niveau du sein traité.
- La **curiethérapie** consiste à insérer les sources radioactives via un dispositif, directement dans le tissu mammaire. Cela permet d'obtenir une radiothérapie interne et centrée sur une zone précise. Les effets indésirables de la curiethérapie comprennent les rougeurs, infections, hématomes ou douleurs au niveau de la zone traitée.

II. Thérapies systémiques

Dans cette partie seuls les médicaments commercialisés et bénéficiant d'un remboursement en France seront présentés.

A. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement à base de médicaments agissant sur l'ensemble du corps ce qui leur permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelles que soient leurs localisations. Ces médicaments agissent sur le mécanisme de division cellulaire et tuent les cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses. Les cellules saines sont également endommagées par la chimiothérapie mais elles sont capables de mieux se rétablir de ces lésions que les cellules cancéreuses.

La chimiothérapie peut être utilisée dans divers schémas thérapeutiques comme traitement néoadjuvant, adjuvant et pour le cancer du sein à un stade avancé.

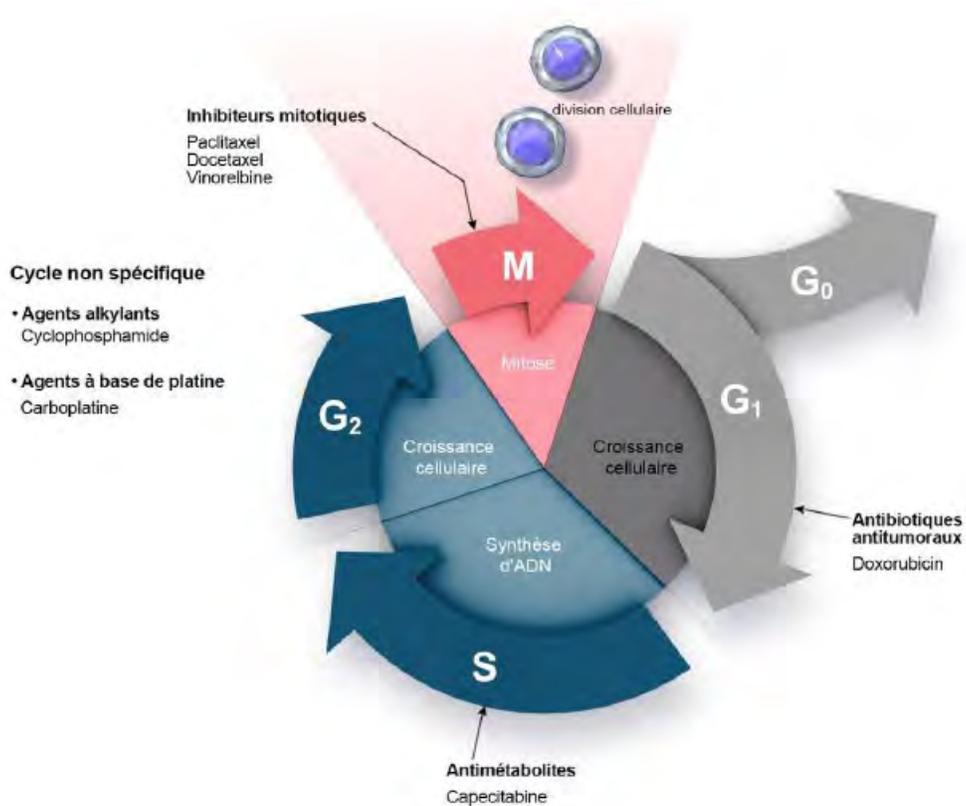


Figure 7 : Chimiothérapies agissant sur les différentes phases du cycle cellulaire(25)

Présentation des principales chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer du sein :

1. Antibiotiques antitumoraux

La **doxorubicine** est un antibiotique cytotoxique anthracyclique agissant sur la phase de croissance cellulaire. Elle exerce ses effets anticancéreux notamment via l'inhibition de la topo-isomérase II, l'intercalation avec les polymérase de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique), la formation de radicaux libres et la fixation sur les membranes.(26)

Elle est indiquée en monothérapie dans le cancer du sein métastatique avec un risque cardiaque augmenté. Elle est administrée par voie intraveineuse.

2. Antimétabolites

La **capécitabine** est un précurseur de la fraction cytotoxique, le 5-fluoro-uracile. Elle est indiquée notamment, en association avec le docétaxel, pour le traitement de cancers du sein localement avancés ou métastatiques après échec d'une chimiothérapie cytotoxique. En monothérapie elle est indiquée dans le traitement de cancers du sein localement avancés ou métastatiques après échec des taxanes et d'une chimiothérapie contenant l'anthracycline ou lorsque l'anthracycline n'est pas indiquée. C'est un médicament administré par voie orale.(27)

La **gemcitabine** est un antimétabolique spécifique de la phase S du cycle cellulaire. Elle est indiquée notamment, en association avec le paclitaxel, dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. Elle est administrée par voie intraveineuse. (28)

Le **méthotrexate** est un antagoniste de l'acide folique. Il inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules cancéreuses. Il est indiqué notamment dans le cancer du sein adjuvant ou après rechute et est administré par voie intraveineuse.(29)

Le **5-fluoro-uracile** (5-FU) est un antinéoplasique cytostatique, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylènetétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique) qui freine la prolifération cellulaire.

Il est indiqué notamment dans le cancer du sein après traitement locorégional ou lors des rechutes. Il est administré par voie intraveineuse.(30)

3. Agents alkylants

Le **carboplatine** est un cytostatique, il se fixe sur l'ADN et produit des liaisons alkyles qui forment des ponts entre les deux chaînes de la molécule d'ADN, il inhibe ainsi la synthèse de l'ADN et empêche la croissance des cellules.

Le carboplatine est indiqué notamment dans le traitement du cancer du sein triple négatif. Il est administré par voie intraveineuse.(31)

Le **cyclophosphamide** agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de radicaux alcoyles, par ce mécanisme il inhibe la transcription et la réplication de l'ADN ce qui conduit à la destruction cellulaire. Il est indiqué, entre autres, dans le traitement du cancer du sein métastatique. Il est administré par voie intraveineuse.(32)

4. Inhibiteurs mitotiques

Le **docétaxel** est un agent antinéoplasique favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution importante de la tubuline libre. Ainsi, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire de microtubules et inhibe les fonctions vitales de mitose et interphase de la cellule. Le docétaxel en association avec la doxorubicine et le cyclophosphamide est indiqué dans

le traitement adjuvant du cancer du sein opérable chez des patientes présentant ou non un envahissement ganglionnaire. Il est administré par voie intraveineuse.(33)

Le **paclitaxel** est un agent anti-microtubules, comme le docétaxel il favorise l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation ce qui inhibe les fonctions vitales de mitose et interphase de la cellule.

Le paclitaxel a plusieurs indications dans le cancer du sein :

- Il est indiqué dans le traitement adjuvant des patientes présentant un cancer du sein à nodosité positive à la suite d'un traitement par anthracycline et cyclophosphamide ;
- Il est indiqué dans le traitement initial des cancers du sein localement avancés ou métastatiques en association avec une anthracycline ou le trastuzumab (chez les patients dont les tumeurs présentent une surexpression du récepteur HER2) ;
- Il est également indiqué en monothérapie pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patients en échec ou non candidats au traitement classique à base d'anthracyclines ;

C'est un traitement administré par voie intraveineuse.(34)

La **vinorelbine** est un cytotoxique antinéoplasique qui inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux microtubules mitotiques, elle bloque ainsi la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire.

La vinorelbine est indiquée en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique chez qui un traitement associant une anthracycline et un taxane a échoué ou n'est pas possible.

C'est un médicament administré par voie orale.(35)

L'**éribuline** est un inhibiteur de la dynamique des microtubules, elle inhibe la phase de croissance des microtubules et piège la tubuline dans des agrégats non productifs ce qui entraîne un blocage de la phase G2-M et provoque la mort cellulaire.

L'éribuline est indiquée notamment dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de

chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. C'est un médicament administré par voie intraveineuse.(36)

B. Traitements endocriniens et hormonaux

Les traitements endocriniens et hormonaux agissent en inhibant l'action des œstrogènes et de la progestérone, empêchant ainsi la croissance et la propagation des cellules cancéreuses chez les patientes atteintes de cancer du sein positif aux récepteurs aux œstrogènes (ER) ou aux récepteurs à la progestérone (PR).(37)

En général, les traitements endocriniens et hormonaux sont utilisés comme traitement adjuvant et néoadjuvant dans le cancer du sein avancé.

1. Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM)

Le **tamoxifène** est le chef de file des SERMs, c'est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes (ER), il agit par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs et bloque les effets stimulant la croissance de la tumeur. Il est indiqué notamment dans le traitement du cancer du sein ER-positif, soit en traitement adjuvant, soit dans les formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. C'est un médicament administré par voie orale.(38)

2. Dégradeur sélectif du récepteur aux œstrogènes (SERD)

Le **fulvestrant** est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes (ER) avec une affinité comparable à celle de l'estradiol, il bloque les effets stimulant de la croissance tumorale. Il est indiqué en monothérapie pour traiter un cancer du sein ER-positif localement avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées. C'est un médicament administré par voie intraveineuse.(39)

3. Inhibiteurs de l'aromatase

Le **létrozole** bloque l'aromatase, enzyme nécessaire à la synthèse des œstrogènes par la glande surrénale et les tissus gras de l'organisme après la ménopause. Le létrozole a plusieurs indications dans le cancer du sein :

- En traitement adjuvant du cancer du sein ER-positif invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée ;
- En prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans ;
- En traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée ;
- En traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée ayant préalablement été traitée par des anti-œstrogènes ;
- En traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

C'est un médicament administré par voie orale.(40)

L'**anastrozole** bloque également l'aromatase, enzyme nécessaire à la synthèse des œstrogènes par la glande surrénale et les tissus gras de l'organisme après la ménopause. Il est indiqué :

- En traitement dans le cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ;
- En traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ;
- En 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.

C'est un médicament administré par voie orale. (41)

L'**exémestane** est aussi un inhibiteur de l'aromatase indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux œstrogènes, chez la femme ménopausée, à la suite d'un traitement adjuvant initial par tamoxifène durant 2 à 3 ans.

C'est un médicament administré par voie orale.(42)

C. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées agissent sur les voies de signalisation spécifiques dans les cellules cancéreuses pour les empêcher de se développer. Le nombre d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) octroyées aux thérapies ciblées (majoritairement *per os*) est en constante augmentation ces dernières années.(43)

Les médicaments classés comme thérapies ciblées sont les anticorps monoclonaux (AcM), les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), les anticorps conjugués (ADC), les inhibiteurs des kinases 4/6 dépendantes des cyclines (CDK4/6) et les inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K).

1. Anticorps monoclonaux

Le **trastuzumab** et le **pertuzumab** ciblent le HER2 en se liant aux domaines extracellulaires de HER2.

Le trastuzumab se lie au sous-domaine IV du récepteur HER2 qui inhibe la signalisation en aval et la prolifération des cellules tumorales surexprimant HER2.

Le pertuzumab se lie au sous-domaine II du récepteur HER2 qui inhibe la signalisation en aval du HER2 dépendant du ligand en bloquant la dimérisation avec d'autres récepteurs HER.

Ces deux agents sont à l'origine de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) qui initie une réponse immunitaire ciblant les cellules tumorales pour les détruire.

Le trastuzumab est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- En monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique ;
- En association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;
- En association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique ;
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab ;

Il est également indiqué dans le traitement de patientes adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- Après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie ;
- Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel;
- En association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine;
- En association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec le trastuzumab en monothérapie, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Le pertuzumab est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence. Il est également indiqué en association avec le trastuzumab et le docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Ce sont des médicaments administrés par voie intraveineuse. Le pertuzumab est toujours administré en même temps que le trastuzumab mais le trastuzumab peut être utilisé en monothérapie.(44,45)

2. Anticorps conjugués (ADC)

Les anticorps conjugués (ADC) sont constitués d'un anticorps monoclonal lié à un médicament cytotoxique (payload) via un agent de liaison (linker). On peut observer un effet "bystander" avec la troisième génération des ADC. Il s'agit de la capacité à obtenir une activité cytotoxique via la diffusion de composants cytotoxiques libres à partir de cellules tumorales exprimant la cible par diffusion membranaire sur des cellules qui n'expriment pas la cible d'anticorps.(46)

Le **trastuzumab emtansine** (T-DM1) est le premier anticorps conjugué à voir le jour dans le traitement du cancer du sein. Le trastuzumab est lié de manière covalente au DM1, un inhibiteur cytotoxique des microtubules, via un agent de liaison appelé CCM (4-[N-maléimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). Lorsque l'agent se lie à HER2, le complexe récepteur T-DM1 est internalisé par la cellule tumorale et dégradé pour libérer le DM1. Ce dernier perturbe les réseaux de microtubules dans la cellule et entraîne la mort de la cellule.(47)

Le T-DM1 est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2 ;
- En monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.

C'est un médicament administré par voie intraveineuse.(48)

Le **trastuzumab déruxtécan** (T-DXd) démontre une activité majeure dans le cancer du sein HER2-positif. Le trastuzumab est lié de manière covalente au déruxtécan (DXd, un inhibiteur cytotoxique de la topoisomérase I), via un ligand clivable à base de térapeptide. De même, le complexe récepteur/T-DXd est internalisé après la liaison de l'agent à HER2, il est dégradé pour libérer du DXd perméable à la membrane qui interrompt la réplication de l'ADN et provoque la mort de la cellule.

Le T-DXd est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2;
- En monothérapie dans le traitement des patientes adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante.

Ce médicament est administré par voie intraveineuse.(49)

Le **sacituzumab govitécan** cible la protéine membranaire TROP-2 fortement exprimée dans la majorité des cancers du sein. Il est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

C'est un médicament administré par voie intraveineuse.(50)

Les ADC représentent l'avenir de la chimiothérapie cytotoxique, permettant un meilleur ciblage des cellules tumorales. Cependant, en ce qui concerne la toxicité, la prévention et le traitement des effets secondaires sont importants. Une attention particulière doit être accordée à l'identification des mécanismes physiopathologiques, des facteurs de risque et de la prévention de la pneumopathie interstitielle.(46)

3. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

Le **lapatinib** est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et HER2. Il inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs ErbB.

Il est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :

- En association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique ;
- En association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie ;
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.

Le lapatinib est un médicament administré par voie orale.(51)

Le **tucatinib** est un inhibiteur de tyrosine kinase réversible, puissant et sélectif ciblant l'HER2, il inhibe la croissance des tumeurs stimulées par l'HER2.

Le tucatinib est indiqué en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins deux traitements anti-HER2.

C'est un médicament administré par voie orale.(52)

4. Inhibiteurs de CDK4/6

A ce jour, trois inhibiteurs CDK4/6 sont approuvés dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique positif aux récepteurs hormonaux (RH) et HER2 négatif : le **palbociclib**, le **ribociclib** et l'**abémaciclib**.

Les enzymes CDK4 et CDK6 sont des régulateurs de la transition du cycle cellulaire et l'inhibition de l'une d'elles inhibe la progression à travers la phase G1 du cycle cellulaire supprimant ainsi la croissance tumorale.

Les inhibiteurs CDK4/6 sont généralement associés à un inhibiteur de l'aromatase ou au fluvestrant pour les femmes pré-ménopausées et ménopausées.

Ce sont des médicaments administrés par voie orale.(53–55)

III. Organisation globale de la prise en charge

A. Dispositif d'annonce (56)

L'annonce d'un cancer ou d'une maladie grave peut être un moment difficile voire traumatisant pour la patiente et ses proches. C'est pourquoi le dispositif d'annonce, mis en place par les professionnels de santé, vise à offrir à la patiente les meilleures conditions d'informations, d'écoute et de soutien. Ce dispositif comprend un temps médical d'annonce et de proposition de traitement, un temps soignant pour l'accompagnement et l'identification des besoins de la patiente, ainsi qu'un accès aux soins de support.

Le dispositif d'annonce a été instauré en 2005 lors du premier Plan Cancer et est considéré comme une avancée majeure dans le parcours de soins des patientes atteintes de cancer du sein. Il représente également une des conditions transversales de qualité que les établissements de santé doivent satisfaire pour être autorisés à traiter le cancer. Depuis sa mise en place, de nombreuses évolutions ont été apportées pour aider les professionnels de santé à offrir un meilleur accompagnement aux patientes et renforcer la coordination entre les différents acteurs de la prise en charge.

B. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire permet d'évaluer et d'améliorer continuellement les pratiques professionnelles. Il s'agit d'une réunion regroupant les professionnels de santé de différentes spécialités ayant les compétences nécessaires pour décider de la meilleure prise en charge pour la patiente en fonction des données scientifiques actuelles.

Au cours de la RCP, les dossiers des patientes sont discutés collectivement et la décision de traitement prise est ensuite soumise et expliquée aux patientes.

La RCP a été rendue obligatoire par l'article 31 du Plan Cancer 2003-2007, dans tous les établissements de santé, les groupements d'établissements de santé, les réseaux de cancérologie ou dans le cadre de la coordination en cancérologie.(57)

C. Programme Personnalisé de Soins (PPS)

Le PPS est destiné à être remis à la patiente à la suite de la RCP dans le cadre du dispositif d'annonce. Il contient un volet sur les informations générales (informations administratives, contacts utiles...) et un volet spécifique au programme thérapeutique dans lequel on retrouve :

- Les différents traitements anticancéreux (chirurgie, traitements médicaux, radiothérapie, radiologie et endoscopie interventionnelle...);
- L'évaluation des besoins et la proposition en soins de support programmés après entre la patiente et l'équipe de soins.

Le PPS est co-construit avec le médecin et la patiente lors de la proposition thérapeutique et permet à la patiente d'avoir une vision globale de son parcours de soins. Il peut être réajusté tout au long du parcours de soins.(58)

D. Dossier Communicant de Cancérologie (DCC)

Le DCC est un service numérique digital permettant de favoriser les échanges de données médicales entre les professionnels de santé hospitaliers et libéraux.

L'ambition est de compléter le DCC par l'ensemble des documents jugés utiles au parcours de cancérologie au-delà des éléments diagnostics et de propositions thérapeutiques. Le programme personnalisé de soins (PPS) qui intègre les traitements et les soins de support auxquels la patiente a adhéré peut également y être ajouté.(59)

E. Programme d'Education Thérapeutique du Patient (ETP)

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini l'éducation thérapeutique du patient comme *“un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient.*

Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, ainsi que les comportements de santé et de maladies du patient.

Elle vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et les traitements, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie.”(60) L'éducation thérapeutique du patient permet de l'aider à mieux vivre avec une maladie chronique. C'est un processus éducatif continu intégré au parcours de soins.

L'éducation thérapeutique est dispensée par des professionnels de santé de toutes les spécialités et parfois même par des patients formés à la méthodologie de l'ETP.

F. Soins de support

1. Définition et enjeux des soins de support

Les soins de support représentent *“l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades en parallèle des traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves”.*(61)

Les soins de support ont été initiés en 2005 par la circulaire DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins) du 22 Février, puis avec la mesure 42 du Plan Cancer 3 (2014-2019) qui prévoit le développement des soins de support et insiste

notamment sur le développement de la prise en charge de la douleur et de la psycho-oncologie.

Selon le Plan cancer 3 (2014-2019) il s'agit de *“mettre en place les conditions pour passer d'un parcours de soins centré sur la prise en charge médicale du cancer, à un parcours de santé prenant en compte l'ensemble des besoins de la personne malade et de ses proches, au plan physique, psychologique et social”*.(62)

L'objectif est que toute personne puisse bénéficier de soins de support et d'un accompagnement approprié, quel que soit l'endroit où elle se trouve.

Ils sont proposés dès le début de la prise en charge au moment du dispositif d'annonce, pendant et après les traitements et jusqu'à la fin de la vie afin d'assurer une qualité de vie optimale.

Les soins de supports sont un véritable enjeu pour les patientes car ils visent à assurer la meilleure qualité de vie possible pour elles et pour leurs proches sur le plan physique, psychologique et social. Mais ils permettent également aux professionnels de santé de proposer une prise en charge globale de la personne malade.

2. Différents types de soins de support

2.1. Soins de support physiques(63)

Plusieurs soins de support sont considérés comme indispensables et font l'objet d'un remboursement en partie ou en totalité par l'assurance maladie.

Les soins de support “physiques” peuvent comprendre :

- La prise en charge de la douleur ;
- La gestion des effets indésirables des traitements ou des symptômes comme la fatigue, les troubles digestifs ou les problèmes de peau ;
- La prise en charge nutritionnelle ;

- L'aide à la pratique d'une activité physique adaptée pendant ou après les traitements ;
- Le soutien à la préservation de la fertilité ;
- La prise en charge des troubles de la sexualité ;
- Les soins palliatifs.

2.2. Soins de support psychologiques

Les soins de support psychologiques comprennent :

- L'accompagnement psychologique de la patiente mais également des proches et des aidants ;
- La gestion du stress et de l'anxiété.

2.3. Prise en charge sociale

Dans les soins de support on peut également retrouver des aides sociales telles que :

- L'assistance financière et administrative ;
- L'assistance juridique et professionnelle ;
- L'aide à la prise en charge des enfants et des proches.

PARTIE III : LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN TRAITÉES PAR THÉRAPIES ORALES

Dans cette dernière partie, nous explorerons les étapes du parcours de soins des patientes en mettant en lumière les défis et opportunités possibles. Elle vise à fournir une vision globale de la prise en charge par thérapies orales et son incidence à diverses échelles.

I. L'essor des thérapies par voie orale en oncologie

Depuis le début des années 2000, la thérapie orale en oncologie connaît un véritable essor notamment grâce à l'arrivée des premières thérapies ciblées.(64)

En 2016, 77 anticancéreux par voie orale disposaient d'une AMM. Parmi eux, 39% sont des thérapies ciblées et 37% des chimiothérapies conventionnelles.

Depuis 2010, plus de la moitié des traitements anticancéreux autorisés sont des traitements par voie orale.

On prévoit d'ici 2025 que la proportion de traitements anticancéreux par voie orale devrait passer de 25% à 50% et que les chimiothérapies intraveineuses dans le cancer du sein devraient diminuer de 25%.(65)

En 2021, 603 143 personnes bénéficiaient de thérapies orales, soit 45% des patients traités pour un cancer.(66)

Aujourd'hui certains cancers qui ne sont pas guérissables (en l'état actuel des connaissances médicales) mais dont la progression est maîtrisée, peuvent être considérés comme maladies chroniques.(67)

Dans ce contexte, les thérapies orales pourraient être d'autant plus avantageuses pour les patients, en permettant de faciliter leur parcours de soins et d'améliorer leur qualité de vie, elles constituent donc un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients et

particulièrement dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein à laquelle nous nous intéressons dans cette thèse.

Pour rappel, le tableau ci-dessous recense les thérapies orales actuellement indiquées dans le cancer du sein et disponibles en pharmacies de ville.

Thérapie		Classe thérapeutique	Date AMM
Chimiothérapies			
Capécitabine (Xeloda®) 500mg, comprimé pelliculé	150mg,500mg, comprimé pelliculé	Antimétabolite	02/02/2001
Vinorelbine (Navelbine®) 20mg ou 30mg, capsule molle	20mg ou 30mg, capsule molle	Inhibiteur mitotique	22/02/2001
Traitements endocriniens et hormonaux			
Létrozole (Femara®)	2,5mg, comprimé pelliculé	Inhibiteur de l'aromatase	24/07/1996
Anastrozole (Arimidex®)	1mg, comprimé pelliculé	Inhibiteur de l'aromatase	27/12/1996
Tamoxifène (Nolvadex®) 10mg ou 20mg, comprimé pelliculé	10mg, 20mg, comprimé enrobé	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)	02/06/1997
Exémestane (Aromasine®)	25mg, comprimé enrobé	Inhibiteur de l'aromatase	19//11/1999
Thérapies ciblées			
Lapatinib (Tyverb®)	250mg, comprimé pelliculé	Inhibiteur de la tyrosine kinase	10/06/2008
Palbociclib (Ibrance®)	75mg, 100mg, 125mg, gélule	Inhibiteur de CDK4/6	09/11/2016

Ribociclib (Kisqali®)	200mg, comprimé pelliculé	Inhibiteur de CDK4/6	22/08/2017
Abémaciclib (Verzenios®)	50mg, 100mg, 150mg, comprimé pelliculé	Inhibiteur de CDK4/6	27/09/2018
Tucatinib (Tukysa®)	50mg, 150mg, comprimé pelliculé	Inhibiteur de la tyrosine kinase	11/02/2021

Tableau 2 : Les thérapies orales disponibles en pharmacies de ville dans le traitement du cancer du sein

II. Les enjeux de la thérapie par voie orale chez les patientes atteintes de cancer du sein

La thérapie par voie orale ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, qui peuvent désormais conjuguer leur traitement avec leur vie quotidienne.

Cependant, les avantages de la thérapie orale s'accompagnent de défis importants.

Dans cette partie nous aborderons les avantages indéniables de la thérapie orale qui améliorent la qualité de vie des patientes et nous examinerons les obstacles qui doivent être surmontés pour garantir son efficacité et sa sécurité.

A. Thérapies orales et qualité de vie des patientes

La qualité de vie des patientes est un paramètre central dans la prise en charge de la maladie.

L'émergence des thérapies orales a complètement changé le modèle de prise en charge des patientes traitées pour un cancer du sein et leur permet de bénéficier de nombreux avantages par rapport à une thérapie intraveineuse traditionnelle.

Comme le montre une étude observationnelle menée par l'Observatoire NAVAL auprès de 355 patientes atteintes de cancer du sein, 86% d'entre elles préféraient la thérapie orale principalement pour des raisons de commodité et de flexibilité.(68)

Le mode d'administration est simplifié et moins invasif ce qui permet de rendre le traitement plus confortable tout d'abord en éliminant les besoins de perfusions intraveineuses prolongées et les procédures qui leurs sont associées ainsi que les risques d'effets indésirables liés à ce mode d'administration tels que les réactions allergiques ou les complications associées à la pose de cathéters intraveineux (ex : infections).

Un avantage majeur des traitements oraux est qu'ils permettent une administration à domicile, cela évite aux patientes de devoir se rendre régulièrement à l'hôpital (qui parfois peut être loin de leur domicile et nécessite une organisation contraignante). Les traitements oraux permettent une plus grande autonomie et une flexibilité importante, les patientes peuvent prendre leur traitement selon des horaires adaptés à leurs besoins et rythmes de vie individuels, tout en respectant les recommandations médicales. Cela leur permet de mieux concilier leur traitement avec leurs activités quotidiennes (travail, vie de famille, loisirs...).

Pour renforcer ces propos, dans l'étude HERmione, une enquête transversale, déclarative, menée en regards croisés sur le vécu de 273 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif métastatique en 2022, plus de 3 patientes sur 4 estiment que la voie orale présente plus d'avantages que les autres voies d'administration de traitement. Elles déclarent que la thérapie orale leur permet de réduire les déplacements dans les établissements de santé, que cela leur permet d'être plus flexibles et peut s'adapter à leurs emplois du temps mais aussi que cela favorise l'autonomie dans le traitement. (69) Un point faible a cependant été identifié dans cette enquête, il s'agit de la diminution des interactions avec les équipes soignantes dans le cas de traitements oraux à domicile.(71)

Avec les avancées de la médecine et l'amélioration importante de l'espérance de vie des patientes, on s'attend à observer une "chronicisation" du cancer du sein.(70)

La thérapie orale représente un avantage d'autant plus considérable dans cette prise en charge nécessitant des traitements au long cours.(71)

De façon générale, les traitements oraux offrent aux patientes une meilleure qualité de vie tout au long de leur parcours de soins.

B. Un changement de paradigme qui s'accompagne de défis importants

La bonne utilisation du traitement et la gestion du parcours de soins à domicile sont primordiales pour assurer la sécurité de la patiente et le succès de sa prise en charge. Pour cela, plusieurs paramètres sont à maximiser tels que l'observance, la tolérance et la gestion des interactions médicamenteuses.

1. Observance

L'observance est la bonne application par la patiente de la prescription médicale qui lui a été faite, il s'agit généralement de la façon dont sont pris les traitements médicamenteux mais peut également s'appliquer aux autres conseils délivrés par l'équipe soignante (mesures hygiéno-diététiques, suivi biologique...).

L'observance est un enjeu majeur dans la prise en charge, en effet, une mauvaise observance peut être un facteur d'efficacité non optimale de la thérapie.

Le terme "adhésion thérapeutique" est d'ailleurs souvent utilisé pour parler d'observance ce qui permet d'illustrer l'implication active de la patiente.

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), seulement 30 à 50% des patients traités pour des pathologies chroniques dans le monde peuvent être considérés comme observants.

Toujours selon l'OMS *"l'observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments. Elle entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmaco-résistances et provoque un gaspillage des ressources".(72)*

L'importance de l'observance peut d'ailleurs être appuyée par une étude menée chez des patientes traitées par tamoxifène après une intervention chirurgicale dans le cancer du sein. Les chercheurs ont voulu évaluer le taux de non-observance du tamoxifène (évaluation sérique) et examiner ses effets sur la survie sans récurrence de la maladie. Il a été montré que la non-observance constituait un obstacle majeur à des résultats optimaux du traitement et que des interventions ciblées facilitant l'observance sont nécessaires et ont le potentiel d'améliorer les résultats à court terme du cancer du sein.(73)

Comme nous l'avons vu précédemment, le cancer du sein tend à devenir une pathologie chronique impliquant des traitements au long cours.

Plusieurs facteurs de risque de non-observance dans le cadre de traitements oraux pour des pathologies chroniques ont été mis en évidence.

Tout d'abord l'âge est un critère important, les problèmes de non-observance peuvent concerner aussi bien les personnes âgées (difficultés fonctionnelles, polymédication) que les personnes jeunes (activité, difficultés d'adhérer aux horaires de prise).(74)

D'après une publication du LEEM (Les Entreprises du Médicament), 60% des patients âgés de 28 à 45 ans et atteints de maladies chroniques ne respectent pas les consignes d'observance.(75)

Le genre peut également être un facteur influençant l'adhésion thérapeutique.

Selon une étude menée par le CRIP (Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique) et IQVIA (anciennement Quintiles et IMS) sur l'observance thérapeutique des patients traités pour des pathologies chroniques (Asthme, Diabète de Type II et Hypertension artérielle), être une femme constitue un des facteurs associés à une moins bonne observance.(76)

Étant données les similarités de prise en charge et de profils pour ces pathologies, ces résultats peuvent être transposables à la population de femmes de tout âge, traitées par thérapie orale pour un cancer du sein.

De même, il a été montré que l'observance dans l'hormonothérapie du cancer du sein a tendance à diminuer rapidement avec le temps, après cinq ans, seules 40% des patientes prennent encore leur traitement.(77)

Outre l'âge et le genre, cette mauvaise observance peut être liée à d'autres facteurs :

- Mauvaise tolérance et effets indésirables ayant un impact sur la qualité de vie ;
- L'amélioration des symptômes ;
- L'évolution de la maladie, on note que plus la maladie progresse, plus l'observance diminue (95% en 1^{ère} ligne vs. 33% en 3^{ème} ligne) ;
- Un environnement socio-économique défavorable. (77)

Ces données confirment d'autant plus le risque d'adhésion thérapeutique altérée entraînant un échec thérapeutique et l'intérêt d'une coordination de toute l'équipe soignante pour assurer la bonne observance de la patiente en fonction de son profil, de sa situation et de son environnement.

2. Tolérance et gestion des effets indésirables

Les thérapies par voie orale sont préférées aux injectables cependant elles ne sont pas dénuées de toxicité et nécessitent une vigilance renforcée.

En effet, certains effets indésirables graves sont souvent mal connus des patientes et même des professionnels de santé. Parmi ces effets figurent les risques cardiaques, les troubles digestifs sévères, les risques infectieux, hémorragiques, les neuropathies ou encore les neutropénies.

Comme vu précédemment, une mauvaise tolérance et des effets indésirables peuvent influencer négativement sur l'observance et, de ce fait, sur l'efficacité du traitement.

La tolérance représente donc un enjeu majeur dans la prise en charge des patientes. Des critères d'alerte sont utilisés par les professionnels de santé tout au long du parcours, ils sont établis en fonction de la maladie, de la situation de la patiente, de ses traitements et des effets indésirables possibles.

Les professionnels impliqués dans le parcours de la patiente peuvent être amenés à solliciter l'intervention du médecin traitant ou prescripteur en fonction du grade observé des effets indésirables.

La patiente doit également être en mesure, grâce notamment au programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP), de reconnaître les symptômes qui la conduiraient à consulter son médecin ou demander conseil à son pharmacien.(78)

3. Interactions médicamenteuses

Les anticancéreux oraux présentent une forte variabilité pharmacocinétique qui peut entraîner une fluctuation de la biodisponibilité du traitement.

Cela peut être majoré par des interactions médicamenteuses.

Une interaction médicamenteuse est la modification de l'effet d'un médicament consécutive à l'administration d'un ou plusieurs autres médicaments ou toute autre substance ou molécule. Les interactions médicamenteuses peuvent entraîner une inefficacité du traitement ou au contraire une majoration de ses effets.

Les interactions surviennent généralement entre la thérapie anticancéreuse orale et :

- Certains médicaments faisant partie du traitement habituel de la patiente, nouveaux médicaments prescrits ou dans le cadre d'une automédication, c'est-à-dire des médicaments qui peuvent être pris sans prescription médicale. Par exemple, pour des patientes traitées par hormonothérapie, la contraception hormonale est contre-indiquée(79);
- Certains aliments qui peuvent avoir un impact sur l'absorption ou la métabolisation du traitement anticancéreux notamment dans le cas de l'hormonothérapie il faut être vigilant avec la consommation d'aliments riches en phyto-estrogènes tel que le soja, le tofu et le houblon par exemple(80);
- Les compléments alimentaires pouvant contenir des substances et des principes actifs incompatibles avec le traitement anticancéreux ;

- La phytothérapie avec notamment l'action du millepertuis qui augmente la métabolisation des médicaments métabolisés par le foie et peut être responsable d'une diminution de l'efficacité ; (81)

Pour assurer la sécurité et l'efficacité de son traitement, la patiente doit faire part à son équipe soignante de son régime alimentaire et des autres médicaments ou substances qu'elle peut prendre et suivre attentivement les recommandations qui lui seront faites. L'équipe soignante a un rôle important de sensibilisation et d'éducation de la patiente tout au long de son parcours de soins.

En conclusion, la mise en place d'un parcours de soins optimisé est essentielle afin de favoriser l'observance, surveiller la tolérance et assurer l'efficacité du traitement.

Une coordination optimale entre les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge permet de détecter et prendre en charge rapidement les effets indésirables ou interactions médicamenteuses possibles, assurant ainsi la sécurité de la patiente. Cela permet de créer un environnement de soins efficace et d'améliorer la qualité de vie de la patiente.

III. Parcours de soins, en ville, des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par anticancéreux oraux

Le parcours de soins désigne l'ensemble des étapes et démarches auxquelles la patiente est soumise tout au long de sa prise en charge médicale, du diagnostic initial à la fin de son traitement ou au suivi médical à long terme. Ce concept comprend la coordination des différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la patiente, l'accès aux services appropriés, la continuité des traitements et la prise en compte des besoins psychosociaux de la patiente.

L'objectif est d'assurer une prise en charge complète, cohérente et adaptée pour la patiente.

A. Acteurs de la prise en charge

1. Médecin généraliste

Le médecin généraliste est généralement le premier professionnel de santé consulté par la patiente, d'une part pour le suivi régulier de la santé générale mais également en cas de symptômes. Il a un rôle dans le dépistage du cancer du sein et peut orienter la patiente vers des spécialistes pour des analyses approfondies en cas de symptômes suspects ou de résultats d'examens anormaux.

Dans le cas de patientes prises en charge pour le cancer du sein, le médecin généraliste reste un point de contact important en cas d'évolution de la maladie ou de problèmes avec les traitements.

2. Gynécologue

Le gynécologue est un médecin spécialiste de l'appareil génital de la femme. Il assure le diagnostic et la prise en charge des maladies du vagin, de l'utérus, des ovaires et des seins mais également le suivi des grossesses et accouchements. Le gynécologue-obstétricien est spécialisé en chirurgie et traite les maladies gynécologiques et mammaires dont les cancers.

Le gynécologue intervient à plusieurs niveaux dans la prise en charge du cancer du sein:

- Dépistage : le gynécologue joue un rôle clé dans le dépistage précoce du cancer du sein, il effectue une palpation systématique lors des visites de suivi. Il recommande et fait effectuer des mammographies régulières (tous les deux ans) chez les femmes à partir de 50 ans. Le dépistage permet de détecter les signes précoces de cancer du sein et augmente les chances de réussite du traitement ;
- Evaluation initiale : Si des symptômes ou des anomalies sont détectés lors d'un examen gynécologique de routine, le gynécologue peut réaliser des examens plus approfondis comme l'échographie mammaire ou la biopsie sous guidage

radiologique ou par ponction pour prélever des échantillons du tissu suspect. En fonction des résultats de ces analyses, il orientera la patiente vers un oncologue pour des investigations plus poussées ;

- Suivi et surveillance : après le diagnostic et le début de la prise en charge, le gynécologue assure un suivi régulier pour évaluer la réponse au traitement, évaluer l'évolution de la maladie et détecter l'apparition de nouvelles lésions ;
- Prévention et conseil : le gynécologue joue également un rôle dans la prévention du cancer du sein en sensibilisant les femmes à l'autopalpation, l'adoption d'un mode de vie sain et l'identification des facteurs de risque spécifiques au cancer du sein.

Une fois le diagnostic du cancer du sein confirmé, la patiente est adressée et référée aux spécialistes du cancer tels que les oncologues ou les chirurgiens spécialisés pour la prise en charge. Cependant le gynécologue continue à jouer un rôle important dans la coordination des soins et le suivi global de la santé de la patiente.

3. Radiologue

Le radiologue intervient lorsque des symptômes ou anomalies sont détectés afin de réaliser une première échographie mammaire ou à d'autres moments du parcours pour évaluer la masse tumorale lorsqu'une prise en charge a été initiée. Il interprète les clichés et adresse un compte-rendu au médecin prescripteur.

4. Oncologue

Lorsqu'une patiente est adressée par le gynécologue ou le médecin traitant suite à des examens ayant détecté un cancer du sein, l'oncologue prend le relais et joue un rôle essentiel dans la prise en charge :

- Diagnostic et stadification : l'oncologue établit le diagnostic précis du cancer du sein. Il analyse les résultats d'examens d'imagerie, de biopsie et d'analyses

pathologiques pour confirmer le diagnostic de cancer du sein, déterminer le type et évaluer le stade de la maladie afin de définir le plan de traitement le plus approprié ;

- Traitement : en collaboration avec l'équipe pluridisciplinaire lors de la RCP, l'oncologue définit le plan de traitement en tenant compte des caractéristiques tumorales, du stade de la maladie, des facteurs de risques individuels et des préférences de la patiente tout en s'appuyant sur les recommandations en vigueur;
- Suivi et gestion des effets secondaires : l'oncologue assure le suivi régulier des patientes pendant et après le traitement afin d'évaluer la réponse au traitement, surveiller l'évolution de la maladie et gérer les potentiels effets secondaires liés au traitement.

5. Chirurgien

Comme le radiothérapeute, le chirurgien intervient notamment dans le traitement local du cancer du sein. Lorsque l'oncologue pense qu'un traitement chirurgical est envisageable, il adresse la patiente au chirurgien. Ses principales contributions au parcours de soins sont les suivantes :

- Évaluation initiale : le chirurgien analyse les résultats des examens d'imagerie pour évaluer l'emplacement, la taille, le stade et l'étendue de la tumeur, ainsi que la présence éventuelle de ganglions lymphatiques métastatiques;
- Planification chirurgicale : le chirurgien décide du type d'intervention chirurgicale appropriée en fonction de divers facteurs et des caractéristiques individuelles de chaque patiente ;
- Chirurgie de reconstruction mammaire : lors d'une mastectomie le chirurgien peut discuter des options de reconstruction mammaire avec la patiente ;
- Évaluation des marges thérapeutiques : après l'intervention chirurgicale, le chirurgien évalue les marges chirurgicales pour déterminer si les tissus sains environnants sont exempts de cellules cancéreuses. Si les marges ne sont pas

claires, une reprise chirurgicale peut être nécessaire pour obtenir des marges saines.

- Suivi post-opératoire : le chirurgien assure également le suivi de la patiente après l'opération pour surveiller la guérison de la plaie chirurgicale et discuter des options de traitement complémentaires comme la radiothérapie ou la chimiothérapie adjuvante.

6. Radiothérapeute

Le radiothérapeute est un oncologue qui intervient dans le traitement local du cancer du sein ou des métastases. Il est responsable de la radiothérapie :

- Planification et administration de la radiothérapie : à partir des résultats des examens d'imagerie, le radiothérapeute définit les zones à traiter et élabore un plan de traitement personnalisé pour chaque patiente. Il administre ensuite la radiothérapie en utilisant des machines qui délivrent des faisceaux de rayonnement à des doses spécifiques et selon le traitement défini ;
- Suivi et gestion des effets secondaires : le radiothérapeute surveille les effets secondaires potentiels de la radiothérapie et travaille en étroite collaboration avec l'équipe de soins pour les gérer.

7. Pharmaciens

7.1. Pharmacien Hospitalier

Le pharmacien hospitalier intervient dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, lorsque celles-ci ont un traitement délivré ou administré à l'hôpital. Le pharmacien hospitalier a plusieurs contributions dans la prise en charge :

- Validation des prescriptions : il vérifie les prescriptions médicales pour confirmer leur exactitude, leur cohérence et leur conformité aux protocoles de traitement en vigueur pour le cancer du sein. Il travaille en étroite collaboration avec l'équipe

médicale pour ajuster les doses si nécessaire et prévenir des interactions médicamenteuses ;

- Gestion des médicaments anticancéreux : le pharmacien hospitalier prépare et dispense les anticancéreux. Il assure une manipulation sécurisée des médicaments et veille à ce que les doses prescrites soient appropriées et adaptées à chaque patiente ;
- Consultation pharmaceutique : lors de la consultation pharmaceutique le pharmacien explique aux patientes les détails de leurs traitements (mode d'action, posologie, mode d'administration et durée du traitement). Il joue un rôle crucial dans l'optimisation de l'observance. Le pharmacien sensibilise également la patiente aux effets secondaires possibles et la conseille quant à la gestion de ces effets.

7.2. Pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine intervient principalement lorsque la prise en charge de la patiente atteinte de cancer du sein implique un traitement oral délivré en pharmacie de ville. Ses contributions sont semblables à celles du pharmacien hospitalier favorisant le suivi du bon usage et de l'observance des traitements anticancéreux oraux. Il assure une dispensation adaptée et sécurisée et fournit à la patiente les informations sur les effets secondaires possibles ainsi que les conseils appropriés pour les gérer.

Le pharmacien d'officine a pour objectif de rendre la patiente autonome et actrice de son traitement.

Il peut également conseiller la patiente sur l'utilisation appropriée de médicaments en vente libre et de compléments alimentaires tout en ayant un traitement anticancéreux oral.

8. Infirmiers

Les infirmiers ont également un rôle très important dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. On peut distinguer trois types d'infirmiers dans la prise en

charge des patientes atteintes de cancer du sein : les IDE (Infirmiers Diplômés d'Etat), les IDEC (Infirmiers de Coordination) et les IPA (Infirmiers de Pratique Avancée).

L'IDEC est un infirmier spécialisé dans la coordination de la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques ou complexes. Il doit assurer la continuité des soins et la prise en charge globale et coordonnée des patients.(82)

L'IPA participe à la prise en charge globale des patients dont le suivi lui est confié par un médecin. Les compétences de l'IPA sont plus larges que celles de l'IDE et comprennent des activités d'orientation, d'éducation, de prévention et de dépistage.(83) (84)

De façon générale, les axes d'interventions des infirmiers sont les suivants :

- Prévention : l'infirmier a un rôle majeur à jouer dans la prévention, il sensibilise les patientes à l'importance d'un dépistage précoce, à l'autopalpation et les oriente vers un médecin en cas de symptômes suspects ;
- Soins et suivi : l'infirmier prodigue des soins directs aux patientes, post-opératoires par exemple, et peut aider à l'administration des traitements. Il surveille leur état de santé général, prend les signes vitaux, effectue des prélèvements sanguins. Il aide également les patientes dans la gestion des effets secondaires des traitements anticancéreux et se coordonne avec l'équipe médicale pour ajuster les traitements si nécessaire ;
- Soutien moral : l'infirmier a également un rôle important en offrant un soutien émotionnel et psychologique aux patientes et à leurs proches.

9. Patiente

La patiente a un rôle actif et engagé dans toutes les étapes de sa prise en charge. Elle est impliquée dans l'adhésion au traitement, la détection et la gestion des effets secondaires, l'autosurveillance de sa santé et les choix de modes de vie sains et adaptés.

Elle doit communiquer de façon ouverte et collaborer avec son équipe soignante afin d'optimiser le succès du traitement et d'améliorer sa qualité de vie.

10. Associations de patients

Les associations de patients jouent un rôle essentiel en offrant tout d'abord un soutien émotionnel précieux aux patientes et à leurs proches. Elles mettent à disposition des plateformes d'échanges entre les patientes leur permettant de partager leurs expériences avec des traitements, prises en charge spécifiques. Elles apportent également de nombreuses informations sur la maladie et ses traitements et contribuent ainsi à l'éducation thérapeutique de la patiente.

Les associations mettent à disposition des informations sur les droits des patientes pour les aider dans leur gestion administrative. Elles peuvent aussi être un tremplin pour faciliter la participation des patientes à la recherche clinique.

Avec l'essor des thérapies orales et la gestion de plus en plus autonome des traitements et de la maladie par les patientes, le rôle d'éducation, de soutien et d'information des associations devient crucial.

Dans le cas du cancer du sein, nous pouvons citer quelques associations de patientes telles que :

- Mon Réseau Cancer du Sein ;
- Rose Up ;
- Life ;
- Europa Donna France.

11. Autres acteurs

D'autres acteurs peuvent intervenir dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, à différentes étapes du parcours et même après, tels que les psychologues, les nutritionnistes ou encore les travailleurs sociaux notamment dans le cadre des soins de supports détaillés dans la Partie II.

Les proches de la patiente font également partie des personnes impliquées dans le parcours de soins à différents niveaux selon sa situation et son degré d'autonomie.

B. Initiation d'un traitement anticancéreux par voie orale

La thérapie par anticancéreux oraux constitue une alternative très intéressante pour les patientes, cependant au vu des nombreux défis qu'elle soulève, elle nécessite une coordination méticuleuse des acteurs de la prise en charge afin d'assurer un suivi et une gestion réussis du traitement de la patiente et cela commence dès l'initiation du traitement.

1. Consultation médicale de primo-prescription

Le médecin primo-prescripteur, dans ce cas l'oncologue, reçoit la patiente pour lui soumettre la proposition issue de la discussion de son dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'un traitement anticancéreux oral. Cette consultation peut être réalisée en deux temps pour octroyer à la patiente un temps de réflexion lui permettant d'en discuter avec ses proches ou d'avoir un second avis médical. Lors de la consultation, le médecin présente à la patiente le médicament, le schéma thérapeutique, les modalités de prise et tous les conseils associés nécessaires. Il l'informe également des contre-indications et interactions médicamenteuses possibles ainsi que des potentiels effets indésirables et de leur gestion.

Toutes ces informations seront inscrites dans le Programme Personnalisé de Soins (PPS).(78)

Le médecin doit procéder à une évaluation de la faisabilité du traitement par anticancéreux oraux à domicile, il évalue l'éligibilité de la patiente en s'assurant de son degré de compréhension et de son autonomie. On comprend à ce stade qu'une patiente âgée, polymédiquée et présentant des troubles cognitifs ne pourra peut-être pas prétendre à l'instauration d'une thérapie orale.

Cette évaluation prend en compte la situation sociale, familiale et professionnelle du patient ainsi que son état psychologique. L'avis du médecin traitant peut être demandé.

Un programme d'éducation thérapeutique peut être proposé à la patiente pour améliorer son adhésion au traitement anticancéreux oral et assurer une prise en charge sécurisée.

Les enjeux que représentent les thérapies orales en termes de risque de mauvaise observance, iatrogénie et le besoin d'éducation du patient à ce sujet, font tendre cette consultation médicale de primo-prescription impliquant uniquement l'oncologue vers une consultation dite tripartite dans les centres qui le permettent.

La consultation tripartite associe l'oncologue, le pharmacien hospitalier et l'infirmier de coordination du service. Elle a pour objectif d'évaluer et d'optimiser la compréhension du traitement, l'observance et d'identifier les potentielles difficultés rencontrées par la patiente afin de l'accompagner au mieux dans l'initiation de la thérapie.(85)

2. Dispensation du traitement

Le pharmacien, de la PUI (Pharmacie à Usage Interne) ou d'officine en fonction des conditions de délivrance du traitement, joue un rôle essentiel dans l'initiation et le suivi du traitement anticancéreux oral.

Il dispose de la documentation associée au médicament et des données relatives à la patiente en ayant accès à son DP (Dossier Pharmaceutique) ou à son PPS (Programme Personnalisé de Soins) si elle en a un.

Lors de la délivrance du médicament, le pharmacien doit prodiguer à la patiente des conseils adaptés et personnalisés. Son rôle est de favoriser la bonne compréhension du traitement et de limiter les risques de mauvaise observance, il est d'ailleurs souvent le premier contact de la patiente en cas de problème avec le traitement à domicile.(78)

Si le pharmacien détecte des signes inquiétants chez la patiente, il contactera immédiatement le médecin chargé du suivi ainsi que l'équipe soignante.

On notera que la dispensation des anticancéreux oraux est majoritairement réalisée en officine, en effet les 11 traitements oraux actuellement commercialisés dans le cancer du sein sont disponibles en pharmacie de ville (Cf. Tableau 2). Le rôle du pharmacien d'officine est donc d'autant plus important dans le parcours des patientes. (43)

C. Suivi en ville des patientes

Les acteurs impliqués dans le parcours des patientes traitées par anticancéreux oraux et les outils à leur disposition représentent autant de leviers essentiels permettant d'optimiser l'organisation du suivi médical et d'assurer la continuité des soins dans le but de sécuriser la prise en charge et la réussite du traitement à domicile.

Le suivi des patientes est partagé entre l'équipe de primo-prescription (généralement hospitalière) et les professionnels de santé en ville tels que le médecin traitant, le pharmacien d'officine et l'infirmier libéral.

Le suivi est supervisé par le médecin référent, l'oncologue primo-prescripteur. Ce dernier doit être informé et/ou consulté lors de chaque évènement notable dans le parcours de la patiente (effets indésirables, toxicité ...).

La patiente doit bénéficier d'un contact privilégié assurant la coordination de son parcours. Le professionnel de santé chargé du suivi peut varier en fonction des établissements, il peut s'agir du médecin référent, d'un IDE ou d'un IDEC lorsque les ressources le permettent. Ce professionnel de santé veille tout d'abord à la bonne observance du traitement, qui, comme nous l'avons vu, est cruciale dans le succès du traitement. Pour cela, suite à la primo-prescription du traitement anticancéreux oral, des rendez-vous téléphoniques réguliers peuvent être programmés entre la patiente et l'IDE/IDEC/médecin afin que ce dernier évalue la prise du traitement mais également sa tolérance. Ces entretiens réguliers permettent d'évaluer continuellement l'éligibilité de la patiente pour le traitement à domicile et d'identifier toute situation pouvant nuire à la bonne observance du traitement.(78)

Le référent peut aussi indiquer à la patiente les démarches adaptées en cas de besoin et s'assure qu'elle bénéficie du programme de soins de support prévu dans son PPS

(Programme de Soins Personnalisé) et l'ETP (Programme d'Education Thérapeutique) si besoin.(78)

La patiente peut, à tout moment, solliciter l'intervention des professionnels de santé impliqués dans son parcours.

1. L'importance du lien ville-hôpital

L'essor des thérapies orales entraîne un virage ambulatoire imposant une médecine de parcours avec une coordination optimale entre l'hôpital et la ville.

Cela implique pour les établissements de santé de trouver de nouvelles organisations et coordinations pour assurer la qualité de la prise en charge et l'accompagnement des patientes à domicile. Les professionnels de santé doivent donc adapter leurs pratiques afin de pouvoir éduquer les patientes et les accompagner au mieux dans leur parcours.

Dans ce contexte évolutif d'adaptation des organisations et de coordination de la prise en charge, le plan cancer définit des actions afin d'accompagner ces évolutions à l'échelle nationale et garantir le meilleur accès aux soins.

Selon le Plan Cancer 3 (2014-2019), plusieurs actions prenaient en considération l'essor des thérapies orales et le besoin d'adapter la prise en charge en ville des patients concernés.

Dans l'Objectif 2 visant à garantir la qualité et la sécurité des prises en charge, l'Action 2.6 incluait la sécurisation de la prise en charge des chimiothérapies orales en ville en mettant en place des actions de communication sur le bon usage et en impliquant le patient et les professionnels de santé de ville dans le suivi de ces traitements tout en développant l'éducation thérapeutique sur ce sujet.(86)

Dans l'Objectif 3 visant à accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques, le Plan Cancer proposait une définition des bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital (Action 3.1). Cela passait par la production et la diffusion de référentiels nationaux de stratégies

thérapeutiques et la définition de guides nationaux précisant les modalités d'utilisation des chimiothérapies orales (sur la base du travail déjà initié en région par les OMÉDIT (Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques)).(86)

Toujours pour soutenir cet objectif, le Plan Cancer 3 prévoyait d'adapter les organisations à l'essor des thérapies orales (Action 3.2) notamment par le biais d'expérimentations des modalités organisationnelles de prise en charge des patients sous thérapie orale en s'appuyant sur différents acteurs de santé en ville ou à l'hôpital.(86)

En parallèle des actions menées dans le cadre du Plan Cancer 3, de nombreux programmes et expérimentations sont lancés au niveau national et régional afin d'optimiser la coordination entre les professionnels de santé de la ville et de l'hôpital pour faciliter le parcours de soins des patients traités par anticancéreux oraux. Certains hôpitaux ont créé leurs propres processus en interne afin d'améliorer la prise en charge.

Pour illustrer l'intérêt et les enjeux du lien ville-hôpital pour les anticancéreux oraux nous allons nous intéresser à deux expérimentations réalisées en France dans le cadre de l'Article 51.

Le dispositif Article 51, introduit dans la loi de financement de la sécurité sociale en 2018, permet d'expérimenter de nouvelles organisations de santé grâce à des modes de financement inédits dès lors que ces organisations contribuent à améliorer le parcours patient, l'efficacité du système de santé, l'accès aux soins ou la pertinence de la prescription des produits de santé. C'est une véritable opportunité de tester de nouvelles approches en termes d'organisation.(87)

Les expérimentations que nous allons décrire traitent des thérapies anticancéreuses orales de manière globale, les résultats et réflexions qui en découlent peuvent donc complètement être appliqués au cas des thérapies orales dans le cancer du sein.

2. Expérimentation nationale Onco'Link Thérapies orales



Onco'Link Thérapies orales vise à évaluer le suivi pluridisciplinaire ville-hôpital des patients traités par thérapies orales en France dans l'objectif du passage de l'Article 51 dans le droit commun.

Cette expérimentation a pour objectif de flécher un parcours patient innovant, de mettre en place un suivi pluridisciplinaire ville-hôpital en structurant la coordination des professionnels de santé, de renforcer l'accès de tous les patients à un suivi de qualité et de valoriser l'implication de chaque professionnel de santé dans le parcours.

15 000 patients issus de 45 sites expérimentateurs bénéficieront de ce parcours pendant une durée de 36 mois.

Une première phase pilote a eu lieu durant l'année 2022 et début 2023 a commencé la phase cible qui doit durer 24 mois et se terminera fin 2025.

Les patients inclus dans l'expérimentation répondent aux critères suivants :

- Majeurs et atteints de cancers solides et hématologiques ;
- Débutant un traitement anticancéreux oral qui sera pris à domicile (hors HAD, Hospitalisation à Domicile) ;
- Affiliés à un régime de la sécurité sociale ou équivalent(87)

Le parcours est organisé en trois séquences durant lesquelles les professionnels de santé pourront communiquer entre eux en utilisant une messagerie sécurisée.

La première séquence de traitement débute par une première consultation hospitalière où ont lieu la primo-prescription par l'oncologue et la mise en place du suivi par l'oncologue, le pharmacien hospitalier et l'infirmier.

La deuxième séquence permet d'assurer le suivi du patient en ville et à l'hôpital grâce à des échanges réguliers entre les professionnels de santé et le patient. Le pharmacien d'officine réalise un entretien avec le patient à chaque dispensation du traitement.

La troisième séquence concerne le suivi à long terme avec un rôle plus important des professionnels de santé de ville (médecin traitant et pharmacien d'officine).

Cette expérimentation vise à sécuriser la prise de thérapies orales, veiller à la bonne observance des traitements, prévenir et détecter les effets indésirables le plus tôt possible afin de les prendre en charge et gérer les interactions médicamenteuses.

Ce parcours sera évalué par des évaluateurs externes à partir de critères cliniques, organisationnels, financiers et en prenant en compte le ressenti des patients.

Si Onco'Link apporte un réel bénéfice clinique aux patients, un bénéfice en termes d'organisation des soins et si le dispositif est transposable à tout type d'établissements de santé sur le territoire alors il pourra passer dans le droit commun ainsi tous les patients bénéficieront d'un parcours coordonné et les acteurs pourront être rémunérés dans le cadre de leur implication.(88)

En résumé, Onco'Link représente une initiative majeure visant à transformer la prise en charge des patients traités par thérapies anticancéreuses orales en France afin de créer un modèle de suivi pluridisciplinaire ville-hôpital innovant et coordonné dans le but de son intégration dans le système de soins.

Dans l'expérimentation Onco'Link, 8 des 11 thérapies orales indiquées dans le cancer du sein sont incluses (abémaciclib, capécitabine, exémestane, lapatinib, palbociclib, ribociclib, tucatinib, vinorelbine).

Si les résultats de cette expérimentation sont concluants fin 2025 et que le parcours de soins est adapté et optimisé, cela permettra d'améliorer significativement la prise en charge et la qualité de vie des patientes traitées pour un cancer du sein en ville.

3. Expérimentation Grand-Est AKO@dom-PICTO(89)



Toujours dans le cadre de l'Article 51, l'expérimentation AKO@dom-PICTO a été autorisée pour une durée de 3 ans. Cette expérimentation vise à démontrer la valeur d'une coordination ville-hôpital-domicile en associant l'humain et le numérique pour améliorer la qualité des soins (détection et prise en charge précoce des effets indésirables, meilleure adhésion et observance, qualité de vie des patients et suivi facilité pour les professionnels de santé) pour les patients sous traitements anticancéreux oraux ou immunothérapies.

Elle est réalisée avec le soutien de l'ARS Grand Est et portée par le consortium : le réseau de cancérologie Grand-Est NEON, Continuum+, l'URPS pharmaciens Grand Est, l'association Patients en réseau et les hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Ce sont 16 établissements partenaires de la région Grand-Est qui participent à l'expérimentation avec près de 2500 patients inclus.

Pour cela, AKO@dom-PICTO propose :

- La mise en place d'accompagnements à domicile personnalisés et sécurisés ainsi qu'une organisation innovante avec des professionnels de santé formés pour améliorer l'autonomie du patient ;
- Une équipe soignante pluriprofessionnelle ville-hôpital coordonnée grâce l'application de télé suivi partagée, *Continuum+* afin de fluidifier le parcours de soins ;

- Un modèle de financement par parcours de soins ;
- Une pharmacovigilance renforcée.

Différents parcours peuvent être proposés par l'oncologue prescripteur en fonction des besoins du patient :

- Parcours "standard" PICTO, avec un suivi par le pharmacien d'officine préalablement formé par le réseau NEON et un télésuivi via l'application *Continuum+* permettant au pharmacien de tracer les séances réalisées, s'assurer de la bonne observance, accompagner dans la gestion des effets indésirables et partager ces informations avec les autres membres de l'équipe de prise en charge.
- Parcours "appuyé" AKO@dom, avec un suivi infirmier à domicile pour les patients plus vulnérables et un télésuivi via l'application *Continuum+* permettant à l'infirmier de relever les constantes cliniques, grader les effets indésirables potentiels et évaluer l'observance du patient

Cette expérimentation sera ensuite évaluée pour décider de son étendue à l'ensemble du système de santé en France.

Ces modèles novateurs nous montrent l'importance du lien ville-hôpital dans le contexte des thérapies anticancéreuses orales. Les objectifs et les réalisations de ces expérimentations offriront un exemple probant de la façon dont une coordination étroite entre les équipes soignantes de ville et de l'hôpital et la mise en place d'un parcours de soins adapté peut non seulement améliorer la qualité des soins, mais également optimiser l'utilisation des ressources médicales (humaines et financières).

Il est important de noter que chaque région, chaque établissement et chaque patient présente des caractéristiques et des besoins spécifiques. Les initiatives présentées peuvent donc servir de modèles inspirants mais doivent toujours être adaptées et ajustées en fonction du contexte local et des particularités cliniques.

Comme nous l'avons vu précédemment, les patientes atteintes de cancer du sein présentent de nombreux facteurs pouvant influencer négativement sur l'adhésion

thérapeutique et, de ce fait, sur l'efficacité de leur traitement dans le cadre d'une prise en charge par thérapies orales.

La mise en place d'un parcours de soins optimisé contribuerait au succès de leur prise en charge.

IV. Incidence de la prise en charge par thérapies orales

Comme nous l'avons vu en début de partie, les thérapies orales représentent un réel bénéfice pour les patientes, en améliorant considérablement leur qualité de vie par un gain d'autonomie, de flexibilité et un mode d'administration simplifié.

C'est un avantage majeur qui leur permet de s'affranchir de la charge mentale liée à la gestion d'un traitement injectable à faire à l'hôpital.

Cependant le cancer du sein reste une pathologie grave et qui se chronicise, comme évoqué précédemment les traitements au long cours sont plus à risque de mauvaise observance (en plus des autres risques précédemment cités) induisant une perte de chance et une diminution de la survie des patientes.

Afin d'optimiser son succès, la prise en charge par thérapies orales implique la mise en place de nouveaux fonctionnements au sein des équipes soignantes et des structures et organisations de santé.

Le premier impact concerne les professionnels de santé impliqués dans le parcours de la patiente prise en charge par des thérapies orales.

Parmi eux, les infirmiers, jouant un rôle essentiel et étant généralement le plus en contact avec les patientes, auront de nouvelles responsabilités dans leur éducation et leur suivi. C'était d'ailleurs un des points traités dans le Plan Cancer 3 (2014-2019) avec la volonté de créer le métier d'infirmier clinicien, plus communément appelé IPA, et son déploiement prioritaire dans la cancérologie (Action 4.1).(86)

La formation des professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins est également un enjeu important. En effet, dans le contexte évolutif de la prise en charge

en cancérologie il est essentiel d'adapter la formation des médecins cancérologues comme prévu par l'Action 4.4 du Plan Cancer 3 (2014-2019), via la mise en place d'un référentiel national de formation pour le Diplôme d'études spécialisées (DES) d'oncologie incluant des compétences transversales telles que la communication avec le patient et son entourage, avec les autres professionnels de santé, la prévention des risques psychosociaux des équipes soignantes, les soins palliatifs et la prise en charge de la douleur.

La mise en place de formations continues en cancérologie à destination des équipes pluriprofessionnelles concernant les nouvelles modalités de traitements faisait également partie des objectifs (Action 4.5).(86)

Les pharmaciens hospitaliers font partie intégrante des décisions thérapeutiques, leur expertise dans la gestion des médicaments permet de garantir la sécurité et l'efficacité des traitements. Ils devront également bénéficier d'une formation continue sur les thérapies émergentes.

Les pharmaciens d'officine quant à eux, jouent désormais un rôle crucial dans le parcours des patientes traitées par thérapies orales. Ils seront, selon l'Axe 2 du Plan Cancer 4 (2021-2030), accompagnés sur la promotion de la chimiothérapie orale afin de pouvoir apporter des informations et conseils aux patientes.(90)

Avec l'émergence des thérapies orales et de la prise en charge en ville du cancer du sein, on assiste à la création de nouvelles missions et responsabilités pour les différents acteurs du parcours de soins ainsi qu'à une revalorisation de certains métiers.

L'accompagnement en ville des patientes sous thérapies orales s'améliore aussi grâce au développement de la e-santé (téléconsultation et télésurveillance) qui permet un service de proximité même loin de l'hôpital.

Les établissements de santé sont également concernés par l'évolution induite par les thérapies orales. La prise en charge en ville des patientes permet de décongestionner les services hospitaliers et d'optimiser les ressources humaines, matérielles et financières. En effet, le personnel infirmier peut être redéployé vers d'autres tâches

cliniques, des lits sont libérés pour d'autres patients et les coûts administratifs liés au personnel, au matériel et aux équipements peuvent être diminués et/ou réalloués.

Ces évolutions impactent le système de santé français de façon globale, avec une économie des coûts, la libération de ressources hospitalières et une plus grande autonomie des patients, nécessitant comme nous l'avons vu une articulation ville-hôpital efficiente.

Il est cependant essentiel de reconnaître que malgré ces avancées et l'évolution dynamique de la prise en charge, de nombreux protocoles de traitement du cancer du sein combinent toujours plusieurs molécules, dont certaines sont administrées par voie intraveineuse et nécessitent une prise en charge hospitalière.

Cela signifie que les patientes peuvent encore être confrontées à des séjours réguliers à l'hôpital, même si la possibilité de la prise en charge à domicile (HAD) est envisageable cela peut s'avérer contraignant.

Il reste donc encore des progrès à réaliser pour offrir aux patientes un traitement plus flexible et adapté à leur mode de vie.

Conclusion

La lutte contre le cancer du sein demeure une priorité majeure en France, c'est en effet l'un des cancers les plus meurtriers et il impacte profondément la qualité de vie des femmes. La prise en charge de cette maladie exige une démarche précoce et optimale pour offrir aux patientes les meilleures chances de rémission.

L'émergence des thérapies orales représente une avancée majeure, car elle permet aux patientes de maintenir une bonne qualité de vie et une certaine autonomie tout en recevant leur traitement. Cependant, ces avancées s'accompagnent de défis significatifs, tels que l'observance, la tolérance et la gestion des effets indésirables et interactions médicamenteuses possibles.

La chronicisation actuelle du cancer, induit des traitements plus longs qui peuvent intensifier ces défis. La gestion de l'observance, de la tolérance et des interactions médicamenteuse peut grandement influencer le succès du traitement.

Pour optimiser la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, il est impératif de revoir et de réorganiser le parcours de soins et le système de santé actuel. Cela implique une meilleure coordination entre les différents acteurs de la santé, une sensibilisation accrue à l'importance de l'observance thérapeutique et une attention particulière à la gestion des effets secondaires et des interactions médicamenteuses.

La prise en charge du cancer du sein exige donc une réflexion continue sur les traitements, l'accessibilité aux soins, et l'optimisation des protocoles thérapeutiques. La recherche et l'innovation restent au cœur de ces avancées pour offrir aux patientes une meilleure qualité de vie et des chances de rémission.

Bibliographie

1. Breast Cancer Statistics And Resources [Internet]. Breast Cancer Research Foundation. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.bcrf.org/breast-cancer-statistics-and-resources/>
2. Susan G. Komen Foundation. « Breast Cancer Facts Sheet. » 2019. Web Accessed October 1, 2019.
3. Cancer du sein [Internet]. [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
4. Réseau NACRe - Réseau Nutrition Activité physique Cancer Recherche - Estimations incidence et mortalité par cancer : France, Europe, Monde [Internet]. [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Vous-informer-sur/Estimations-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-Europe-Monde#2.Europe>
5. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care (Basel)*. 2019 Dec;14(6):344-353. doi: 10.1159/000503219. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31933579; PMCID: PMC6940474.
6. OECD, European Union. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle [Internet]. OECD; 2020 [cité 8 avr 2023]. (Health at a Glance: Europe). Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_82129230-en
7. Cancer today [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
8. Bhoo-Pathy N, Verkooijen HM, Tan EY, Miao H, Taib NAM, Brand JS, et al. Trends in presentation, management and survival of patients with de novo metastatic breast cancer in a Southeast Asian setting. *Sci Rep*. 5 nov 2015;5:16252.
9. Cancer du sein [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>
10. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
11. Breast Cancer | Breast Cancer Information & Overview [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>
12. Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 avr 2007;13(7):1950-4.
13. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 12 mai 2018;5(2):77-106.
14. Sebban DE. Cancer du sein et hormones: Effets des œstrogènes et de la progestérone [Internet]. Docteur Sebban. 2023 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-du-sein/diagnostic-cancer-sein/oestrogene-progesterone-impact-cancer-sein/>
15. Asif HM, Sultana S, Ahmed S, Akhtar N, Tariq M. HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(4):1609-15.

16. Types of Breast Cancer [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.breastcancer.org/types>
17. Witzel I, Laakmann E, Weide R, Neunhöffer T, Park-Simon TJ, Schmidt M, et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2018;102:1-9.
18. Aljohar BA, Kilani MA. Breast Cancer in Europe: Epidemiology, Risk Factors, Policies and Strategies. A Literature Review. *Glob J Health Sci*. 13 oct 2018;10(11):p1.
19. VIDAL [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Les facteurs de risque de cancer du sein. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/facteurs-risque.html>
20. ESMO. Breast Cancer: A Guide for Patients [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/breast-cancer>
21. ESMO. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer>
22. F C, S K, S O, F PL, P P, It R, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 8 janv 2019 [cité 17 avr 2023];30(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161190/>
23. National Comprehensive Cancer Network - Home [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nccn.org/home>
24. Understanding Your Diagnosis [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis.html>
25. Hoffman B.L., & Schorge J.O., & Bradshaw K.D., & Halvorson L.M., & Schaffer J.I., & Corton M.M.(Eds.), (2016). *Williams Gynecology*, 3e. McGraw Hill. In.
26. Fiche info - CAELYX PEGYLATED LIPOSOMAL 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62362369#>
27. Fiche info - XELODA 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69771849>
28. Résumé des caractéristiques du produit - GEMCITABINE ACCORD 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65432869&typedoc=R>
29. Notice patient - METHOTREXATE VIATRIS 2,5 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63529910&typedoc=N>
30. VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Fluorouracil : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fluorouracil-4138.html>
31. VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Carboplatine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carboplatine-810.html>

32. VIDAL [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Cyclophosphamide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html>
33. Fiche info - DOCETAXEL ACCORD 80 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61117819#>
34. Résumé des caractéristiques du produit - PACLITAXEL TEVA 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64711759&typedoc=R>
35. VIDAL [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Vinorelbine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vinorelbine-6904.html>
36. VIDAL [Internet]. [cité 3 juill 2023]. éribuline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/eribuline-23441.html>
37. Hormone Therapy for Breast Cancer | Breast Cancer Treatment [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>
38. VIDAL [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Tamoxifène : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tamoxifene-3887.html>
39. Fiche info - FULVESTRANT TEVA 250 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63053767>
40. Résumé des caractéristiques du produit - LETROZOLE BIOGARAN 2,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66935695&typedoc=R>
41. Résumé des caractéristiques du produit - ANASTROZOLE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68434537&typedoc=R>
42. Résumé des caractéristiques du produit - EXEMESTANE SANDOZ 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60207459&typedoc=R>
43. Synthèse - Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer - État des lieux en 2015 et enjeux - Ref : NANATHECIBTRTK16 [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-Etat-des-lieux-en-2015-et-enjeux>
44. Fiche info - HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61276045#>

45. Fiche info - PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60912227>
46. Chicago 2022 : le succès des anticorps drogue-conjugués de 3e génération | Dr Véronique DIÉRAS [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-cancerologue/supplement-au-n-7-juillet-2022/chicago-2022-le-succes-des-anticorps-droque-conjugues-de-3e-generation>
47. Radiation for Breast Cancer | Breast Cancer Treatment [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html>
48. Fiche info - KADCYLA 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64565603#>
49. Fiche info - ENHERTU 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63648081#>
50. Fiche info - TRODELVY 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67719704#>
51. Fiche info - TYVERB 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65609052#>
52. Fiche info - TUKYSA 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61156829#>
53. Fiche info - IBRANCE 125 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60321676#>
54. Fiche info - KISQALI 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68343525>
55. Fiche info - VERZENIOS 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67160229>
56. Dispositif d'annonce - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>
57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 août 2023]. Réunion de concertation pluridisciplinaire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire
58. Les outils pour accompagner le parcours personnalisé du patient - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils>
59. Le dossier communicant de cancérologie - Parcours de soins des patients [Internet].

- [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
60. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
 61. Que sont les soins de support ? - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
 62. Le Plan cancer 2014-2019 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
 63. A quoi servent les soins de support ? - Qualité de vie [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support>
 64. VIDAL [Internet]. [cité 3 août 2023]. La chimiothérapie, première arme médicamenteuse contre les cancers. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28364-la-chimiotherapie-premiere-arme-medicamenteuse-contre-les-cancers.html>
 65. Unicancer [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Horizon 2025, l'avenir de la cancérologie : Thérapies innovantes, nouveaux traitements et recherches scientifiques. Disponible sur: <https://www.unicancer.fr/fr/espace-patients/notre-modele-de-prise-en-charge-des-patients-2/cancerologie-horizon-2025/>
 66. PRATIQUE AVANCÉE ET THÉRAPIES ORALES EN ONCOLOGIE DIGESTIVE - Ma revue n° 030 du 01/03/2023 [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.espaceinfirmier.fr/presse/l-infirmiere/article/n-030/pratique-avancee-et-therapies-orales-en-oncologie-digestive-INF03002501.html>
 67. Non guérissable, mon cancer devient une maladie chronique : que faire — CRTT Cancérologie [Internet]. 2012 [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://crtt.net/cancerologie/faq/non-guerissable-mon-cancer-devient-une-maladie-chronique-que-faire/>
 68. Observatoire NAVAL, JP Lotz, *annals of oncology*, 2008. In.
 69. Rigault C et al. HERmione, une enquête en regards croisés sur le vécu des patientes au stade métastatique d'un cancer du sein HER2 positif. Poster présenté au 21e cours Saint-Paul (du 11 au 14 janvier 2023).
 70. Un parallèle entre myélome et cancer du sein | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/un-parallele-entre-myelome-et-cancer-du-sein>
 71. Bonnes Pratiques de Dispensation des anticancéreux oraux - Avantages & Inconvénients de la chimiothérapie anticancéreuse orale [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALE_web_gen_web/co/4-Avantages_et_Inconvenients_de_la_chimiotherapie_orale.html
 72. WHO. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action, 2003 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.paho.org/en/documents/who-adherence-long-term-therapies-evidence-action-2003>
 73. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinsignon V, Bardet A, et al. Serum

- Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2020;38(24):2762-72.
74. Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique: causes, conséquences, solutions. *Rev Médicale Liège*. juin 2010;65(5-6):239-45.
 75. Comment améliorer l'observance des traitements ? [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/comment-ameliorer-l-observance-des-traitements>
 76. CRIP Pharma [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Observance thérapeutique. Disponible sur: <http://crip-pharma.fr/etudes-dossiers/etudes/nouvelle-etude-observance-therapeutique-leviers-agir/>
 77. Biogaran FR [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Observance et cancer. Disponible sur: <https://biogaran.fr/dossier-sante/observance-et-cancer/>
 78. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine - Ref : ADPSPTAO16 [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>
 79. Contraception et cancer du sein [Internet]. Europa Donna. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.europadonna.fr/la-vie-avec/contraception/>
 80. Chabosseau S, Derbré S. Cancer du sein : recommandations sur l'usage de la phytothérapie. *Actual Pharm*. 1 janv 2016;55(552):45-9.
 81. Entretiens pharmaceutiques anticancéreux oraux | lillypharmacien.fr [Internet]. [cité 14 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lillypharmaciens.fr/oncologie/outils-pedagogiques/entretiens-pharmaceutiques-anticancereux-oraux>
 82. Infirmiers.com [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Face au cancer du sein, les multiples missions de l'infirmier. Disponible sur: <https://www.infirmiers.com/profession-ide/ordre-infirmier/face-au-cancer-du-sein-les-multiples-missions-de-linfirmier>
 83. Arrêté du 22 octobre 2021 modifiant l'arrêté du 18 juillet 2018 relatif au régime des études en vue du diplôme d'Etat d'infirmier en pratique avancée.
 84. Article R4301-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044248295
 85. Fillatre A, Malat C, Abdaoui A, Saint-Germain P, Houbert A. Retour d'expérience sur la mise en place des consultations tripartites de primo-prescription d'anticancéreux oraux. *Pharm Clin*. 1 déc 2022;57(4):e186.
 86. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 2 nov 2023]. Plan cancer 2014-2019 - 4ème rapport au président de la République. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/plan-cancer-2014-2019-4eme-rapport-au-president-de-la-republique>
 87. Oncolink [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Présentation du projet. Disponible sur: <https://therapiesorales-onco-link.fr/presentation-du-projet/>
 88. Armandi G. Oncolink. 2021 [cité 2 juill 2023]. L'expérimentation de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux débute. Disponible sur: <https://therapiesorales-onco-link.fr/lexperimentation-de-suivi-a-domicile-des-patients-sous-anticancereux-oraux-debute/>

89. Les parcours AKO@dom et PICTO [Internet]. NEON réseau de cancérologie Grand Est. [cité 7 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.onco-grandest.fr/akodom-picto-parcours-cancer-innovants-grandest/les-parcours/>
90. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
91. Infocancer [Internet]. 2023 [cité 22 nov 2023]. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancers féminins - Cancer du sein - Formes de la maladie - La stadification. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>

Annexes

Annexe 1: Tumeur primaire T.N.M. (AJCC 2018 - PTNM)(91)

TUMEUR primaire T	GANGLION N	MÉTASTASES M
<p>Tx : tumeur primitive ne peut pas être évaluée T0 : tumeur primitive non palpable Tis : carcinome in situ</p> <p>Tis : carcinome in situ Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente T1 : tumeur ≤ 2 cm</p> <p>T1mic : ≤ 1 mm T1a : 1 mm < T ≤ 5 mm T1b : 5 mm < T ≤ 1 cm T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm T2 : 2 cm < T ≤ 5 cm</p> <p>T3 : T > 5 cm</p> <p>T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit - à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)</p> <p>T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein T4c : T4a + T4b T4d : cancer inflammatoire</p>	<p>Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement) N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées</p> <p>N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC) N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase chain reaction) N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR) N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm</p> <p>N1 : 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique</p> <p>N1a : 1 à 3 ganglions axillaires N1b : ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique N1c : 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b) N2 : 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</p> <p>N2a : 4 à 9 ganglions axillaires + un amas cellulaire > 2 mm N2b : ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire N3 : > 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou > 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p> <p>N3a : au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires N3b : ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement > 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique N3c : ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p>	<p>Mx : présence de métastases à distance ne peut être évaluée M0 : pas de métastases à distance M1 : métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)</p>

Annexe 2: Stadification T.N.M. - AJCC 8ème édition(91)

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	MÉTASTASES (M)	
0	Tis	N0	M0	
I	T1			
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0		
IIB	T2 T3	N1 N0		
IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2		
IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2		
IIIC	Tout T	N3		
IV	Tout T	Tout N		M1

CARE FOR BREAST CANCER PATIENTS IN FRANCE: THE BENEFITS OF ORAL CHEMOTHERAPIES AS PART OF AN OPTIMIZED CARE PATHWAY

Due to the prevalence and impact on women's lives, breast cancer represents a major public health challenge in France, and is the leading cause of cancer-related death in women.

Recently, advances in medical research have made it possible to diversify treatment options for patients. Thanks to the new treatments available, patients' survival is improving, and we expect to see a "chronicization" of breast cancer conditioned by long-term treatment.

Among these new treatments, we are now witnessing the rise of oral chemotherapies, which are revolutionizing treatment, paving the way for a more personalized and flexible approach to breast cancer therapy.

Indeed, oral chemotherapies offer many advantages to patients, who can now combine their treatment more easily with their daily routine. This simplified, home-based mode of administration ensures greater autonomy and a better quality of life.

However, this paradigm shift brings with it major challenges, particularly in terms of compliance, tolerance, management of adverse effects and drug interactions. These parameters must be mastered to guarantee the safety and success of treatment.

Actions in this direction have been planned in the various Cancer Plans, and involve all the contributors in the care pathway.

As the successful use of oral chemotherapies relies, among other things, on efficient city-hospital coordination, initiatives to develop new forms of coordination between the various players in the care pathway have been carried out at national level.

Optimizing breast cancer care therefore requires ongoing reflection. Oral therapies are among the innovations that offer patients greater hope of quality of life and remission.

RESUME en français

Le cancer du sein, par sa prévalence et son impact sur la vie des femmes représente un défi majeur de santé publique en France, il est en effet la première cause de décès par cancer chez la femme.

Ces dernières années, les avancées de la recherche médicale ont permis de diversifier les options thérapeutiques pour les patientes. Grâce aux nouveaux traitements disponibles, l'espérance de vie des patientes s'améliore et on s'attend à observer une « chronicisation » du cancer du sein conditionnée par la prise de traitements au long cours

Parmi ces nouveaux traitements, nous assistons aujourd'hui à l'essor des thérapies orales qui révolutionnent la prise en charge, ouvrant ainsi la voie à une approche plus personnalisée et plus flexible de la thérapie contre le cancer du sein.

En effet, les thérapies orales offrent de nombreux avantages aux patientes qui peuvent désormais conjuguer plus facilement leur traitement avec leur vie quotidienne. Ce mode d'administration simplifié et à domicile leur assure une plus grande autonomie et une meilleure qualité de vie.

Ce changement de paradigme s'accompagne cependant de défis importants notamment au niveau de l'observance, la tolérance, la gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Ces paramètres sont à maîtriser afin de garantir la sécurité et le succès du traitement. Des actions en ce sens ont d'ailleurs été planifiées dans les différents Plans Cancer et concernent tous les acteurs du parcours de soins.

Le succès de l'utilisation des thérapies orales reposant, entre autres, sur une articulation ville-hôpital efficiente, des initiatives développant de nouvelles modalités de coordination entre les différents acteurs du parcours de soins ont été menées au niveau national.

L'optimisation de la prise en charge du cancer du sein exige donc une réflexion continue. Les thérapies orales font partie des innovations qui permettent d'offrir aux patientes de meilleurs espoirs en termes de qualité de vie et de rémission.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : CANCER DU SEIN - PRISE EN CHARGE - PATIENTE - QUALITE DE VIE - THERAPIE ORALE - OPTIMISATION - PARCOURS DE SOINS - LIEN VILLE-HOPITAL

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31 062 TOULOUSE CEDEX 9**

Directeur de thèse : Dr. MARLOT Delphine