

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 octobre 2019  
Par Mme OBECNY Claire**

---

**Accompagnement et soins de support pour les  
patientes sous traitement par voie orale dans le cancer du  
sein à l'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Madame CARRIE Hélène, Maître de Conférences en Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Assesseur(s) :** Madame DECROIX Cathy, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire, La Grande Pharmacie à Barlin



## Faculté de Pharmacie de Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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

### Université de Lille

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

### Faculté de Pharmacie

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

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

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

## Liste des Professeurs des Universités

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

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

## Liste des Maîtres de Conférences

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

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

### Professeurs Certifiés

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

### Professeur Associé - mi-temps

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

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

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

## AHU

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



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

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

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



# Remerciements

**Aux membres de mon jury** pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury.

**A monsieur Thierry Dine**, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille et praticien Hospitalier, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et pour la qualité de vos cours dispensés à la faculté durant toutes ces années.

**A Madame Hélène Carrie**, Maitre de conférences en pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille, qui m'a fait l'honneur d'accepter de m'encadrer, merci pour vos corrections attentives et pour tous vos conseils avisés au cours de l'élaboration de ce travail.

**A Madame Cathy Decroix**, Docteur en pharmacie, titulaire à la Grande Pharmacie à Barlin. C'est un honneur pour moi de vous compter parmi mon jury. Merci de m'avoir encadrée pendant les 6 mois de stage officinal. Merci de me faire partager toutes vos connaissances et votre belle vision du métier, vous me permettez de m'épanouir dans mon travail.

**A ma famille**, merci à vous de supporter mon fort caractère au quotidien, c'est une nouvelle page qui se tourne.

**A mes parents, Serge et Karine**, Papoun et Mamoun, merci pour TOUT, merci pour votre amour inconditionnel, merci pour votre réconfort, vos conseils et vos encouragements si précieux, merci de toujours avoir cru en moi. Merci pour votre éducation, pour toutes les valeurs que vous nous avez inculquées et pour la belle famille que nous sommes. Je vous aime de tout mon cœur.

**Plus particulièrement, merci à toi maman**, pour ton oreille attentive, pour tous tes conseils précieux et pour tout ton amour que tu nous prouves tous les jours. Merci pour tous tes petits plats d'amour durant toutes ces années.

**Plus particulièrement, merci à toi papa** de si bien t'occuper de tes petites femmes même si nous ne sommes pas toujours de tout repos et pour tout ton amour. Merci pour tous les allers-retours lillois durant toutes ces années d'études.

**A mes sœurs Lise et Lucie**, pour tout votre amour et pour tous ces bons moments de complicité. Nous serons toujours là l'une pour l'autre, à trois nous sommes une force. Je vous aime.

**Plus particulièrement à Lise**, ma grande petite sœur, pour ta générosité, pour ton soutien, pour notre relation si complice, nos souvenirs merveilleux et pour tout ce qui nous attend.

**Plus particulièrement à Lucie**, notre petit Jack de la famille, de toujours être disponible pour tout le monde, d'être si attentive à nos besoins et si attentionnée.

**A ma mamie**, merci pour l'amour que tu portes à tes petites filles, merci pour tous tes plats délicieux que personne n'égale.

**A Papy, Pépé et Mémé** qui auraient été fiers, j'en suis sûre.

**A mes amis**, je vous remercie de faire partie de ma vie, vous faites partie de mon équilibre.

**A mes copains, ma colo,**

**A Max, Toto, Quentin, Phiphi, Hugo, Fanfan** merci pour toutes ces parties de plaisir, merci d'être toujours partants pour tout. Love you les bro'.

**A mes copains de longue date et leur moitié,**

**A Théo et Ophélie, Estelle et Marc, Marion, Jeremy, Benjamin** mon plus vieux et fidèle copain, les années passent et rien ne change, l'amitié s'entretient et nous faisons ça à merveille. **A Aurélie**, ma copine d'amour, de près ou de loin nous conserverons toujours cette amitié précieuse.

**Plus particulièrement à Fanny**, merci de croire en moi, de m'écouter quelles que soient les circonstances, de toujours me soutenir et m'encourager, tu as été un pilier pour moi pendant toutes ces années, je t'en remercie infiniment. Merci pour tous les moments de bonheur qu'on partage, c'est clair (fanny) et net, nous deux c'est pour toujours.

**A mes camarades de promo**, pour tous les bons moments passés, les soirées et les apéros.

**A mes collègues,**

**De la Pharmacie Maclou** avec qui j'ai pu travailler au cours de mes études, vous m'avez donné l'envie de poursuivre dans cette voie et m'avez donné les bases du métier.

**De La Grande Pharmacie**, de me permettre de m'épanouir chaque jour dans mon métier de pharmacien, de partager vos connaissances et merci pour votre bonne humeur.

Merci à toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant toutes mes études et m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui.

## Table des matières

Table des illustrations .....	15
Table des annexes .....	17
Liste des abréviations .....	19
Introduction.....	21
PREMIERE PARTIE : Généralités sur le cancer du sein.....	23
I.    Epidémiologie du cancer du sein .....	25
I.1 Incidence.....	25
I.2 Survie.....	26
I.3 Mortalité .....	26
II.   Facteurs de risque et facteurs protecteurs.....	27
II.1 Age.....	28
II.2 Facteurs hormonaux endogènes.....	28
II.3 Facteurs hormonaux exogènes.....	29
II.4 Facteurs de risque mammaires.....	29
II.5 Facteurs génétiques.....	29
II.6 Facteurs environnementaux et mode de vie .....	30
II.7 Facteurs protecteurs .....	31
III.  Dépistage et diagnostic du cancer du sein .....	31
III.1 Dépistage.....	32
III.1.1 Déroulement du dépistage .....	32
III.1.2 Bénéfices et limites du dépistage organisé du cancer du sein.....	33
III.1.3 Résultats du programme de dépistage organisé .....	33
III.2 Diagnostic .....	34
III.2.1 Examen clinique.....	35
III.2.2 Mammographie .....	35
III.2.3 Echographie.....	36
III.2.4 IRM .....	36
III.2.5 Biopsies et prélèvements.....	37
III.2.6 Bilan d'extension.....	38

IV.	Histoire du cancer du sein .....	38
IV.1	Anatomie du sein .....	38
IV.2	Cancérogenèse .....	39
IV.3	Classification des cancers du sein.....	40
IV.3.1	Classification anatomopathologique .....	40
IV.3.2	Classification moléculaire .....	41
IV.3.3	Classification TNM.....	43
IV.4	Signes cliniques.....	44
V.	Prise en charge du cancer du sein .....	45
V.1	Outils de communication et de prise en charge .....	45
V.1.1	Réunion de concertation pluridisciplinaire .....	45
V.1.2	Programme personnalisé de soins .....	46
V.1.3	Soins oncologiques de support.....	46
V.2	Grands principes thérapeutiques dans le cancer du sein .....	47
V.2.1	Chirurgie .....	47
V.2.2	Radiothérapie .....	49
V.2.3	Chimiothérapie .....	50
DEUXIEME PARTIE : Traitements par voie orale dans le cancer du sein.....		55
I.	Avantages et inconvénients de la voie orale.....	57
II.	Cytotoxiques par voie orale disponibles en officine .....	58
II.1	Principe .....	58
II.2	Molécules.....	60
II.2.1	ALKERAN®, melphalan 2 mg .....	60
II.2.2	ENDOXAN®, cyclophosphamide 50 mg .....	61
II.2.3	NAVELBINE®, vinorelbine 20 mg, 30 mg .....	62
II.2.4	XELODA®, capécitabine 150 mg, 500 mg .....	63
III.	Thérapies ciblées par voie orale disponibles en officine.....	65
III.1	Principe .....	65
III.2	Molécules.....	66
III.2.1	AFINITOR®, évérolimus 2,5 mg, 5 mg, 10 mg .....	66
III.2.2	IBRANCE®, palbociclib 75 mg, 100 mg, 125 mg .....	67

III.2.3 KISQALI®, ribociclib 200 mg .....	68
III.2.4 TYVERB®, lapatinib 250 mg .....	70
III.2.5 VERZENIOS®, abémaciclib 50 mg, 100 mg, 150 mg .....	71
IV.    Hormonothérapie par voie orale .....	72
IV.1 Principe.....	72
IV.2 Indications .....	73
IV.3 Molécules : les anti-œstrogènes .....	74
IV.3.1 NOLVADEX®, tamoxifène 10 mg, 20 mg .....	74
IV.3.2 FARESTON®, torémifène 60 mg .....	76
IV.4 Molécules : les inhibiteurs de l'aromatase (IA) .....	77
IV.4.1 AROMASINE®, exémestane 25 mg .....	78
IV.4.2 ARIMIDEX®, anastrozole 1 mg .....	79
IV.4.3 FEMARA®, létrozole 2,5 mg .....	79
IV.5 Etudes comparatives .....	81
IV.6 Molécules : les progestatifs .....	83
IV.6.1 MEGACE®, Acétate de mégestrol 160 mg.....	83
IV.6.2 Autres progestatifs.....	83
V.    Conseils généraux à donner lors de la délivrance .....	84
V.1 Conservation des médicaments .....	84
V.2 Manipulation .....	84
V.3 Conseils pour la prise des traitements.....	84
V.4 Surveillance du traitement .....	86
V.5 Interactions médicamenteuses .....	88
TROISIEME PARTIE : Accompagnement et soins de support à l'officine .....	91
I.    Généralités sur les soins de support.....	93
I.1 Soins de support .....	93
I.2 Rôle du pharmacien .....	94
I.3 Point sur les médecines alternatives et complémentaires (MAC) .....	95
I.3.1 L'acupuncture .....	95
I.3.2 L'homéopathie .....	96
I.3.3 L'hypnose .....	96

I.3.4 La sophrologie .....	96
I.3.5 Autres pratiques non reconnues .....	96
II. Elaboration des fiches de soins de support .....	97
II.1 Méthode .....	97
II.2 Format des fiches.....	98
III. Les toxicités et leur prise en charge.....	99
III.1 Toxicité hématologique .....	99
III.1.1 Neutropénie .....	99
III.1.2 Thrombopénie.....	103
III.1.3 Anémie.....	104
III.2 Troubles digestifs .....	107
III.2.1 Nausées et vomissements .....	107
III.2.2 Diarrhées .....	114
III.3 Affections cutanéomuqueuses .....	119
III.3.1 Mucites .....	119
III.3.2 Syndrome main-pied.....	126
III.3.3 Eruptions cutanées .....	132
III.3.4 Alopecie .....	137
III.3.5 Toxicité unguéale.....	139
III.4 Toxicité des voies urinaires .....	142
III.5 Symptômes généraux .....	145
III.5.1 Bouffées de chaleur .....	145
III.5.2 Symptômes musculosquelettiques : arthralgies/myalgies.....	147
III.5.3 Fatigue .....	151
Conclusion.....	155
Annexes.....	157
Références bibliographiques .....	171

# Table des illustrations

## Table des figures

Figure 1 - Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine. ....	25
Figure 2 - Facteurs de risque de cancer du sein établis. ....	27
Figure 3 - Incidence et mortalité selon l'âge par cancer du sein chez les femmes, en France métropolitaine, en 2012. ....	28
Figure 4 - Coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi thoracique. ....	39
Figure 5 - Schéma du cancer du sein canalaire in situ et infiltrant. ....	41
Figure 6 - Classification par stade UICC (Union for International Cancer Control). .	44
Figure 7 - Chirurgie mammaire conservatrice, mastectomie totale et radicale modifiée. ....	48
Figure 8 - Schéma du mécanisme d'action du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase (ER : Récepteur des œstrogènes). ....	53
Figure 9 - Schéma du cycle cellulaire d'une cellule humaine. ....	59
Figure 10 - Structure et conditionnement du melphalan. ....	60
Figure 11 - Structure et conditionnement du cyclophosphamide. ....	61
Figure 12 - Structure et conditionnement de la vinorelbine. ....	62
Figure 13 - Schéma du cycle d'administration de la vinorelbine. ....	62
Figure 14 - Structure et conditionnement de la capécitabine. ....	63
Figure 15 - Schéma du cycle de traitement du Xeloda®. ....	64
Figure 16 - Schéma du cycle cellulaire activé par les complexe CDK. ....	65
Figure 17 - Structure et conditionnement de l'évérolimus. ....	66
Figure 18 - Structure et conditionnement du palbociclib. ....	67
Figure 19 - Schéma du cycle d'administration de l'Ibrance® et de Kisqali®. ....	67
Figure 20 - Structure du ribociclib. ....	68
Figure 21 - Structure du lapatinib. ....	70
Figure 22 - Structure de l'abémaciclib. ....	71
Figure 23 - Schéma des voies hormonales impliquées dans le cancer du sein. ....	73
Figure 24 - Structure et conditionnement du tamoxifène. ....	74
Figure 25 - Structure du torémifène. ....	76
Figure 26 - Schéma du rôle de l'aromatase. ....	77

Figure 27 - Structure et conditionnement de l'exémestane. ....	78
Figure 28 - Structure et conditionnement de l'anastrozole. ....	79
Figure 29 – Structure et conditionnement du létrozole. ....	79
Figure 30 - Schéma de l'étude ATAC. ....	81
Figure 31 - Schéma de l'étude BIG.....	82
Figure 32 - Structure du mégestrol. ....	83
Figure 33 - Tableau des différents ASE disponibles en France.....	106
Figure 34 - Photos de différents types de mucites (grade 1 en haut à gauche, grade 2 en haut à droite, grade 3 en bas).....	120
Figure 35 - Echelle de l'OMS de gradation de sévérité de la mucite. ....	121
Figure 36 - Grille OAG et interprétation. ....	125
Figure 37 - Phase érythémateuse du syndrome main-pied. ....	126
Figure 38 - Hyperkératose du pied lors du syndrome main-pied. ....	127
Figure 39 - Syndrome main-pied en phase tardive.....	127
Figure 40 - Photos d'une éruption cutanée, type folliculite sur le tronc.....	133
Figure 41 - Photos de rash maculo-papuleux. ....	133
Figure 42 - Photo de toxicité unguéale de type paronychie.....	140

### **Table des tableaux**

Tableau 1 - Résumé des caractéristiques des sous-types moléculaires du cancer du sein.....	43
Tableau 2 - Les schémas thérapeutiques habituels. ....	52
Tableau 3 - Tableau des cytotoxiques disponibles en ville. ....	58
Tableau 4 - Résumé du moment de prise des différents traitements. ....	85
Tableau 5 - Surveillance des différents traitements.....	88
Tableau 6 - Les différents grades de neutropénie selon le NCI.....	100
Tableau 7 - Les G-CSF disponibles en ville.....	102
Tableau 8 - Les différents grades de thrombopénie selon le NCI.....	103
Tableau 9 - Les différents grades d'anémie selon le NCI. ....	105
Tableau 10 - Niveau émettant de certaines molécules per os (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009). ....	107

Tableau 11 - Les différents grades de nausées et vomissements chimio-induits (NVCi).....	109
Tableau 12 - Classification des diarrhées selon le NCI. ....	115
Tableau 13 - Aliments conseillés et déconseillés en cas de diarrhée.....	118
Tableau 14 - Classification des mucites selon le NCI.....	121
Tableau 15 - Classification de la toxicité du syndrome main-pied selon le NCI.....	128
Tableau 16 - Les grades de toxicité des éruptions cutanées selon le NCI. ....	134
Tableau 17 - Tableau des grades de toxicité de la cystite non infectieuse selon le NCI. ....	143
Tableau 18 - Classification des bouffées de chaleur selon le NCI.....	146

## **Table des annexes**

Annexe 1 - Classification TNM clinique du cancer du sein, 8ème édition 2017.....	157
Annexe 2 - Fiche de soins de support associée à la toxicité hématologique. ....	158
Annexe 3 - Fiche de soins de support associée aux nausées et vomissements. ...	160
Annexe 4 - Fiche de soins de support associée aux diarrhées.....	161
Annexe 5 - Fiche de soins de support associée aux mucites. ....	162
Annexe 6 - Fiche de soins de support associée au syndrome main-pied.....	163
Annexe 7 - Fiche de soins de support associée aux éruptions cutanées. ....	164
Annexe 8 - Fiche de soins de support associée à l'alopecie. ....	165
Annexe 9 - Fiche de soins de support associée à la toxicité unguéale.....	166
Annexe 10 - Fiche de soins de support associée à la toxicité des voies urinaires..	167
Annexe 11 - Fiche de soins de support associée aux bouffées de chaleur. ....	168
Annexe 12 - Fiche de soins de support associée aux douleurs musculosquelettiques. .....	169



# Liste des abréviations

**ACR** : American College of Radiology

**AFSOS** : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

**AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien

**APA** : Activité physique adaptée

**ASE** : Agent stimulant l'érythropoïèse

**CDK 4/6** : Kinase dépendante des cyclines 4 et 6

**CYP** : Cytochrome

**EPO** : Erythropoïétine

**EVA** : Echelle visuelle analogique

**G-CSF** : Granulocyte Colony Stimulating Factor.

**HER2** : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

**HAS** : Haute autorité de santé

**IA** : Inhibiteur de l'aromatase

**INCa** : Institut national du cancer

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**LH-RH** : Hormone de libération de la lutéinostimuline

**MAC** : Médecines alternatives et complémentaires

**NCI** : National Cancer Institute

**NFS** : Numération de la formule sanguine

**NVCI** : Nausées et vomissements chimio-induits

**OAG** : Oral assessment guide

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PNN** : Polynucléaire neutrophile

**PPS** : Programme personnalisé de soins

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RE** : Récepteur aux œstrogènes

**RR** : Risque relatif

**SMP** : Syndrome main-pied

**5-FU** : 5-fluoro-uracile



# Introduction

Le cancer du sein est le plus répandu des cancers féminins. 58 968 nouveaux cas ont été recensés en 2017 en France métropolitaine. Au cours des dernières décennies on observe une hausse de l'incidence du cancer du sein qui tend à se stabiliser mais une diminution de la mortalité grâce à un diagnostic de plus en plus précoce ainsi qu'au développement de meilleurs traitements. En effet, le cancer et sa prise en charge demeurent un enjeu majeur de santé publique et la mise en place du Plan Cancer dans les années 2000 montre une réelle prise de conscience autour de cette problématique.

Le cancer du sein bénéficie de nombreuses avancées et innovations thérapeutiques afin d'améliorer constamment la prise en charge de ce type de cancer. L'arsenal thérapeutique qui comprend notamment la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie avec l'utilisation des cytotoxiques, de thérapies ciblées ou encore de l'hormonothérapie est déjà dense. Cependant la mise sur le marché et l'utilisation de traitements anticancéreux oraux dans la prise en charge du cancer du sein sont en constante augmentation. Les chimiothérapies par voie orale permettent une réelle amélioration de la qualité de vie des patientes en facilitant l'accès au traitement. Néanmoins ces thérapeutiques sont parfois considérées, à tort, comme moins toxiques et les effets indésirables peuvent être difficiles à gérer au domicile. L'accompagnement des patientes par les pharmaciens *via* les soins de support est un moyen de réduire ou d'aider à mieux supporter ces effets indésirables et d'améliorer la qualité de vie des patientes. Les soins de support sont une approche globale du patient et font partie intégrante de sa prise en charge.

Cette thèse a pour objectif de contribuer à l'accompagnement des patientes atteintes de cancer du sein à l'officine par la rédaction de « fiches de soins de support » destinées à prévenir et gérer les effets indésirables pouvant survenir sous traitement par voie orale dans ce type de cancer.



# **PREMIERE PARTIE : Généralités sur le cancer du sein**



# I. Epidémiologie du cancer du sein

## I.1 Incidence

Le cancer du sein est le plus **répandu des cancers féminins** (devant le cancer du côlon-rectum et du poumon) et le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France. Une femme sur 9 sera concernée au cours de sa vie par ce type de cancer, le risque augmentant avec l'âge. En effet, près de la moitié des cancers du sein sont diagnostiqués chez la femme de 65 ans et plus, et 58 % le sont chez les femmes de 50 à 74 ans.

Le cancer du sein représente 31,8 % de l'ensemble des cancers incidents féminins et 14,8 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. En 2017, 58 968 nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés en France métropolitaine.(1)

L'incidence du cancer du sein, qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000, a tendance à se stabiliser voire à diminuer depuis 2005. En effet, on observait un taux d'incidence standardisé qui augmentait de + 1,4 % par an en moyenne entre 1980 et 2012 mais avec une diminution de - 1,5 % par an en se focalisant sur la période entre 2005 et 2012 (Figure 1).

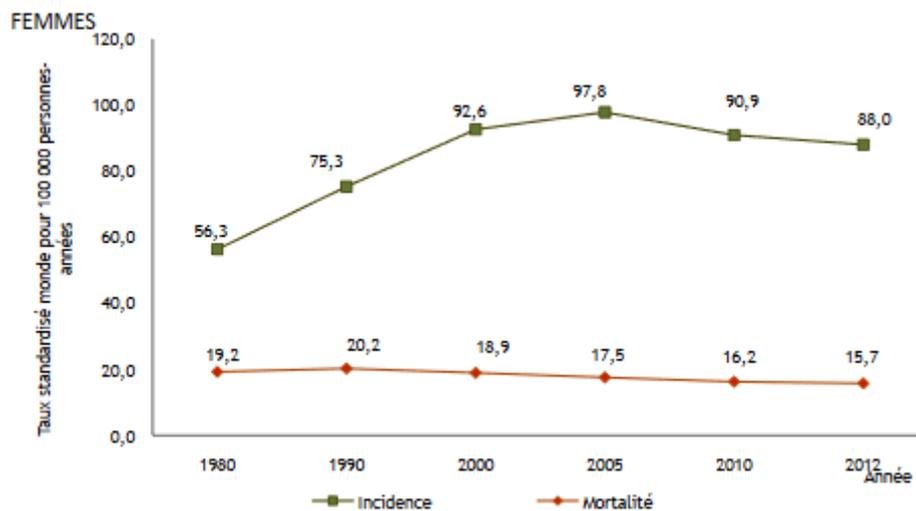


Figure 1 - Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine.(2)

Au niveau européen, la France est le 8<sup>ème</sup> pays parmi les pays de l'union européenne ayant le plus haut niveau d'incidence. Son taux est supérieur à la moyenne européenne et à celle de l'union européenne.

## I.2 Survie

La France se situe parmi les pays avec les taux de survie les plus élevés d'Europe.

L'âge est un des facteurs les plus importants agissant sur la survie.

Sur la période 2005-2010, chez les femmes âgées de 45 à 74 ans la survie à 5 ans est maximale avec 92 %, elle est légèrement plus faible (91 %) chez les femmes de 15 à 44 ans et est beaucoup plus faible (75 %) chez les femmes de plus de 75 ans.(3)

La survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge s'améliore au cours du temps. Elle est passée de 80 % pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993 à 87 % pour celles diagnostiquées entre 2005 et 2010.

## I.3 Mortalité

11 833 décès imputables au cancer du sein sont estimés en 2017. Ce cancer représente la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer en France et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer chez la femme avec **18,2 % des décès féminins**. Il représente par ailleurs près de 8 % de l'ensemble des décès par cancer tous sexes confondus (le cancer du sein chez l'homme ne représente qu'environ 1 % des cas mais il est souvent de mauvais pronostic).

Cependant, le taux de mortalité diminue d'année en année. Sur la période 1980-2012, le taux de mortalité standardisé a faiblement diminué (- 0,6 % par an). Si on se focalise sur la période 2005-2012 on observe une diminution de - 1,5 % par an.(1)

L'âge médian au moment du décès est de 73 ans.

Il est important de noter que le dépistage du cancer du sein est de plus en plus adapté au niveau de risque de chaque femme ce qui permet de diagnostiquer ces cancers à un stade précoce.

En effet, ces meilleurs résultats en termes de survie et d'incidence de la mortalité sont la résultante d'un certain nombre d'améliorations autant d'un point de vue diagnostic que d'un point de vue prise en charge. D'une part, on note une amélioration des pratiques liées au dépistage ainsi qu'une amélioration des pratiques et des techniques de diagnostic. D'autre part, les progrès thérapeutiques permettent également une meilleure prise en charge des patientes ce qui amène à une meilleure survie.(4)

## II. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

Le cancer du sein est une maladie plurifactorielle dont le développement est complexe. On distingue des **facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux** qui favorisent l'apparition d'un cancer du sein. Ces facteurs sont à prendre en compte dans la décision de faire le dépistage, dans l'adaptation du mode de vie et pour déterminer le suivi médical le plus adapté à la situation de la patiente.

Le risque relatif (RR) est utilisé par les médecins pour évaluer et quantifier les facteurs de risque d'un patient afin de pronostiquer le risque de développer certaines maladies.(5) Ce n'est qu'une estimation des facteurs de risque.

Dans le cas des cancers du sein ces derniers peuvent donc être classés selon le niveau du risque relatif de façon à définir trois groupes de risque (Figure 2) :

- RR supérieur à 4 : le risque de cancer est significativement augmenté. Ces femmes doivent bénéficier d'une prise en charge préventive spécifique et adaptée.
- RR compris entre 2 et 4 : Pour les femmes présentant ces facteurs de risque une surveillance spécifique peut être justifiée car le risque de cancer est modérément augmenté (début du dépistage par mammographie avant 50 ans par exemple).
- RR de 2 au plus : Ces facteurs ne permettent pas de définir un groupe à risque. Avec ou sans ces facteurs le risque de cancer reste sensiblement le même.

Risque élevé $RR > 4,0$	Risque modéré $2,0 < RR \leq 4,0$	Risque faible $1,1 < RR \leq 2,0$
Mastopathies prolifératives avec cellules atypiques et ATCD familiaux de cancer du sein ATCD personnel de carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS) ATCD personnel de cancer du sein ATCD familiaux de cancer du sein précoce : deux apparentés au 1 <sup>er</sup> degré atteints de CS avant 40 ans Prédisposition héréditaire (gènes majeurs : BRCA1, BRCA2, p53, PTEN)	Densité nodulaire à la mammographie Mastopathies prolifératives avec cellules atypiques Irradiation thoracique (hautes doses) ATCD familiaux de cancer du sein (un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré atteint avant 50 ans)	Puberté précoce Ménopause tardive Nulliparité Première grossesse tardive Absence d'allaitement Obésité post-ménopausique Traitement hormonal substitutif Œstrogestatifs Mastopathies prolifératives sans atypie cellulaire Alcool Niveau socio-économique élevé ATCD familiaux de cancer du sein après 50 ans chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré ou quel que soit l'âge chez un apparenté au 2 <sup>e</sup> degré Polymorphismes gènes mineurs

Figure 2 - Facteurs de risque de cancer du sein établis.(5)

## II.1 Age

L'âge est un facteur de risque commun à tous les cancers. Le cancer du sein est rare avant 30 ans, puis l'incidence augmente fortement entre **30 et 69 ans** pour se stabiliser avec un taux d'incidence plus élevé entre 60 et 69 ans et enfin diminuer après 80 ans. L'incidence du cancer du sein augmente jusqu'à la ménopause environ, période au cours de laquelle la courbe a tendance à s'aplatir, en rapport avec l'arrêt de la production d'hormones stéroïdiennes par l'ovaire (Figure 3).(5) L'âge peut refléter le délai d'exposition à certains facteurs, de plus avec l'âge les cellules vieillissent et sont moins aptes à réparer les dommages de l'ADN ou à détruire les cellules anormales ce qui facilite l'apparition de cellules cancéreuses.

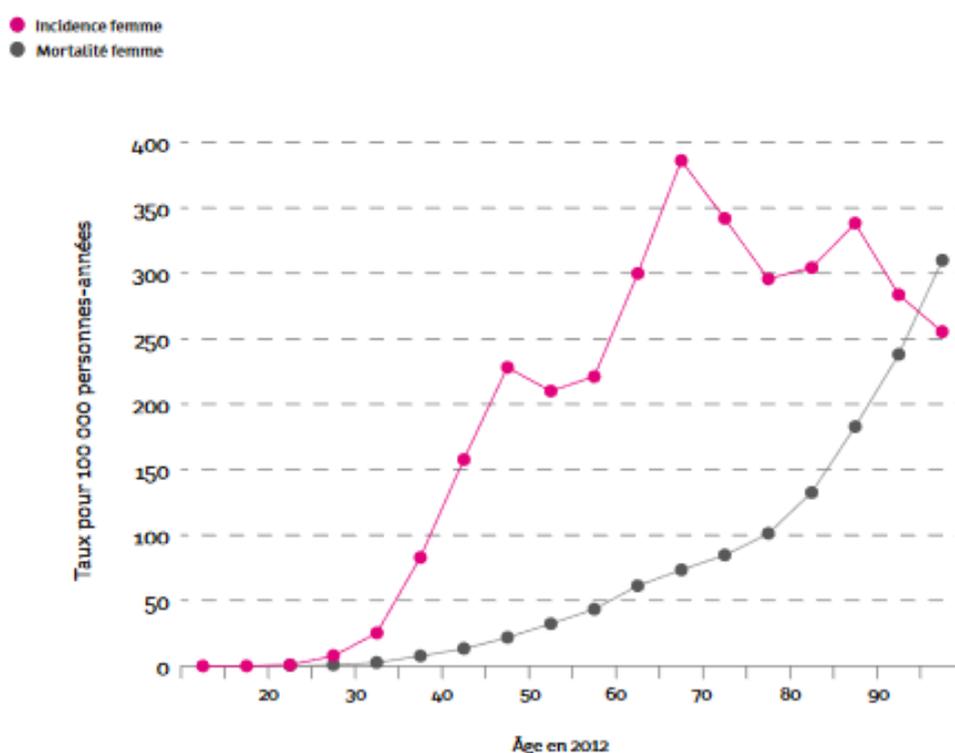


Figure 3 - Incidence et mortalité selon l'âge par cancer du sein chez les femmes, en France métropolitaine, en 2012.(2)

## II.2 Facteurs hormonaux endogènes

Une **puberté précoce** (avant 12 ans), une **ménopause tardive** (après 55 ans), une **nulliparité**, l'**obésité chez la femme ménopausée** et une **première grossesse tardive** (après 35 ans) sont des facteurs qui augmenteraient le risque de développer un cancer du sein. Cependant pour ces facteurs le RR est inférieur à 2 (Figure 2). Les facteurs de risque hormonaux sont liés à la vie reproductive et ainsi à la durée d'exposition du tissu mammaire aux œstrogènes endogènes. D'une manière indirecte ils stimuleraient la prolifération des cellules épithéliales mammaires favorisant les erreurs de réplication et augmentant ainsi la probabilité d'émergence

de cellules anormales. D'une manière plus directe, les œstrogènes produiraient des métabolites génotoxiques qui se fixeraient sur l'ADN et altèreraient le fonctionnement cellulaire.(5)

Pour exemple, pour chaque année supplémentaire de retard à l'apparition des règles, le risque de cancer du sein diminue de 9 % avant la ménopause et de 4 % après la ménopause. Les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans ont un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes ménopausées avant 45 ans.(5)

### II.3 Facteurs hormonaux exogènes

Les **traitements hormonaux substitutifs** seraient un facteur de risque de développement de cancer du sein avec un RR variant selon les types de traitements et leurs combinaisons mais qui reste inférieur à 2. **La contraception orale** fait également partie des risques avec un RR faible inférieur à 2 présent pendant la période d'utilisation de la contraception. Ce risque décroît après l'arrêt de la contraception et rejoint celui des femmes jamais traitées environ 10 ans après l'arrêt.(5)

### II.4 Facteurs de risque mammaires

Des pathologies bénignes (tel que les kystes, les cicatrices radiaires, les papillomes solitaires...) et l'hyperplasie mammaire peuvent apparaître comme étant des risques de développement de cancer du sein. Les différents types d'anomalies ont des risques relatifs différents.(5)

### II.5 Facteurs génétiques

Les facteurs familiaux sont pris en compte dans l'évaluation du risque de développer un cancer du sein.

**5 à 10 %** des cancers du sein pourraient être en lien avec une **prédisposition génétique**. Le niveau de risque est variable et dépend du nombre de cas rapportés, des âges au diagnostic et du degré de parenté. Quand il existe **au moins une apparentée de premier degré** (mère, sœur) atteinte de cancer du sein avant 50 ans le risque est notablement augmenté, **il est multiplié par 2**. Le risque augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille, la précocité des âges au diagnostic et la proximité du degré de parenté.

Les **gènes BRCA** sont les principaux gènes de prédispositions au cancer du sein et au cancer de l'ovaire.

Le gène BRCA1 sur le chromosome 17q21 identifié en 1994 et le gène BRCA2 sur le chromosome 13q12 identifié en 1995 sont des gènes suppresseurs de tumeur qui ont un rôle important dans la réparation des lésions d'ADN. Etre porteuse d'une

mutation sur l'un de ces gènes entraîne une prédisposition génétique à l'apparition d'un cancer du sein. Il est nécessaire que le second allèle soit inactivé secondairement au niveau d'une cellule somatique pour entraîner la transformation maligne de la cellule. Ces prédispositions se transmettent de façon autosomique dominante. Les hommes sont tout autant concernés que les femmes et le risque de transmission d'un individu porteur à sa descendance est de 50 %. Ces mutations sont présentes chez une à deux personnes sur 1000 environ et ne sont retrouvées que dans **2 à 5 % de l'ensemble des cancers du sein**. Ces mutations sont susceptibles également d'augmenter le risque de développer d'autres cancers comme le cancer de l'ovaire, de la prostate ou encore du pancréas.(5)

Les études épidémiologiques indiquent qu'une femme porteuse d'une mutation de BRCA1 présente un risque de cancer du sein au cours de sa vie (risque cumulatif) de 65 % et que cette pathologie pourra survenir très tôt. Pour le gène BRCA2 le risque de cancer du sein à 70 ans est d'environ 45 %.(6)

D'autres mutations de gènes peuvent être impliquées dans le cancer du sein. On retrouve, par exemple, des mutations sur les gènes p53, ATM, PTEN, STK11, CHEK2 (Figure 2).

## II.6 Facteurs environnementaux et mode de vie

Au niveau de l'environnement, on retrouve des facteurs de risque liés au mode de vie tels que la **consommation d'alcool** (susceptible d'augmenter la production d'oestrogènes). En effet, pour 10g d'alcool consommés par jour, le risque serait augmenté d'environ 7 %. Un **surpoids** et le **manque d'activité physique** sont également des facteurs de risque. **L'alimentation avec une consommation excessive de graisses saturées** constituerait un facteur de risque de développement de cancer du sein. Cependant, la consommation d'alcool constitue le seul facteur alimentaire associé de façon bien établie au risque de cancer du sein.(5)

L'exposition à des **perturbateurs endocriniens** comme de nombreux pesticides (pesticides organochlorés type DDT), d'autres composés chimiques tels que le bisphénol A, les phtalates ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HPA), entraînerait également un risque accru de cancer du sein. Cependant, les données disponibles n'ont pas permis à ce jour de mettre en évidence une association significative entre l'exposition à ces composés et le risque de développer un cancer du sein.(7)

S'il est difficile de jouer sur les facteurs liés à la vie reproductive qui relèvent de la vie personnelle, il est possible de limiter les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ou en limiter la durée de prise en charge, prévenir l'obésité, éviter la sédentarité, encourager l'exercice physique et limiter la consommation d'alcool.

## II.7 Facteurs protecteurs

Il existe également des facteurs qui réduisent le risque de cancer du sein : (5)

- Les **grossesses menées à terme** : lors d'une grossesse on a la différenciation terminale de l'épithélium mammaire pendant laquelle les cellules ont une activité proliférative plus réduite, une sensibilité moins forte à l'action de carcinogènes et une capacité de réparation des lésions de l'ADN plus performante.
- **L'allaitement** (période d'au moins 12 mois).
- **L'ovariectomie effectuée avant 40 ans** (*versus* la ménopause naturelle).
- **La parité** a un effet protecteur chez la femme ménopausée (mais est un facteur de risque chez la femme non ménopausée).
- **L'activité physique régulière** a un effet protecteur notamment chez la femme ménopausée. L'étude française E3N a montré une diminution du risque de cancer du sein de 20 % chez les femmes faisant au moins 4 heures par semaine d'exercice physique modéré (30 minutes de marche rapide par jour par exemple).(8)
- Le risque serait réduit par une alimentation importante de **légumes verts**.
- Certaines vitamines et oligo-éléments (vitamine A, bêta-carotène...) auraient un rôle protecteur.

## III. Dépistage et diagnostic du cancer du sein

Selon l'OMS (Organisme mondial de la santé), le dépistage consiste à identifier de manière présomptive à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie jusque-là passée inaperçue. Le dépistage précoce du cancer du sein augmente les chances de guérison complète et permet dans certains cas un traitement moins intrusif.

Le programme français de dépistage des cancers du sein a été initié en 1989 par le Fonds National de Prévention de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Il s'est généralisé sur tout le territoire en 2004 sous l'impulsion du premier Plan Cancer 2003-2007. A partir de 1994, un protocole de dépistage national a été adopté, et le contrôle de qualité des appareils de mammographie s'est progressivement étendu. En dehors de ce programme de dépistage organisé du cancer du sein, le dépistage individuel est également possible.(7)

## III.1 Dépistage

### III.1.1 Déroulement du dépistage (9)

Quel que soit le niveau de risque, dès l'âge de 25 ans il est recommandé de recourir à un examen clinique des seins (palpation) tous les ans.

Chez les femmes de **50 à 74 ans** sans antécédent, sans symptôme ou facteur de risque, la **mammographie est recommandée tous les deux ans**. Si nécessaire, elle peut être complétée par une échographie. La mammographie fait partie du **programme de dépistage** du cancer du sein et est **prise en charge à 100 %** par l'assurance maladie sans avance de frais. Tout examen complémentaire sera pris en charge aux conditions habituelles de remboursement par l'assurance maladie.

Tous les deux ans, les structures de gestion envoient un courrier d'invitation personnalisé à ces femmes âgées de 50 à 74 ans pour se rendre chez le radiologue agréé de leur choix pour y effectuer le dépistage (la liste des radiologues agréés est jointe au courrier).

La patiente remplit tout d'abord un questionnaire afin que le radiologue puisse recueillir des informations sur ses antécédents médicaux et les coordonnées de son médecin traitant pour qu'il l'informe des résultats. Il procède ensuite à la mammographie (deux clichés par sein, face et oblique) et à l'examen clinique.

La mammographie est systématiquement relue par un second radiologue afin de garantir la fiabilité des résultats (environ 6 % des cancers dépistés sont détectés en seconde lecture). Les premiers résultats sont donnés immédiatement après l'examen et les résultats définitifs établis après la seconde lecture ainsi que les clichés sont envoyés sous un délai de 2 semaines. Si une anomalie est détectée, le premier lecteur effectue immédiatement un premier bilan diagnostic.

Dans n'importe quelle situation, tout changement inhabituel doit inciter à consulter.

Ces changements peuvent être de différents types :

- Nodule, boule, grosseur dans le sein ou au niveau des aisselles.
- Anomalie de la forme des seins.
- Rétraction de la peau ou du mamelon.
- Rougeur, œdème ou aspect de peau d'orange.
- Ecoulement au niveau du mamelon.

Les femmes à risque élevé de cancer du sein (antécédent personnel, anomalie...) et les femmes à risque très élevé de cancer du sein (présence de mutations génétiques, formes héréditaires...) ne sont pas éligibles au dépistage organisé. Une surveillance spécifique est mise en place avec notamment une **consultation d'oncogénétique** pour les risques très élevés de cancer du sein. Ils existent différentes recommandations adaptées en fonction de la situation et du profil de la patiente.

### **III.1.2 Bénéfices et limites du dépistage organisé du cancer du sein**

L'objectif du dépistage est de permettre la détection d'un cancer au stade précoce et ainsi d'augmenter les chances de guérison. A ce stade les traitements sont souvent moins lourds et moins mutilants. Il faut savoir que sur 1000 femmes qui participent au dépistage organisé du cancer du sein, 910 ont des résultats normaux.

Il existe cependant quelques inconvénients au dépistage parmi lesquels nous pouvons citer :

- Une source d'inquiétude (notamment durant les semaines d'attente pour le résultat définitif).
- Un manque de précision : le dépistage ne permet pas de différencier les cancers qui vont évoluer de ceux qui n'évolueront pas ou n'auront pas d'incidence pour la patiente (ces cancers représentent 10 à 20 % des cancers).
- L'exposition aux rayons : ces patientes sont exposées à un surdiagnostic et potentiellement un « surtraitement ». La recherche et l'identification de biomarqueurs d'évolution de petites tumeurs permettraient de différencier ces cancers. La mammographie expose également à des rayons X, qui eux-mêmes sont un facteur de risque, mais le risque de cancer radio-induit apparaît faible.(10)

Selon une étude menée dans certains départements, 17 % des cancers diagnostiqués pour les femmes participant au dépistage l'ont été entre deux mammographies. Il s'agit de cancers de l'intervalle.

L'intervalle de 2 ans entre chaque dépistage serait un bon compromis entre les avantages de la détection précoce tout en limitant les risques de cancers de l'intervalle et l'exposition trop fréquente des seins aux rayons X.(5)

### **III.1.3 Résultats du programme de dépistage organisé (11)**

Le taux de participation au dépistage organisé en 2016 était de 50,7 %. Ce taux est en baisse, il était stable autour de 52 % sur la période 2008-2014. Cette baisse est observée chez les moins de 70 ans et on observe des disparités parmi les régions et les départements avec les taux de participation les plus faibles notamment en Corse et en Ile-de-France contrairement à la Bretagne et au Pays de la Loire. A ces taux il convient d'ajouter environ 10 % de femmes qui réalisent le dépistage hors du programme, dans une démarche individualisée.

Sur la période 2013-2014, près de 36 889 cancers ont été détectés par le programme au niveau national. Ce qui représente environ 60 % des cas incidents de cancer du sein annuels en France chez les femmes de 50 à 74 ans. Parmi les

cancers du sein détectés tout âge confondu en 2015, près de 58 % sont dans la tranche d'âge concernée par le dépistage organisé.

Dans le cadre du programme, le taux de détection des cancers du sein est stable au fil des années (6,8 à 7 cas de cancer du sein détectés pour 1000 femmes dépistées).

Actuellement, les résultats sur les essais menés sur les limites du dépistage organisé tendent à la reconnaissance du bénéfice du dépistage de ce programme et estiment la réduction de la mortalité par cancer du sein entre 15 et 20 %. Entre 150 et 300 décès par cancer du sein seraient évités pour 100 000 femmes participant régulièrement au dépistage pendant 7 à 10 ans. Cependant aucune étude ne démontre réellement la réduction de la lourdeur des traitements, des effets indésirables et des séquelles grâce à la participation au dépistage organisé.

### III.2 Diagnostic

Le diagnostic est réalisé soit pour des lésions infracliniques à la suite d'un dépistage, soit devant des signes cliniques d'appel avec **un âge médian au diagnostic de 61 ans**. Des symptômes ou anomalies décelés lors d'un examen de dépistage entraînent un certain nombre d'examens complémentaires comme l'échographie, une IRM, une biopsie afin d'établir un diagnostic : **on parle de bilan initial**. Sur 1000 femmes qui participent au dépistage organisé du cancer du sein, seules 90 réaliseront des examens complémentaires et 7 femmes se verront poser un diagnostic de cancer lors de ces examens.(12)

Le bilan initial a plusieurs objectifs :

- Affirmer le diagnostic du cancer.
- Préciser le type histologique.
- Déterminer l'étendue (son stade) et son agressivité.
- Recueillir les facteurs prédictifs connus de réponse à certains traitements.
- Identifier les contre-indications éventuelles à certains traitements.

Ce bilan initial comprend d'abord **un examen clinique, les examens d'imagerie puis une analyse biologique de la tumeur**.

Avant même l'examen clinique, il est nécessaire que l'anamnèse soit bien conduite. La patiente remplit souvent un formulaire avant de s'entretenir avec le médecin. Ce formulaire permet de recueillir des informations générales sur la patiente, sur ses antécédents personnels, familiaux et sur ses facteurs de risque permettant également d'orienter les examens.

### III.2.1 Examen clinique

L'examen clinique consiste à inspecter et à analyser chaque sein centimètre par centimètre pour déceler des lésions palpables ou des anomalies. Différents points sont examinés :

- La symétrie et les volumes.
- Le mamelon ; son aspect et sa forme.
- Les cicatrices et les téguments (couleur, état du réseau veineux, adhérences cutanées...).
- La palpation sous différentes positions (position assise, couchée, bras le long du corps, levés...).

### III.2.2 Mammographie

La mammographie est souvent le premier examen complémentaire, **c'est une radiographie à rayons X des seins**. Elle est réalisée debout, torse nu. L'examen consiste à comprimer à tour de rôle les deux seins puis à les exposer à une faible dose de rayons X. La compression permet d'étaler les tissus mammaires pour faciliter la visualisation des structures du sein et permet de réduire la dose de rayons X délivrée. La qualité de l'examen dépend également de l'appareillage utilisé, de la technique et du contrôle qualité de la chaîne radiologique. Au niveau des techniques d'imagerie utilisées il existe la technologie analogique et la technologie numérique. Cette dernière est autorisée dans le programme de dépistage organisé depuis 2008.(9)

Une fois la mammographie réalisée le radiologue classe les images mammographiques obtenues selon le système BI-RADS de l'American College of Radiology (ACR) qui comporte 6 catégories : (13)

- **ACR 0** : Des investigations complémentaires sont nécessaires, c'est une classification « d'attente » en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis.
- **ACR 1** : Mammographie normale.
- **ACR 2** : Anomalies bénignes retrouvées mais ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.
- **ACR 3** : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée.
- **ACR 4** : Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique.
- **ACR 5** : Anomalie évocatrice d'un cancer.

Les examens d'imagerie doivent faire l'objet d'un compte rendu structuré intégrant la clinique et la comparaison aux examens antérieurs. Ce compte rendu doit se conclure par une synthèse donnant la conduite à tenir. L'utilisation d'une terminologie appropriée tel que le lexique et la classification BI-RADS permettent dans la rédaction :

- De standardiser les comptes rendus de mammographie, de les rendre plus clairs et plus concis.
- De faciliter la comparaison entre les examens successifs.
- De recueillir les données pour le suivi des pathologies et l'évaluation des pratiques professionnelles.

La mammographie peut être complétée au besoin par d'autres examens d'imagerie comme l'échographie et l'IRM.(14)(15)

### III.2.3 Echographie

L'échographie est un examen non irradiant, non invasif, non douloureux et peu coûteux permettant une **étude structurale** de la glande mammaire **grâce aux ultrasons**. C'est une technique indiquée dans l'analyse complémentaire des images mammographiques, dans la différenciation des kystes avec les nodules solides et dans l'exploration des lésions palpables sans résultat à la mammographie. L'ACR recommande une échographie complémentaire à chaque fois que la mammographie montre une densité mammaire élevée. Elle permet également de réaliser facilement un prélèvement. Il existe aussi un lexique et une classification BI-RADS pour les images échographiques (classées dans une catégorie allant de 0 à 6 sur les mêmes critères que la classification mammographique).(5)

Actuellement seule la mammographie a prouvé son efficacité dans la réduction de la mortalité par cancer du sein et elle reste l'examen de référence. Cependant, les seins denses diminuent l'efficacité de la mammographie et cette dernière est un examen irradiant qui peut, de plus, entraîner une certaine douleur lors de la compression. L'échographie reste donc une technique complémentaire ayant tout son intérêt dans le dépistage du cancer du sein.

### III.2.4 IRM

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) du sein n'est pas un examen systématique. Elle peut venir en complément des autres examens d'imagerie et être utile :

- Pour faire la différence entre une anomalie bénigne et une anomalie cancéreuse dans le cadre du dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein.
- Lorsque l'imagerie standard ne permet pas de conclure avec certitude à l'absence de malignité.

- Pour guider un prélèvement par biopsie.
- Dans le cadre du bilan d'extension.
- Pour évaluer la réponse aux thérapeutiques néoadjuvantes.
- A la recherche de récurrence locale après la chirurgie conservatrice.
- Pour vérifier l'état d'implants mammaires, en particulier si on croit qu'il y a eu rupture.

L'IRM consiste à mettre un patient sous **l'influence d'un champ magnétique** en vue d'obtenir des images des différentes parties du corps. Un produit de contraste peut parfois être utilisé dans l'objectif d'améliorer les images de structure du sein. L'IRM est un examen performant pour la détection des cancers avec une sensibilité élevée mais de nombreux faux positifs sont également induits par la variation du contraste selon plusieurs facteurs (moment du cycle, prise de traitement substitutif de la ménopause...). Selon l'anomalie détectée et son apparence, le médecin décide ou non de réaliser d'autres examens comme une biopsie pour confirmer ou non le diagnostic.

### III.2.5 Biopsies et prélèvements

Après l'imagerie, la confirmation du diagnostic se fait avec un examen anatomopathologique des tissus prélevés. S'il y a un écoulement ou une lésion cutanée, une **analyse cytologique** peut être effectuée après humidification et grattage.

Il existe plusieurs techniques de prélèvement percutané :

- La **cytoponction** : Une aiguille fine est introduite dans le sein sous contrôle échographique pour aspirer du liquide ou des cellules. L'analyse microscopique de ce prélèvement permet de donner des éléments sur la nature de la tumeur. Cette technique est de moins en moins utilisée car elle n'est souvent pas suffisante.
- La **biopsie** : Elle consiste à prélever des fragments de tissus au niveau mammaire. Elle s'effectue sous anesthésie locale, le médecin pique la peau du sein atteint avec une aiguille fine. Il peut se guider grâce à une sonde d'échographie, on parle alors de **biopsie échoguidée**, si le guidage est réalisé sous mammographie on parle de **biopsie stéréotaxique**. Selon le diamètre de l'aiguille on parle de **microbiopsie** (3 à 5 millimètres) ou de **macrobiopsie** (5 à 10 millimètres).

Une **biopsie chirurgicale** est nécessaire si une biopsie percutanée n'a pas permis de faire le diagnostic de cancer. C'est un acte réalisé sous anesthésie générale par un chirurgien qui consiste à enlever une partie ou la totalité d'une anomalie au niveau du sein. Cette anomalie aura été identifiée au préalable par des examens d'imagerie. Ce type de prélèvement est plus rarement effectué car très invasif.

L'échantillon ainsi prélevé sera analysé sous microscope afin de confirmer ou non la nature cancéreuse de la lésion et son degré d'extension local, certains récepteurs spécifiques peuvent également être recherchés et dosés.

### III.2.6 Bilan d'extension

Quand le diagnostic est posé, un certain nombre d'examen doivent être conduits afin d'évaluer l'extension à l'organisme. Ces examens peuvent comporter des analyses de sang supplémentaires, une radiographie thoracique, une scintigraphie osseuse ou encore une échographie abdominale ou pelvienne. Ces examens permettront d'évaluer le stade de la maladie et de classer le stade du cancer selon la classification TNM « tumor, node, metastasis » qui sera abordée par la suite.

## IV. Histoire du cancer du sein

### IV.1 Anatomie du sein

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> côte.(16) Le sein a une structure complexe décrite ci-après, comprenant la glande mammaire, le tissu de soutien recouvert par la peau, le mamelon et l'aréole. Ces derniers forment la plaque aréolo-mamelonnaire (Figure 4).

Chaque sein contient :

- Une **glande mammaire** (siège de la production du lait), elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux.
- **Du tissu de soutien constitué de vaisseaux, de fibres** (les ligaments de Cooper) et **de graisse**. Le tissu adipeux abondant est en grande partie responsable du volume des seins et est recouvert par la peau.

La glande mammaire est organisée en 15 à 20 sections, qui sont des lobes chacun constitués de 20 à 40 lobules. Ces lobules, ou acini, sont chargés de sécréter le lait qui sera acheminé du lobe au mamelon par un réseau de canaux galactophores. Le lait s'écoule par les sinus lactifères ou sinus galactophores au niveau du mamelon.

La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles fabriquées par les ovaires. Le sein subira des modifications tout au long de la vie et d'autant plus à certaines périodes comme la puberté, les grossesses, l'allaitement et la ménopause.

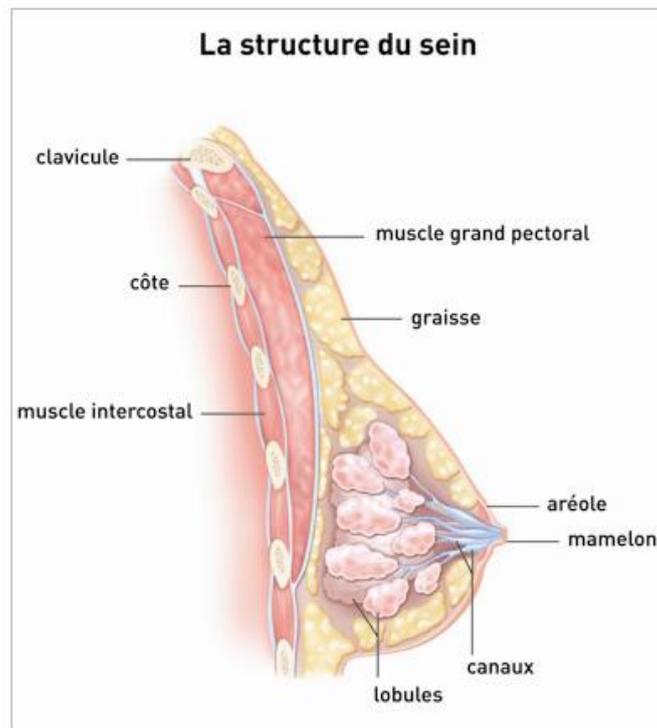


Figure 4 - Coupe sagittale de la glande mammaire et de la paroi thoracique.(17)

On peut également trouver des vaisseaux et des ganglions qui font partie du système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques sont regroupés près du sein :

- Sous le bras ce sont les **ganglions axillaires**.
- Dans la région de la clavicule ce sont **les ganglions sus et sous-claviaires**.
- Derrière le sternum on trouve les **ganglions mammaires internes**.

## IV.2 Cancérogenèse

La cancérogenèse est l'ensemble des événements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique (normal) en tissu cancéreux. Le cancer résulte d'une accumulation de mutations dans une cellule qui entraîne un dérèglement de son organisation, de sa sénescence et une prolifération cellulaire anarchique.

La cellule acquiert une autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaire, une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire, une évation du système de mort cellulaire programmée, un potentiel de réplication illimité et d'invasion tissulaire.

L'oncogénèse de manière générale peut être détaillée en 3 étapes : (11)

- L'initiation : C'est un phénomène irréversible qui correspond à une lésion définitive de l'ADN par un cancérogène qui sera transmise. C'est une atteinte génotoxique.
- La promotion : C'est un processus épigénétique (non génotoxique) induit par un promoteur entraînant la stimulation de la sélection des cellules initiées. C'est un phénomène réversible.
- La progression : Il s'agit de la phase clinique qui comprend l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, de perte de la différenciation, de l'invasion locale et métastatique. Les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os, le poumon, le plevre et le foie.

### IV.3 Classification des cancers du sein

#### IV.3.1 Classification anatomopathologique

Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont les adénocarcinomes qui se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire.

Pour tous types de cancer on peut distinguer deux situations anatomopathologiques : (18)

- Les carcinomes *in situ*

Ils se trouvent à **l'intérieur des canaux** (cancer intracanaux) (Figure 5) ou **des lobules** (cancer lobulaire *in situ*), sans atteindre le tissu qui les entoure. Ce type de cancer non invasif correspond à **15 à 20 % des cancers** du sein diagnostiqués.

Parmi les carcinomes *in situ*, le cancer canaux *in situ* est caractérisé comme étant précurseur direct du cancer mammaire invasif. S'il est découvert à ce stade, 95 % des femmes chez qui le diagnostic a été posé peuvent être traitées et guéries. Le cancer lobulaire est, quant à lui, la forme la plus rare.(19)

- Les carcinomes infiltrants

Ici, les cellules cancéreuses ont **infiltré le tissu qui entoure les canaux** (Figure 5) **et les lobules**. Elles peuvent se propager vers les ganglions puis vers d'autres parties du corps. Les ganglions axillaires au niveau des aisselles sont souvent les ganglions atteints.

Le carcinome canaux infiltrant, qui représente 80 % des cancers du sein invasifs, est souvent découvert par la présence d'une tumeur palpable. Il commence donc au niveau du canal galactophore puis s'étend et envahit les tissus environnants. Il peut également métastaser et s'étendre à d'autres parties du corps par le système lymphatique ou par le flux sanguin.

Le carcinome lobulaire infiltrant représente 10 % des cancers du sein, il débute donc dans les cellules des glandes qui produisent le lait. Il est plus difficilement détectable par mammographie que le carcinome canalaire.

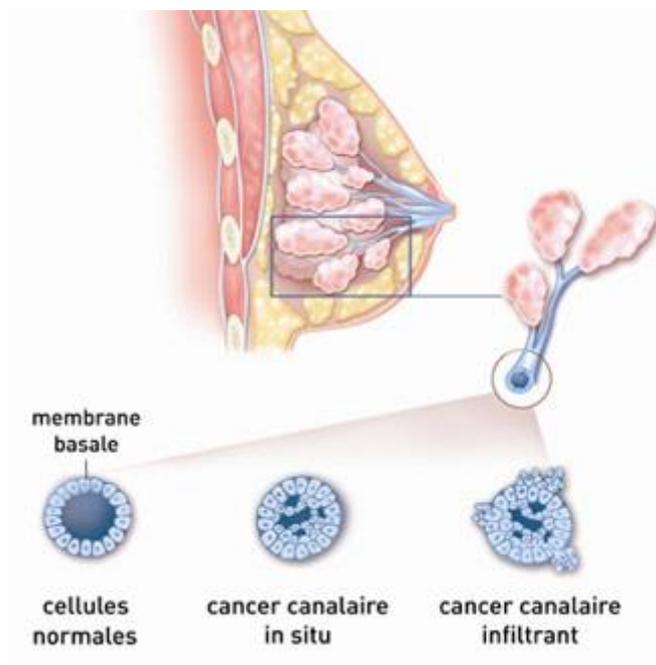


Figure 5 - Schéma du cancer du sein canalaire in situ et infiltrant.(17)

- **Les autres formes**

Plus rarement il existe également d'autres formes telles que le cancer médullaire (3 % des cancers du sein), le cancer mucineux (1 % des carcinomes mammaires infiltrants) ou colloïde, le cancer inflammatoire ou encore le cancer tubulaire.

#### **IV.3.2 Classification moléculaire**

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de classer les tumeurs selon leurs caractéristiques biologiques et de mieux prédire de manière individuelle le pronostic ainsi que la réponse au traitement.

Ainsi la stratégie thérapeutique repose actuellement sur des facteurs pronostiques cliniques et anatomopathologiques (taille, type histologique, grade histopronostique, envahissement ganglionnaire axillaire, expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, statut HER2).

Pour mieux comprendre la classification moléculaire, il faut savoir que parmi les cellules épithéliales de la glande mammaire on retrouve les cellules luminales, les cellules myoépithéliales et les cellules progénitrices.

Les cellules luminales, qui bordent la lumière des canaux et des lobules, expriment des récepteurs hormonaux, certaines cytokératines (CK) et des facteurs de transcription spécifiques comme GATA3 et FOXA1.

Les cellules myoépithéliales, qui entourent les cellules luminales et sont en contact avec la lame basale et le stroma environnant, expriment d'autres cytokératines et parfois des marqueurs du muscle lisse.

Ainsi, en fonction du type cellulaire impliqué et des marqueurs exprimés on distingue différents sous types de tumeurs (Tableau 1) : (20)

- Les **tumeurs luminales** parmi lesquelles sont distingués deux sous-types :

- o **Le sous type luminal A**

C'est le sous type le plus commun qui représente 50 à 60 % des cancers du sein. Ces tumeurs sont de meilleur pronostic que les autres sous types. Elles sont caractérisées par des taux de récepteurs hormonaux élevés (œstrogènes (RE) et/ou progestérone (RP)), un statut HER2 négatif et un index de prolifération bas.

- o **Le sous type luminal B**

Elles correspondent à 15 à 20 % des cancers du sein et ont un phénotype plus agressif. Le pronostic est plus péjoratif avec un index de prolifération plus élevé, le risque de récurrence est plus élevé et le taux de survie plus bas que le type A. Ce sous-groupe est assez diversifié au niveau moléculaire. Il est normalement défini par l'expression de récepteurs aux œstrogènes (RE), l'absence de HER2 et un index de prolifération élevé ou RE et HER2 positifs (30 %). Cependant, une petite partie (6 %) des cancers luminaux de type B sont RE et HER2 négatifs.

Ces deux sous types sont donc différenciés surtout par leur niveau d'expression des gènes liés à la prolifération et à la croissance tumorale.

- **Les tumeurs HER2 like ou HER « enrichies »**

Les tumeurs qui expriment HER2 sont agressives cliniquement et biologiquement. Elles représentent 15 à 20 % des cancers du sein. HER2 est fortement exprimé et les récepteurs hormonaux sont négatifs.

- **Les tumeurs « basal-like »**

Elles représentent 10 à 20 % des cancers du sein. Elles n'expriment ni les récepteurs hormonaux ni HER2. On catégorise souvent ce groupe de « triple négatif », RE-, RP- et HER2- mais ce n'est pas une généralité. Elles sont souvent de mauvais pronostic. 70 % des cancers du sein chez les porteuses de mutations BRCA1 sont triple négatifs, souvent de sous-type basal-like.

- Le dernier sous type est le sous type **Claudin-low**.

Elles sont souvent triple négative également. On a l'absence d'expression des marqueurs luminaux, la faible ou l'absence d'expression des protéines de jonction et d'adhésion cellulaire et la surexpression des gènes de la réponse immune. Ce sous-groupe serait dérivé des cellules souches mammaires alors que les autres tumeurs basales seraient dérivées de progéniteurs luminaux aberrants.

Tableau 1 Caractéristiques des sous-types moléculaires de cancer du sein.			
Sous-type	Incidence	IHC	Pronostic
Luminal A	50–60 %	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 bas	Bon
Luminal B	15 %	RE+ et/ou RP+ Her2 négatif Ki67 élevé	Intermédiaire
Basal like	10–20 %	RE+ et/ou RP+ Her2 positif RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif
Her2 positif	15–20 %	RE négatif RP négatif Her 2 surexprimé ou amplifié	Péjoratif
Claudin low	12–14 %	RE négatif RP négatif Her2 négatif	Péjoratif

Tableau 1 - Résumé des caractéristiques des sous-types moléculaires du cancer du sein.(20)

### IV.3.3 Classification TNM

La classification des tumeurs selon la classification TNM permet **d'évaluer l'étendue clinique de la maladie**. Elle est basée sur la taille de la **tumeur (T)**, l'atteinte éventuelle dans les **ganglions lymphatiques (N)** et la présence éventuelle de **métastases** à distance du sein **(M)**.

L'analyse précise la taille de la lésion ainsi que son caractère invasif ou non. Pour l'extension ganglionnaire on vérifie si l'extension tumorale reste localisée à la glande mammaire ou si elle atteint les ganglions lymphatiques axillaires. L'extension à distance évalue la présence de métastase ou non.

Tous ces critères sont combinés afin d'obtenir un stade global de 0 (non palpable, inférieure à 1 cm) à IV (extension directe à la peau ou à la paroi thoracique ou la tumeur est inflammatoire, peu importe la taille) permettant d'établir des pronostics d'évolution de la pathologie, ainsi que la stratégie thérapeutique à adopter.

On retrouve donc (Figure 6) :

- **Le stade 0** qui correspond à un cancer *in situ* ou à un stade précancéreux. Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire, ni de métastase N0-M0.
- **Le stade I (A et B)** qui correspond à une tumeur unique et de petite taille.
- **Le stade II (A et B)** qui correspond à un volume local plus important.
- **Le stade III (A, B et C)** qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants.

- **Le stade IV** qui correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases.

Les critères correspondant aux différents stades se trouvent en Annexe 1.

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1(y compris T1mi)	N0	M0
<b>IB</b>	T0,T1	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0, T1 T2	N1 N0	M0 M0
<b>IIB</b>	T2 T3	N1 N0	M0 M0
<b>IIIA</b>	T0,T1,T2 T3	N2 N1,N2	M0 M0
<b>IIIB</b>	T4	N0,N1,N2	M0
<b>IIIC</b>	Tous T	N3	M0
<b>IV</b>	Tous T	Tous N	M1

Figure 6 - Classification par stade UICC (Union for International Cancer Control). (21)

#### IV.4 Signes cliniques

Le diagnostic se fait le plus souvent lors du dépistage organisé ou non, la plupart du temps en l'absence de signes cliniques. Cependant, certains cancers peuvent être révélés par des signes cliniques tels que :

- Une grosseur au niveau du sein. Cette masse est en générale non douloureuse, souvent de consistance dure et présente des contours irréguliers. Elle apparait comme « fixée » dans le sein.
- Des ganglions peuvent apparaitre au niveau de l'aisselle sous le bras. Ils restent indolores.
- Des modifications de la peau du sein ou du mamelon : changement de couleur, rétraction, changement d'aspect, suintement ou écoulement.
- Des changements de forme ou de taille des seins.
- D'autres symptômes qui touchent le reste du corps peuvent apparaitre si la tumeur s'est déjà propagée comme des douleurs osseuses, des nausées, une perte d'appétit, un essoufflement, une toux, un épanchement pleural, des maux de tête, une faiblesse musculaire...

De manière générale, dès qu'une anomalie est repérée il est recommandé de demander un avis médical le plus rapidement possible. Il ne faut négliger aucun signe inhabituel.

## V. Prise en charge du cancer du sein

Un **dispositif d'annonce du cancer** a été mis en place dans les établissements de santé afin d'offrir aux patients dans cette situation difficile les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien.(22)

La prise en charge thérapeutique peut être décomposée en quatre temps nécessaires :

- Un temps tourné sur le médical, avec une ou plusieurs consultations qui comprennent l'annonce du diagnostic et la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**. Un **programme personnalisé de soins (PPS)** sera remis au patient afin de lui présenter et d'expliquer la proposition de traitement.
- **Un temps d'accompagnement soignant** pour soutenir le patient, l'informer, repérer ses besoins, l'orienter vers des associations de patients.
- L'accès à une équipe impliquée dans les **soins de support**.
- Un temps d'articulation avec la médecine de ville (liaison et coordination entre les différents professionnels concernés).

Il s'agit d'un réel travail de **coordination entre la ville, l'hôpital** et entre tous les professionnels de santé. L'objectif est de permettre un accompagnement approprié du patient et de son entourage dans l'entrée dans la maladie.

### V.1 Outils de communication et de prise en charge

#### V.1.1 Réunion de concertation pluridisciplinaire

Elle regroupe des professionnels de santé de différentes disciplines (au moins 3 spécialistes différents) dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patientes la meilleure prise en charge. Cette dernière est évaluée en fonction de l'état des connaissances et avancées scientifiques, des référentiels disponibles, de l'analyse de la balance entre les bénéfices attendus et les risques encourus, ainsi que de l'évaluation de la qualité de vie de la patiente qui va en résulter.(23)

Un des objectifs du Plan Cancer de 2003 était de faire bénéficier 100 % des nouveaux patients atteints de cancer d'une réunion de concertation autour de leur dossier. Depuis 2009, le Plan Cancer met l'accent sur le partage des informations médicales entre professionnels de santé (hospitaliers et libéraux).(23)

Au cours de la RCP, le dossier de chaque patiente est présenté et **la prise en charge est définie collectivement** sur la base des référentiels retenus. Sur cette base, un avis de la RCP est rédigé. Cet avis est intégré au dossier de la patiente, il s'agit donc de la proposition thérapeutique et de la ou des alternatives possibles. Si le traitement délivré diffère de la proposition de la RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin référent et inscrites dans le dossier de la patiente.

### **V.1.2 Programme personnalisé de soins**

Le programme personnalisé de soins (PPS) est établi lors de la RCP, il formalise la proposition de prise en charge de la patiente.

C'est le médecin en charge de la patiente, qui, à la suite de cette réunion, va lui expliquer les caractéristiques de sa maladie, les traitements proposés, les bénéfices attendus et les effets secondaires possibles. La patiente doit donner son accord sur la proposition de traitements et reçoit son programme personnalisé de soins à l'issue de la consultation d'annonce. Le PPS peut évoluer au cours de la prise en charge en fonction de l'état de santé de la patiente et de sa réponse au traitement.

Le PPS contient donc le ou les traitements à réaliser, leur durée, le lieu et les dates prévisibles auxquelles ils doivent se dérouler. Ce programme permet également de repérer précocement les difficultés de la patiente et de mettre en œuvre l'accompagnement social du malade. Le PPS est le support essentiel de la personnalisation du parcours de soins.

### **V.1.3 Soins oncologiques de support**

Les soins de support tendent à replacer l'enjeu sur la personne malade en tant qu'individu, sur son bien-être, sur ses multiples besoins et non pas seulement sur sa maladie. Ces soins viennent en complément des traitements anticancéreux et visent à assurer une meilleure qualité de vie possible aux patients et à leur entourage tout au long de la maladie. Parmi ces besoins on peut retrouver la prise en charge de la douleur, de la fatigue, des problèmes nutritionnels, des troubles digestifs, respiratoires, génito-urinaires, moteurs ainsi que tous les types d'effets secondaires aux traitements. On y retrouve aussi la prise en charge des problèmes odontologiques, des difficultés sociales, d'une souffrance psychologique, d'une perte d'estime de soi, des perturbations de l'image corporelle ou encore l'accompagnement en fin de vie.

Ces soins de support seront développés dans la troisième partie de ce manuscrit.

## **V.2 Grands principes thérapeutiques dans le cancer du sein**

Le protocole de soin est adapté en fonction de chaque patiente lors de la RCP. Dans certains cas un seul type de traitement peut être nécessaire, dans d'autres cas une association de traitements sera utile. Il existe plusieurs grands axes de traitements ; la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. La chirurgie est souvent le premier traitement.

En complément du traitement principal de prise en charge du cancer, on distingue deux types de traitements complémentaires.

- **Les traitements néoadjuvants**

Ce sont des traitements qui précèdent le traitement principal. Par exemple, dans le cancer du sein, il s'agit souvent de chimiothérapie, d'hormonothérapie ou de radiothérapie qui a pour but de diminuer la taille de la tumeur et de rendre plus facile l'acte principal, la chirurgie.

- **Les traitements adjuvants**

Ce sont des traitements qui viennent en complément du traitement principal pour prévenir les récurrences ou les métastases.

Globalement, les risques liés aux traitements sont au second plan par rapport à leur bénéfice mais leur toxicité reste une préoccupation permanente. La décision thérapeutique pour une malade donnée repose sur l'estimation du risque statistique de récurrence et de décès lié au cancer et sur le bénéfice attendu par la mise en place du traitement envisagé.

### **V.2.1 Chirurgie**

Il a fallu attendre la fin du 19<sup>ème</sup> siècle pour considérer le cancer du sein comme une maladie locorégionale et non pas comme une maladie générale systémique fatale. Initialement, la chirurgie était très agressive avec « la mastectomie radicale selon Halsted » qui consistait en l'ablation de la glande mammaire avec la résection des muscles pectoraux associée à la réalisation d'un curage axillaire (des trois étages de Berg). L'exérèse devait être la plus large possible avec des marges importantes. Cette chirurgie était très mutilante pour les patientes. La chirurgie agressive a été remise en cause pour permettre une simplification du geste chirurgical.

Patey-Stewart et al ont décrit en 1948 une mastectomie qui épargne le muscle pectoral mais qui reste mutilante. En 1965, Madden et Auchincloss ont décrit la mastectomie radicale modifiée qui consiste en l'ablation totale de la glande mammaire avec un curage axillaire partiel (étage I et II de Berg).(24)

Actuellement, on distingue 2 types de chirurgie (Figure 7) :

- La **chirurgie conservatrice** (appelée tumorectomie) qui consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus adjacents mais la plus grande partie du sein est conservée.
- La **chirurgie non conservatrice** (on parle de mastectomie), qui consiste en l'ablation totale du sein y compris l'aréole et le mamelon. Il existe la **mastectomie totale simple et la mastectomie radicale modifiée**, dans les deux cas le sein est enlevé totalement avec l'aréole, le mamelon et le revêtement des muscles pectoraux. Dans la mastectomie radicale modifiée certains ganglions axillaires sont retirés afin d'être analysés pour déterminer le degré d'extension du cancer du sein et déterminer la suite du traitement.

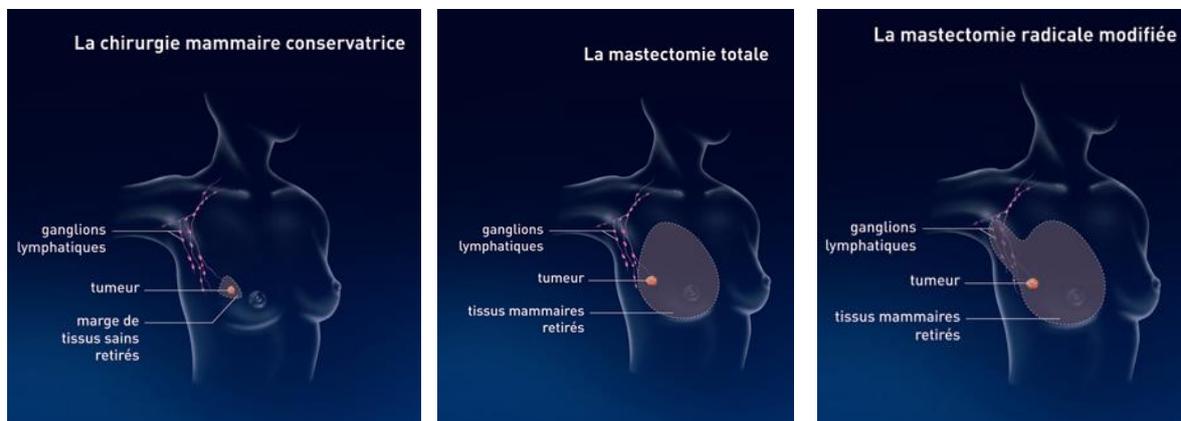


Figure 7 - Chirurgie mammaire conservatrice, mastectomie totale et radicale modifiée.(25)

Dans la mesure du possible la chirurgie conservatrice est privilégiée.

S'il s'agit d'une tumeur infiltrante, il faut retirer un ou plusieurs ganglions lymphatiques axillaires (exérèse du ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire). **La technique du ganglion sentinelle** consiste à rechercher le ganglion sentinelle qui est le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur mammaire dans un but diagnostique, pour établir le statut histopathologique des aires ganglionnaires drainant le sein. Une fois ce ganglion repéré (par scintigraphie avec injection d'un isotope radioactif ou lors de la chirurgie avec injection d'un colorant bleu), il pourra être enlevé pour une analyse microscopique.

Le curage axillaire consiste en l'ablation des ganglions qui se situent dans le creux axillaire pour enlever toutes les cellules cancéreuses qui auraient pu se propager jusqu'aux ganglions lymphatiques et ainsi réduire le risque de récurrence de la maladie.

## V.2.2 Radiothérapie

- **Principe**

Le but de la radiothérapie est la destruction, l'éradication des cellules cancéreuses, tout en épargnant le mieux possible les organes ou tissus sains avoisinants. Des radiations à haute énergie sont utilisées pour détruire les cellules cancéreuses et empêcher leur développement.

Les radiations peuvent être administrées :

- **Soit à partir d'une source externe de rayonnements.** Une dose définie de radiations (en Gray) est apportée au niveau de la tumeur. La dose est délivrée de façon fractionnée sur plusieurs semaines, souvent sans hospitalisation.
- **Soit à partir de matériaux radioactifs implantés directement au contact de la tumeur,** on parle de **curiethérapie.** Elle consiste en l'implantation intra-tumorale permanente ou temporaire de sources radioactives scellées (Césium 137, Iridium 192, Cobalt 60 ou 198...). Elle nécessite une hospitalisation de jour, l'application est réalisée sous anesthésie locale pour implanter les tubes vecteurs. Une dosimétrie est effectuée, la répartition de la dose est adaptée au plus juste. La patiente reste dans le bloc interventionnel sous contrôle audio et vidéo. Le traitement dure 2 à 10 minutes, ce n'est pas douloureux.

Différentes zones peuvent être ciblées par la radiothérapie : (16)

- La glande mammaire (après tumorectomie).
- Le lit tumoral (zone où se trouvait la tumeur avant la chirurgie).
- La paroi thoracique (après mastectomie).
- Les aires ganglionnaires (axillaire, sus- et sous-claviculaire, chaîne mammaire interne) quel que soit le type de chirurgie.

- **Indications**

Le traitement locorégional associe le plus souvent chirurgie et radiothérapie.

La radiothérapie exclusive n'est utilisée que dans certains cas particuliers. Pour poser correctement les indications de l'irradiation, l'oncologue-radiothérapeute doit disposer du résultat du bilan préopératoire (mammographie, compte rendu d'échographie, IRM, TEP-scanographie s'ils ont été réalisés), du compte rendu de la RCP, du compte rendu opératoire et histologique de la pièce opératoire ainsi que des modalités de la chimiothérapie adjuvante réalisée.

Après une chirurgie conservatrice, une radiothérapie externe de la glande mammaire est quasiment toujours réalisée. S'il y a des facteurs de risque de récurrence, une dose

additionnelle peut être administrée par radiothérapie externe ou par curiethérapie au niveau du lit tumoral (c'est un boost ou une surimpression). Pour les cancers infiltrants, l'indication d'une irradiation des ganglions est discutée selon l'envahissement ganglionnaire.(26) Après une chirurgie conservatrice, la radiothérapie réduit de 50 à 70 % le risque de récurrence locale pour les cancers canaux *in situ* comme pour les cancers infiltrants.(27) Ce gain sur le contrôle local se traduit par une diminution de la mortalité spécifique de 5,1 % à 15 ans.(6) Les conditions d'irradiation sont souvent à moduler en fonction des facteurs de risque identifiés.

Après une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale), une irradiation de la paroi thoracique est uniquement indiquée pour les cancers infiltrants en présence de facteurs de risque de récurrence.

Le traitement par radiothérapie **début 4 à 6 semaines après l'intervention chirurgicale et 4 à 5 séances par semaine sont nécessaires pendant une durée moyenne de 5 à 7 semaines**. La séance de traitement dure environ 15 à 20 minutes en comptant la préparation et la mise en place. Le temps de traitement est court et dure environ 1 à 2 minutes. Le traitement doit être délivré en continu et il faut limiter les périodes d'interruption de traitement. Il existe également la radiothérapie peropératoire qui consiste à délivrer pendant l'intervention chirurgicale, une dose de rayons directement sur le lit tumoral. Cette technique permet d'éviter les nombreuses semaines de radiothérapie et de limiter les effets secondaires de ces séances.

La toxicité aiguë ou précoce, qui se produit pendant le traitement et les semaines qui suivent, peut se manifester, par exemple, par un érythème cutané (à partir de la troisième semaine de traitement), de la fatigue, un œdème du sein ou encore des problèmes de peau de type épithélite aiguë.

Plus tardivement (des mois voire des années à la suite de la radiothérapie) on retrouve les effets dits tardifs comme un lymphœdème ou encore des dommages cardiaques ou pulmonaires, un changement de taille, de forme ou de sensation au niveau du sein.

### V.2.3 Chimiothérapie

- **Les cytotoxiques**

Des thésaurus régionaux harmonisés répertorient les protocoles de chimiothérapie applicables par organe en prenant en compte les recommandations nationales de pratique clinique avec une mise à jour annuelle. Ces protocoles comportent donc les molécules utilisées, l'indication du traitement, la périodicité de la cure, les posologies et le mode d'administration. On peut également avoir des informations sur le potentiel émétique, le traitement antiémétique préconisé ou des recommandations d'utilisation. Le prescripteur se réserve le droit d'adapter la posologie et le rythme

d'administration si l'état physiologique, la tolérance et/ou les traitements antérieurs reçus par la patiente le justifient.

L'utilisation des cytotoxiques en chimiothérapie consiste à **utiliser ces médicaments pour tuer les cellules cancéreuses**. C'est un traitement systémique qui peut s'administrer soit *per os*, par injection intraveineuse ou intramusculaire.

La chimiothérapie néoadjuvante vise à réduire la tumeur avant une intervention, rendant la thérapie locale moins destructrice et plus efficace. Les indications des chimiothérapies néoadjuvantes en routine sont :

- L'amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques sur une tumeur présentant, dans tous les cas, une indication de chimiothérapie.
- Une tumeur de plus de 20 mm avec rapport tumeur/sein non ou peu compatible avec un traitement conservateur satisfaisant et relevant d'une indication certaine de chimiothérapie (triple négative, HER2+, N+ prouvé ou prolifération élevée).
- Une tumeur localement avancée inopérable d'emblée ou localement très avancée.

La chimiothérapie adjuvante est destinée à augmenter ou stimuler les effets positifs de la radiothérapie ou de la chirurgie.

La chimiothérapie de base de première ligne du cancer du sein (premier traitement de chimiothérapie) fait appel aux médicaments suivants :

- Les anthracyclines : (A) adriamycine/doxorubicine, (E) épirubicine.
- Les taxanes : docétaxel (Taxotère®) ou paclitaxel (Taxol®) (T), surtout si un ganglion est envahi (N+).
- Le cyclophosphamide (C) (Endoxan®).
- Le fluoracile ; 5-FU (F).

Il y a des schémas thérapeutiques habituels (Tableau 2), mais il existe beaucoup de variations également.

Les protocoles	En pratique pour vous...
FEC100 5-fluorouracile Epirubicine Cyclophosphamide	J 1 et J8 : cyclophosphamide et 5-FU en une courte perfusion ; épirubicine injectée directement dans la tubulure Traitement pour prévenir les nausées Vous recommencerez ce traitement à J28 3 ou 6 cures J1 uniquement toutes les 3 semaines - 8 cures
FUN 5-fluorouracile Navelbine™	J1 et J5 : vinorelbine en courte perfusion J1 à J5 : 5-FU en perfusion continue Traitement pour prévenir les nausées Vous recommencerez ce traitement à J21
EpiTax Epirubicine Taxotère™	La veille du traitement de la cortisone qui sera poursuivie 3 jours de suite, pour éviter le risque d'œdèmes allergiques J1 : docétaxel (Taxotère™) en perfusion (1 heure) et épirubicine injectée directement dans la tubulure Traitement pour prévenir les nausées et parfois pour éviter les brûlures d'estomac Vous recommencerez ce traitement à J21 ou 28
FT 5-fluorouracile Taxotère™	La veille du traitement de la cortisone qui sera poursuivie 3 jours de suite, pour éviter le risque d'œdèmes Jour 1 : docétaxel (Taxotère™) en perfusion (1 heure) De J1 à J 5 : 5-FU en une courte perfusion Traitement pour prévenir les nausées et pour éviter les brûlures d'estomac Vous recommencerez ce traitement à J21 ou 28

Tableau 2 - Les schémas thérapeutiques habituels.(19)

- **Les thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées ont une action ciblée en intervenant à un niveau précis du développement de la cellule tumorale. Elles interviennent principalement dans la **transduction des signaux qui permettent à la cellule de se multiplier**.

La voie des tyrosines kinases est la mieux connue à ce jour. Cette voie peut être bloquée par des anticorps monoclonaux (-mab) ou des protéines inhibitrices enzymatiques (-inib). En agissant sur des récepteurs spécifiques, ces médicaments peuvent :

- **Bloquer la croissance tumorale.** C'est le cas du trastuzumab (Herceptin®, solution pour perfusion) et du pertuzumab (Perjeta®, solution pour perfusion) qui bloquent la protéine HER2 qui a pour propriété de favoriser la croissance des cellules. C'est également le mécanisme utilisé par d'autres traitements administrés par voie orale.
- **Affamer et asphyxier la tumeur** en l'empêchant de détourner le système sanguin à ses fins, en s'opposant à l'angiogenèse. Parmi ces composés anti angiogéniques on peut citer la molécule de référence, le bevacizumab (Avastin®, solution pour perfusion) qui neutralise l'activité du VEGF (Vascular endothelial growth factor).
- **Diriger les réactions immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.** Ces immunothérapies sont développées dans les cancers du sein, de la prostate et du rein.
- Provoquer l'apoptose, c'est à dire la mort naturelle de la cellule cancéreuse. Un phénomène qui n'est plus effectif chez la cellule tumorale.

- **L'hormonothérapie**

L'hormonothérapie réduit le risque relatif de décès de 34 % dans la population où les tumeurs expriment des récepteurs hormonaux (environ 70 % des cancers du sein).

L'hormonothérapie est un modèle de **thérapie ciblée**, la **cible moléculaire est le couple œstradiol - récepteur d'œstradiol qui détermine la prolifération tumorale**. La déplétion œstrogénique peut être utilisée par suppression de la fonction ovarienne chez la femme non ménopausée ou par les inhibiteurs de l'aromatase après la ménopause et l'inhibition du récepteur d'œstradiol par le tamoxifène utilisable avant et après la ménopause (Figure 8).

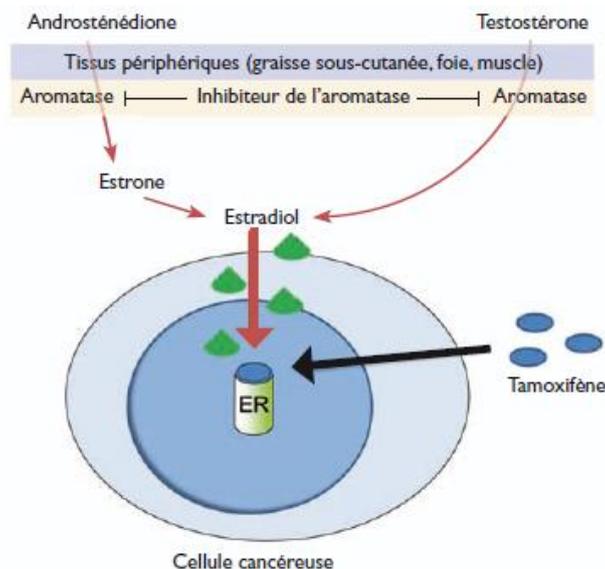


Figure 8 - Schéma du mécanisme d'action du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase (ER : Récepteur des œstrogènes). (28)

Seules les tumeurs exprimant des récepteurs d'œstradiol et/ou de progestérone bénéficient de l'hormonothérapie. L'hormonothérapie peut être utilisée conjointement à la chirurgie, soit en hormonothérapie adjuvante pour diminuer le risque de récurrence locale dans le sein opéré, ou avant la chirurgie en hormonothérapie néoadjuvante pour réduire la taille de la tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée.

La castration fait aussi partie des méthodes de l'hormonothérapie, elle peut être effectuée soit chirurgicalement, soit par radiothérapie, soit par l'utilisation des agonistes de la LH-RH (hormone de libération de la lutéinostimuline). Par chirurgie elle est réalisée par cœlioscopie ou laparotomie. Par radiothérapie, une dose de 12 à 16 Gy en 4 à 8 fractions est délivrée et permet d'obtenir une suppression ovarienne dans les mois suivant la radiothérapie. La castration chimique est obtenue par les agonistes de la LH-RH. Les principaux médicaments utilisés sont : Goséreléine (Zoladex®, implant en sous-cutanée) et Leuproréline (Enantone®, poudre et solvant pour suspension injectable en sous-cutanée ou intramusculaire à libération prolongée). Le mode d'action s'explique par un rétrocontrôle au niveau de

l'hypophyse qui en résulte une inhibition des fonctions pituitaires et gonadiques et en conséquence une suppression transitoire du fonctionnement des ovaires. Ce traitement est réservé aux femmes avant la ménopause.

Les traitements administrés par voie orale pour traiter le cancer du sein seront abordés et détaillés dans la partie suivante.

## **DEUXIEME PARTIE : Traitements par voie orale dans le cancer du sein**



## I. Avantages et inconvénients de la voie orale

Grâce à la sortie des médicaments de la réserve hospitalière en 2004, aux progrès faits dans les traitements et à l'arrivée des thérapies ciblées, nous assistons aujourd'hui à un essor des traitements oraux de chimiothérapie. En 2003, sur la totalité des chimiothérapies orales, 59 % étaient disponibles en officine de ville contre 41 % en PUI (pharmacie à usage intérieur). En 2009, la disponibilité en ville des chimiothérapies par voie orale atteint 73 %. Cela correspond à une augmentation de près de 100 % du nombre de molécules anticancéreuses *per os* disponibles en officines entre 2003 et 2009.(29)

La mesure 41 du premier Plan Cancer (2003-2007) qui vise à « faciliter la chimiothérapie à domicile et plus généralement les soins à domicile » est donc bien en place. Le développement des prodrogues et les améliorations galéniques ont permis la mise sur le marché de plusieurs traitements, c'est notamment le cas de la capécitabine (prodrogue du 5-fluoro-uracile) et du développement de formes orales de vinorelbine. En officine, nous rencontrons de plus en plus de patients avec une ordonnance d'anticancéreux oraux.

Par rapport à la voie orale, la voie injectable permet de mieux contrôler les effets, les doses, la vitesse d'administration et les éventuels effets indésirables précoces grâce à la présence de l'équipe médicale lors de l'administration. La biodisponibilité est totale contrairement à la voie orale où apparaissent des problèmes d'absorption et éventuellement des interactions avec la prise alimentaire. La voie injectable sera donc plus adaptée pour des produits à index thérapeutique étroit.

Cependant, la voie injectable est une voie inconfortable où une douleur et des réactions locales à l'injection sont possibles (irritation locale, extravasation de produits). Elle nécessite la pose d'un cathéter (ou d'une chambre implantable) à chaque cure ce qui est contraignant. De plus, il existe également un risque infectieux pour la patiente et des risques d'accidents d'exposition au sang pour le personnel soignant. Les visites régulières et longues à l'hôpital sont fatigantes pour les patientes et peuvent perturber leur vie sociale et professionnelle.

Concernant la **voie orale**, c'est le **mode d'administration préféré des patients**. Il apporte un certain confort avec une administration non invasive et plus simple. Cette voie permet de prendre en charge **la chronicisation de certains cancers**. De plus, elle permet de garantir une certaine **qualité de vie au patient en évitant les déplacements fréquents** à l'hôpital et en limitant le stress et l'inconfort de l'injection. C'est également une alternative qui permet de diminuer les coûts en réduisant le montant des dépenses hospitalières et les coûts pour la société (absence de séjours hospitaliers, de déplacements, maintien de l'activité professionnelle parfois possible).

Cependant, le **risque de la voie orale réside en partie dans la banalisation de la chimiothérapie** qui pourra être considérée à tort comme moins toxique que les chimiothérapies intraveineuses. Ce risque de banalisation du traitement entraîne une

sous-estimation de la toxicité des médicaments consommés, un potentiel défaut d'observance de la part de la patiente voire une non- ou sur-observance. Cela peut entraîner des conséquences graves et il faut donc absolument s'assurer de la compliance et de la bonne compréhension des patientes.(30)

D'une manière générale, la chimiothérapie par voie orale est une pratique en plein essor « en 2020, la proportion des anticancéreux oraux pourrait passer des 25 % actuels à 50 %, et les chimiothérapies intraveineuses diminuer de 25 % ».(31)

Selon différentes études, pour des patientes ayant reçu les deux types de traitement, la voie orale reste la voie privilégiée avec des critères de choix comme la commodité, les problèmes d'abord de la voie intraveineuse et un meilleur environnement pour recevoir la chimiothérapie.(32) La voie orale est une alternative importante dans la prise en charge du cancer du sein. Les patientes y sont favorables et la possibilité de réaliser le traitement à domicile est la motivation la plus souvent invoquée même si elles ne sont pas prêtes à privilégier cette voie d'administration au détriment de l'efficacité ou de la tolérance du traitement.(33)

## II. Cytotoxiques par voie orale disponibles en officine

### II.1 Principe

Il existe actuellement **4 produits de liste I** qui sont disponibles en ville pour le traitement du cancer du sein (Tableau 3).

Spécialité	DCI	Famille pharmacologique
<b>Alkéran®</b>	Melphalan	Agent alkylant, moutarde à l'azote
<b>Endoxan®</b>	Cyclophosphamide	Agent alkylant, moutarde à l'azote
<b>Navelbine®</b>	Vinorelbine	Vinca-alkaloïde
<b>Xeloda®</b>	Capécitabine	Antimétabolite, antiprimidique

Tableau 3 - Tableau des cytotoxiques disponibles en ville.

Ces molécules agissent à différentes étapes du cycle cellulaire (Figure 9).

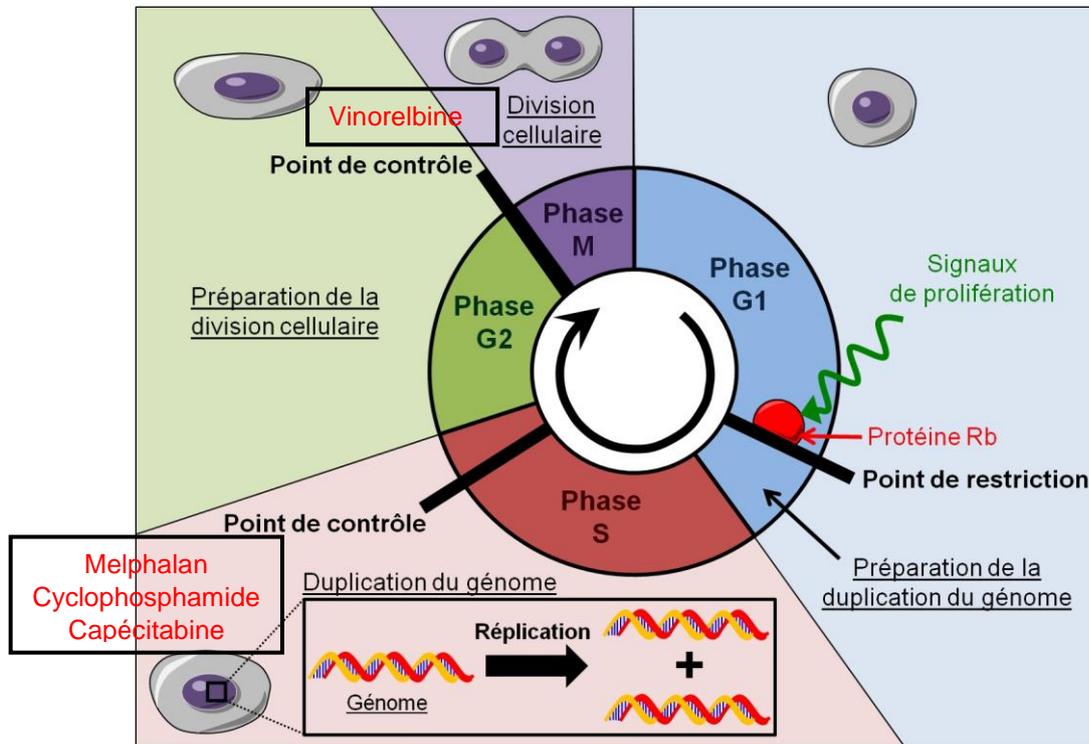


Figure 9 - Schéma du cycle cellulaire d'une cellule humaine. (34)

La vinorelbine et la capécitabine sont soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie et nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement. La prescription et la délivrance de capécitabine sont subordonnées à l'obtention du résultat du dépistage d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) qui peut entraîner des effets indésirables sévères par défaut du métabolisme du 5-FU. Le prescripteur mentionne sur la prescription « résultats d'uracilémie pris en compte » et le pharmacien vérifie cette mention lors de la dispensation.

Les posologies des agents anticancéreux sont souvent ajustées à la surface corporelle estimée ou au poids.

Pour ces traitements, on parle de « cycle » ou de « cure » de chimiothérapie. Le rythme et la durée du traitement varient en fonction de chaque cancer, de chaque patiente et du protocole établi au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

## II.2 Molécules

### II.2.1 ALKERAN®, melphalan 2 mg (35)

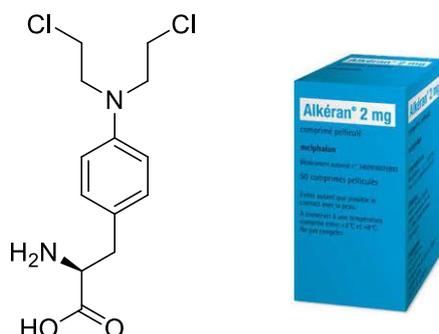


Figure 10 - Structure et conditionnement du melphalan.

#### Indications

Il est indiqué dans le carcinome du sein dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.

#### Mécanisme d'action

C'est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées empêchant, par liaisons covalentes avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, la séparation et la réplication de ce dernier.

#### Posologie

La posologie dans cette indication est de **0,15 mg/kg de poids corporel par jour** ou **6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle pendant 4 à 6 jours, à renouveler toutes les 6 semaines**. La posologie sera diminuée en cas d'apparition de myélotoxicité.

#### Conseils

La posologie quotidienne doit normalement être fractionnée en plusieurs prises. La prise **15 à 30 minutes avant un repas** est préférable.

Les comprimés sont à **conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière**. Il ne faut pas les congeler.

## II.2.2 ENDOXAN®, cyclophosphamide 50 mg (36)



Figure 11 - Structure et conditionnement du cyclophosphamide.(37)

### Indications

Il est utilisé comme traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.

### Mécanisme d'action

C'est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme (hydroxylation hépatique donnant un métabolite actif et un métabolite urotoxique : l'acroléine). Il agit par interaction directe sur l'ADN ce qui entraîne une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. C'est un immunosuppresseur.

### Posologie

La posologie habituelle est de 100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour (soit **2,5 à 5 mg/kg/jour**) par **cycles courts de 1 à 14 jours**. L'administration est répétée toutes les 2 à 4 semaines. Des posologies plus faibles de 40 à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour (soit 1 à 2,5 mg/kg/jour) peuvent être utilisées, sans interruption, en traitements prolongés.

### Conseils

Ils doivent être pris le **matin à jeun** en associant une **absorption suffisante de boisson** au moment de la prise et immédiatement après, afin de réaliser une diurèse forcée et prévenir ainsi le risque de toxicité des voies urinaires.

**Une urotoxicité peut imposer l'arrêt du traitement.**

## II.2.3 NAVELBINE®, vinorelbine 20 mg, 30 mg (38)

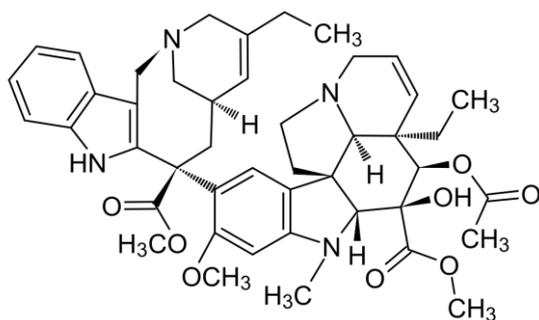


Figure 12 - Structure et conditionnement de la vinorelbine.(37)

### Indications

C'est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes qui est notamment indiqué en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique.

### Mécanisme d'action

C'est un poison du fuseau, c'est-à-dire qu'au niveau moléculaire, elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline. Au niveau des microtubules de la cellule elle inhibe la polymérisation de la tubuline durant la mitose et bloque la cellule en phase G2-M. Ceci entraîne la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante (Figure 9).

### Posologie

La posologie recommandée est de 60 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, **administrée une fois par semaine et à jour fixe** (Figure 13). Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de Navelbine® à 80 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine sous condition (en fonction de la NFS et des plaquettes).



Figure 13 - Schéma du cycle d'administration de la vinorelbine.(37)

La dose ne doit jamais dépasser 120 mg/semaine pour une posologie de 60 mg/m<sup>2</sup> et 160 mg/semaine pour une posologie de 80 mg/m<sup>2</sup>.

### Conseils

Les capsules doivent être avalées intactes avec de l'eau, au milieu ou à la fin d'un repas ou d'une collation, en une seule fois (meilleure tolérance le soir). En cas d'oubli inférieur à 7 jours la dose peut être prise et la prochaine décalée de 7 jours.

Les capsules sont à **conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C**. Il faut prévoir un sac isotherme pour leur transport. Il est possible de conserver les capsules pendant 72 h maximum à une température inférieure à 30 °C.

La vinorelbine doit être remise à la patiente avec le kit contenant la trousse, le livret patient et celui sur la chimiothérapie orale, fourni par le laboratoire avec la commande.

Le conditionnement de la vinorelbine orale est sécurisé. Pour prendre la capsule il faut :

- Découper les blisters avec des ciseaux en suivant le trait noir.
- Peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette.
- Appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet d'aluminium.

#### II.2.4 XELODA®, capécitabine 150 mg, 500 mg (39)

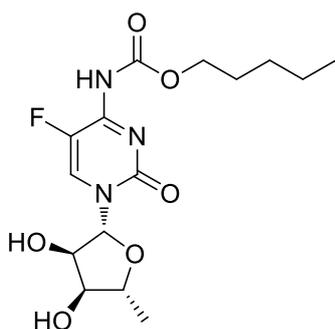


Figure 14 - Structure et conditionnement de la capécitabine.

### Indications

C'est un médicament classé comme cytostatique et antimétabolite.

La capécitabine est indiquée dans le cancer du sein :

- En association avec le docétaxel dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.
- En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

## Mécanisme d'action

C'est un carbamate de la famille des fluoropyrimidines initialement non cytotoxique qui se transforme en **5-fluoro-uracile (5-FU)** après plusieurs transformations enzymatiques. Le métabolisme du 5-FU perturbe la voie de synthèse de l'ADN (par blocage de la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique). L'incorporation du 5-FU entraîne également une inhibition de la synthèse de l'ARN et des protéines ce qui provoque des déséquilibres de croissance et la mort cellulaire. Les effets de la carence en ADN et en ARN sont plus intenses au niveau des cellules à division rapide qui métabolisent plus vite le 5-FU, ce qui est une caractéristique propre aux cellules cancéreuses.

## Posologie

En monothérapie, la posologie est de 1250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle deux fois par jour (matin et soir, soit une dose quotidienne de 2500 mg/m<sup>2</sup>) **pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours** (Figure 15).

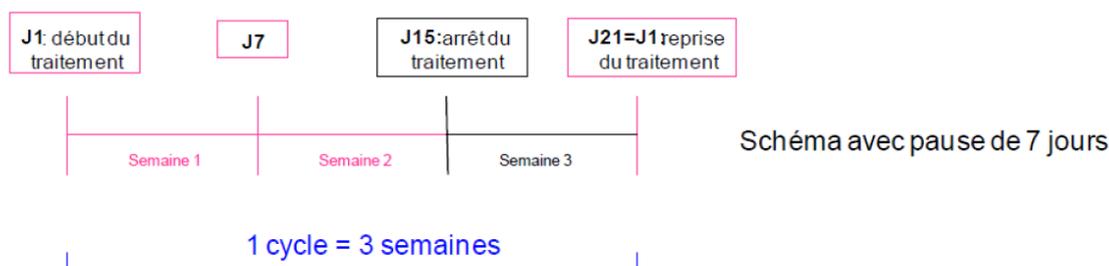


Figure 15 - Schéma du cycle de traitement du Xeloda®.(40)

En association avec le docétaxel, la dose initiale recommandée de capécitabine est de 1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours, suivie d'une période sans traitement de 7 jours, associée à 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel, en perfusion d'une heure, toutes les 3 semaines.

Une réduction de posologie ou une interruption du traitement devra être envisagée si malgré un traitement symptomatique les effets indésirables sont trop prononcés. Une fois la dose réduite, celle-ci ne devra pas être augmentée ultérieurement.

Il existe des tableaux de référence pour le calcul des doses standards et réduites de Xeloda® en fonction de la surface corporelle.

## Conseils

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau dans les 30 minutes qui suivent les repas. Des précautions doivent être prises en cas de prise concomitante avec des substrats du CYP2C9 tels que par exemple la warfarine, certains antiépileptiques, l'allopurinol.

### III. Thérapies ciblées par voie orale disponibles en officine

#### III.1 Principe

Il existe actuellement **cinq traitements de thérapie ciblée** utilisés **par voie orale dans le traitement du cancer du sein et disponibles en officine**. Ce sont des médicaments soumis à **prescription hospitalière**, réservée aux **spécialistes en oncologie ou hématologie**, ou aux **médecins compétents en cancérologie**. Ils nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.

Ils agissent tous en bloquant des enzymes connues sous le nom de **protéines kinases** qui peuvent se trouver à la surface des cellules cancéreuses (comme HER2) ou à l'intérieur de la cellule tumorale (inhibition de mTOR, inhibition des CDK 4/6) (Figure 16).

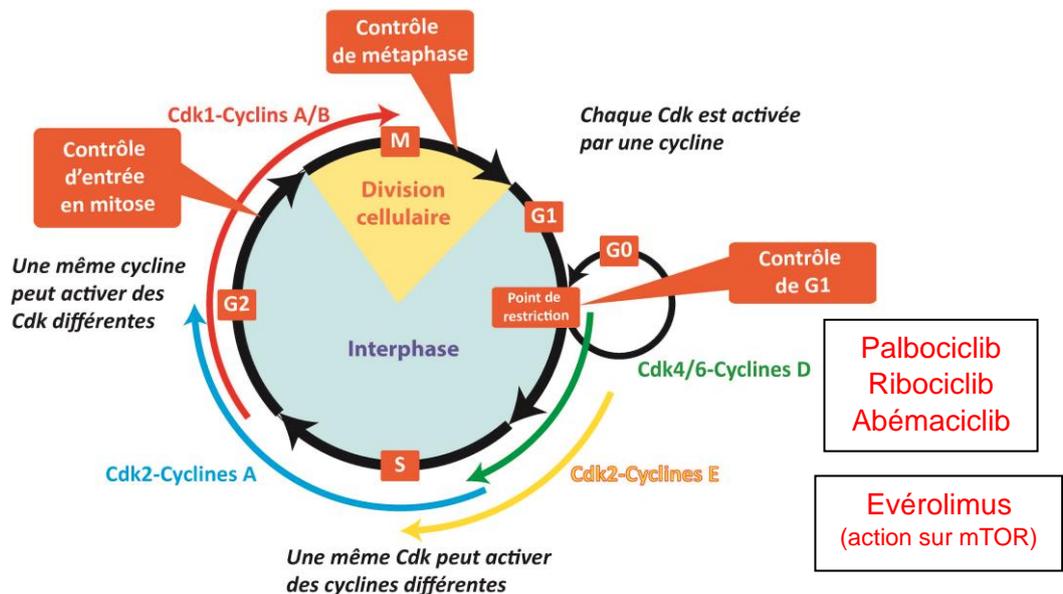


Figure 16 - Schéma du cycle cellulaire activé par les complexes CDK.(41)

## III.2 Molécules

### III.2.1 AFINITOR®, évérolimus 2,5 mg, 5 mg, 10 mg (42)

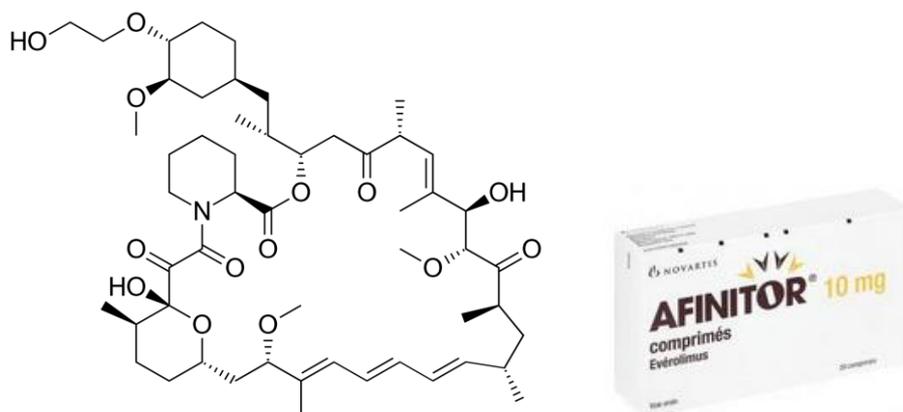


Figure 17 - Structure et conditionnement de l'évérolimus.(37)

#### Indications

Il est indiqué dans le cancer du sein avancé avec des récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il est utilisé en association avec l'exémestane (Aromasine®).

#### Mécanisme d'action

C'est un inhibiteur sélectif de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogénèse tumoral. Les cellules sont induites en apoptose par la réduction de leur métabolisme.

#### Posologie

La dose recommandée est de **10 mg une fois par jour à la même heure** chaque jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

#### Conseils

Le comprimé doit être pris tous les jours à la même heure avec ou sans aliments.

L'évérolimus étant un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P (PgP), l'association avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 et de la PgP doit être prise en compte.

### III.2.2 IBRANCE®, palbociclib 75 mg, 100 mg, 125 mg (43)

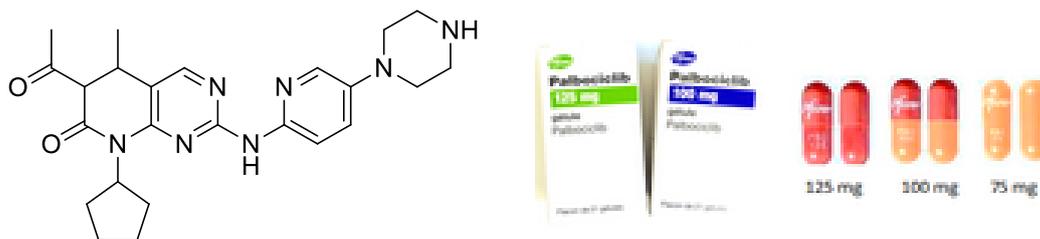


Figure 18 - Structure et conditionnement du palbociclib.(37)

#### Indications

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif à HER2 :

- En association avec un inhibiteur de l'aromatase.
- En association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LH-RH).

#### Mécanisme d'action

Le palbociclib est un inhibiteur des CDK 4/6 (kinases dépendantes des cyclines 4 et 6) qui interviennent dans de multiples voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire. Ainsi en bloquant cette voie, il réduit la prolifération cellulaire en arrêtant la progression des cellules de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire (Figure 16).

#### Posologie

La dose recommandée est de **125 mg de palbociclib une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par 7 jours sans traitement** (schéma posologique de type 3/1), constituant un cycle complet de 28 jours (Figure 19).



Figure 19 - Schéma du cycle d'administration de l'ibrance® et de Kisqali®.(37)

Le traitement par Ibrance® doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez la patiente ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Lorsque le palbociclib est co-administré avec le létrozole ou le fulvestrant, il n'y a pas

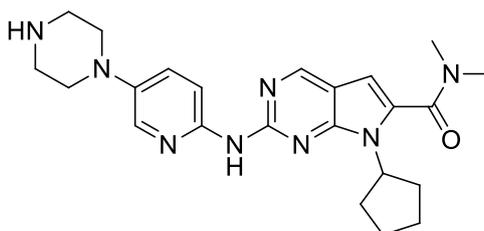
d'adaptation de posologie nécessaire pour ces derniers (respectivement 2,5 mg par jour de façon continue sur 28 jours et 500 mg administré par voie intramusculaire les jours 1,15, 29 puis une fois par mois par la suite).

### **Conseils**

Les patientes doivent être encouragées à prendre leur dose approximativement à la même heure chaque jour de préférence au cours d'un repas pour garantir une exposition constante à la molécule. En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose, la patiente ne doit pas prendre la dose oubliée ni doubler la dose suivante. Certains effets indésirables peuvent nécessiter des interruptions temporaires de traitement, des reports de dose, des réductions de posologies voire des interruptions définitives de traitement.

Il est également important de souligner que l'utilisation concomitante des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 est à éviter.

### **III.2.3 KISQALI®, ribociclib 200 mg (44)**



*Figure 20 - Structure du ribociclib.*

### **Indications**

Le ribociclib est un nouvel antinéoplasique (avril 2019) indiqué, chez les femmes, dans le traitement du cancer du sein :

- au stade localement avancé ou métastatique,
- avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs (RH+/HER2-),
- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).

## Mécanisme d'action

C'est le 3<sup>ème</sup> représentant de la classe des inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK4/6), après le palbociclib et l'adémaciclib. Activées par la liaison aux cyclines-D, ces CDK 4/6 jouent un rôle majeur dans les voies de signalisation qui conduisent à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire (Figure 16).

Les résultats de l'étude MONALEESA-7 portant sur l'intérêt d'ajouter le ribociclib à un traitement endocrinien sont positifs.

MONALEESA-7 est un essai réalisé sur une cohorte de 672 femmes non ménopausées de moins de 59 ans (cancer du sein avancé, HER négatif). Toutes ont reçu une hormonothérapie comme schéma thérapeutique de base (Goséréline 3,6 mg en sous-cutané à J1 tous les 28 jours, et une prise orale quotidienne continue soit d'un inhibiteur de l'aromatase, létrozole 2,5 mg ou anastrozole 1 mg, soit du tamoxifène 20 mg). Deux groupes ont ensuite été évalués, le premier recevant en plus du ribociclib et le deuxième étant mis sous placebo. Après un suivi de 42 mois, le taux de survie globale était de 70 % dans le groupe sous ribociclib contre 46 % dans le groupe sous placebo. Associé au traitement standard, cette étude montre que le ribociclib permet d'augmenter la survie sans progression de manière significative puisque les patientes qui ont reçu cette molécule ont vécu 23,8 mois sans progression de la maladie comparativement à 13 mois pour les patientes sous placebo. Finalement, l'association de l'hormonothérapie et du ribociclib permettrait, selon cette étude, une réduction de 29 % du risque de décès.(45)(46)

En termes de tolérance, les événements indésirables sont cohérents par rapport à ceux identifiés dans des études précédentes :

- Des événements indésirables de grade 3 à 4 à type de neutropénie (63,5 % sous ribociclib contre 4,5 % sous placebo).
- Des toxicités hépatobiliaires (11 % contre 6,8 %).
- Un intervalle QT prolongé (1,8 % contre 1,2 %).

## Posologie

Le schéma d'administration repose sur des **cycles de 21 jours consécutifs**, à raison d'une dose de **600 mg par jour de ribociclib** (3 comprimés à 200 mg), suivis d'une **interruption du traitement de 7 jours** (Figure 19).

## Conseils

Le ribociclib doit être pris approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin pendant ou en dehors des repas.

### III.2.4 TYVERB®, lapatinib 250 mg (47)

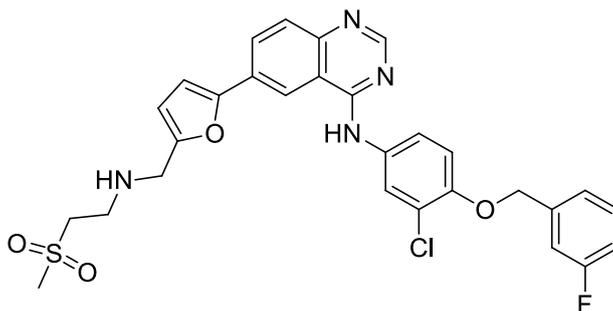


Figure 21 - Structure du lapatinib.

#### **Indications**

Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2. Il est utilisé en **association**, soit :

- 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 ;
- au trastuzumab chez les patientes ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après traitement antérieur par trastuzumab en association avec une chimiothérapie ;
- ou avec 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.

#### **Mécanisme d'action**

Le lapatinib est une 4-anilino-quinazoline, c'est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2). Il inhibe la croissance des cellules tumorales, notamment celles des lignées cellulaires de tumeurs du sein.

L'association du lapatinib et du trastuzumab permettrait la mise à profit de mécanismes d'action complémentaires, potentiellement sans mécanismes de résistances croisées. En situation métastatique, le double blocage du récepteur par l'association trastuzumab-lapatinib est supérieur au lapatinib seul.(47)

#### **Posologies**

En association avec la capécitabine, la posologie recommandée est de 1250 mg (soit 5 comprimés) en une seule prise par jour de façon continue sur 28 jours.

En association avec le trastuzumab, la posologie recommandée est de 1000 mg en une prise par jour de façon continue.

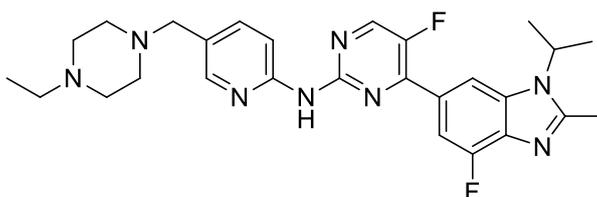
En association avec un inhibiteur de l'aromatase, la posologie recommandée est de 1500 mg (6 comprimés) en une prise par jour de façon continue également.

### **Conseils**

La dose quotidienne ne doit pas être divisée. Le traitement doit être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas. **Il faut standardiser l'administration du traitement par rapport à la prise de nourriture** (l'absorption de lapatinib est augmentée par la prise concomitante de nourriture). En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée.

Avec la prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, on observe une toxicité accrue du lapatinib et à l'inverse une efficacité moindre avec la prise d'inducteurs de ce cytochrome.

### **III.2.5 VERZENIOS®, abémaciclib 50 mg, 100 mg, 150 mg (32)**



*Figure 22 - Structure de l'abémaciclib.*

### **Indications**

L'abémaciclib est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein :

- au stade localement avancé ou métastatique ;
- avec des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs (RH+/HER2-) ;
- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).

### **Mécanisme d'action**

C'est un inhibiteur puissant et sélectif des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK4 et CDK6), et plus particulièrement du complexe cycline D1/CDK4. Il empêche la

phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb) en bloquant la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S lors de la division cellulaire. Ceci entraîne l'arrêt de la croissance tumorale (Figure 16).

### **Posologie**

La dose recommandée est de **150 mg deux fois par jour** quand il est administré en association avec une hormonothérapie.

### **Conseils**

Le traitement ne doit pas être pris avec du pamplemousse sous forme de fruit ou de jus.

## **IV. Hormonothérapie par voie orale**

L'œstrogène est l'hormone principale incriminée dans le développement et la récurrence du cancer du sein hormonosensible. Le blocage de sa production ou de son action sera donc une cible de choix dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants.

### **IV.1 Principe**

Trois mécanismes vont potentiellement être des cibles de l'hormonothérapie (Figure 23) :

- L'axe hypothalamo-hypophysaire : chez la femme pré-ménopausée les analogues de la LH-RH vont pouvoir être utilisés, ils tendent à suppléer totalement la castration radicale ou chirurgicale.
- **La fixation sur les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone**, quel que soit le statut ménopausique : il s'agit des **anti-œstrogènes**.
- **La transformation des androgènes** en œstrogènes en périphérie par l'aromatase chez les femmes ménopausées. C'est l'action des **anti-aromatases ou inhibiteurs de l'aromatase**.

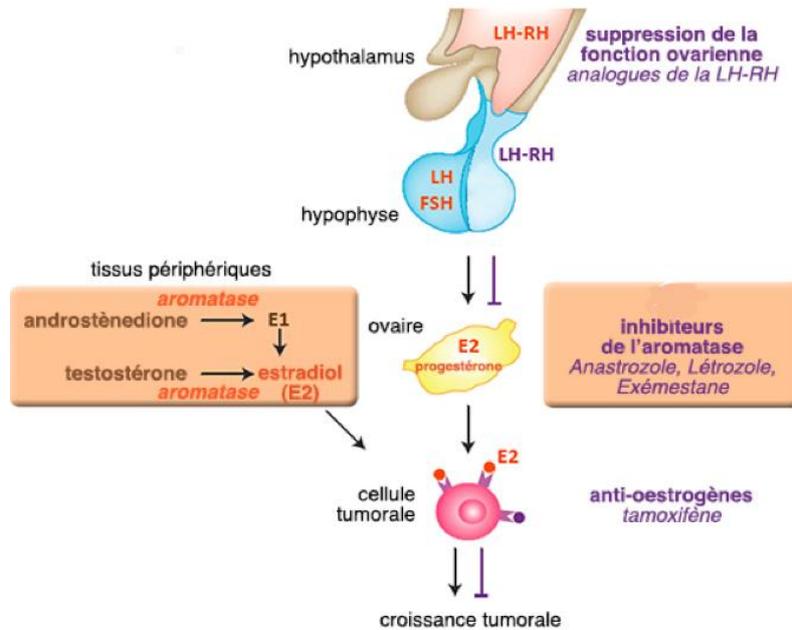


Figure 23 - Schéma des voies hormonales impliquées dans le cancer du sein.(48)

## IV.2 Indications

Les traitements antihormonaux peuvent être utilisés dans différents cas.

En cas de **cancer infiltrant localisé ou non métastatique hormonosensible**. L'hormonothérapie peut être utilisée en complément de l'intervention chirurgicale. C'est l'hormonothérapie **adjuvante**. Elle est employée en prévention pour réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein et de diminuer le risque d'avoir une évolution générale métastatique.

Moins fréquemment, elle peut être utilisée **avant la chirurgie pour but de réduire la taille de la tumeur** trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice. C'est l'hormonothérapie **néoadjuvante**.

Dans le **cancer hormonosensible présentant des métastases**, l'hormonothérapie peut être utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments. Dans ce cas l'objectif est de traiter ou de stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie.

L'objectif principal est donc de réduire le risque de rechute locale ou à distance des cancers hormonodépendants et ainsi d'augmenter la survie à long terme. Les bénéfices attendus de l'hormonothérapie dépendent du stade du cancer, c'est-à-dire de son étendu au moment du diagnostic.

Jusqu'à-là les **recommandations préconisaient 5 ans d'hormonothérapie adjuvante pour le cancer hormonosensible** mais elles ont tendance à évoluer vers une prolongation.

Ces traitements peuvent entraîner un certain nombre d'effets indésirables pouvant affecter de manière importante la qualité de vie de certaines patientes et entraîner un arrêt précoce du traitement. Il est important de noter que la reconnaissance et la prise en charge adéquate des effets indésirables sont primordiales pour garder une bonne adhésion thérapeutique.

### IV.3 Molécules : les anti-œstrogènes

Dans cette catégorie on retrouve deux traitements par voie orale : **le tamoxifène**, qui est le chef de file des anti-œstrogènes, et le **torémifène**. Il existe un seul traitement sous forme injectable, le fulvestrant 250 mg (Faslodex®) qui est un anti-œstrogène de structure stéroïdienne. Il appartient à la famille des Selective Estrogen Receptor Downregulator (SERDs). C'est un régulateur négatif sélectif des récepteurs œstrogéniques.

#### IV.3.1 NOLVADEX®, tamoxifène 10 mg, 20 mg (49)

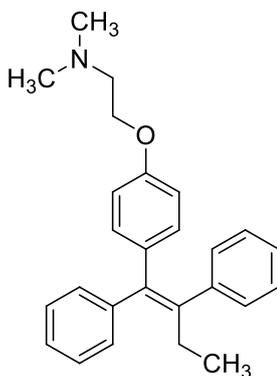


Figure 24 - Structure et conditionnement du tamoxifène.

#### Indications

Le tamoxifène est indiqué dans le traitement du carcinome mammaire, soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récives), soit dans le traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique.

#### Mécanisme d'action

Le tamoxifène est un **modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM)** qui inhibe la croissance des cellules tumorales par un **antagonisme compétitif des œstrogènes**. C'est le premier anti-œstrogène disponible sur le marché. Développé dans les années 1970, il a été le traitement de référence dans le cancer du sein hormonodépendant pendant près de 30 ans jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase pour les patientes ménopausées.(28)

Il se **lie au récepteur des œstrogènes** où il entre en compétition avec l'œstradiol (Figure 23). Dans certains tissus, il peut donc y avoir un effet œstrogénique

expliquant des effets toxiques spécifiques. C'est la molécule de choix chez les femmes préménopausées. Le bénéfice du traitement n'est ni influencé par l'âge, ni par l'envahissement ganglionnaire axillaire, ni par l'administration de chimiothérapie. L'effet principal du tamoxifène est cytostatique. Il entraîne un blocage du cycle cellulaire en phase G1, puis une diminution de la proportion de cellules tumorales en phase S et une diminution de la prolifération cellulaire. Il contrôle la réplication cellulaire directement par interaction nucléaire ou par un mécanisme médié par les facteurs de croissance.

Administré pendant 5 ans le tamoxifène réduit de 40 % le risque relatif de récurrence et de 34 % le risque relatif de décès. Le gain absolu à 15 ans est de 9,2 % d'après une étude randomisée réalisée chez plus de 10 000 malades avec 25,6 % de décès dans le groupe tamoxifène contre 34,8 % dans le groupe contrôle (méta-analyse sur données individuelles).(50)

### **Posologie**

Il est administré par voie orale à la dose de **20 mg par jour en une ou deux prises**. Dans les formes évoluées des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg sont utilisées à raison d'une à deux prises par jour. Sa demi-vie est de 7 jours, ainsi l'équilibre pharmacocinétique des concentrations est atteint après 5 à 6 semaines de traitement.

### **Conseils**

Le tamoxifène est métabolisé en endoxifène considéré comme son principal métabolite actif. Cette métabolisation est entre autres médiée par le cytochrome P450 de type CYP2D6. Les inhibiteurs de ce cytochrome pourraient donc diminuer l'efficacité du tamoxifène. Il s'agit principalement de certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la fluoxétine ou la paroxétine. En cas d'utilisation des ISRS chez une patiente sous tamoxifène, il faudra préférer la venlafaxine dont l'effet inhibiteur semble minime. La terbinafine est également un inhibiteur du CYP2D6.

### IV.3.2 FARESTON®, torémifène 60 mg (51)

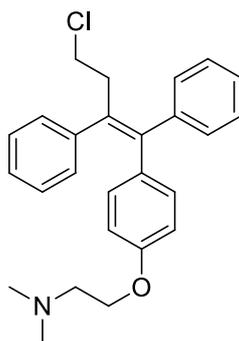


Figure 25 - Structure du torémifène.

#### **Indication**

Son indication est le traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée.

#### **Mécanisme d'action**

C'est un dérivé triphényl-éthylène, analogue du tamoxifène.

Le torémifène se lie spécifiquement aux récepteurs aux œstrogènes et entre en compétition avec l'œstradiol. Il inhibe la synthèse de l'ADN et la réplication cellulaire induite par les œstrogènes. Dans certains cancers expérimentaux et/ou après administration de doses élevées, le torémifène provoque des effets anti tumoraux non œstrogène dépendants.

L'action anti tumorale du torémifène dans le cancer du sein est essentiellement liée à son effet anti-œstrogénique, bien que d'autres mécanismes d'action (effet sur l'expression des oncogènes, sécrétion de facteurs de croissance, induction d'apoptose et influence sur la cinétique du cycle cellulaire) peuvent également être impliqués dans l'activité anti tumorale de ce produit.(51)

#### **Posologie**

La posologie recommandée est de **60 mg par jour en prise unique**.

#### **Conseils**

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patientes exposées au torémifène. Il ne doit donc pas être utilisé chez les patientes présentant des troubles cardiaques, ni en association avec d'autres médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT.

Il faut éviter l'utilisation concomitante d'anticoagulants et utiliser avec précaution les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4, le torémifène étant un substrat de ce dernier.

Chez les patientes ménopausées atteintes de cancer du sein, le traitement par le torémifène est associé à une diminution modérée de la cholestérolémie totale et de la teneur plasmatique en lipoprotéines de basse densité (LDL).

#### IV.4 Molécules : les inhibiteurs de l'aromatase (IA)

Chez la femme ménopausée les ovaires cessent de produire de l'œstrogène mais l'organisme continue d'en fabriquer par l'aromatation périphérique des androgènes synthétisés au niveau des glandes surrénales. L'étape limitante de cette voie métabolique est la transformation de la testostérone en œstradiol et de l'androstènedione en estrone. Cette étape est catalysée par l'aromatase (Figure 26).

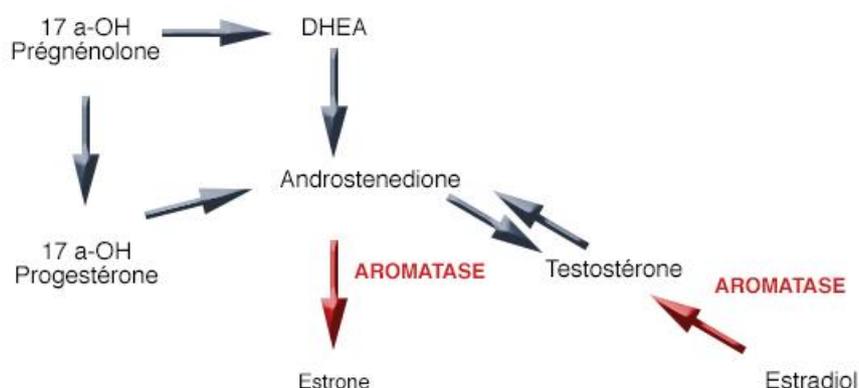


Figure 26 - Schéma du rôle de l'aromatase.(48)

Les anti-aromatases inhibent donc l'enzyme qui transforme, par aromatisation du cycle A, les molécules androgéniques en œstrogènes (testostérone en 17- $\beta$ -œstradiol et androstènedione en œstrone) dans les tissus périphériques et les cellules tumorales. Ils n'interagissent pas directement avec les récepteurs des œstrogènes, mais inhibent la synthèse des œstrogènes au niveau du tissu mammaire tumoral et sain.

Chez la femme ménopausée, le taux d'œstradiol sérique naturellement bas est ainsi réduit de plus de 90 % par rapport à son taux initial. Il est à souligner qu'**avant la ménopause ces médicaments ne sont pas suffisamment puissants pour abaisser l'œstradiolémie.**

Les inhibiteurs de l'aromatase sont divisés en deux catégories en fonction de leur structure et de leur mécanisme d'action :

- Les **inhibiteurs de type 1, stéroïdiens**, sont des analogues structuraux de l'androstènedione, substrat naturel de l'aromatase. Ces molécules se lient de façon covalente et irréversible au site catalytique de l'enzyme. Ce sont des inactivateurs enzymatiques de type « inhibiteurs suicides ». L'exémestane (Aromasine®) fait partie de ce type d'inhibiteurs de l'aromatase de 3<sup>ème</sup> génération (Figure 27).

- Les **inhibiteurs de type 2 sont non stéroïdiens** et se lient de façon réversible à un atome d'azote du radical hème de l'aromatase. L'aminoglutéthimide (Orimetène®) fait partie de la 1<sup>ère</sup> génération d'IA non stéroïdien. Elle a initialement été développée comme anticonvulsivant, puis abandonnée car elle engendrait une insuffisance surrénalienne.

Une 3<sup>ème</sup> génération d'IA a été développée au début des années 1990. Elle inclut le létrozole (Femara®) et l'anastrozole (Arimidex®), qui sont des inhibiteurs azolés de type 2, mais également l'exémestane (Aromasine®) qui est un inhibiteur de type 1.

Les différents IA ont démontré des effets prometteurs dans le traitement du cancer du sein et ceci soit en hormonothérapie adjuvante, néoadjuvante ou en situation métastatique. Ils sont dotés de propriétés pharmacocinétiques comparables. Ils sont utilisés par voie orale et présentent une bonne biodisponibilité ainsi qu'une longue demi-vie d'élimination (48 heures en moyenne). Ce dernier paramètre autorise une seule prise quotidienne et facilite l'observance du traitement.

#### IV.4.1 AROMASINE®, exémestane 25 mg (52)

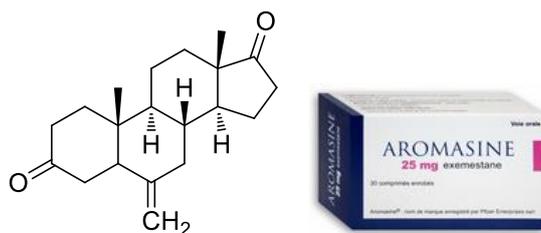


Figure 27 - Structure et conditionnement de l'exémestane.(37)

L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, structurellement apparenté au substrat naturel : l'androstènedione.

#### Indications

Cette molécule est indiquée dans :

- Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial, d'une durée de 2 à 3 ans, par tamoxifène.
- Le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par anti-œstrogènes.

#### Posologie

La posologie est de **25 mg une fois par jour**, de préférence après un repas, à la même heure.

#### IV.4.2 ARIMIDEX®, anastrozole 1 mg (53)

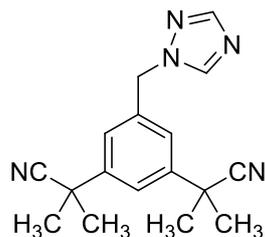


Figure 28 - Structure et conditionnement de l'anastrozole.(37)

#### Indications

L'anastrozole est indiqué dans :

- Le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.
- Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu ou non un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

#### Posologie

La posologie est d'un comprimé dosé à **1 mg une fois par jour** avec **une durée maximale de 5 ans de traitement**. Il doit être pris tous les jours à la même heure, de la même manière en fonction du repas.

Chez la femme ménopausée, l'anastrozole, à raison d'une dose quotidienne de 1 mg permet de supprimer de plus de 80 % la production de l'œstradiol.(54)

#### IV.4.3 FEMARA®, létrozole 2,5 mg (55)

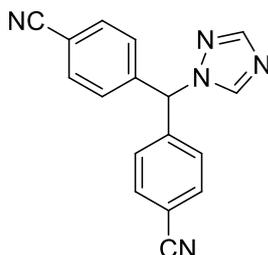


Figure 29 – Structure et conditionnement du létrozole.

#### Indications

D'après son AMM le létrozole est indiqué dans :

- Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.

- La prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.
- Le traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.
- Le traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (naturellement ou artificiellement) ayant été préalablement traitée par des anti-œstrogènes.
- Le traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.

### **Mécanisme d'action**

Le létrozole inhibe l'aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase. Ceci provoque une réduction de la biosynthèse des œstrogènes au niveau de tous les tissus où ce complexe est présent. L'inhibition par le létrozole de l'action de l'aromatase est hautement spécifique. Il n'y a pas de suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

### **Posologie**

La dose recommandée de létrozole est de **2,5 mg en une prise quotidienne**. En traitement adjuvant ou en prolongation du traitement adjuvant, le Fémara® doit être poursuivi pendant 5 ans ou jusqu'à la rechute de la maladie, selon ce qui survient en premier.

En traitement adjuvant, un schéma de traitement séquentiel, létrozole pendant 2 ans suivi du tamoxifène pendant 3 ans, peut également être envisagé.

En traitement néoadjuvant, le traitement par létrozole peut être poursuivi pendant 4 à 8 mois afin d'obtenir une réduction tumorale optimale. En cas de réponse insuffisante il convient d'arrêter le traitement par létrozole, de programmer une intervention chirurgicale et/ou de discuter des autres options thérapeutiques avec la patiente.

### **Conseils**

Le létrozole peut être pris pendant ou en dehors d'un repas. En cas d'oubli il faudra prendre le comprimé aussitôt sans doubler la prochaine prise.

L'anastrozole et le létrozole ont été approuvés comme traitement adjuvant de première ligne des cancers du sein hormonodépendant. L'anastrozole et l'exémestane ont été approuvés dans le cadre de traitement séquentiel après deux à trois ans de traitement par tamoxifène. Le létrozole a été approuvé en poursuite du traitement hormonal après 5 ans de traitement adjuvant par tamoxifène.(56)

## IV.5 Etudes comparatives

Deux grandes études multicentriques et intercontinentales ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein afin de comparer le bénéfice du tamoxifène par rapport aux IA: l'**étude ATAC** (Arimidex, tamoxifène alone or in combination) avec l'anastrozole et l'étude **BIG-98** (Breast International Group) qui compare l'impact d'un traitement par létrozole *versus* un traitement par tamoxifène.

- **L'étude ATAC**

Il s'agit de la comparaison de l'utilisation en traitement adjuvant soit du tamoxifène seul, soit de l'anastrozole ou de l'association des deux. Cette étude a été réalisée sur une cohorte de 9 366 femmes ménopausées présentant un cancer du sein opérable (84 % avec des récepteurs hormonaux positifs RH+, 39 % avec une atteinte ganglionnaire N+) (Figure 30).

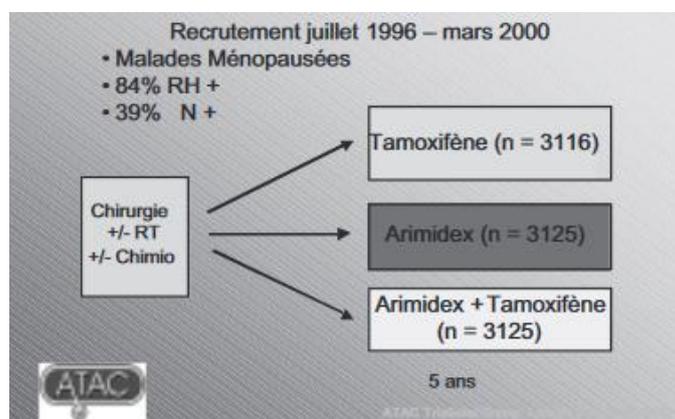


Figure 30 - Schéma de l'étude ATAC.(57)

Les premiers résultats recueillis en 2002 après 33 mois montrent une absence de supériorité de l'association anastrozole et tamoxifène par rapport au tamoxifène seul. Les bras tamoxifène et anastrozole seuls ont fait l'objet d'actualisation (6 200 femmes).

A 47 mois de suivi médian, 885 évènements (récidive locale ou métastatique, cancer du sein controlatéral ou décès) ont été observés, 413 dans le groupe sous anastrozole et 472 dans le groupe sous tamoxifène.

En janvier 2005 une actualisation a été publiée avec un recul de 68 mois. Ces résultats montrent un bénéfice du traitement par anastrozole. En effet, pour le groupe traité par ce dernier une survie sans récurrence de 85 % est observée contre une survie de 81,7 % ; soit une augmentation absolue de la survie de 3,3 % pour le groupe traité par anastrozole. Cependant les résultats ne traduisent pas une amélioration de la survie globale. Le profil de tolérance était plutôt favorable à court terme à l'anastrozole, avec un peu moins de bouffées de chaleur et moins de pertes vaginales.(58)

- **L'étude BIG-98**

Elle comprend deux essais réalisés en mars 1998 et en septembre 1999 avec 8 010 patientes incluses au total. Le premier essai était effectué sur le même schéma que l'étude précédente. Le second essai comparait quatre groupes (Figure 31).

- Un groupe de patientes traitées pendant 5 ans par létrozole.
- Un groupe de patientes traitées pendant 5 ans par tamoxifène.
- Un groupe de patientes traitées par deux ans de tamoxifène suivis de trois ans de létrozole.
- Un groupe de patientes traitées selon le schéma inverse.

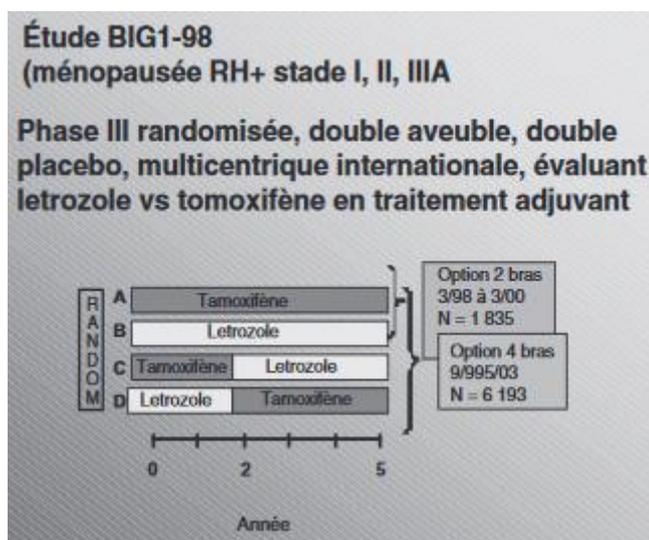


Figure 31 - Schéma de l'étude BIG.(57)

De manière générale, les groupes recevant un traitement par létrozole présentaient une augmentation significative de la survie sans rechute locale et à distance. En février 2007, l'actualisation du suivi à 51 mois, ne concernant que les deux bras sans switch soit 4 922 femmes, a été publiée avec 352 événements de récurrence sous létrozole et 418 sous tamoxifène. Cela correspond à une réduction du risque de récurrence de 18 %. La différence en faveur du létrozole est observé aussi bien au niveau de la récurrence locale et à distance, qu'au niveau de la survenue d'un cancer controlatéral. Il n'y a cependant pas de différence significative au niveau de la survie

globale.(59) Au niveau des effets indésirables, que ça soit pour l'étude ATAC ou BIG-98, on note moins d'accidents thromboemboliques et d'évènements gynécologiques sous anastrozole, létrozole que sous tamoxifène. En revanche il y a plus d'arthralgies et plus de fractures dans les groupes recevant des IA.

## IV.6 Molécules : les progestatifs

Il existe également les traitements qui utilisent la voie des progestatifs.

### IV.6.1 MEGACE®, Acétate de mégestrol 160 mg

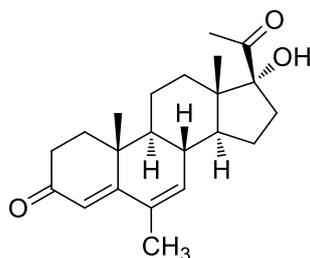


Figure 32 - Structure du mégestrol.

#### Indication

Il est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes du sein.

#### Mécanisme d'action

C'est un agent antinéoplasique.

C'est un progestatif de synthèse dérivé de la progestérone freinant la prolifération tumorale des cancers du sein hormonodépendant, essentiellement par effet anti-œstrogénique. Un mécanisme cytotoxique direct a aussi été évoqué pour expliquer le mécanisme d'action anti tumorale du médicament.

#### Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé dosé à **160 mg par jour en une prise quotidienne**.

Le délai de réponse à l'hormonothérapie étant long, un traitement continu d'une durée de 2 mois peut-être nécessaire pour évaluer l'efficacité du mégestrol.

### IV.6.2 Autres progestatifs

Il existe également l'**Acétate de médroxyprogestérone 250 mg (Dépo-Prodasone®)**, qui est un progestatif en solution injectable. Ce médicament est une hormone proche de la progestérone utilisé dans le traitement de l'endométriose et de certains cancers du sein ou de l'utérus.

## V. Conseils généraux à donner lors de la délivrance

### V.1 Conservation des médicaments

Les traitements doivent être conservés à une température ambiante inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Les capsules de Navelbine® et les comprimés d'Alkéran® se conservent au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) dans leur emballage d'origine soigneusement fermé et ne doivent pas passer plus de 72 h en dehors du réfrigérateur.

### V.2 Manipulation

Les anticancéreux sont des substances actives toxiques qui nécessitent des conditions particulières de manipulation. Des **conseils indispensables** doivent accompagner la délivrance de ces médicaments :

- Ne jamais couper, broyer les comprimés ou ouvrir les gélules.
- Porter des gants ou se laver les mains avant et après chaque prise.
- Manipuler les vomissures et excréta avec des gants.
- Ne pas les laisser à la portée des enfants ou de l'entourage.
- Rapporter à la pharmacie tous les comprimés ou capsules endommagés ou inutilisés afin qu'ils soient détruits conformément à la procédure habituelle en vigueur pour les substances cytotoxiques. Ne pas les jeter dans la poubelle avec les ordures ménagères.
- En cas de contact direct avec la peau, les muqueuses ou les yeux, recommander un rinçage précautionneux avec de l'eau ou du sérum physiologique mais ne pas utiliser de savon ou tout autre produit qui fixerait les médicaments dans la peau.

### V.3 Conseils pour la prise des traitements

Il est préconisé de ne pas mâcher, croquer ou sucer les comprimés. Le traitement doit toujours être pris au même moment de la journée avec un grand verre d'eau et toujours **au même moment par rapport au repas**. En cas d'oubli ou de vomissements, il est recommandé de ne pas prendre la dose oubliée ni doubler la dose suivante mais au contraire continuer le schéma habituel et **le signaler au médecin**.

La consommation de pamplemousse sous forme de jus ou de fruit est à proscrire durant toute la durée du traitement. En effet, le pamplemousse peut provoquer une augmentation importante de la biodisponibilité des molécules actives.

D'une manière générale, il ne faut pas s'exposer au soleil pendant la durée du traitement, utiliser une protection solaire indice 50 le cas échéant.

**Voici un tableau résumé du moment de prise des différents traitements :**

	<b>Avant le repas</b>	<b>Pendant le repas</b>	<b>Après le repas</b>
<b>Alkeran®</b>	Prise fractionnée 15 à 30 minutes avant un repas		
<b>Endoxan®</b>	Le matin à jeun avec une quantité d'eau suffisante		
<b>Navelbine®</b>			A la fin d'un repas ou d'une collation
<b>Xeloda®</b>			Dans les 30 minutes qui suivent un repas
<b>Afinitor®</b>	Avec ou sans aliment, à la même heure chaque jour		
<b>Ibrance®</b>		Avec de la nourriture	
<b>Kisqali®</b>	De préférence le matin, avant ou pendant le repas		
<b>Tyverb®</b>	Au moins une heure avant		Ou au moins une heure après
<b>Verzenio®</b>	Avec ou sans nourriture, au même moment de la journée		
<b>Nolvadex®</b>	Avec ou sans nourriture, à standardiser, toujours au même moment		
<b>Fareston®</b>	Avec ou sans nourriture		
<b>Aromasine®</b>			De préférence
<b>Arimidex®</b>	Avec ou sans nourriture		
<b>Femara®</b>	Avec ou sans nourriture		
<b>Mégace®</b>	Avec ou sans nourriture, heure fixe chaque jour		

*Tableau 4 - Résumé du moment de prise des différents traitements.*

## V.4 Surveillance du traitement

Une discussion doit être mise en place avec la patiente afin de **s'assurer du suivi du traitement, et de la surveillance clinique et biologique** indispensable en fonction de chaque traitement. Les surveillances spécifiques à chaque molécule sont décrites dans le tableau ci-après (Tableau 5).

Molécules	Surveillance
<b>Cytotoxiques</b>	
<b>Alkeran®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémogramme sous surveillance étroite (effet myélosuppresseur).</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé.</li> </ul>
<b>Endoxan®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémogramme contrôlé tous les 5 à 7 jours (avant chaque cure) puis tous les 2 jours si leucocytes &lt; 3000 / mm<sup>3</sup>.</li> <li>- NFS et taux d'hémoglobine avant chaque administration.</li> <li>- Rechercher les signes de toxicité rénale ou urinaire (mauvaise diurèse, hématurie...).</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé.</li> <li>- Test de grossesse avant la mise en route du traitement (tératogène).</li> </ul>
<b>Navelbine®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS et plaquettes avant et pendant le traitement avant chaque administration.</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé.</li> </ul>
<b>Xeloda®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance de la fonction hépatique (taux de bilirubine &lt; 3x la normale, taux de transaminases hépatiques &lt; 2.5x la normale).</li> <li>- Surveillance ophtalmique (complications oculaires telles que kératites ou affections cornéennes).</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé.</li> <li>- Surveillance attentive recommandée pour toutes les patientes pendant le 1<sup>er</sup> cycle de traitement.</li> </ul>
<b>Thérapies ciblées</b>	
<b>Afinitor®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance de la fonction rénale avant et pendant le traitement.</li> <li>- NFS avant et pendant le traitement.</li> <li>- Glycémie avant et pendant le traitement (risque d'hyperglycémie).</li> <li>- Surveillance du bilan lipidique avant et pendant le traitement.</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé en début de traitement.</li> </ul>
<b>Ibrance®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance clinique pendant le traitement (signes et</li> </ul>

	<p>symptômes d'infections).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS avant et pendant le traitement (au début de chaque cycle et jusqu'au jour 15 des 2 premiers cycles).</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé.</li> </ul>
<b>Kisqali®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG avant la mise en route du traitement, à J14 puis au début du 2<sup>ème</sup> cycle puis régulièrement.</li> <li>- Ionogramme plasmatique avant et pendant le traitement.</li> <li>- Surveillance de la fonction hépatique avant et pendant le traitement.</li> <li>- NFS avant et pendant le traitement.</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé.</li> <li>- Test de grossesse avant la mise en route du traitement.</li> </ul>
<b>Tyverb®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance clinique avant la mise en route du traitement (transit intestinal et autres symptômes comme la fièvre, les nausées, les crampes, les vertiges, la soif doivent être évalués avant le traitement pour détecter tout changement pendant le traitement).</li> <li>- Surveillance clinique pendant le traitement : toxicité pulmonaire (dyspnée, toux, fièvre), diarrhée sévère.</li> <li>- ECG avant et pendant le traitement (1 à 2 semaines après le début du traitement) : risque d'allongement de l'intervalle QT.</li> <li>- Surveillance de la fonction cardiaque avant et pendant le traitement (détermination de la FEVG).</li> <li>- Ionogramme plasmatique avant la mise en route du traitement (correction de l'hypokaliémie ou de l'hypomagnésémie avant le traitement).</li> <li>- Surveillance de la fonction hépatique avant la mise en route du traitement puis 1 fois par mois.</li> <li>- Surveillance dermatologique avant la mise en route du traitement.</li> <li>- Détermination du statut HER2.</li> </ul>
<b>Verzenio®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance clinique pendant le traitement (surveiller les signes et symptômes d'infection, éventuels signes de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire).</li> <li>- NFS surveillée avant l'initiation du traitement, toutes les 2 semaines pendant les deux premiers mois, tous les mois pendant les 2 mois suivants et selon les indications cliniques.</li> <li>- Dosage des transaminases avant la mise en route du traitement et pendant.</li> <li>- Surveillance par un médecin spécialisé pendant le traitement.</li> </ul>
<b>Anti-œstrogènes</b>	
<b>Nolvadex®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détermination des récepteurs hormonaux présents avant la mise en route du traitement.</li> <li>- Surveillance gynécologique avant la mise en route du traitement puis 1 fois par an pendant le traitement.</li> </ul>

<b>Fareston®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance gynécologique avant le traitement et une fois par an.</li> <li>- NFS pendant le traitement.</li> </ul>
<b>Anti-aromatases</b>	
<b>Aromasine®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Appréciation de la densité osseuse avant et pendant le traitement.</li> <li>- Dosage plasmatique de vitamine D avant la mise en route du traitement.</li> <li>- Surveillance hormonale avant la mise en route du traitement (confirmer la ménopause).</li> </ul>
<b>Arimidex®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance hormonale avant la mise en route du traitement (ménopause biologiquement confirmée).</li> </ul>
<b>Femara®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveillance hormonale avant la mise en route du traitement (ménopause).</li> </ul>

Tableau 5 - Surveillance des différents traitements.

- **Grossesse et allaitement**

Les produits de chimiothérapie ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception lors du traitement et d'éviter de débuter une grossesse. L'allaitement n'est pas autorisé avec ces traitements.

## V.5 Interactions médicamenteuses

De nombreuses molécules sont substrats du cytochrome CYP3A4. Dans ce cas il faut prendre en compte leur association à des inducteurs et des inhibiteurs puissants de ce dernier :

- **Inhibiteurs CYP3A4** : antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, pamplemousse, réglisse...
- **Inducteurs CYP3A4** : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis, aprépitant, alcool, dexaméthasone...

**Les traitements concernés** : Navelbine® (vinorelbine), Endoxan® (cyclophosphamide), Afinitor® (évérolimus), Tyverb® (lapatinib), Ibrance® (palbociclib), Kisqali® (ribociclib), Verzenio® (abémaciclib), Aromasine® (exémestane), Femara® (létrozole).

Tous les cytotoxiques sont contre-indiqués avec le vaccin contre la fièvre jaune et sont déconseillés avec tous les vaccins vivants atténués.

Le Tyverb®, le Kisqali® et le Fareston® allongent l'intervalle QT. Il ne faut donc pas administrer ces traitements chez des patientes ayant des facteurs favorisant

l'allongement de cet intervalle et éviter la co-administration de substances ayant le même effet.

Il existe également des interactions avec la phytothérapie. Certaines plantes et/ou aliments peuvent interagir avec ces traitements. Les niveaux d'interaction dépendront de l'exposition, c'est-à-dire de la quantité consommée et de la fréquence d'utilisation des plantes. Le site thériaque (Hedrine) permet d'évaluer l'intensité de l'interaction entre la phytothérapie et les traitements. Toute consommation doit être connue et validée par un professionnel compétent.(60)

Il est important que la patiente signale l'ensemble des médicaments et/ou autres substances consommés (plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) pendant mais également avant et après la durée du traitement.



## **TROISIEME PARTIE : Accompagnement et soins de support à l'officine**



# I. Généralités sur les soins de support

## I.1 Soins de support

Les soins de support ont été initiés en 2005 avec la circulaire DHOS du 22 février, puis avec la mesure 42 de Plan Cancer 1 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**. Cette appellation vient du terme anglais « supportive care ». Les soins de support sont définis en oncologie comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a ».(61)

D'après le Plan Cancer 3, les soins de support consistent à « 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) En effet, en plus des traitements spécifiques du cancer du sein, **des soins et soutiens complémentaires** sont nécessaires pour traiter les **conséquences de la maladie et de ses traitements** tels que les problèmes sociaux, le besoin de soutien psychologique, les douleurs, la fatigue, les troubles alimentaires ou encore les troubles de la sexualité.

C'est l'équipe soignante ou des professionnels spécialisés qui assurent ces soins de support.

Les soins de support comprennent :

- L'information du patient, le dialogue et la relation de confiance avec l'équipe soignante.
- La prise en charge des effets secondaires des différents traitements.
- Le soutien psychologique avec la possibilité pour la patiente et les proches de rencontrer un psychologue.
- L'évaluation et le traitement de la douleur, qu'elle soit due au cancer ou aux traitements du cancer.
- La prise en charge des problèmes diététiques, la possibilité de rencontrer un spécialiste de la nutrition.
- La prise en charge de la fatigue.
- L'aide à l'amélioration de l'image de soi avec la possibilité d'être accompagnée par une socio-esthéticienne.
- De l'aide pour les démarches administratives.

Les soins de support font partie intégrante de la prise en charge des patientes. Ils ne sont ni secondaires, ni optionnels. Le projet de soins vise donc à **assurer la meilleure qualité de vie possible aux patientes et à leurs proches**, autant sur le plan **physique que psychologique et social**. Il doit prendre en compte la diversité de leurs besoins, et ce, quels que soient leurs lieux de soins.(62)

En tant que pharmacien nous devons participer à l'élaboration de ces soins de support, nous avons un rôle essentiel dans l'accompagnement des patientes atteintes de cancer du sein.

## I.2 Rôle du pharmacien

Par notre accessibilité et notre rôle d'orientation dans le système de soins, nous avons un rôle primordial dans les différents domaines de prévention applicables en oncologie. Notre mission dans la **prévention primaire** passe par la **promotion de comportements favorables à la santé** tels que, par exemple, l'arrêt du tabac, la pratique d'une activité physique régulière ou la promotion d'une alimentation saine et équilibrée.

Concernant la **prévention secondaire**, notre implication est nécessaire dans le dépistage précoce des cancers et notamment **dans l'orientation vers le dépistage organisé du cancer du sein**.

De plus en plus les traitements anticancéreux sortent de la réserve hospitalière pour se retrouver en officine de ville. Ils sont responsables **d'effets indésirables majeurs et d'interactions médicamenteuses sévères**. **Ces traitements lourds et complexes demandent une intervention complète de l'officinal** face à la patiente ou à sa famille. C'est dans ce cadre que nous avons un rôle à jouer dans la **prévention tertiaire**. Nous devons être à jour sur toutes les nouvelles avancées thérapeutiques et donner tous les conseils nécessaires lors de la délivrance afin de prévenir la iatrogénie liée à ces nouveaux traitements.

Un accueil chaleureux, un espace de confidentialité et des conseils adaptés permettent d'accompagner les patientes au mieux.

Les associations, les lieux d'information et d'orientation peuvent être d'une grande aide pour certaines patientes. C'est également notre rôle de parler de ces associations qui ont pour but de transmettre des informations et de soutenir les malades et leur entourage. Les patientes peuvent réellement trouver un soutien psychologique, des conseils pour surmonter les difficultés de la vie quotidienne, rencontrer d'autres personnes qui ont l'expérience de la maladie pour dialoguer sur les problèmes rencontrés au quotidien ou encore les difficultés liées au traitement.

Nous devons également avoir conscience de nos limites et rediriger les patientes vers les professionnels adaptés quand cela est nécessaire.

## **I.3 Point sur les médecines alternatives et complémentaires (MAC)**

**Les médecines alternatives et complémentaires (MAC), terminologie retenue par l'OMS**, sont « un ensemble très hétérogène composé d'approches, pratiques et produits de santé n'appartenant pas à la médecine conventionnelle ».(63)

Selon le conseil national de l'ordre des médecins, 40 % des français avaient eu recours aux médecines alternatives et complémentaires en 2015. Ce taux était encore supérieur chez les personnes atteintes d'une maladie grave ou chronique. Du côté des professionnels de santé, 6 115 médecins déclaraient un titre ou une orientation en médecine alternative et complémentaire. L'homéopathie, l'ostéopathie ou l'acupuncture étaient pratiquées dans 91 % des cas. **Un cinquième de ces médecins exerçait à l'hôpital, notamment dans les départements de soins de support en oncologie.**

Actuellement, le **Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) reconnaît et autorise quatre médecines alternatives et complémentaires dans la prise en charge des patients atteints de cancer (associées à la médecine conventionnelle) : l'acupuncture, l'homéopathie, la mésothérapie et l'ostéopathie.** Ces approches ne sont pas reconnues en tant que spécialités mais leur exercice est cautionné si elles sont pratiquées par un docteur en médecine dont le diplôme est reconnu en France, dans un cadre déontologique et en tant que prescription adjuvante ou complémentaire (contrairement aux médecines alternatives).(63)

### **I.3.1 L'acupuncture**

Cette pratique repose sur la théorie d'énergie circulant dans le corps selon des méridiens, le long desquels se trouvent des points énergétiques (près de 2000). Des aiguilles sont plantées sur ces points pour stimuler ou freiner la circulation du Qi (chi), souffle vital, et rétablir ainsi l'équilibre entre le yin et le yang.(63)

Les indications non exhaustives retenues par l'HAS, sont :

- en traitement adjuvant et de deuxième intention chez l'adulte, de la nausée et des vomissements ;
- à visée antalgique ;
- en association à d'autres traitements à l'encontre d'un syndrome anxiodépressif ;
- en association avec un programme de prise en charge globale, pour accompagner un sevrage alcoolique et tabagique ;
- pour la prise en charge de pathologies fonctionnelles urogénitales.

### I.3.2 L'homéopathie

Quatre principes fondent l'homéopathie : la similitude, la dilution, la dynamisation (agitation par forte secousse) et l'infinitésimalité.

L'homéopathie repose sur trois matières premières d'origines différentes, il s'agit de souches végétales, animales ou minérales. La teinture mère est obtenue par macération de la substance de base dans de l'alcool. Les substances insolubles sont triturées dans un mortier avec du lactose jusqu'au seuil de solubilité. Les triturations ou les teintures mères sont ensuite diluées avec un solvant hydroalcoolique selon la dilution souhaitée. Les granules ou globules sont obtenus par imprégnation de la dilution homéopathique. Le niveau de preuve de l'efficacité de l'homéopathie reste faible mais elle est largement prescrite en France et a un excellent profil de tolérance.(64)

### I.3.3 L'hypnose

L'état hypnotique est un état de conscience modifié, appelé « hyperconcentration ». L'hypnotiseur guide le patient par des suggestions pour qu'il trouve ses propres ressources afin de résoudre des dysfonctionnements dont il souffre.

Concernant l'hypnose on retrouve dans la littérature beaucoup de **publications de qualité dans le domaine de la cancérologie avec un effet bénéfique sur la douleur, la gestion de la fatigue et du stress ou des bouffées de chaleur** sous hormonothérapie dans la population adulte ou pédiatrique.(65)(66)(67)

### I.3.4 La sophrologie

Cette pratique est basée sur la respiration profonde et la relaxation dynamique. Elle associe des exercices inspirés du yoga avec des visualisations (utilisant l'imagination, la pensée positive...), ceci aboutissant à un état de détente physique et mental. Dans le domaine de la cancérologie, on retiendra seulement un **essai suggérant un effet bénéfique de la sophrologie sur l'anxiété des femmes atteintes de cancer du sein en cours de chimiothérapie**.(68)

### I.3.5 Autres pratiques non reconnues

Il existe également des médecines alternatives et complémentaires émergentes ou implantées qui sont non reconnues par le conseil de l'ordre des médecins. Il existe par exemple des techniques psychocorporelles telles que la méditation, le yoga ou encore l'art-thérapie.

### I.3.6 Apport en cancérologie

Il semble indispensable d'évaluer l'apport des médecines alternatives et complémentaires chez les patients cancéreux dans des études dotées d'une méthodologie solide, menées au sein des départements de soins de support en oncologie. Par ailleurs, les essais aux résultats négatifs ont souvent opposé les médecines alternatives et complémentaires aux médecines conventionnelles, **alors que ceux ayant testé leur association ont, la plupart du temps, montré un bénéfice.**

Les **MAC font désormais partie de l'arsenal thérapeutique des patients.** Leur intégration à la pratique académique permet sans doute un meilleur contrôle, notamment vis-à-vis des pratiques novices et des dérives sectaires. Pour certaines de ces thérapeutiques un effet thérapeutique global est observé si on fait abstraction de l'effet spécifique. Pourquoi s'en priver si elles apportent du bénéfice au patient sans effet délétère ? Ces thérapeutiques peuvent être utilisées de manière encadrée chez les patientes atteintes de cancer du sein en complément de leurs thérapeutiques conventionnelles.

Dans la suite de ce manuscrit, il sera détaillé pour chaque toxicité les conseils en homéopathie qui peuvent être apportés.

## II. Elaboration des fiches de soins de support

### II.1 Méthode

Les sites des OMEDIT (Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) mettent à disposition de nombreuses fiches d'informations détaillées sur les anticancéreux oraux disponibles en France. Ces dernières m'ont aidée pour la réalisation des fiches de soins de support et pourraient également être remises aux patientes lors de la délivrance des traitements.(69)(70)

En tenant compte de toutes les molécules et en s'appuyant sur leur RCP (résumé des caractéristiques du produit), les principaux effets indésirables retrouvés ont été recensés pour sélectionner les toxicités à aborder.

Dans les RCP des traitements, les effets indésirables sont classés comme « très fréquents », « fréquents », « peu fréquents »... Dans la suite de ce travail, seuls les effets classés comme très fréquents ont été étudiés et développés.

D'après les principaux effets indésirables sélectionnés, le but de ce travail a été d'établir des fiches de soins de support à remettre aux patientes présentant ces effets, ainsi que les principaux conseils et recommandations associés.

Les effets indésirables présentés dans ce manuscrit seront : la **toxicité hématologique** (neutropénie, thrombopénie, anémie), les **troubles gastro-intestinaux** (nausées, vomissements, diarrhées), la **toxicité cutanéomuqueuse** telle que les mucites, le syndrome main-pied, les éruptions cutanées, l'alopecie, la toxicité unguéale, la **toxicité des voies urinaires** et des symptômes plus généraux tels que les **bouffées de chaleur, les arthralgies/myalgies ou encore la fatigue**.

Dans cette partie, pour chaque effet indésirable, les traitements concernés seront cités puis la toxicité sera présentée ainsi que les différents grades de toxicité, les facteurs de risques et la prise en charge thérapeutique. Les conseils que nous pouvons donner aux patientes seront ensuite détaillés.

Le National Cancer Institute (NCI) a publié une classification consensuelle et internationale des effets indésirables fréquents en oncologie, gradés selon une échelle de sévérité : la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Les grades de toxicité présentés sont basés sur cette classification.(71)

Chaque toxicité abordée (excepté la fatigue) sera accompagnée en annexe de la fiche de soins de support qui lui correspond et à destination des patientes.

## II.2 Format des fiches

Les fiches sont un travail de synthèse. Elles s'adaptent au lecteur et sont donc intitulées « fiche patiente ». Elles sont au format A4 avec pour but d'être claires et attrayantes. Elles sont donc rédigées avec des termes simples du langage courant.

Chaque fiche est adaptée selon la toxicité décrite. Elles suivent ce modèle :

- Mention du ou des **traitements impliqués dans la survenue de l'effet indésirable. Cette partie est à remplir par la personne qui remet la fiche à la patiente.** Seule la fiche concernant la toxicité vésicale est directement associée au cyclophosphamide.
- **Présentation de la toxicité** de façon simple en indiquant les symptômes et leurs délais d'apparition.
- Eventuellement les facteurs de risque favorisant l'apparition de la toxicité.
- Prise en charge de l'effet.
- Conseils et prévention.

### III. Les toxicités et leur prise en charge

#### III.1 Toxicité hématologique

Il s'agit d'une perturbation de la fonction hématopoïétique. La chimiothérapie peut directement toucher les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation vers les 3 lignées cellulaires :

- la lignée blanche qui se compose des granulocytes (polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles), des monocytes et des lymphocytes ;
- les érythrocytes (globules rouges) ;
- les thrombocytes (plaquettes).

La toxicité hématologique se manifeste à différents moments selon la lignée cellulaire. Il s'agit de la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des anticancéreux.

Dans cette partie nous aborderons la neutropénie, qui est la diminution des polynucléaires neutrophiles, la thrombopénie (diminution des plaquettes) puis l'anémie (baisse des érythrocytes).

##### III.1.1 Neutropénie

**Traitements concernés** : melphalan (Alkeran®), cyclophosphamide (Endoxan®), vinorelbine (Navelbine®), capécitabine (Xeloda®), palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®), abémaciclib (Verzenios®), exémestane (Aromasine®).

##### **Présentation de la toxicité**

Elle se définit par une chute des polynucléaires neutrophiles **en dessous de 1,5 G/L**. Elle est souvent réversible, non cumulative et dose-dépendante. Les agents utilisés en chimiothérapie touchent principalement les cellules à fort taux de division. C'est ce mécanisme d'action qui entraîne l'atteinte des cellules de la moelle osseuse à l'origine des neutrophiles. En effet les globules blancs, plus particulièrement les neutrophiles, sont principalement affectés du fait de leur forte prolifération cellulaire et de leur courte durée de vie.

Le niveau sanguin le plus bas (nadir) est généralement atteint en **8 à 14 jours après le début du traitement de chimiothérapie**. C'est ensuite au tour des plaquettes, puis des globules rouges d'être impactés par cette toxicité.

La diminution des globules blancs offre ainsi un terrain favorable au **développement d'agents pathogènes**. Il faut donc bien expliquer à la patiente les conseils de prévention liés à cet effet indésirable ainsi que les signes et les symptômes d'une infection ou d'une neutropénie fébrile. La patiente doit **consulter l'équipe soignante dès lors qu'elle présente une température supérieure à 38,3°C** pendant plus d'une heure ou tout **signe d'infection** (toux, mal de gorge, dysurie, douleur abdominale...).

Exemples de symptômes d'alerte : (72)

- Température supérieure 38,3°C, associée ou non à des frissons ou sueurs.
- Toux, expectoration plus abondante, essoufflement ou respiration douloureuse.
- Sensation de malaise, même sans fièvre ou sans autre signe d'infection.
- Douleur ou brûlure lors des mictions ou urines odorantes.
- Changement de l'odeur, de la nature ou de la fréquence des selles (diarrhée).
- Rougeur, douleur ou enflure de toute zone de la peau.
- Suppuration provenant de coupure ou d'irritation.
- Rougeur, douleur, enflure ou suintement autour de tout cathéter central ou de la chambre implantable, de la sonde d'alimentation parentérale, de la sonde urinaire.

**Grades**

<b>Grades de neutropénie (dosage des PNN /mm<sup>3</sup>)</b>				
<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
Valeur seuil normale : 1500	< 1500-1000	< 1000-500	< 500	-

*Tableau 6 - Les différents grades de neutropénie selon le NCI.(71)*

On parle de **neutropénie fébrile**, définie selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), lorsqu'il y a l'association des **deux critères** suivant : (73)

- Un nombre de PNN inférieur à 500/mm<sup>3</sup> (grade 4), ou inférieur à 1000/mm<sup>3</sup> (grade 3) mais attendu inférieur à 500/mm<sup>3</sup> dans les 48 heures.
- Une fièvre, définie comme une élévation corporelle supérieure ou égale à 38,3°C ou une température corporelle mesurée supérieure ou égale à 38°C à deux reprises et à au moins une heure d'intervalle.

La neutropénie fébrile est la principale complication des chimiothérapies anticancéreuses. Elle correspond à une urgence médicale avec un risque infectieux majeur nécessitant une prise en charge immédiate.

### **Facteurs de risque**

Le risque de survenue d'une neutropénie sévère est lié à plusieurs facteurs : aux molécules utilisées, aux doses de chimiothérapies administrées, mais également au mode d'administration.

Un traitement prophylactique est possible pour contrecarrer l'apparition de la neutropénie.

Les facteurs de risque liés au patient sont : (74)

- les patients âgés de plus de 65 ans,
- une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure,
- une neutropénie préexistante ou une atteinte de la moelle par le cancer,
- une chirurgie récente.

### **Prise en charge thérapeutique** (73)

Les moyens médicamenteux prophylactiques sont les injections de G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor.

Les G-CSF régulent la production et la libération des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse.

Le recours à la prophylaxie primaire et secondaire est décidé, pour ce type de traitement, en fonction du risque de neutropénie.

Les protocoles de chimiothérapies sont classés en trois groupes de risque de neutropénie ; risque inférieur à 10 %, risque compris entre 10 et 20 % et risque supérieur à 20 %. Dans le cadre des chimiothérapies avec moins de 10 % de risque, les G-CSF ne sont pas indiqués. Si la chimiothérapie fait partie du groupe des 10 à 20 % de risque, les facteurs de risque individuels seront évalués pour juger de la nécessité de la prophylaxie par G-CSF. Pour le groupe dont le risque est supérieur à 20 %, les G-CSF sont indiqués sans évaluation individuelle.

Voici les G-CSF disponibles en ville :

Molécules	Posologie	Durée de traitement
<b>Filgrastim</b> : Neupogen® (princeps)  Nivestim®, Ratiograstim®, Zarzio®, Tévagrastim®, Accofil® (biosimilaires)	5 µg/kg par jour en sous-cutané	Généralement prescrit pour 7 à 10 jours après la chimiothérapie
<b>Lénograstim</b> : Granocyte®	150 µg/m <sup>2</sup> par jour en sous-cutané	Jusqu'à ce que le nadir soit dépassé
<b>Pegfilgrastim</b> : Neulasta®  Pelgraz®, Pelmeg®, Ziextenzo® (biosimilaire)	6 mg en sous cutané en 1 dose	Une seule dose, 24 à 48 heures après la chimiothérapie

Tableau 7 - Les G-CSF disponibles en ville.(73)

### Conseils (72)

Par mesure de prévention des infections, il est important d'éviter certaines situations à risque telles que le contact avec des proches grippés ou enrhumés, les endroits où l'hygiène n'est pas optimale (travaux, piscine, transports en commun...), la proximité d'animaux et de leurs excréments ou encore la manipulation de fleurs fraîches coupées.

D'autres conseils sont à suivre au quotidien afin de limiter le risque de contamination ou d'infection. **L'hygiène, qu'elle soit buccale ou corporelle doit être irréprochable** (bain ou douche tous les jours). Les mains doivent être lavées régulièrement, surtout avant la préparation d'aliments, en évitant les solutions hydro-alcooliques qui peuvent être agressives. Par précaution, il faut **éviter le contact avec des gens porteurs d'une infection ou récemment vaccinés**, le cas échéant, **porter un masque** en leur présence. Quelques précautions sont également à suivre pour éviter tout risque de coupure ou de blessure. On préfère l'utilisation du rasoir électrique plutôt que du rasoir manuel, **les mains sont à protéger avec des gants** lors d'activités à risque comme la cuisine, le jardinage... Les médicaments sous forme rectale (suppositoires, lavements) sont à éviter. En cas de plaie, la laver abondamment avec de l'eau et du savon puis la désinfecter et mettre un pansement. Il faut toujours informer les professionnels de santé du traitement en cours et certains soins (comme les soins dentaires) ne sont à réaliser qu'en cas d'urgence.(72)(75)

Parfois, comme la chimiothérapie est délivrée en officine de ville, une prescription est faite de façon à ce que l'antibiotique soit délivré et administré dès les premiers signes de fièvre (supérieur à 38,3 degrés) sans visite chez le médecin.

Il faut éviter la prise de température par voie rectale car il y a un risque d'ulcération localement et donc une potentielle porte d'entrée infectieuse.

L'utilisation du paracétamol, d'AINS ou de corticoïdes n'est pas recommandée car ils peuvent cacher les signes d'une infection notamment en normalisant la température.

### III.1.2 Thrombopénie

**Traitements concernés :** melphalan (Alkeran®), cyclophosphamide (Endoxan®), vinorelbine (Navelbine®), capécitabine (Xeloda®), palbociclib (Ibrance®), abémaciclib (Verzenios®), exémestane (Aromasine®, fréquent).

#### Présentation de la toxicité

La thrombopénie est la diminution du nombre de plaquettes, il y a un risque accru de saignement voire d'hémorragies.

Il faut surveiller et signaler au médecin les symptômes tels que : (72)

- des saignements de nez ;
- des saignements anormaux des gencives lors du brossage des dents ;
- une apparition inhabituelle de bleus ou de petites taches rouges ou mauves sur la peau (purpura, hématomes...) ;
- plus rarement, des selles noires et d'odeur fétide, la présence de sang dans les urines ou dans les selles, des vomissements.

En cas d'apparition de ces symptômes il faut l'indiquer au plus vite au médecin.

#### Grades

Grades de thrombopénie (dosage des plaquettes G/L)			
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
75 à 99	50 à 75	25 à 50	<25

Tableau 8 - Les différents grades de thrombopénie selon le NCI.(71)

#### Facteurs de risque

Les risques sont différents en fonction des chimiothérapies et si elles sont associées ou non à de la radiothérapie.

#### Prise en charge thérapeutique

La transfusion de plaquettes est évaluée selon le taux de plaquettes de la patiente et ses signes cliniques.

## Conseils

Quelques précautions sont à prendre afin **d'éviter le risque hémorragique** :

- Utiliser un **rasoir électrique** (plutôt que manuel).
- Utiliser une **brosse à dents douce** pour éviter l'irritation de la peau et de la muqueuse buccale.
- Ne pas prendre la température avec un thermomètre rectal.
- Utiliser des gants lors d'activités à risque de coupures, blessures.
- Ne pas pratiquer de sports à risque (sports de combat...).
- **Ne pas prendre de médicaments fluidifiant le sang** comme l'aspirine ou les anticoagulants.

### **III.1.3 Anémie**

**Traitements concernés** : cyclophosphamide (Endoxan®), vinorelbine (Navelbine®), capécitabine (Xeloda®), évérolimus (Afinitor®), palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®), abémaciclib (Verzenios®), tamoxifène (Nolvadex®, fréquent).

#### Présentation de la toxicité

L'anémie est la baisse du nombre de globules rouges et du taux l'hémoglobine dans le sang. Comme les globules rouges ont un temps de demi-vie plus long (120 jours) que les globules blancs, ils sont moins affectés par les effets toxiques de la chimiothérapie. L'effet sur les globules rouges est surtout cumulatif et apparaît après plusieurs cycles de chimiothérapie.

L'anémie touche 30 à 90 % des patients sous chimiothérapie.

Les signes et symptômes qui peuvent être présents lors d'une anémie sont les conséquences du manque d'oxygénation. On peut retrouver une **pâleur de la peau et des muqueuses** ainsi qu'une **froidure, de l'essoufflement, de la fatigue, de la tachycardie**. On peut également retrouver une perturbation du sommeil, une altération des fonctions cognitives ou encore une décompensation cardiaque.(76)

#### Grades

On parle d'anémie quand le taux d'hémoglobine plasmatique est inférieur à 13 g/dL chez l'homme et inférieur à 12 g/dL chez la femme.

Il existe également des grades définis par le NCI :

<b>Grades de l'anémie (taux d'hémoglobine en g/dL)</b>			
<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
< 10,0	< 10,0 – 8,0	< 8,0 – 6,5	Inférieur à 6,5

Tableau 9 - Les différents grades d'anémie selon le NCI.(71)

### **Facteurs de risque** (76)

Il existe des étiologies et/ou facteurs concourant à la survenue des anémies en cancérologie :

- L'insuffisance médullaire (infiltration de la moelle osseuse par la tumeur), anémie de maladies chroniques.
- L'inflammation (diminution de la survie des hématies, diminution de l'utilisation du fer...).
- Des causes périphériques comme les hémorragies, l'hémolyse, l'insuffisance rénale, le déficit nutritionnel.
- Les différents traitements (chimiothérapie, radiothérapie...).

La prise en charge thérapeutique de l'anémie se fera donc après recherche de son étiologie.

La toxicité hématologique dépend surtout du type de chimiothérapie utilisée et de la pathologie de base du patient.

### **Prise en charge thérapeutique** (76)

La prise en charge s'effectue d'abord par la **prise en charge de la maladie causale** (déficit en fer, en vitamine B12, en folates, hémolyse ou hémorragie).

Les traitements passeront ensuite par l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique spécifique de la lignée érythrocytaire ou **Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)** et par la transfusion de culots globulaires.

Les ASE sont des **analogues recombinants de l'érythropoïétine humaine**, activateur de l'érythropoïétine. Ils sont utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés antianémiques, notamment en cancérologie. L'érythropoïétine (EPO) humaine est une glycoprotéine sécrétée et régulée principalement par le rein. Elle agit en tant qu'hormone de différenciation et facteur de croissance stimulant les mitoses essentiellement dans la formation de globules rouges à partir des cellules souches de la moelle osseuse.(77)

Les recommandations de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) proposent l'utilisation de la transfusion sanguine et le recours aux ASE selon l'état clinique des patients et le taux d'hémoglobine (Figure 33).

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différents ASE

Molécules	Doses recommandées	Doublement de doses à 4 semaines si augmentation des réticulocytes < 40 000/ $\mu$ l ou de l'hémoglobine < 1 g/dl
<b>Darbepoétin <math>\alpha</math> : Aranesp® (P)</b> <i>Seringues préremplies 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 <math>\mu</math>g</i> <i>Stylos 60, 80, 100, 150, 300 et 500 <math>\mu</math>g</i>	500 $\mu$ g toutes les 3 semaines ou 2,25 $\mu$ g/kg/semaine	
<b>Époétine <math>\alpha</math> : Binocrit® (BS), Eprex® (P)</b> <i>Seringues préremplies 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 UI</i>	150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine <math>\beta</math> : Neorecormon® (P)</b> <i>Seringues préremplies 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 10 000, 20 000, 30 000 UI</i>	450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine <math>\theta</math> : Eporatio® (BS)</b> <i>Seringues préremplies 20 000, 30 000 UI</i>	20 000 UI/semaine	X <i>Puis 60 000 UI à 8 semaines et arrêt après ces 4 semaines supplémentaires si réponse toujours insuffisante</i>
<b>Epoétine zéta : Retacrit® (BS)</b> <i>Seringues préremplies 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000, 30 000, 40 000 UI</i>	150 UI/kg 3 fois par semaine ou 450 UI/kg/semaine	X <i>et arrêt après 4 semaines si réponse toujours insuffisante</i>

**P: Princeps; BS: BioSimilaire**

Figure 33 - Tableau des différents ASE disponibles en France.(76)

Les ASE ont le double statut de médicament à prescription initiale hospitalière annuelle et celui de médicament d'exception.

Aucune prescription d'ASE n'est systématique. Comme cité précédemment, il faut au préalable corriger toutes les causes possibles d'anémie qui ne relève pas d'une prise en charge par EPO. Leur utilisation doit se limiter aux seules anémies symptomatiques avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dL du patient cancéreux adulte traité par chimiothérapie. Pour chaque patiente et chaque cure les avantages et inconvénients des EPO doivent être évalués, au cas par cas, de façon rigoureuse.(77)

Concernant la toxicité hématologique, des souches homéopathiques peuvent éventuellement être conseillées en complément de toutes les autres mesures nécessaires : (78)

Dans tous les cas *Méduloss 8DH*, peut être utilisé à la posologie d'une ampoule le matin à jeun.

En cas d'anémie : *China rubra 9CH* peut être associé à *Ferrum muriaticum 9CH* à la posologie de 5 granules de chaque le soir.

En cas de leucopénie l'association *Silicea 9CH* et *Natrum muriaticum 9CH* est recommandée à la posologie de 5 granules de chaque le soir.

S'il s'agit d'une thrombopénie, *Crotalus horridus* 9CH et *Bothrops lanceolatus* 9CH seront indiqués en association avec une posologie de 5 granules de chaque le soir.

La fiche de soins de support associée à ces premiers effets hématopoïétiques et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 2 de ce manuscrit.

## III.2 Troubles digestifs

Les cellules de l'appareil digestif sont des tissus à renouvellement rapide. Elles seront donc touchées de façon privilégiée par les médicaments cytotoxiques.

De plus, l'organisme perçoit les médicaments de chimiothérapie comme toxiques et réagit en voulant les rejeter par des nausées et des vomissements.

### III.2.1 Nausées et vomissements

**Traitements concernés :** melphalan (Alkéran®), vinorelbine (Navelbine®), capécitabine (Xeloda®), évérolimus (Afinitor®), palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®), lapatinib (Tyverb®), abémaciclib (Verzenio®), tamoxifène (Nolvadex®, nausées), exémostane (Aromasine®, nausées), anastrozole (Arimidex®, nausées), létrozole (Femara®, nausées).

<b><u>Niveau émétisant (incidence)</u></b>	<b><u>Molécules</u></b>
Modérément (30-90 %)	Cyclophosphamide Vinorelbine
Faiblement (10-30 %)	Capécitabine Évérolimus Lapatinib
Très faiblement (<10 %)	Évérolimus Lapatinib

Tableau 10 - Niveau émétisant de certaines molécules per os (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009).(79)

### **Présentation de la toxicité**

C'est une complication très redoutée qui peut-être délétère pour les patientes. En effet, les nausées et vomissements ont un impact majeur sur la qualité de vie des patientes, que ce soit sur leur vie quotidienne, professionnelle ou encore sociale et relationnelle.

Les agents anti tumoraux, par des mécanismes directs et indirects, stimulent la libération de médiateurs par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur. Ces médiateurs se lient à leurs récepteurs respectifs sur les terminaisons vagales ce qui provoque un stimulus afférent et déclenche les nausées et vomissements. Parmi ces différents médiateurs, la sérotonine joue le rôle le plus important.

Les NVCI (nausées et vomissements chimio-induits) peuvent être responsables de complications métaboliques graves : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale chronique séquellaire, troubles ioniques, perte de poids, dénutrition.

Il existe différents types de nausées et vomissements : (80)

- Les vomissements aigus

Ils surviennent durant les **vingt-quatre premières heures** suivant l'administration de la chimiothérapie. Une libération de sérotonine (induite par ces dernières) dans la zone chémoréceptrice stimule les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> présents dans cette zone ce qui envoie alors des influx au centre du vomissement cérébral.

L'inhibition périphérique de la liaison de la sérotonine aux récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sur les fibres vagales afférentes constitue le principal mécanisme par lequel les anti-5-HT<sub>3</sub> exercent leur effet antiémétique.

- Les vomissements tardifs

Ils apparaissent dans les jours qui suivent. C'est-à-dire **au-delà des 24 premières heures et jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour voire plus.**

- Les vomissements anticipés

Ils surviennent dans les **24 à 48 heures** qui précèdent l'administration de la chimiothérapie. Ils sont liés à l'anxiété et sont conditionnés comme réponse classique après la survenue de nausées et vomissements durant une cure précédente (facteurs psychologiques).

- Les vomissements réfractaires

Ils persistent malgré un traitement à priori bien conduit.

## Grades

Il existe différents grades de nausées et vomissements :

	<b>Nausées</b>	<b>Vomissements</b>
<b>Grade 1</b>	Perte d'appétit sans altération des habitudes alimentaires	1 épisode de vomissements / 24h
<b>Grade 2</b>	Baisse des apports alimentaires Sans perte de poids Sans déshydratation Sans dénutrition	2 à 5 épisodes de vomissements / 24h
<b>Grade 3</b>	Apports insuffisants (calorique et/ou hydrique)	> 6 épisodes de vomissements / 24h
<b>Grade 4</b>		Risque vital
<b>Grade 5</b>		Décès

Tableau 11 - Les différents grades de nausées et vomissements chimio-induits (NVCI).(71)

## Facteurs de risque

Il y a des facteurs liés au médicament utilisé comme, par exemple, leur risque émétisant ou encore la dose à laquelle ils sont utilisés. Mais également des facteurs liés au patient comme l'altération de l'état général, l'état de performance élevé, le jeune âge.

Les facteurs aggravants sont : (81)

- l'âge inférieur à 55-60 ans,
- le sexe féminin,
- la notion de chimiothérapie antérieure,
- un temps de sommeil inférieur à 7 heures la veille du traitement,
- l'anxiété,
- des antécédents de nausées matinales, de nausées gravidiques, de mal des transports,
- les patientes qui pensent être à haut risque.

Un seul facteur protecteur est identifié : l'intoxication alcoolique chronique.

## **Prise en charge thérapeutique (81)**

La prise en charge des NVITAC (nausées et vomissements induits par les traitements anticancéreux) est surtout axée sur la prophylaxie. Son objectif est de minimiser voire d'éliminer la survenue de nausées ou de vomissements.

On distingue la **prophylaxie primaire**, qui est un traitement préventif systématique optimal dès le premier cycle de chimiothérapie, de la **prophylaxie secondaire** où le traitement préventif est réévalué et adapté à la suite de NVCI lors du précédent cycle de chimiothérapie.

Il existe également la **thérapie de secours** qui est à mettre en place en cas de NVCI malgré une prophylaxie bien conduite. Elle consiste à changer d'agent antiémétique, changer de posologie ou encore à ajouter une autre molécule.

Le traitement antiémétique devra prendre en compte le potentiel émétisant de chaque anticancéreux et les facteurs de risque personnels du patient. Des progrès importants ont été réalisés dans la maîtrise des vomissements aigus et retardés avec l'administration des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine, des corticostéroïdes et des antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK1).

Les nausées et vomissements survenant chez les patientes sous chimiothérapie peuvent être pris en charge par différents traitements disponibles décrits ci-après :

- **Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (les sétrons)**

Ils ont un effet central et périphérique via l'inhibition des effets de la sérotonine. Ils agissent par antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Ce sont des médicaments d'exception prescrits sur une ordonnance particulière à 4 volets.

Parmi cette classe nous pouvons citer l'ondansétron (Zophren®) utilisé en solution injectable, en comprimés pelliculés ou orodispersibles et film orodispersible. Il est prescrit à la dose habituelle est de 8 mg 2 heures avant la chimiothérapie puis de 8 mg toutes les 12 heures pendant 2 à 5 jours. Le granisétron (Kytril®) pourra également être utilisé en solution injectable ou comprimés pelliculés ainsi que le palonosétron en solution injectable.

Ces molécules sont indiquées dans les **nausées et vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante**. Une dose unique est généralement suffisante.

- **Les antagonistes des récepteurs à la neurokinine de type 1 (anti-NK1)**

Ils bloquent l'effet émétisant de la substance P au niveau du système nerveux central. Le chef de file est l'**aprépitant (Emend®)**.

C'est un médicament d'exception indiqué dans la **prévention des nausées et vomissements aigus et retardés lors de chimiothérapies hautement émétisantes, mais également lors de chimiothérapies moyennement**

## **émétisantes chez les patientes à haut risque ou réfractaires au traitement habituel.**

La posologie habituelle est d'une gélule à 125 mg une heure avant la chimiothérapie, puis une gélule à 80 mg les 2 jours suivants.

- **Les corticoïdes**

L'effet antiémétique des corticoïdes a été décrit dès 1981.(82) Cependant le mécanisme d'action impliqué dans cette propriété n'est pas clairement connu. Les corticoïdes sont efficaces en monothérapie dans les chimiothérapies faiblement émétisantes. **Ils potentialisent l'effet d'autres antiémétiques tels que la métoclopramide ou les anti-5-HT<sub>3</sub>.** Ils sont aussi indiqués dans la prévention des NVCI en phase retardée.

Pour les chimiothérapies en continu sur plusieurs semaines, souvent faiblement émétisantes, il ne semble pas possible d'administrer un corticoïde au long cours, un traitement systémique par anti-D2 est recommandé (métoclopramide : 10 mg par voie orale une heure avant chaque administration de l'antitumoral).(79)

- **Les anti-D2**

Les antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (benzamides, phénothiazines et butyrophénones) ont été les premiers antiémétiques utilisés dans la prise en charge des nausées et vomissements induits par chimiothérapie. Ils ont un index thérapeutique faible et ils présentent de nombreux effets indésirables, en particulier pour certains, au niveau du système nerveux central (métoclopramide, halopéridol, chlorpromazine).

Ces médicaments ont une efficacité limitée ce qui restreint leur usage **au traitement de secours**. Ils peuvent être une alternative chez les patientes qui ont des nausées et vomissements intercurrents sous chimiothérapies faiblement émétisantes, malgré une prophylaxie antiémétique ou en cas de contre-indication aux corticoïdes.

### **Conseils**

Quand les vomissements surviennent, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau froide et d'attendre 1 à 2 heures avant de manger.

Voici une liste de quelques conseils à appliquer en cas de nausées et vomissements : (72)(81)

- Privilégier les **aliments froids ou tièdes** qui sont moins odorants que les aliments chauds.
- Privilégier **plusieurs petits repas** (5 ou 6) plutôt que deux repas traditionnels plus longs à digérer.

- Privilégier les **boissons gazeuses fraîches**, à base de cola notamment, cela aide parfois à diminuer les nausées.
- **Manger léger** avant et après le traitement.
- **Manger lentement** afin de faciliter la digestion.
- Utiliser une tasse fermée avec une paille pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs.
- Maintenir une position assise pendant 30 minutes après le repas ; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique.
- Ne pas se forcer.

Il pourra être conseillé **d'éviter les aliments lourds difficiles à digérer** comme les aliments frits, gras ou épicés, **éviter de boire pendant les repas** (boire plutôt avant ou après) et arrêter le tabac.

En traitement homéopathique, la Cocculine® peut être prise à la posologie de 2 comprimés à sucer avant les repas et 2 comprimés à chaque nausée.

### **En cas de perte d'appétit :**

La perte d'appétit est fréquente chez les patientes sous chimiothérapie. Elle est souvent liée aux réactions inflammatoires induite par les traitements, entre la bouche et l'intestin. De plus, les traitements peuvent entraîner une perturbation du goût ou de l'odorat ce qui n'engage pas le malade à s'alimenter. Les patientes peuvent ressentir une grande frustration de ne plus apprécier les repas ou de ne plus pouvoir s'alimenter sans douleur. Ces réactions peuvent conduire jusqu'à une anorexie.

On peut donner quelques conseils tels que :

- Favoriser l'**hydratation** afin de prévenir l'insuffisance rénale.
- **Fractionner l'alimentation** en plusieurs petits repas (6 à 8 repas et collations par jour).
- Encourager l'**enrichissement de l'alimentation en privilégiant les aliments à haute densité calorique** (beurre, sauce, jus, œufs, crème...) afin de maximiser l'apport calorique du repas.
- Encourager la **prise de compléments alimentaires. Concentrés de protéines et de calories**, ils permettent de compenser les carences et doivent être consommés en quantité calculée précisément par le ou la nutritionniste, qui tient compte des besoins caloriques du patient et de ce qu'il mange déjà. Les compléments alimentaires se présentent sous différentes formes ou différents goûts afin de laisser le choix au patient.

- Adopter une **bonne hygiène de vie** pour lutter contre la dénutrition et pratiquer une **activité physique adaptée** peut-être bénéfique car elle stimule la faim.
- **Soigner son hygiène bucco-dentaire** pour réduire les troubles du goût.
- Diminuer ou **arrêter le tabac**.
- **Se faire plaisir** et savoir s'écouter si on a envie de tel ou tel aliment.

Sont présentés ici quelques exemples d'enrichissement pour certains plats : (83)

- **Plats salés**

Les potages :

Prenez comme base au choix :

- Un bol de potage maison,
- Ou un bol de potage aux céréales,
- Ou un bol de potages en sachet ou en boîte.

Avant de servir, rajoutez à votre convenance :

- 1 cuillère à soupe de crème fraîche,
- Ou 1 noisette de beurre,
- Ou 1 cuillère à soupe d'huile d'olive.

Les purées :

Elles peuvent être enrichies avec :

- 1 jaune d'œuf,
- ou 10 g d'emmental râpé,
- ou 10 g de poudre de lait écrémé,
- et du beurre ou de la crème fraîche.

Conseils pour l'assaisonnement :

Les salades et crudités seront assaisonnées de préférence avec des huiles parfumées (olive, noix, noisette, sésame, pépins de raisin) et des vinaigres parfumés (framboises, xerès, de cidre, balsamique...), du jus de citron et des aromates.

- **Plats sucrés**

Les laitages :

Rajoutez 2 cuillères à soupe de poudre de lait écrémé dans un yaourt.

Le laitage peut être mixé avec des gâteaux secs (boudoirs, BN...) ou encore des fruits, de la confiture, du sucre, du miel ou du chocolat fondu pour varier les goûts.

### Les fruits :

Ils peuvent être consommés crus, cuits ou mixés avec du lait entier et enrichis avec du fromage blanc, des petits suisses, du yaourt, 2 cuillères à soupe de poudre de lait écrémé ou de la crème anglaise.

Quelques exemples de recettes notées ci-après pourront être conseillés aux patientes :

### Les boissons :

- 150 ml de lait + 20 g de poudre de lait écrémé + 10 g de sucre + 1 arôme (vanille ou caramel liquide ou sirops). Mixer le tout.

### Les desserts lactés :

- 200 g de compote + 50 g de lait concentré non sucré + 50 g de lait écrémé + 3 cuillères à soupe de sucre + 1 cuillère à soupe de crème fraîche. Passez le tout au mixer.
- 100 g de fruits au sirop + 20 g de poudre de lait écrémé + 1 cuillère à soupe de fromage blanc. Mixer le tout.

La fiche de soins de support associée aux nausées et vomissements et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 3 de ce manuscrit.

## **III.2.2 Diarrhées**

**Traitements concernés** : melphalan (Alkeran®), vinorelbine (Navelbine®), capécitabine (Xeloda®), évérolimus (Afinitor®), palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®), lapatinib (Tyverb®), abémaciclib (Verzenios®).

### **Présentation de la toxicité**

La survenue de diarrhées se définit généralement par une augmentation du nombre de selles quotidiennes par rapport à l'habitude ainsi que par l'apparition de selles nocturnes ou liquides. Cet effet indésirable doit être pris au sérieux dès les premières manifestations compte tenu de ses répercussions sur la qualité de vie mais aussi des complications possibles.

C'est un symptôme sérieux qui peut provoquer une grande fatigue, une déshydratation, une insuffisance rénale aigue, des troubles électrolytiques et expose à un risque d'infections.

Par leur effet cytotoxique et antiprolifératif les chimiothérapies induisent des lésions de la muqueuse de l'intestin grêle telles que l'apoptose de certaines cellules, une atrophie villositaire ou encore une hypoplasie des cryptes. Ceci provoque un dysfonctionnement des cellules des cryptes et des cellules caliciformes avec perte

de villosités et perturbations enzymatiques. Il en résulte un déséquilibre entre l'absorption et la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes.(84)

Il ne faut pas confondre la diarrhée secondaire à la constipation et la réelle diarrhée due à une accélération du transit.

### **Grades**

<b>Grades de toxicité des diarrhées</b>				
<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
<b>Par rapport à d'habitude :</b>				
Augmentation de moins de 4 selles / jour	Augmentation de 4 à 6 selles / jour	Augmentation de plus de 7 selles / jour	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Augmentation de la production au niveau de la stomie : légère	Augmentation modérée de la production au niveau de la stomie	Incontinence Hospitalisation indiquée  Augmentation sévère de la production au niveau de la stomie  Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Nécessite une prise en charge en urgence	

*Tableau 12 - Classification des diarrhées selon le NCI.(71)*

### **Facteurs de risque**

L'apparition de diarrhées dépend de facteurs individuels et de facteurs liés aux chimiothérapies employées (molécules, doses, fréquence d'administration).

## **Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge doit être précoce et efficace pour éviter toutes complications. Elle repose sur des **mesures hygiéno-diététiques**, sur l'utilisation de ralentisseurs du transit, d'anti-sécrétoires et sur la réhydratation.

En cas de diarrhées de grade 1 ou 2, sans aucun symptôme d'aggravation il sera recommandé, en plus de la réhydratation orale et des mesures hygiéno-diététiques, d'avoir recours aux **ralentisseurs du transit**.

Le **lopéramide (Imodium®)** est un anti-diarrhéique indiqué dès l'émission de plus de quatre selles quotidiennes. La posologie recommandée est de deux gélules de 2 mg pour la première prise puis 1 gélule après chaque selle liquide sans dépasser 16 mg par jour. Le lopéramide sera arrêté quand les selles cessent pendant 12 h consécutives.

En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication au lopéramide, le **racécadotril (Tiorfan®) 100 mg** peut être donné à raison d'une gélule 3 fois par jour avant les repas pendant maximum 7 jours.

A ces traitements, peut-être associée la **diosmectite (Smecta®)** à raison de trois sachets par jour à distance des repas et de la prise des autres médicaments. Il s'agit d'un pansement intestinal qui protège la muqueuse digestive et augmente la résistance du gel muqueux adhérent face aux agresseurs.

Au-delà de 48 h sans amélioration ou en cas d'apparition d'autres symptômes tels que de la fièvre, des douleurs abdominales importantes, des nausées, des vomissements une consultation médicale s'impose.

Une hospitalisation en urgence doit également être envisagée en cas de diarrhée persistante ou associée à de la fièvre ou des vomissements.

## **Conseils (72)**

Afin de limiter l'apparition ou la persistance des diarrhées dues aux traitements quelques conseils sont à donner aux patientes :

- **Boire abondamment** : huit à dix grands verres d'eau au minimum par jour, soit environ 2 litres pour éviter la déshydratation.
- Consommer des **boissons contenant du sel ou du sucre**, telles que les bouillons, les boissons pour sportifs ou les boissons à base de cola dégazéifiées.
- Boire **des liquides à température ambiante**.
- **Eviter le café** qui augmente le transit intestinal.
- **Fractionner les repas** en 5 à 6 prises alimentaires par jour.

- Privilégier une **alimentation pauvre en fibres**, à base de riz, pâtes, pommes de terre vapeur, carottes, bananes bien mûres, gelée de coings, fromages à pâte cuite ou encore biscottes.
- **Eviter de consommer des aliments riches en fibres non-solubles** comme les céréales complètes, les fruits crus avec une peau épaisse, les noix et noisettes.
- **Eviter la nourriture grasse ou frite.**
- Eviter les aliments qui donnent des gaz comme les crucifères (choux, brocolis), les oignons, les poireaux, les poivrons, les haricots secs et le maïs.
- Eviter les plats très épicés.
- **Surveiller la fréquence des selles** et les signes de retentissement clinique (signes de déshydratation, poids).

Des **conseils nutritionnels** peuvent être apportés à la patiente afin de gérer au mieux ces diarrhées. Le tableau ci-dessous présente, en fonction des groupes d'aliments, ceux qui sont conseillés ou déconseillés.

<b>Groupes d'aliments</b>	<b>Aliments conseillés</b>	<b>Aliments déconseillés</b>
<b>Produits laitiers</b>	Yaourt nature Fromage blanc ou petit suisse à 20 ou 0 % de matières grasses sur extrait sec Fromage à pâte dure et fondus	Tous les laits Yaourt grec Crème dessert Fromage blanc ou petit suisse à plus de 40 % de matières grasses sur extrait sec Fromage crémeux à plus de 60 % de matières grasses sur extrait sec Fromage à gout fort, très fermentés ou persillés
<b>Viandes- Poissons- Œufs</b>	Toutes les volailles Le veau et le bœuf Jambon blanc découenné et dégraissé Tous les poissons, en favorisant les poissons gras 1 à 2 fois / semaine	Le mouton, l'agneau Les viandes et poissons fumés Les viandes, volailles et poissons panés La charcuterie Les poissons marinés au vin ou à l'huile Les fritures Les plats en sauces, les hamburgers

<b>Féculents</b>	Les pâtes, le riz, la semoule, les pommes de terre Les biscottes pauvres en fibres La farine de type 45, la maïzena, le tapioca	Les légumineuses Le pain complet, aux céréales Les frites, les chips Les plats cuisinés du commerce Les viennoiseries
<b>Légumes</b>	Tous les aliments ci-dessous si possible cuits : La carotte, la courgette, la betterave, l'aubergine, les haricots verts, les blancs de poireaux, la laitue	Tous les autres légumes
<b>Fruits</b>	La banane, la pomme cuite, la poire, la pêche, le coing et la compote pomme-coing	Tous les autres fruits : fruits secs (figues, pruneaux, dattes), pommes crues, amandes, noix, noisettes et tous les autres fruits oléagineux
<b>Matières grasses</b>	Les huiles végétales : olive, tournesol, colza, soja, noix, noisette...	Les matières grasses cuites La mayonnaise La crème fraîche
<b>Produit sucrés</b>	Aucun	Le chocolat, le cacao
<b>Boissons</b>	L'eau du robinet	Les sodas, les jus de fruits très froids Les eaux minérales riches en magnésium Le café, le thé
<b>Autres</b>	Le thym, le laurier	Les herbes aromatiques (persil, cerfeuil), les épices, le poivre, les cornichons, les câpres, la moutarde, le vinaigre

Tableau 13 - Aliments conseillés et déconseillés en cas de diarrhée.(85)

En homéopathie certaines souches peuvent être conseillées pour les troubles digestifs en association avec les règles hygiéno-diététiques : (78)

- *Arsenicum album 15CH* : diarrhée avec selles brulantes, hépatite aigue, altération de l'état général, frissons.
- *China rubra 5CH* : déshydratation, asthénie, diarrhée épuisante.
- *Colchicum autumnale 9CH* : nausées aggravées par l'odeur des aliments, langue saburrale, diarrhée.

- *Mercurius corrosivus 9CH* : gingivite, stomatite, diarrhée avec selles séro sanglantes.
- *Nux vomica 5CH* : suite d'intoxication médicamenteuse, nausées, langue saburrale, diarrhée.
- *Phosphorus 15CH* : gastrite, nausées, vomissements, hémorragies digestives.
- *Lycopodium clavatum 15CH* : hyperbilirubinémie, douleurs abdominales, ballonnement abdominal.
- *Sépia officinalis 15CH* : désintérêt alimentaire, dégoût pour toute nourriture, sensation de vide gastrique, constipation atonique terminale.
- *Ipeca 9CH* : nausées, vomissements, langue propre.

La fiche de soins de support associée aux conseils liés à la diarrhée et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 4 de ce manuscrit.

### III.3 Affections cutanéomuqueuses

La peau constitue le plus grand organe du corps humain, elle représente environ 7 % de la masse corporelle, soit entre 4 et 5 kilogrammes chez un adulte.(86) Il s'agit du premier organe de défense contre les agents pathogènes. La peau est capable de faire face à de nombreux stimuli externes cependant les thérapeutiques anticancéreuses sont agressives et peuvent entraîner des répercussions sur l'ensemble du corps.

Les changements cutanés sont plus ou moins marqués, ils sont souvent jugés non graves et sont donc souvent sous-estimés. Ils ont cependant un retentissement majeur sur le plan fonctionnel et psychosocial. Il ne faut pas minimiser ces effets car ils peuvent être à l'origine de problèmes d'observance.

#### III.3.1 Mucites

**Traitements concernés** : melphalan (Alkeran®), cyclophosphamide (Endoxan®), vinorelbine (Navelbine®), capécitabine (Xeloda®), évérolimus (Afinitor®), palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®), lapatinib (Tyverb®).

#### Présentation de la toxicité

Les mucites sont une **inflammation des muqueuses** qui recouvrent l'intérieur des cavités et des viscères. Elles sont dues à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent qui est à l'origine d'ulcérations. Cette affection peut atteindre tout type de muqueuses, qu'elles soient buccales, digestives, vaginales ou oculaires. Lorsque c'est la muqueuse buccale qui est touchée on parle de **stomatite**.(87)

L'inflammation des muqueuses de la cavité buccale se présente sous la forme d'une **inflammation douloureuse de celle-ci avec un érythème puis des ulcérations irrégulières et de grandes tailles pouvant se surinfecter**. On peut retrouver des aphtes mais également des ulcérations plus ou moins douloureuses responsables de dysphagie.

La muqueuse buccale est sensible car les cellules des muqueuses digestives font parties de celles qui se divisent le plus vite au sein des tissus de l'organisme et sont donc directement touchées par les chimiothérapies.

Les mucites peuvent facilement altérer la qualité de vie du patient et son état nutritionnel.



*Figure 34 - Photos de différents types de mucites (grade 1 en haut à gauche, grade 2 en haut à droite, grade 3 en bas).(87)*

### **Grades**

Il y a deux échelles qui sont largement utilisées pour grader les mucites oropharyngées.

L'échelle de l'OMS de 1979 utilisée pour les patients recevant des traitements anticancéreux prend en compte plusieurs éléments tels que la douleur, les signes cliniques de mucite buccale et la possibilité de prise alimentaire (Figure 35).(88)

- 0 Pas de mucite ou érythème
- 1 Erythème et sensation désagréable (douleur)  
Pas d'ulcère
- 2 Ulcères ± érythème  
Alimentation solide possible
- 3 Ulcères ± érythème  
Nécessité d'un régime hydrique (alimentation solide impossible)
- 4 Ulcères  
Alimentation per os impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire

Figure 35 - Echelle de l'OMS de gradation de sévérité de la mucite.(89)

L'autre échelle, qui est également utilisée, est celle du NCI.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Signes fonctionnels</b>	Asymptomatique ou symptômes légers. Pas de prise en charge nécessaire.	Douleur modérée. Absence d'interférence avec une prise orale. Adaptation du régime alimentaire indiquée.	Douleur sévère. Interfère avec une prise orale.	Pronostic vital engagé. Intervention en urgence indiquée.	Décès.

Tableau 14 - Classification des mucites selon le NCI.(71)

La douleur peut également être gradée. Chez l'adulte on utilise habituellement l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'évaluation numérique (EN). L'intensité de la douleur est utile à évaluer pour d'une part, orienter le choix du traitement initial à mettre en œuvre en fonction des recommandations, mais également pour suivre l'efficacité de ce traitement.(88)

### **Facteurs de risque**

Certains facteurs sont propices au développement de la mucite :

- Les âges extrêmes de la vie.
- L'état dentaire (prothèse abimée, maladie parodontale...).
- Une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

- L'immunodépression (cancers hématologiques myélosuppresseurs, nombre de neutrophiles bas avant le traitement...).
- Le tabagisme.
- L'alcoolisme.
- Le diabète.

### **Prise en charge thérapeutique** (90)

Pour ce type d'affection des traitements locaux ou systémiques pourront être utilisés selon la gravité des symptômes.

#### **Traitements locaux :**

- Les bains de bouche pluriquotidiens (au moins 3 à 4 fois par jour) au **bicarbonate de sodium 1,4 %** en gargarisme entre les repas. Il est conseillé de bien le garder en bouche puis recracher.
- Les anesthésiques et analgésiques topiques oraux peuvent réduire le besoin d'analgésiques systémiques en cas de mucite sévère. Les anesthésiques topiques les plus utilisés sont la lidocaïne et la benzocaïne.
- La morphine à 2 % est l'antalgique ayant montré une efficacité en traitement local. Elle est suggérée dans la composition des bains de bouche.
- Les **corticoïdes (methylprednisolone)** rentrent également dans la composition des bains de bouche sans alcool en utilisation prophylactique et/ou thérapeutique.

La Vitamine E, le bleu de méthylène et la N-acétyl-cystéine utilisés en bain de bouche auraient également montré leur efficacité dans le soulagement de la douleur.(88)

#### **Traitements systémiques :**

- Les antalgiques de pallier I et/ou II (classification selon l'OMS) comme le paracétamol et le tramadol peuvent être utilisés pour les mucites les moins sévères.
- L'utilisation d'antalgiques de palier III est réservée pour les mucites plus sévères. Dans ce cas on privilégiera ceux à libération immédiate.
- Le laser peut être utilisé pour le traitement des aphtes.
- Les antibiotiques ne sont généralement pas nécessaires.

La perturbation de la salivation peut provoquer une halitose et, à plus long terme, favoriser le développement des caries et le déchaussement des dents. Pour maintenir la production de salive il est recommandé de mastiquer ou de sucer des

bonbons sans sucre, des sucettes, de manger des glaces ou encore des yaourts frais.

Si la salivation n'est tout de même pas suffisante, le médecin pourra prescrire des substituts salivaires de type Artisial® ou Aequasial® (triesters de glycérol oxydés), à utiliser 3 à 4 fois par jour en spray buccal ou de l'anétholtrithione (Sulfarlem®) à raison de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour.

### **Conseils** (87)

La prévention et la prise en charge des mucites font partie des soins de support fondamentaux en oncologie, l'objectif étant de limiter leur apparition et le cas échéant de limiter leurs conséquences.

Afin de limiter l'apparition et la persistance des mucites, quelques conseils sont à donner aux patientes notamment sur l'adaptation de l'alimentation et des repas :

- **Couper les aliments** en petits morceaux, voire les hacher.
- Consommer sans modération tous **les aliments mous**, en purée, ramollis dans du lait ou de la matière grasse.
- Favoriser une **alimentation à température ambiante, froide ou glacée** (sucer des glaçons ou manger de la glace peut aider à limiter l'inflammation au niveau de la muqueuse buccale).
- Un **brossage régulier avec une brosse à dents douce**, souple, rincée après chaque usage.
- **Boire beaucoup d'eau, au moins 2L** par jour.
- Utiliser une paille permet d'éviter le contact direct des boissons avec les lésions buccales.

Certains aliments sont à éviter tels que les aliments durs et croquants (noisettes, chips...), les aliments acides (les agrumes, les tomates, le raisin, les pommes, les fraises, le vinaigre, la moutarde...), les aliments frits et/ou salés (biscuits apéritif, cacahuètes...), les aliments irritants qui sont aphtogènes (gruyère, noix, ananas) ainsi que les épices, le poivre et le piment.

L'arrêt du tabac et de l'alcool est indispensable car ils aggravent l'inflammation par l'atteinte des tissus parodontaux.

Le port d'un appareil dentaire nécessite une hygiène rigoureuse. L'appareil doit être retiré et nettoyé après chaque repas, le nettoyage doit être réalisé dans une solution effervescente antiseptique, renouvelée chaque jour. Les appareils mal ajustés pouvant irriter la bouche et les gencives ne doivent pas être utilisés.

Il convient également d'éviter les bains de bouche qui contiennent de l'alcool. En effet, ce dernier potentialise la sécheresse de la muqueuse buccale pouvant aller jusqu'à la sensation de brûlure.

**L'état bucco-dentaire du patient** (caries, chicot) **est un facteur de risque d'apparition des mucites**. Il faudra prévoir un **bilan chez le dentiste** avant de démarrer la cure de chimiothérapie et avoir une hygiène buccale stricte : (91)(75)

- Trois brossages par jour avec une brosse à dents souple.
- Changer sa brosse à dents tous les mois.
- Mouiller préalablement la brosse pour la rendre plus douce.
- Eviter les dentifrices au menthol, préférer ceux qui traitent les parodontites.
- Rincer la bouche avec une solution bicarbonatée après les repas.
- Eviter les bains de bouche alcoolisés.
- Lutter contre la sécheresse buccale.
- S'hydrater les lèvres en appliquant un lubrifiant gras (lanoline, vaseline, beurre de cacao).

L'objectif **du bilan bucco-dentaire** est de rechercher les facteurs de risque liés à une mauvaise hygiène buccale (caries, parodontopathie) ou une xérostomie (bouche sèche).

Il existe une **grille d'évaluation de l'état de santé général de la bouche** (ou Grille OAG pour Oral Assessment Guide) (Figure 36).

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	Pondération		
			1	2	3
La voix	L'audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler
La déglutition	L'observation	Demander au malade d'avaler	Normale	Douleur lors de la déglutition	Absence de déglutition
La langue	Le regard et la palpation	Observer et toucher les tissus	Rose, humide, présence de papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, boursoufflée
La salive et la langue	L'observation	Replier l'extrémité de la langue vers le bas ce qui déclenche une production de salive	Transparente	Visqueuse, épaisse, de mauvaise qualité	Absente
Les muqueuses	Le regard	Observer l'apparence des tissus	Roses et humides	Inflammatoires, avec l'inclusion de plaques blanches, pas d'ulcération	Ulcération et/ou saignements
Les gencives	Le regard	Appuyer sur les gencives avec l'extrémité de la langue	Roses, fermes et bien dessinées	Inflammatoires, œdémateuses	Saignements spontanés ou lors de pressions
Les dents	Le regard		Propres et sans débris	Plaques et débris bien localisés (entre les dents)	Plaques et débris généralisés sur toutes les gencives et les dents abîmées
Les lèvres			Lisses, rosées et humides	Sèches et fissurées	Ulcération ou saignements
Total			24		

### Interprétation de la grille

- La grille proposée comprend des graduations de 1 à 3.
- Le score est obtenu en faisant la somme des différents items.



Figure 36 - Grille OAG et interprétation. (89)

Des souches homéopathiques peuvent éventuellement être conseillées en fonction des symptômes et du terrain de la patiente : (78)

Pour une aphtose régulière avec des ulcérations profondes à bords réguliers et fond jaunâtre, ou si la bouche est pâteuse avec présence d'un goût métallique : *Kalium bichromatum 9CH*, 5 granules 3 à 5 fois par jour.

Quand on retrouve des aphtes multiples, des gingivites et des stomatites ulcéreuses pouvant évoluer vers un saignement ou une douleur brûlante intense : *Mercurius Corrosivus 9CH*, 5 granules 3 à 5 fois par jour.

Si les ulcérations sont importantes, les granules peuvent être dissoutes dans un petit peu d'eau. Ces souches peuvent également être conseillées en prévention à raison de 5 granules par jour.

### Mesures non médicamenteuses complémentaires ou alternatives : (88)

La distraction, la relaxation, la musicothérapie, l'hypnose, la méditation de pleine conscience et l'imagerie mentale sont des modalités non pharmacologiques qui peuvent être également utilisées. L'hypnose et la musicothérapie ont montré être des compléments précieux et efficaces sur les douleurs orales. La relaxation avec des suggestions imagées et les thérapies d'adaptation cognitives réduiraient également la douleur.

La fiche de soins de support associée aux mucites et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 5 de ce manuscrit.

### III.3.2 Syndrome main-pied

**Traitements concernés** : surtout la capécitabine (Xeloda®), lapatinib (Tyverb®), évérolimus (Afinitor®, fréquent).

Des troubles au niveau de la peau peuvent être observés tels que, par exemple, des rougeurs, des plaques, du dessèchement ou encore des tiraillements.

#### **Présentation de la toxicité**

Le syndrome main-pied (SMP), ou érythrodysesthésie palmo-plantaire, se manifeste au niveau de la **paume des mains et de la plante des pieds**. Il se caractérise par des **rougeurs, un gonflement, une sécheresse, des cloques ou des fourmillements**. Les lésions, bilatérales, ne sont pas forcément symétriques.

Il s'agit d'une **réaction inflammatoire** qui se caractérise par une fragilisation des microvaisseaux et une atteinte des kératinocytes.

Il survient souvent quelques semaines après le début du traitement. Il débute par l'apparition d'une rougeur douloureuse, d'une sécheresse de la peau et de possibles desquamations. Il se présente différemment en fonction du type de traitement. Il sera plutôt localisé et hyperkératosique s'il est induit par les thérapies ciblées, et diffus et érythémateux s'il est induit par certaines chimiothérapies conventionnelles.

Les patients doivent savoir repérer les signes annonciateurs du SMP. Connaître leur délai moyen de survenue contribue à limiter l'inquiétude liée à leur apparition, à les prévenir, à ralentir leur évolution et à réduire l'inconfort et les difficultés pour se déplacer ou effectuer les gestes quotidiens.(92)

L'apparition du SMP se déroule en plusieurs phases. Il y a tout d'abord une phase initiale qui dure généralement moins de 7 jours. Lors de cette phase on observe tout d'abord un érythème potentiellement douloureux au niveau des zones de frictions et des points de pressions cutanés (Figure 37).



Figure 37 - Phase érythémateuse du syndrome main-pied.(93)

Ensuite, il y a la phase d'état d'une durée de 7 à 15 jours. Elle se caractérise par de l'hyperkératose qui est un épaissement épidermique jaunâtre, infiltré, circonscrit par un halo inflammatoire sur les zones de pressions ou de frictions (Figure 38).



*Figure 38 - Hyperkératose du pied lors du syndrome main-pied.(93)*

Il y a ensuite une phase tardive d'une durée plus longue de plus de 15 jours. Il s'agit du renouvellement épidermique sous jacent qui engendre une desquamation pouvant être en lambeau ou fragmentée adhérente et donnant parfois un aspect craquelé (Figure 39).



*Figure 39 - Syndrome main-pied en phase tardive.(93)*

## Grades

Grades	Symptômes
<b>1</b> <b>Modifications cutanées ou dermatites minimes, sans douleur</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fourmillements, sensation déplaisante au toucher, sensation de brûlure, picotements, gonflement, rougeurs.</li><li>- Pas de douleurs.</li><li>- Les symptômes n'affectent pas les activités de la personne.</li></ul>
<b>2</b> <b>Modifications cutanées ou dermatites modérées avec douleurs sans gêne fonctionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rougeurs, gonflement, cloques, œdèmes.</li><li>- Apparition de douleurs mais sans gêne fonctionnelle.</li><li>- Les symptômes interfèrent avec les activités de la vie quotidienne.</li></ul>
<b>3</b> <b>Modifications cutanées ou dermatites ulcératives sévères avec douleurs entraînant une gêne fonctionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Epaissement et desquamation de la peau, cloques.</li><li>- Douleurs sévères.</li><li>- Le patient est incapable de faire ses activités quotidiennes.</li></ul>

Tableau 15 - Classification de la toxicité du syndrome main-pied selon le NCI.(71)

## Facteurs de risque

L'apparition de ce syndrome dépend de la fragilité cutanée de chaque personne mais également du produit de chimiothérapie utilisé. Cependant les manifestations peuvent être intensifiées par **la chaleur, les frottements ou encore la pression.**

Le SMP induit par les cytotoxiques est molécule, dose et durée d'exposition-dépendant, d'où l'hypothèse privilégiée d'une toxicité directe des molécules au niveau palmoplantaire. D'autant que selon les protocoles de chimiothérapie, l'incidence varie considérablement d'une molécule à l'autre.

## Prise en charge thérapeutique

Avant de débuter le traitement, une évaluation initiale de l'atteinte cutanée est primordiale pour adapter au mieux la prise en charge et personnaliser les conseils.

La **consultation de pédicurie-podologie** est vivement conseillée. Elle permet : (92)

- Un repérage des zones d'hyper-appui du pied et des points de frottement.
- Une ablation mécanique douce des plaques d'hyperkératose ou des callosités susceptibles de devenir des zones critiques de développement des symptômes.
- La réalisation, si nécessaire, de semelles absorbantes à base de gel ou de mousse, voire de semelles orthopédiques de décharge permettant de minimiser les symptômes en diminuant les zones de frottement et d'appui ainsi qu'en répartissant de manière homogène le poids du corps.

Avant même que les premiers signes n'apparaissent, il est important d'utiliser un traitement de fond en appliquant plusieurs fois par jour sur les mains et les pieds un **topique émollient pour hydrater la peau**, apporter du confort et prévenir l'apparition du SMP.

Les patientes devront préférer des **produits pour peaux sensibles** estampillés « **haute tolérance** » issus de la dermocosmétique (Avène®, Bioderma Secure®, La Roche Posay®, MEME Cosmetics®, SVR®, Uriage®...).(92)

Selon le type de lésions la prise en charge sera différente : (90)(92)

- Pour les lésions modérées : utiliser un topique **émollient** et/ou kératolytique.
- Pour les formes hyperkératosiques :
  - Modérées : appliquer un **émollient quotidien kératolytique à l'urée** (10 à 30 %) et/ou à l'acide salicylique (2 à 6 %).  
Ex. Xérial 30 ou 50 (SVR®), Akérat (Avène®)
  - Sévères : appliquer une préparation composée d'acide salicylique 30 g et de vaseline officinale 100 g éventuellement sous pansement occlusif pour la nuit.
- Pour les formes inflammatoires :
  - **Des dermocorticoïdes de classe I** peuvent être prescrits comme la bétaméthasone (ex : Diprolène®), en pommade ou en crème selon la sécheresse, à appliquer une fois par jour éventuellement sous pansement occlusif.
  - **Prise en charge de la douleur** avec des antalgiques par voie orale si nécessaire.
- Pour les formes associées (hyperkératosique et inflammatoire) : alterner les traitements un jour sur deux.

- Pour les formes bulleuses : perçage aseptique si c'est douloureux en respectant le toit de la bulle.

En fonction du grade du syndrome main-pied, la conduite à tenir par rapport à la poursuite de la chimiothérapie présente des différences.

Au grade 1, le traitement anticancéreux peut normalement être poursuivi sans modification de doses. Au grade 2, une diminution de 50 % de la dose totale peut être envisagée pendant 7 à 8 jours jusqu'à amélioration au grade 1 ou 0. Si le grade 3 est atteint, le traitement anticancéreux peut être interrompu au moins une semaine en attendant une amélioration vers un grade 1 ou 0. Le traitement est normalement ensuite repris à 50 % de la dose initiale en surveillant si le syndrome ne s'aggrave pas de nouveau, et éventuellement revenir à la posologie initiale.(75)

### **Conseils** (91)(92)

Pour prévenir ces symptômes, il faut éviter tous les traumatismes cutanés. Les éléments suivants seront donc à proscrire ou à limiter : (75)

- Les activités à l'origine d'un frottement intensif (laver vigoureusement, tenir des outils ou des articles ménagers, appuyer sur les touches d'un clavier, jouer d'un instrument de musique ou conduire un véhicule).
- Le soleil et l'exposition à la chaleur (se protéger avec des vêtements couvrants et privilégier une protection solaire au moins indice 50 le cas échéant).
- Les douches et bains très chauds.
- La marche pieds nus.
- Le port de gants, de chaussettes ou de chaussures serrées ;
- L'utilisation de pansements adhésifs et bandages serrés.
- Les activités physiques susceptibles d'altérer les zones sensibles (la marche, la course).

Des conseils indispensables sont à donner aux patientes pour les aider dans la prise en charge de ces atteintes cutanées :

- Se rendre chez **le pédicure** avant de commencer le traitement afin que les pieds soient dans le meilleur état possible et y aller régulièrement pour faire éliminer les cals et cors aux pieds.
- Appuyer les zones atteintes sur de la **glace** pour soulager la douleur (15 à 20 minutes), faire des compresses d'eau froide ou pulvériser de l'eau thermale (stockée au réfrigérateur).
- Prendre des **bains et des douches tièdes voire froids**.

- Utiliser un savon **surgras doux**, non parfumé pour sécheresse cutanée sévère afin de nettoyer, purifier et relipider la peau. Le produit est à faire mousser dans la paume des mains puis à appliquer sur la peau préalablement mouillée avant d'être rincée abondamment. La peau est à sécher délicatement par tamponnement sans frotter.
- Appliquer un **soin hydratant et/ou émollient** (urée à moins de 10 %) après la toilette sur les mains, les pieds et les replis cutanés. Au moment du coucher, il sera préconisé de mettre une couche épaisse de crème hydratante sur la paume des mains et la plante des pieds puis de les couvrir respectivement avec des gants et des chaussettes lâches en coton. Il existe également des **gants et des chaussons qui permettent de lutter contre le dessèchement, les rougeurs et d'apaiser les sensations de brûlures et d'inconfort**, comme ceux de la gamme MEME Cosmetics®. Des chaussettes et des mitaines de protection et de réhydratation Podolutions® peuvent aussi être utilisées.
- Porter des **vêtements amples** et des **chaussures confortables** et souples pour éviter les frottements. Il sera conseillé de choisir des vêtements avec des coutures qui ne font pas de points d'appui et de préférer les chaussettes en coton.
- Rester les mains et pieds découverts dans la mesure du possible.
- Protéger les mains avec des gants adaptés lors des travaux ménagers ou de bricolage. Les gants choisis ne devront pas provoquer de macération et d'excès de chaleur.

Certaines souches homéopathiques peuvent être conseillées dans le cas du syndrome main-pied : (78)

#### **Lors de la phase érythémateuse :**

- *Bovista gigantea* 5CH : eczéma, urticaire, œdème cutané, stase circulatoire en regard des zones affectées.
- *Carbo animalis* 5CH : rougeur ou cyanose et œdème cutané, douleurs cutanées brûlantes.
- *Lachesis mutus* 15CH : rougeur et œdème cutané, intolérance locale aux strictions, hypersensibilité au toucher.
- *Phosphorus* 15CH : congestion cutanée localisée.
- *Sanguinaria canadensis* 9CH : rougeurs cutanées circonscrites, douleurs cutanées brûlantes.

#### **Lors de la desquamation :**

- *Graphites* 9CH : dermatose pruriante avec desquamation prédominant dans les plis.
- *Natrum muriaticum* 15CH : eczéma avec peau squameuse et sèche, fissurations cutanées.

- *Petroleum 5CH* : crevasses et fissures des mains, peau épaisse lichenifiée, eczéma.
- *Rhus toxicodendron 5CH* : inflammation cutanée avec vésicules et sensation de brûlure.
- *Arsenicum album 15CH* : eczéma, peau sèche, desquamation sèche, fine, prurigineuse, prurit.

Si ces mesures sont insuffisantes, l'ultime recours consiste à arrêter ou à modifier le traitement cancérologique en cas de syndrome main-pied très sévère. Dès l'apparition des premiers symptômes, il faut en parler au cancérologue

La fiche de soins de support associée au syndrome main-pied et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 6 de ce manuscrit.

### III.3.3 Eruptions cutanées

**Traitements concernés** : évérolimus (Afinitor®), ribociclib (Kisqali®), lapatinib (Tyverb®), abémaciclib (Verzenios®), tamoxifène (Nolvadex®), exémestane (Aromasine®, fréquent), anastrozole (Arimidex®).

#### Présentation de la toxicité

Les effets indésirables cutanés ont des **répercussions psychologiques, physiques, sociales, familiales et professionnelles**. L'utilisation de produits dermocosmétiques spécifiques et le suivi de conseils adaptés aux peaux sensibles et réactives permettent d'améliorer la qualité de vie et l'observance des patientes.

Il existe différents types d'éruptions cutanées suite à l'administration de chimiothérapies anticancéreuses. Les plus retrouvées sont **le rash papulo-pustuleux et le rash maculo-papuleux**.

Le rash papulo-pustuleux ou rash acnéiforme (éruptions surélevées et infectées) est fait de lésions folliculaires papuleuses ou pustuleuses plus ou moins confluentes, sans comédons. Il se situe principalement au niveau des **zones séborrhéiques** telles que le visage, le cuir chevelu, le dos et le torse. Les éruptions se développent classiquement sur un fond érythémateux et sont souvent associées à un prurit. La physiopathologie et l'histologie n'ont aucune similitude avec une acné vulgaire (Figure 40).



*Figure 40 - Photos d'une éruption cutanée, type folliculite sur le tronc.(94)*

Le rash maculo-papuleux se caractérise par la présence de macules (éruptions plates) et de papules (éruptions surélevées) érythémateuses, plus ou moins confluentes et plus ou moins diffuses, accompagnées d'un prurit. Il apparaît fréquemment au niveau du tronc et se diffuse de façon centripète (Figure 41).



*Figure 41 - Photos de rash maculo-papuleux.(94)(95)*

Le délai d'apparition de ces éruptions dépend du mode d'administration des médicaments de chimiothérapie. Concernant la voie orale, l'éruption survient en moyenne entre **8 et 10 jours après le début du traitement** (jusqu'à 21 jours pour l'éruption maculo-papuleuse).

## Grades

Grades	Rash acnéiforme	Rash maculo-papuleux
	<b>Signes cliniques</b>	
<b>Grade 1</b>	Papules et/ou pustules concernant moins de 10 % de la surface corporelle, associées ou non à un prurit et une fragilité de la peau.	Macules et/ou papules concernant moins de 10 % de la surface corporelle. Associées ou non à des symptômes type prurit, brûlure, rugosités.
<b>Grade 2</b>	Papules et/ou pustules concernant 10 à 30 % de la surface corporelle, associées ou non à un prurit et une fragilité de la peau. Impact psychologique, limitant les activités de la vie quotidienne.	Macules et/ou papules concernant 10 à 30 % de la surface corporelle. Associées ou non à des symptômes type prurit, brûlure, rugosités. Limite les activités de la vie quotidienne.
<b>Grade 3</b>	Papules et/ou pustules concernant plus de 30 % de la surface corporelle, associées ou non à un prurit et une fragilité de la peau. Présence de surinfection des lésions, indiquant une prise en charge par antibiotiques <i>per os</i> . Impact psychologique, limitant les activités de la vie quotidienne.	Macules et/ou papules concernant plus de 30 % de la surface corporelle. Associées ou non à des symptômes type prurit, brûlure, rugosités.
<b>Grade 4</b>	Papules et/ou pustules concernant toute la surface corporelle, associées ou non à un prurit et une fragilité de la peau. Vaste surinfection nécessitant une prise en charge par antibiotiques IV. Menace le pronostic vital.	
<b>Grade 5</b>	Décès	

Tableau 16 - Les grades de toxicité des éruptions cutanées selon le NCI.(71)

## Facteurs de risque

Les affections dermatologiques aiguës, causées ou aggravées par les traitements, suivent plusieurs facteurs prédictifs en fonction du patient (âge, capital cutané initial, statut nutritionnel...), de la présence d'autres comorbidités (maladies cardiovasculaires, diabète...) et du traitement lui-même.(86)

La prévention du prurit et des rashes passe par la mise en place d'un traitement visant à **hydrater la peau au moins deux fois par jour** en privilégiant les émoullients sans alcool.

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des éruptions cutanées nécessite l'utilisation de traitements locaux associés ou non à des traitements par voie orale tels que les antibiotiques selon l'étendue des lésions.

### Traitement local :

Parmi les divers traitements locaux disponibles, les antibiotiques ainsi que les crèmes ou lotions antiseptiques à base de cuivre et de zinc semblent être les plus efficaces et les mieux tolérés. Le peroxyde de benzoyl est efficace sur les lésions inflammatoires, mais est souvent rapidement arrêté par les patientes car trop irritant. Les dermocorticoïdes restent controversés.(94)

### Traitement systémique :

Les **cyclines** (doxycycline 50 à 100 mg par jour ou lymécycline) actives par action anti-inflammatoire,(96) sont utilisées en première intention pour les éruptions étendues, les éruptions très inflammatoires ou responsables d'un important retentissement psychosocial. Le traitement dure généralement 4 à 8 semaines selon la régression de l'éruption.(94) Chez certains patients une dose d'entretien sera nécessaire au long cours.

Des **antalgiques** pour les douleurs et des **antihistaminiques** pour le prurit peuvent également être prescrits.

La **prise en charge psychologique** ne doit pas être négligée. Les patientes doivent être prévenues de cet effet potentiel. Au cours du traitement, il faudra aborder avec les patientes les questions du retentissement des modifications cutanées dans leur vie socioprofessionnelle et affective.

## Conseils

On peut conseiller aux patientes de camoufler les lésions par un **maquillage adapté** n'ayant pas d'effet occlusif trop important (testé non comédogène). Des **socio-esthéticiennes** apprennent à maquiller ces effets indésirables.

Afin de préserver la peau il convient d'éviter toutes les substances qui seront potentiellement irritantes et agressives pour la peau comme les produits parfumés ou contenant de l'alcool (lotions, déodorants, soins après rasage...), les huiles essentielles, les masques à l'argile, le savon de Marseille et le savon noir, les produits anti-acnéiques classiques, les perturbateurs endocriniens, l'exposition au soleil ou encore les allergènes.(86)

Il est important de rappeler aux patientes que la toilette corporelle est indispensable une fois par jour et celle du visage matin et soir. Pour l'aider dans le choix des produits et l'acquisition des bonnes habitudes nous pourrions lui rappeler les règles d'hygiène quotidiennes suivantes : (86)

- Privilégier les **dermo-nettoyants doux**, sans conservateur ni parfum, tels que les gels, les syndets, les pains dermatologiques sans savon avec un fort pouvoir surgraissant et respectant le pH cutané.
- Appliquer le produit en réalisant des mouvements circulaires **avec les mains**. Elles sont plus douces et hygiéniques que le gant de toilette, l'éponge ou la fleur de douche qui sont source de bactéries.
- **Rincer soigneusement**, de préférence à l'eau claire d'une température comprise entre 32 et 34 °C, afin de ne pas dessécher la peau et ne pas réactiver l'inflammation cutanée.
- **Sécher délicatement** le visage et chaque partie du corps en **tamponnant** avec une serviette douce et moelleuse. Il ne faut pas frictionner afin de limiter l'irritation.
- **Préférer les douches** plutôt que les bains prolongés et trop chauds qui fragilisent les tissus, irritent la peau ou entraînent des démangeaisons.
- **Eviter les gommages réguliers** : le tissu cutané est abimé par le traitement et une abrasion par le gommage peut accentuer les lésions cutanées.

Pour le démaquillage, il vaut mieux préférer l'eau micellaire ou le lait démaquillant suivi d'eau thermale que les lingettes démaquillantes qui sont plus desséchantes.

**L'eau thermale** possède des propriétés **apaisantes, adoucissantes et anti-irritantes**. En cas d'inflammation cutanée ou d'éruptions, les démangeaisons sont calmées et la peau peut-être soulagée. Elle peut être appliquée en pulvérisation directement ou par contact avec une compresse imbibée. Il est conseillé de conserver le spray au réfrigérateur, le frais permettant un effet apaisant supplémentaire.

Tous ces conseils sont également valables en cas de xérose cutanée, effet qui peut être également fréquent.

Les principales souches homéopathiques qui peuvent être conseillées en fonction des symptômes, à raison de 5 granules matin et soir sont : (97)

- *Kalium bromatum* 9CH : acné pustuleuse et indurée au niveau du visage, de la poitrine, du dos, éruptions papulo-pustuleuses, séborrhée.
- *Muriaticum acidum* 7CH : éruptions papulo vésiculeuses très prurigineuses, peau très sensible aux rayons solaires.
- *Rhus toxicodendron* 7CH : petites vésicules claires entourées d'un halo rouge, démangeaisons intenses non améliorées par le grattage, xérose, folliculite chimio induite.
- *Sulfur iodatum* 9CH : inflammation cutanée, acné papuleuse du front et du dos, folliculite.

Dans tous les cas, s'il y a un prurit on pourra proposer l'association d'*Apis mellifica* 15CH et de *Poumon histamine* 15CH à raison de 5 granules tous les quarts d'heure pendant 1 à 2 heures en phase aigüe puis 5 granules de chaque une fois par jour.(97) Si le prurit est intense on peut ajouter *Dolichos pruriens* 5CH à raison de 5 granules toutes les heures.

La fiche de soins de support associée aux éruptions cutanées et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 7 de ce manuscrit.

### III.3.4 Alopécie

**Traitements concernés** : melphalan (Alkeran®), rare), cyclophosphamide (Endoxan®), vinorelbine (Navelbine®), capécitabine (Xeloda®), palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®), lapatinib (Tyverb®), abémaciclib (Verzenios®), exémestane (Aromasine®, fréquent).

#### Présentation de la toxicité

Les traitements s'attaquent également aux cellules saines à l'origine des poils ou des cheveux entraînant la chute de ces derniers.

L'alopécie est un trouble caractérisé par une **diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale** pour un individu donné, à un âge donné et une localisation donnée.(71)

Cet effet indésirable est souvent mal vécu. Certaines femmes la vivent comme un traumatisme car c'est une atteinte de leur image corporelle. Elle peut parfois avoir un grand impact sur le bien-être physique et psychologique. La patiente doit être au courant de cet effet potentiel afin d'y être préparée.

La chute peut commencer **10 à 20 jours après le début du traitement** et peut être brutale ou progressive. Ce phénomène est réversible (sauf exception), les cheveux repoussent entre **4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement** et changent souvent d'aspect : ils ne sont pas forcément de la même couleur et peuvent être plus ou moins souples, plus épais, plus frisés, plus raides...

### **Grades**

**Deux grades** sont distingués par le NCI, le grade 1 est caractérisé par une perte de cheveux légère ou inégale inférieure à 50 %. Ceci correspond à une perte de cheveux uniquement visible de près. Un changement de coiffure peut être nécessaire pour masquer cette perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque. Le grade 2 correspond à une perte de cheveux de plus de 50 % avec un impact psychologique. Une perruque peut être nécessaire.(71)

### **Facteurs de risque**

L'importance de l'alopecie dépend de plusieurs éléments, notamment :

- du type de médicament ou de l'association de médicaments employés,
- de la dose administrée,
- du nombre de cures,
- de la qualité des cheveux,
- de l'âge.

### **Conseils**

L'utilisation d'un **casque réfrigérant** lors des cures de chimiothérapie intraveineuse permet de prévenir la chute des cheveux. L'objectif est de créer localement la vasoconstriction des artérioles du cuir chevelu afin de limiter le passage des agents alopeciant dans cette zone et donc d'éviter leur toxicité.

La chute des cheveux peut être limitée en suivant quelques conseils : (72)(86)

- **Ne pas faire un brossage des cheveux trop brutal.**
- **Traiter les cheveux avec précautions** (lavage à l'eau tiède, faible dose de shampoing doux, séchage à l'air libre ou à basse température, brosse à poils souples ou peigne à larges dents).
- **Eviter le plus possible les teintures, les mises en plis, les brushings,** ainsi que les permanentes qui fragilisent les cheveux.

A nu, le cuir chevelu est plus exposé aux agressions extérieures. Il peut alors être irrité ou démanger. Afin d'éviter ces désagréments il est conseillé de **masser régulièrement le cuir chevelu** et de **l'hydrater avec un soin adapté. De plus les**

**massages doux du cuir chevelu permettent d'activer la microcirculation et de favoriser la repousse.**

Des esthéticiennes sont spécialisées dans le domaine du cancer, ce sont des **socio-esthéticiennes**. Avec des techniques de maquillages, les patientes peuvent apprendre à dessiner les sourcils en cas de perte ou à maquiller les cernes. Elles peuvent également être conseillées pour le choix d'accessoires capillaires : le port d'une **perruque** (chevelure), le port de foulards, de turbans ou encore de chapeaux. Certaines femmes préféreront se raser ou se couper les cheveux avant qu'ils ne tombent plutôt que de les perdre par la suite.

L'INCa a conçu un guide d'information et de conseils liés à la chute des cheveux causée par les chimiothérapies. Il a été rédigé par des professionnels de santé et des femmes confrontées à ce problème. Ce guide permet de répondre, de façon pratique et illustrée, à certaines interrogations des patientes afin de mieux supporter cette épreuve. Il est disponible sur le site de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/>.

En complément des conseils à suivre et des aides techniques, des souches homéopathiques peuvent éventuellement être conseillées pour stimuler la repousse après le traitement : (97)

- *Natrum muriaticum 9CH* : Alopécie avec concomitance de plages de peau grasse huileuse et de plages de peau sèche voire fissurée, 5 granules matin et soir.
- *Selenium metallicum 9CH* : Alopécie et troubles des phanères, 5 granules matin et soir.
- *Thallium aceticum 15CH* : Alopécie massive et totale, 5 granules au coucher.

La fiche de soins de support associée à l'alopécie et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 8 de ce manuscrit.

### **III.3.5 Toxicité unguéale**

**Traitements concernés** : capécitabine (Xeloda®), cyclophosphamide (Endoxan®, occasionnel), lapatinib (Tyverb®, fréquent).

Les inhibiteurs de l'aromatase anastrozole (Arimidex®), exemestane (Aromasine®), létrozole (Fémara®) sont également susceptibles de provoquer des désordres unguéaux (moins fréquents).

#### **Présentation de la toxicité**

Les phanères (ongles et cheveux) sont des tissus à renouvellement rapide et sont donc une cible des chimiothérapies. Durant les traitements, les ongles sont très souvent fragilisés et cassants.

Une toxicité unguéale est fréquente (retrouvée dans 15 à 20 % des cas) et survient généralement **après plusieurs mois de traitement**.

Les modifications unguéales peuvent être très variées. On peut retrouver par exemple des **onychopathies** qui correspondent à la **fragilisation des ongles, à un changement de pigmentation ou à une inflammation**. On peut également retrouver des lignes de Beau, sillons ou dépressions transversaux, des dyschromies unguéales, des hémorragies sous-unguéales filiformes ou encore une onycholyse. La **paronychie ou périonyxis** est une des principales toxicités unguéales. Initialement, elle se traduit par une inflammation péri-unguéale qui évolue parfois vers d'authentiques granulomes pyogéniques, c'est-à-dire la formation de bourgeons charnus sur le bord latéral de l'ongle. Elle prédomine sur les gros orteils mais peut concerner les doigts et les orteils (Figure 42).(98)



*Figure 42 - Photo de toxicité unguéale de type paronychie.(98)*

Selon la gravité des atteintes unguéales, le retentissement quotidien, la douleur et la gêne fonctionnelle (difficulté de chaussage, de marche et de préhension des objets) peuvent être majeurs. L'évolution vers un granulome pyogénique suite à une infection est une source d'inquiétude.

### **Facteurs de risque**

La toxicité dépend de la molécule et de la dose prescrite, du mode d'administration et de la susceptibilité individuelle. Elle est plus rare et discrète sous thérapie ciblée.(99)

### **Prise en charge thérapeutique**

Les ongles fragiles, striés, cassants, dédoublés, épaissis, décolorés et noirs représentent plutôt des effets secondaires d'ordre esthétique alors que la surinfection et la douleur inhérente peuvent vraiment gêner les activités quotidiennes.

En cas de paronychies ou d'inflammations péri-unguéales, **des bains de pieds** ou de doigts sont tout d'abord recommandés avec une **solution antiseptique**.

**Des dermocorticoïdes plus ou moins forts** selon la sévérité de la lésion peuvent être prescrits pour diminuer l'inflammation et l'œdème.

Une **détersion chimique** par nitrate d'argent ou azote liquide peut également être requise.(98)

En cas de surinfection bactérienne, un **traitement antiseptique et une antibiothérapie** systémique sont indiqués. Le choix des traitements utilisés sera guidé par un prélèvement bactériologique. Une **prise en charge chirurgicale** peut s'avérer nécessaire quand il y a la présence d'un granulome.

L'impact fonctionnel de ces lésions, souvent douloureuses, est réel et la prise en charge est difficile pouvant nécessiter une modification temporaire ou définitive du traitement.

### **Conseils**

Le soin des ongles est important pour préserver leur intégrité. Quelques précautions peuvent être suivies : (99)

- **Hydrater les ongles des pieds et des mains** avec une crème émolliente, un baume ou une huile nourrissante à base de vitamine E matin et soir.
- **Couper les ongles courts et au carré** afin d'éviter qu'ils ne se fissent, ne se soulèvent ou atteignent les zones péri-unguéales. Limer délicatement le bord libre en utilisant des instruments propres.
- Utiliser un **dissolvant doux sans acétone**.
- Faire appel à une **pédicure** si les soins s'avèrent trop difficiles.
- Avoir des **chaussures adaptées** à sa pointure et à semelles plates.

Ce qu'il faudra éviter :

- **Tout traumatisme** (chaleur, gelure, marche pieds nus).
- **L'arrachage des petites peaux, la coupe des cuticules et les ongles trop courts**.
- **Le contact prolongé avec de l'eau ou une exposition au soleil**.
- Les durcisseurs d'ongles, les dissolvants contenant de l'acétone, les soins de manucure agressifs, les faux ongles, les produits détergents.
- L'application de vernis pailletés, nacrés ou contenant du formol, des parabens, du toluène ou de la colophane.

L'utilisation de **verniss à base de silicium** peut réduire ou prévenir la toxicité unguéale induite par les traitements anticancéreux et permet de renforcer les ongles. L'application de **verniss à base d'urée** permet de lutter contre le dessèchement et l'épaississement des ongles. La gamme MEME Cosmetics® propose des gants, des chaussons de soins, des verniss et des dissolvants adaptés.

**L'huile végétale de ricin** est également connue pour régénérer les phanères, y compris les ongles.

En complément des traitements nécessaires et des conseils associés des souches homéopathiques peuvent être conseillées telles qu'*Antimonium crudum 9CH* et *Graphites 9CH* à raison de 5 granules de chaque matin et soir.(97)

La fiche de soins de support associée à la toxicité unguéale et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 9 de ce manuscrit.

### **III.4 Toxicité des voies urinaires**

**Traitement concerné** : cyclophosphamide (Endoxan®).

#### **Présentation de la toxicité**

L'utilisation à court ou à long terme du cyclophosphamide peut entraîner une **urotoxicité**. Des cas de **cystite hémorragique** ont été rapportés après l'administration de doses uniques de cyclophosphamide. La cystite initiale est en général abactérienne, mais une colonisation bactérienne secondaire peut apparaître par la suite. L'urotoxicité du cyclophosphamide peut parfois aller jusqu'à entraîner une néphrotoxicité, notamment de type nécrose tubulaire rénale.(36)

Le cyclophosphamide est une prodrogue qui agit après transformation dans l'organisme, au niveau des microsomes hépatiques. Cette transformation entraîne la formation du produit actif, la moutarde phosphoramidate, et d'un métabolite urotoxique, **l'acroléine**.

Tous les signes cliniques inhabituels comme **une sensation de brûlure, la présence de sang dans les urines, des difficultés à uriner, une pesanteur dans le bas du ventre** doivent être signalés à l'équipe médicale ou entraîner une consultation chez un médecin.

#### **Grades**

La toxicité des voies urinaires peut se traduire par différents tableaux cliniques, cependant la cystite hémorragique reste l'effet indésirable le plus fréquent suite à l'administration de cyclophosphamide (Tableau 17).

Différents grades de la cystite non infectieuse				
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hématurie microscopique : augmentation légère de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie ou de la nycturie : apparition d'une incontinence urinaire.	Hématurie modérée : augmentation modérée de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie, de la nocturie ou de l'incontinence. Nécessite une sonde urinaire ou un drainage vésical. Interfère avec les activités de la vie quotidienne.	Hématurie importante, nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation. Nécessite une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale élective.	Mise en jeu du pronostic vital, nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en urgence.	Décès

Tableau 17 - Tableau des grades de toxicité de la cystite non infectieuse selon le NCI.(71)

### **Prise en charge thérapeutique**

Les **comprimés doivent être administrés le matin à jeun en associant une absorption suffisante de boisson** au moment de la prise et immédiatement après afin de réaliser une diurèse forcée et prévenir ainsi le risque de toxicité des voies urinaires.

Le mesna (Uromitexan®, solution intraveineuse ou comprimés) est un antidote de l'acroléine. Le mesna est une prodrogue éliminée par le rein et activée en dérivé thiol (R-SH) qui va réagir avec l'acroléine pour donner un produit non toxique. Il est recommandé d'assurer une hydratation abondante associée à la prise de mesna pour obtenir une diurèse forcée et entraîner une réduction marquée de la fréquence et de la gravité de la toxicité vésicale. Cependant il est réservé à l'hôpital et est souvent utilisé comme antidote de l'acroléine suite à l'administration de cyclophosphamide par voie intraveineuse ou éventuellement chez les patientes à risque et pour des fortes doses.

En association avec d'autres cytostatiques de toxicité similaire, il peut être nécessaire de réduire la posologie, de prolonger l'intervalle entre deux cycles de traitement ou encore d'interrompre le traitement par cyclophosphamide.

### **Conseils**

Afin de limiter l'irritation vésicale entraînée par les dérivés toxiques du cyclophosphamide, il est recommandé d'assurer **une hydratation abondante**. Pour cela il est nécessaire **d'augmenter les apports liquidiens quotidiens pour qu'ils soient d'au moins 1,5 à 2 litres par jour**. Ces derniers vont permettre de diluer l'urine et de diminuer en retour le risque de cystite. Comme boisson, il faut **favoriser l'eau notamment les eaux alcalines (Vichy®, St Yorre®...), le potage, le lait, les jus de fruits et de légumes**.

Il est important d'essayer **d'uriner toutes les 4 heures** et il est vivement conseillé d'aller uriner juste avant d'aller dormir, afin d'éliminer les produits anticancéreux le plus vite possible.

Afin de diminuer le risque d'irritation de la vessie, la consommation de certains types de produits tels que les boissons contenant de la caféine (café, thé, les boissons de type cola), les boissons alcoolisées, les épices (poivre, curry, piment) et le tabac sont à éviter.

Il faut être attentif à toute modification des urines comme la couleur, l'odeur, l'apparition d'un trouble. En effet, ces modifications sont susceptibles d'indiquer une infection urinaire.

Des souches homéopathiques peuvent être conseillées en complément de la prise en charge thérapeutique nécessaire et de la dispensation des conseils associés : (78)

- *Berberis vulgaris* 5CH : tropisme urinaire majeur, pathologie urinaire avec baisse de la diurèse.
- *Mercurius corrosivus* 9CH : inflammation urinaire avec douleur brûlante et ténesme, cystite hémorragique.

La fiche de soins de support associée à la toxicité des voies urinaires et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 10 de ce manuscrit.

## III.5 Symptômes généraux

### III.5.1 Bouffées de chaleur

**Traitements concernés** : tamoxifène (Nolvadex®), torémifène (Fareston®), exémestane (Aromasine®), anastrozole (Arimidex®), letrozole (Fémara®).

#### Présentation de la toxicité

Les bouffées de chaleur sont des épisodes vasomoteurs cutanés paroxystiques associant classiquement une sensation de **chaleur, de rougeur et une sudation**.(100) C'est un trouble caractérisé par une sensation désagréable et temporaire de chaleur intense de tout le corps, de bouffées congestives et avec parfois transpiration lors de l'amélioration.(71)

Les bouffées de chaleur peuvent être dues à la ménopause soit naturelle soit induite par la chimiothérapie notamment par les traitements hormonaux adjuvants (anti-aromatases et tamoxifène). Elles sont corrélées au déficit de l'action des œstrogènes or les traitements hormonaux substitutifs sont contre-indiqués chez ces patientes. Dans le cas du lapatinib, cet effet n'est pas dû à ce mécanisme de déficience en œstrogènes.

Chez les patientes atteintes de cancer du sein 65 % d'entre-elles manifestent des bouffées de chaleur pendant ou après le traitement et 64 à 82 % d'entre elles les qualifient de modérées à sévères.(101) Cet effet peut entraîner un arrêt précoce du traitement par la patiente ou une mauvaise observance.

Il est important que ces bouffées soient prises en charge car elles entraînent un retentissement sur la qualité de vie des patientes. Elles peuvent être fréquentes et de sévérité variable.

Les liens entre hormones sexuelles et système nerveux central ont fait l'objet de divers travaux. Il apparaît établi que les **œstrogènes induisent une activation du système sérotoninergique par différentes voies**.(100)

La chute du taux d'œstrogènes induirait une diminution de la sérotonine dans le système nerveux central et une sensibilité accrue de ses récepteurs. A l'occasion d'un « stress » il se produirait une libération de sérotonine. Celle-ci stimulerait notamment le sous-groupe des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, impliqués dans le système de thermorégulation. Leur stimulation induirait alors une augmentation de la température centrale et des mécanismes d'adaptation végétatifs viendraient expliquer les manifestations cliniques telles que rougeur, sensation de chaleur et transpiration.

## Grades

	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>
<b>Signes cliniques</b>	Symptômes légers ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Symptômes sévères Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Tableau 18 - Classification des bouffées de chaleur selon le NCI.(71)

## Prise en charge thérapeutique

Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** agiraient par une inhibition des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> induite par la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>.(100)

La **venlafaxine (37,5 à 150 mg par jour)** diminue les symptômes chez environ 25 à 50 % des patientes et la **gabapentine (900 mg par jour)** chez 40 à 50 % d'entre elles. Mais ces traitements sont utilisés en deuxième intention.(28)(102)

L'homéopathie ou l'acupuncture sont également des thérapies complémentaires possibles. Différentes études ont exploré l'effet de l'acupuncture sur les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes dans un contexte de cancer du sein.(103)(104)

## Conseils

La **relaxation** peut réduire les bouffées de chaleur en activant le système nerveux parasympathique (inhibition du système nerveux sympathique). Différents types de relaxation ont montré une amélioration des bouffées de chaleur dont la relaxation progressive des muscles, la relaxation combinée avec un contrôle de la température et la relaxation au rythme de la respiration.(105)

Pour limiter l'apparition des bouffées il est conseillé de :

- Porter des **vêtements légers** et si possible en plusieurs couches.
- **Baisser la température** des pièces.
- Utiliser **l'air conditionné** (attention au dessèchement cutané).
- Glisser dans le sac un petit brumisateuse ou un éventail.
- Boire des **boissons fraîches**.
- **Eviter les facteurs déclenchants** comme l'alcool, la caféine, le tabac, les aliments chauds et épicés, le stress et la chaleur.

**Les substances œstrogéniques ou œstro-mimétiques sont contre-indiquées comme le soja, la sauge, le houblon, le trèfle rouge et les graines de lin !!!**

En homéopathie, plusieurs souches peuvent être proposées en fonction des symptômes ressentis : (97)(78)

- *Belladonna 9CH* : bouffées de chaleur violentes avec transpiration, céphalées congestives, poussées hypertensives spasmodiques – 5 granules à chaque bouffée.
- *Lachesis mutus 15CH* : bouffées, intolérance aux strictions au niveau du cou, ecchymoses, dépression avec mutisme et anxiété sur fond d'excitation habituelle, suite d'arrêt des règles – 1 dose par semaine.
- *Sanguinaria canadensis 9CH* : rougeurs cutanées circonscrites, douleurs cutanées brûlantes.
- *Sepia officinalis 15CH* : bouffées de chaleur du bassin jusqu'au visage avec transpiration et sensation de défaillance, dépression réactionnelles, troubles circulatoires veineux.
- *Phosphorus 15CH* : bouffées de chaleur congestives, éréthisme circulatoire.

Il existe également une spécialité homéopathique commercialisée sous le nom d'**Acthéane®** composée d'un ensemble de souches (*actaea racemosa 4CH*, *arnica montana 4CH*, *glonoinum 4CH*, *lachesis mutus 5CH*, *sanguinaria canadensis 4CH*) et qui peut être conseillée à raison de **2 à 4 prises par jour** en fonction de l'intensité des symptômes, à répartir dans la journée ou à la demande.

La fiche de soins de support associée aux bouffées de chaleur et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 11 de ce manuscrit.

### **III.5.2 Symptômes musculosquelettiques : arthralgies/myalgies**

**Traitements concernés** : capécitabine (Xeloda®), ribociclib (Kisqali®), lapatinib (Tyverb®), exémestane (Aromasine®), anastrozole (Arimidex®), letrozole (Femara®).

#### **Présentation de la toxicité**

En pratique, 60 à 70 % des patientes présenteraient des symptômes ostéo articulaires sous anti-aromatases.(106) La physiopathologie est mal connue mais implique certainement la chute majeure du taux d'œstradiol circulant non

physiologique. Cette chute est induite par le mécanisme d'action des inhibiteurs d'aromatase.(107)

Les douleurs de type arthralgies et myalgies altèrent plus ou moins sévèrement la qualité de vie des patientes. Elles retentissent parfois sur leur psychisme et sont le plus souvent jugées comme modérées. Néanmoins, elles nécessitent la consommation régulière d'antalgiques en particulier d'AINS (60 % des patientes ayant des douleurs sous anastrozole dans l'étude ATAC).(106)

Les présentations cliniques sont assez variées.

On retrouve des **douleurs articulaires à type de polyarthralgies** qui siègent surtout au niveau des mains, des genoux, des hanches, des épaules et du rachis lombaire. Elles sont caractérisées par un dérouillage matinal, une intensité variable et sont parfois l'aggravation de douleurs articulaires préexistantes (arthrose). Les manifestations inflammatoires sont plus rares et peuvent faire évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant. On peut également retrouver des tendinites, des ténosynovites, des doigts à ressaut, le syndrome du canal carpien, des myalgies spontanées ou provoquées ou encore des crampes.(108)

Pour 50 % des patientes les symptômes disparaissent dans les 6 mois et 75 % des symptômes ont disparu au bout de 18 mois. Ces arthralgies disparaissent le plus souvent à l'arrêt du traitement.(108)

### **Facteurs de risque** (107)

Un certain nombre de facteurs favorisant ont été rapportés :

- L'impact du surpoids, par la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC).
- L'influence des traitements antérieurs, notamment les taxanes générant des douleurs articulaires résiduelles.
- La prise avant le diagnostic d'un traitement œstroprogestatif de substitution.
- Une ménopause récente.
- Un âge jeune.

Une prise antérieure de tamoxifène pourrait se révéler protectrice.

### **Prise en charge thérapeutique** (108)

Dans la stratégie de prise en charge, les intérêts de la **multidisciplinarité et d'une prise en charge globale** sont soulignés par l'AFSOS (Association francophone pour les soins oncologiques de support). La stratégie thérapeutique compose avec une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse. Elle repose sur la localisation des douleurs (musculaires, articulaires, canalaire...) et son grade.

Concernant l'approche médicamenteuse, le traitement sera adapté en fonction du tableau clinique de la patiente c'est-à-dire selon le type et la sévérité des douleurs.

La prise en charge permet en premier lieu de soulager la douleur avec l'utilisation d'**antalgiques** de palier I ou II, d'**anti-inflammatoires** *per os* ou locaux (gels et patches) ou encore l'utilisation d'une corticothérapie *per os* de courte durée voire en infiltration si la douleur est localisée. D'autres traitements tels que les antidépresseurs à visée antalgique (douleurs diffuses chroniques), les chondromodulateurs, les infiltrations intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent être envisagés au cas par cas. Il est également nécessaire de corriger les carences en vitamine D.

Concernant l'approche non médicamenteuse, différentes alternatives sont disponibles telles que la kinésithérapie, la balnéothérapie, la crénothérapie, le recours aux thérapies complémentaires ou le port d'orthèses. L'activité physique adaptée APA est bénéfique d'autant plus si une réduction pondérale est nécessaire.

Une étude de 2013 présente le bénéfice de l'activité physique sur la réduction des arthralgies. Cette étude randomisée inclut des patientes sous anti-aromatase présentant des arthralgies. Les patientes participent à un programme d'activité physique deux fois par semaine avec au moins 2 heures et demie d'activité en aérobie d'intensité modérée versus contrôle (les patientes ne sont pas intégrées dans un programme d'activité physique et pratiquent leurs activités habituelles). Les résultats démontrent une diminution significative des douleurs de 30 % de façon proportionnelle au suivi du programme chez les patientes sous IA participant aux activités physiques avec une poursuite de l'amélioration au cours du temps.(109)

Pour la prise en charge de ces douleurs il y a réellement nécessité d'une approche globale avec une **prise en charge psychologique et une prise en charge sociale. Il est également important de prendre en compte l'impact des symptômes sur la vie professionnelle.**

L'avis d'un rhumatologue peut parfois être nécessaire, notamment pour écarter une quelconque pathologie rhumatismale surajoutée.

### **Conseils**

Des mesures hygiéno-diététiques permettent de minimiser ces douleurs telles que :

- **Une réduction pondérale** si nécessaire pour limiter les contraintes physiques sur les articulations des membres inférieurs.
- Un maintien de l'**activité physique adaptée** (vélo, natation, marche...).
- **Un aménagement du logement** en faisant appel à un ergothérapeute pour soulager et limiter les sollicitations excessives des articulations atteintes.

Des souches homéopathiques peuvent être conseillées en fonction des symptômes et du terrain de la patiente : (78)

- *Arnica montana 5CH* : douleur articulaire, douleur et fatigue musculaires.
- *Calcarea carbonica ostrearum 9CH* : os massifs de faible densité osseuse, risque de tassements vertébraux.
- *Calcarea fluorica 9CH* : dissymétrie, scoliose
- *Calcarea phosphorica 9CH* : os minces, aspect longiligne, risque de fracture du col du fémur.
- *Phosphorus 15CH* : ostéoporose, asthénie.
- *Radium bromatum 15CH* : ostéoporose, douleur et raideur articulaires, aggravation aux premiers mouvements amélioration au mouvement continu.
- *Rhus toxicodendron 5CH* : douleur, raideur articulaires, aggravation aux premiers mouvements, amélioration au mouvement continu.
- *Ruta graveolens 5CH* : douleurs articulaire et tendineuse, douleur périostée.
- *Silicea 5CH* : ostéoporose, déminéralisation, sujet faible, clinophile, irritable, frileux.
- *Symphytum officinale 5CH* : ostéoporose, fracture osseuse.

Dans tous les cas l'association de *Rhus toxicodendron 9CH* et de *Ruta graveolens 9CH* peut être proposée à raison de 5 granules de chaque tous les matins. S'il y a une aggravation la nuit avec de l'arthrose le *Radium bromatum 15CH* peut être ajouté à raison de 5 granules au coucher.(97)

Les médecines complémentaires telles que, par exemple, l'acupuncture, l'ostéopathie ou encore la mésothérapie, peuvent apporter un bien être, améliorer la qualité de vie des patientes et aider à mieux supporter certaines douleurs. Il faut cependant rester vigilant sur l'emploi de compléments alimentaires et s'assurer de la compatibilité avec les traitements en cours et l'état physiologique de la patiente.

La fiche de soins de support associée aux symptômes musculosquelettiques et à remettre à la patiente est présentée en Annexe 12 de ce manuscrit.

### III.5.3 Fatigue

#### Présentation du symptôme

La fatigue, ou **asthénie**, est une sensation subjective de fatigue anormale généralement chronique, sans cause immédiate (absence d'effort ou effort minime) non améliorée par le repos et cliniquement significative. Elle peut être d'origine physique ou psychique. L'asthénie d'origine principalement physique se caractérise par une fatigue le soir ou en fin d'après-midi, alors qu'une fatigue d'origine principalement psychique se caractérise par une fatigue survenant généralement le matin et souvent accompagnée de symptômes de type psychopathologiques.

Globalement 80 % des patients atteints de cancer présentent une fatigue.

Parmi les patients atteints de cancer 60 à 100 % d'entre eux expérimentent une fatigue au cours de leur prise en charge, dont 50 % dès le début de la prise en charge. A distance du traitement 80 % des patients rapportent une fatigue persistante.(110)

En cancérologie, il faut **rechercher la fatigue avec ou sans plainte du patient**.

Il faut en parler à l'équipe soignante afin que cette fatigue puisse être étudiée et prise en charge. Il est nécessaire d'identifier la fatigue, étudier ses causes et décrire ses conséquences au quotidien. Le médecin doit rechercher les causes corrigibles telles que l'anémie et la douleur afin d'adapter le traitement. Une fois que les causes corrigibles de l'asthénie sont éliminées, l'asthénie peut être prise en charge via des techniques complémentaires.

L'asthénie peut être provoquée par **plusieurs facteurs physiques, psychologiques ou sociaux tels que** la maladie elle-même, l'appréhension des examens et des traitements, les déplacements quotidiens, l'attente avant les consultations, les traitements et leurs effets secondaires, le stress ou encore l'angoisse de l'avenir.(72)

Elle ne touche pas tout le monde de la même façon ni au même moment. Elle a tendance à s'atténuer avec l'éloignement des traitements mais elle peut, dans certains cas, durer plusieurs mois voire plusieurs années.

Des échelles graduées et des questionnaires sont à disposition des équipes soignantes et des patientes pour évaluer et caractériser cette fatigue.

Certains signes doivent alerter comme des troubles de l'humeur (morosité, irritabilité, anxiété), des troubles du sommeil, une plainte de l'entourage ou encore l'absence de reprise des activités quotidiennes.

#### Prise en charge symptomatique de la fatigue

Il faut savoir rassurer les patientes et ne pas forcément conseiller de repos ou de sieste (le repos doit bien évidemment être suffisant). Il est plutôt conseillé de **favoriser les techniques d'économie d'énergie** comme, par exemple, hiérarchiser

les objectifs journaliers, apprendre à déléguer certaines tâches, répartir les tâches ménagères sur la semaine ou encore penser à s'aménager des pauses dans la journée en fractionnant ses activités.

Concernant **l'approche médicamenteuse**, il faut tout d'abord rechercher les causes pour lesquelles un traitement médicamenteux spécifique peut être mis en place. Il est nécessaire de traiter les comorbidités comme par exemple l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance respiratoire. De plus la recherche des états physiologiques qui induisent une fatigue est nécessaire. L'anorexie, les douleurs, les troubles du sommeil, un syndrome dépressif ou un stress émotionnel, une anémie, une hypothyroïdie, une hypomagnésémie, une hypophosphatémie, ou encore une déshydratation peuvent induire une fatigue et seront à prendre en charge.(90)

Selon les préconisations de l'AFSOS, il n'y a pas d'intérêt à l'utilisation des corticoïdes, des progestatifs et de la L-carnitine par rapport au placebo et l'intérêt des amphétamines et du ginseng n'est pas confirmé. Il y aurait un intérêt potentiel du guarana (ASCO 2010) mais aucun autre médicament n'a un niveau de preuve suffisant pour être recommandé.(110)

Concernant **l'approche psychologique**, elle est essentielle **en complément de l'approche médicamenteuse**. Il ne faut pas hésiter à diriger les patientes vers des professionnels compétents dans le domaine.

Cette approche est basée sur quelques préconisations :

- Favoriser la verbalisation.
- Rechercher des symptômes de dépression. Il est important de noter qu'il n'y a pas d'intérêt d'utiliser des antidépresseurs en l'absence de dépression.
- Proposer l'intervention du psychologue systématiquement si l'EVA adaptée à la fatigue est supérieure à 6 ou si l'impact sur la vie quotidienne est sévère.
- Le rôle du psychologue est important :
  - o Encourager à communiquer sur les symptômes.
  - o Explorer les ressources et analyser les croyances.
  - o Limiter les risques de repli sur soi.
  - o Fournir une échelle qualitative précise de l'asthénie (intérêt dans le suivi).
  - o Fournir au médecin une appréciation sur les déterminants psychologiques (type de personnalité, type de désadaptation).

### **Conseils**

De nombreux conseils peuvent être appliqués au quotidien pour limiter la fatigue et se préserver autant que possible.

L'activité physique adaptée est importante, il faut privilégier une **activité aérobie** dès le début de la prise en charge, y compris pendant la chimiothérapie, les thérapies ciblées et la radiothérapie.

Exemples :

- Vélo d'appartement dans les services, marche, aquagym, gymnastique douce, activité en salle....
- 3 à 5 séances hebdomadaires de 20 à 30 min par séance.
- Dans certains cas possibilité d'exercer une activité professionnelle.

**Il est également important de prévenir la dénutrition et d'avoir une prise en charge nutritionnelle adaptée.**

Les massages et autres techniques de relaxation sont bons pour le moral et favorisent le repos.

Concernant la vie quotidienne, un ergothérapeute peut faciliter l'aménagement de l'univers personnel ou l'adaptation des gestes du quotidien afin de diminuer la fatigue.

Le **soutien psychologique** est essentiel aussi, la fatigue ressentie peut être une manifestation du stress, d'une déprime voire d'une dépression. Des psychoncologues sont dans les services pour répondre aux besoins des patients. Les associations de patients peuvent également répondre à une demande de soutien.(110)

### **Focus sur l'APA = l'activité physique adaptée**

L'activité physique est grandement recommandée, elle doit être **adaptée et régulière**. Elle peut provoquer une fatigue saine qui favorise l'endormissement et donc la récupération. L'activité physique permet également une amélioration de l'état de santé général, du moral, de la qualité de vie, de l'état psychologique et émotionnel. La réhabilitation physique est très importante et **l'activité physique a un effet bénéfique sur le niveau de fatigue** (diminution de 20 à 30 %).(110)

L'activité physique adaptée (APA) est une démarche qui va plus loin qu'une simple activité physique. Elle répond aux besoins spécifiques de santé de chacun et ne se réduit pas à la pratique sportive mais **inclut l'ensemble des activités de la vie quotidienne** telles que les tâches domestiques, le travail, les transports et les loisirs.(111)

L'une des mesures du Plan-Cancer 2009-2013 était de promouvoir l'APA auprès de l'ensemble des patients atteints de cancer. L'APA est également mise en avant dans le Plan Cancer 2014-2019, afin de réduire les séquelles et les risques de récurrence des cancers. De nombreuses études suggèrent que l'activité physique après le diagnostic d'un cancer du sein est utile dans la réduction des symptômes physiques et psychiques et dans l'amélioration de la qualité de vie.(112)

Il faut **planifier une activité physique adaptée dès le début de la prise en charge**. Le traitement en cours (chimiothérapie, radiothérapie...) ne doit pas constituer, sauf exception, un frein à débiter une APA.

L'activité doit être **adaptée au patient, rythmique et aérobie, progressive** (ex : marche, aquagym, gymnastique douce, vélo, activité en salle...). Il est préconisé de faire **au moins 30 min d'APA (idéalement 45 à 60 min), au moins 2 à 5 fois par semaine**.

L'aide et l'encadrement par un personnel qualifié (connaissant le cancer) est nécessaire.

L'APA est un programme individualisé qui prend en compte différents facteurs comme le stade de la maladie, les traitements prévus, les capacités physiques du patient, ses préférences sur le type d'exercice et son état psychologique. Avant toute activité il faudra rechercher et éliminer les contre-indications telles que l'altération psychique importante, la cachexie sévère, les troubles cardio-pulmonaires, les métastases osseuses à risque ou cérébrales. Pour cela il y a la nécessité d'un certificat médical d'aptitude.

# Conclusion

Nous sommes, en tant que pharmacien, un des interlocuteurs principal face aux patientes. Nous faisons donc partie intégrante de la prise en charge globale des patientes atteintes du cancer du sein. Nous devons, tout en prônant un discours rassurant, prodiguer des conseils adaptés aux traitements prescrits afin qu'ils soient suivis en vue de minimiser les effets indésirables ainsi que leurs répercussions personnelles et sociales. Du dépistage à la délivrance des traitements nous devons assurer un accompagnement optimal des patientes.

Les progrès en cancérologie ont permis le développement de nombreux traitements par voie orale qui est la voie d'administration préférée par les patients. Ces traitements possèdent des avantages en termes de facilité d'administration et d'économie. Cependant ils ne sont pas dénués de toxicité et des changements corporels radicaux peuvent survenir suite aux traitements.

Compte tenu du passage en ville de nombreux agents anticancéreux, et notamment de chimiothérapies par voie orale, en tant que dispensateur de ces traitements, nous nous devons d'actualiser et d'améliorer nos connaissances. Pour cela, des démarches de formations doivent être organisées pour que nous puissions assumer ses nouvelles responsabilités et maîtriser parfaitement la dispensation de ces nouvelles molécules.

Ces fiches de soins de support ont été élaborées afin d'accompagner les patientes au domicile dans la gestion des effets indésirables liés aux traitements par chimiothérapie orale dans le cancer du sein. Cependant elles couvrent une grande partie des effets indésirables pouvant survenir quel que soit le type de cancer et le traitement utilisé.

En accord avec la titulaire de l'officine dans laquelle je travaille actuellement, je compte mettre ces fiches de soins de support à disposition de l'équipe officinale afin qu'elles puissent être remises aux patientes qui en ont la nécessité. Ces fiches seront modifiées et retravaillées en fonction du retour des patientes, des avancées thérapeutiques et des nouvelles recommandations.

Les thérapies ciblées sont des jeunes thérapies avec certaines mises sur le marché assez récentes dans la prise en charge du cancer du sein. Nous devons encourager les patientes à parler de tous les événements indésirables qui apparaissent suite à la prise des traitements anticancéreux afin de faire remonter les informations aux instances compétentes, c'est la pharmacovigilance. L'analyse de ces informations permet une mise à jour des connaissances afin de continuer à délivrer des conseils et recommandations actualisés et toujours plus pointus.



# Annexes

## Annexe 1 - Classification TNM clinique du cancer du sein, 8ème édition 2017.

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM" ou « ypTNM » en cas de traitement néoadjuvant.

**La classification ci-dessous est la classification clinique.**

Les classifications histopathologiques sont insérées dans le paragraphe anatomopathologie.

### Tumeur Primaire T

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

**T1mi** : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

**T2** : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (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

### Ganglions lymphatiques régionaux N

**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

**N1** : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2 de Berg

**N2** : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

N2a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixé(s)

N2b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) mammaire(s) interne(s) détectée(s) cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire

**N3** : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne

- N3a : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg)
- N3b : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne et axillaire(s)
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

## FICHE PATIENTE

### TOXICITE HEMATOLOGIQUE

#### Neutropénie - thrombopénie - anémie

##### Traitement concerné :

##### Qu'est-ce que c'est ?

Les traitements anticancéreux ont une **toxicité directe sur les cellules sanguines**. La neutropénie est la baisse des globules blancs (polynucléaires neutrophiles, PNN) dans le sang. La thrombopénie est la baisse des plaquettes et l'anémie est la baisse des globules rouges dans le sang.

La diminution de ces cellules dans le sang entraîne **des risques d'infections, de saignements et une grande fatigue**.



Des traitements pourront être prescrits par votre médecin afin de remonter les taux sanguins si cela est nécessaire.

**En cas d'apparition d'un des « signes cliniques à surveiller », prévenir au plus vite le médecin !**



##### La neutropénie : risque d'infections !

Les neutrophiles ont pour rôle la défense de l'organisme contre les corps étrangers comme les bactéries ou les levures. Si leur nombre diminue, la protection de l'organisme diminue et le risque d'infections augmente.

##### Les signes cliniques à surveiller :

- **Température > 38,3°C pendant au moins 2h +/-** frissons ou sueurs.
- Toux, essoufflement ou respiration douloureuse.
- Sensation de malaise.
- Douleur ou brûlure urinaires ou urines odorantes.
- Diarrhée.
- Rougeur, douleur ou gonflement de toute zone de la peau.
- Suppuration provenant de coupure ou d'irritation.
- Rougeur, douleur, gonflement ou suintement autour de tout cathéter central ou de la chambre implantable, de la sonde d'alimentation parentérale et/ou de la sonde urinaire.



**Contactez votre médecin !!!**

##### Par mesures de prévention des infections, éviter certaines situations à risque telles que :

- Le contact avec des proches grippés, enrhumés, porteurs d'une infection ou récemment vaccinés (le cas échéant, **porter un masque**).
- Les endroits où l'hygiène n'est pas optimale (travaux, piscine, transports en commun...).
- La proximité d'animaux et leurs excréments.
- La manipulation de fleurs fraîches coupées.

Autres conseils à suivre au quotidien :



✓ **S'habiller chaudement.**

✓ Se **laver souvent les mains** (éviter les solutions hydro alcooliques agressives), surtout avant la préparation des aliments.



✓ Prendre un **bain ou une douche tous les jours.**

✓ Avoir une **bonne hygiène buccale**, ne pas faire de soins dentaires sauf si urgence !! Informer du traitement en cours.



- ✓ **Eviter les médicaments sous forme rectale** (suppositoires, lavements).
- ✓ S'il y a une plaie, la laver abondamment avec de l'eau et du savon, puis la désinfecter et mettre un pansement.
- ✓ Utiliser plutôt un **rasoir électrique** qu'un rasoir manuel.
- ✓ **Protéger les mains** de tout risque de coupures, brûlures : **porter des gants lors des activités à risque** comme le jardinage, la cuisine, faire attention en se coupant les ongles.



### La thrombopénie : risque de saignements !!!

*Les plaquettes permettent la coagulation du sang, voilà pourquoi leur diminution entraîne un risque de saignements.*

#### Les signes cliniques à surveiller :

- Des **saignements de nez**.
- **Des saignements anormaux** des gencives lors du brossage des dents.
- Une apparition inhabituelle de **bleus** ou de petites taches rouges ou mauves sur la peau.
- Plus rarement, des **selles noires** et une mauvaise odeur, la présence de sang dans les urines ou dans les selles, des vomissements.



**Contactez votre médecin !!!**

#### Quelques précautions à prendre pour éviter les hémorragies :

- Utiliser un **rasoir électrique** (plutôt que manuel).
- Utiliser une **brosse à dents douce** pour éviter l'irritation de la peau et de la muqueuse buccale.
- **Ne pas prendre de médicaments fluidifiant le sang** comme l'aspirine ou les anticoagulants.
- Ne pas prendre la température avec un thermomètre rectal.
- Précautions lors des activités à risque (gants...).
- Ne pas pratiquer de sports à risque (sport de combat...).

### L'anémie : associée à une fatigue !!!

*Les globules rouges transportent l'oxygène jusqu'aux organes, voilà pourquoi leur diminution entraîne une fatigue.*

#### Les symptômes retrouvés :

- ✓ **La pâleur** de la peau et des muqueuses.
- ✓ **La fatigue**.
- ✓ Une **froideur cutanée**.
- ✓ **L'essoufflement**.
- ✓ **La tachycardie**.
- ✓ Des **palpitations**.



**Contactez votre médecin !!!**

## FICHE PATIENTE

### TROUBLES DIGESTIFS

#### Les nausées et vomissements

**Traitement concerné :**

#### Comment surviennent ces effets ?

Les traitements agressent les cellules du tube digestif notamment de l'intestin et provoquent une libération de substance qui entraîne des nausées et vomissements.

Ils peuvent survenir à des moments différents :

- ✓ Dans les **24 premières heures** après la prise du traitement : **vomissements aigus**.
- ✓ **Au-delà des 24 premières heures jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour voire plus** : **vomissements tardifs**.
- ✓ **Dans les 24-48 h** avant la prise du traitement : **vomissements anticipés** dus à l'anxiété.

#### Quels sont les conseils à suivre ?



- Quand les vomissements surviennent, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau froide et d'attendre 1 à 2 heures avant de manger.
- Privilégier les **aliments froids ou tièdes** qui sont moins odorants que les aliments chauds.
- Privilégier **plusieurs petits repas** (5/6) plutôt que deux repas traditionnels plus longs à digérer.
- Privilégier les **boissons gazeuses fraîches**, à base de cola notamment, qui aide parfois à diminuer les nausées.
- **Manger lentement** afin de faciliter la digestion et **manger léger** avant et après le traitement.
- Utiliser **une tasse fermée avec une paille** pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs.
- Maintenir une position assise pendant 30 min après le repas ; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la digestion.
- Ne pas se forcer et **faites-vous plaisir** !



#### Que faut-il éviter ?

- Les aliments lourds difficiles à digérer comme les aliments frits, gras ou épicés.
- Boire pendant les repas mais préférer boire plutôt avant ou après.
- Le tabac.
- Les odeurs trop prononcées (parfum, parfum d'ambiance...).



Si un traitement est prescrit par le médecin pour prévenir les nausées et vomissements, il faut respecter rigoureusement cette prescription.

Ne pas hésiter à parler à l'équipe soignante de la sévérité des symptômes.

**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

## FICHE PATIENTE

# TROUBLES DU TRANSIT

## La diarrhée

### Traitement concerné :

### Comment surviennent ces effets ?

Les traitements agressent les cellules du tube digestif et peuvent provoquer cette diarrhée.

C'est une augmentation du nombre de selles quotidiennes par rapport à d'habitude ainsi que l'apparition de selles nocturnes ou liquides.

**Il faut surveiller la fréquence des selles** et les signes de retentissement clinique (signes de déshydratation, poids).

Il ne faut pas confondre la diarrhée secondaire à la constipation et la réelle diarrhée due à une accélération du transit.



Consulter le médecin **au plus vite après 48h sans amélioration**, ou si présence de symptômes associés (sang dans les selles, fièvre, douleurs abdominales importantes, nausées, vomissements...).

### Quels sont les conseils à suivre ?



- **Boire abondamment** : 8 à 10 grands verres d'eau au minimum par jour, soit environ 2 litres pour éviter la déshydratation.
- Consommer des **boissons contenant du sel ou du sucre**, telles que les bouillons, les boissons pour sportifs ou les boissons à base de cola dégazéifiées.
- Boire **des liquides à température ambiante**.
- **Fractionner les repas** en 5 à 6 prises alimentaires par jour.
- Privilégier une **alimentation pauvre en fibres**, à base de riz, pâtes, pommes de terre vapeur, carottes, bananes bien mûres, gelée de coings, fromages à pâte cuite, biscottes.



### Que faut-il éviter ?

- **Eviter le café** qui augmente le transit intestinal.
- **Eviter de consommer des aliments riches en fibres non-solubles** comme les céréales complètes, les fruits crus avec une peau épaisse, les noix et noisettes.
- **Eviter la nourriture grasse ou les aliments frits**.
- Eviter les aliments qui donnent des gaz comme les crucifères (choux, brocolis), les oignons, les poireaux, les poivrons, les haricots secs et le maïs.
- Eviter les plats très épicés.



**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

## FICHE PATIENTE

### Les mucites

#### Traitement concerné :

#### La mucite, qu'est-ce que c'est ?

Les cellules du système digestif sont attaquées par les traitements anticancéreux, la bouche en fait partie. La mucite est une **inflammation de la muqueuse** qui recouvre l'intérieur des cavités et des viscères.

Symptômes : inflammation de la muqueuse, aphtes, ulcérations plus ou moins douloureuses responsables de difficultés pour manger.



Attention à la surinfection, à la perte d'appétit pouvant conduire à l'anorexie. N'hésitez pas à parler à l'équipe médicale de la sévérité de vos symptômes !

#### Quelles sont les solutions à apporter ?



<p>Couper les aliments en <b>petits morceaux</b>, voire les hacher. <b>Aliments mous</b>, en purée, ramollis dans du lait ou de la matière grasse.</p> <p> <b>Alimentation froide</b> à température ambiante ou glacée (sucer des glaçons ou manger de la glace peut aider à limiter l'inflammation).</p> <p> Boire beaucoup d'eau, au moins <b>2 L par jour</b>. Utiliser une paille permet d'éviter le contact direct des boissons avec les lésions buccales.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Les aliments durs et croquants (noisettes, chips...).</li> <li>✗ Les aliments acides : agrumes, tomates, le raisin, les pommes, les fraises, le vinaigre, la moutarde.</li> <li>✗ Les épices, le poivre, le piment.</li> <li>✗ Les aliments frits et/ou salés : biscuits apéritif, cacahuètes...</li> <li>✗ Les aliments irritants, aphtogènes : gruyère, noix, ananas.</li> </ul> <p> <b>L'alcool</b></p>
<p><b>Une hygiène buccale stricte :</b> Brossage 3x/jour avec une <b>brosse à dents douce, souple</b>, rincée après chaque usage. Changer sa brosse tous les mois.</p> <p> Mouiller préalablement la brosse pour la rendre plus douce. Utiliser un dentifrice spécifique qui traite les parodontites. Lutter contre la sécheresse buccale.</p>	<p> <b>Le tabac</b></p>
<p><b>Bain de bouche au bicarbonate de sodium +++</b></p> <p>S'hydrater les lèvres en appliquant un lubrifiant gras (lanoline, vaseline, beurre de cacao).</p>	<p>Les bains de bouche avec de l'alcool : assèchent et peuvent brûler. Les dentifrices au menthol.</p>

#### En cas d'appareils dentaires :



- Le retirer et le nettoyer (solution effervescente antiseptique) après chaque repas.
- Les appareils doivent être bien ajustés pour ne pas irriter la bouche et les gencives.

**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

## FICHE PATIENTE

### Toxicité dermatologique

#### Le syndrome main-pied



**Traitement concerné :**

#### Qu'est-ce que ce syndrome ?

Il s'agit d'une **réaction inflammatoire** des cellules de la peau localisée au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds.

**Rougeurs, gonflement, sécheresse, cloques ou fourmillements** apparaissant souvent quelques semaines après le début du traitement. Repérer les signes annonciateurs +++

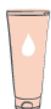
#### Quels sont les conseils à suivre ?



- RDV chez le **podiatre** pour un soin des pieds avant le traitement et régulièrement après.
- En cas de douleurs : appliquer de la **glace** (15-20 min), des compresses d'eau froide ou pulvériser de l'eau thermale (stockée au réfrigérateur).
- Préférer les **bains et les douches tièdes voire froids**.
- Utiliser un savon **doux, surgras**, non parfumé pour sécheresse cutanée sévère pour nettoyer, purifier et relipider la peau.



*Faire mousser dans la paume des mains puis appliquer sur la peau préalablement mouillée, rincer abondamment et sécher délicatement par tamponnement, sans frotter.*



- Appliquer un **soin hydratant et/ou émollient** (urée à moins de 10 %) après la toilette sur les mains, les pieds et les replis cutanés.

*Au moment du coucher, mettre une **couche épaisse de crème hydratante** puis couvrir les mains et les pieds avec des gants et des chaussettes lâches en coton.*

Il existe également des **gants et des chaussons qui permettent de lutter contre le dessèchement, les rougeurs et d'apaiser les sensations de brûlures et d'inconfort.**



- Porter des **vêtements amples** et des **chaussures confortables** et souples pour éviter les frottements. Choisir des coutures qui ne font pas de points d'appui. Préférer les chaussettes en coton.
- Rester les mains et pieds découverts dans la mesure du possible.
- Mettre des gants adaptés lors des travaux ménagers ou de bricolage. Ils ne doivent pas provoquer de macération et d'excès de chaleur.



#### Que faut-il éviter ?



- L'exposition à la chaleur (se protéger avec des vêtements couvrants et privilégier une protection solaire au moins indice 50 le cas échéant).
- La marche pieds nus.
- Les douches et bains très chauds.
- Les activités qui entraînent un frottement intensif (laver vigoureusement, jouer d'un instrument de musique, la course, l'exercice vigoureux...), les traumatismes.
- Le port de gants, de chaussettes ou de chaussures serrées.
- L'utilisation de pansements adhésifs et bandages serrés.



**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

# FICHE PATIENTE

## TOXICITE DERMATOLOGIQUE



### Les éruptions cutanées

#### Traitement concerné :

#### Comment se présentent-elles ?

Les effets indésirables cutanés ont des **répercussions psychologiques, physiques, sociales, familiales et professionnelles**.

Les éruptions cutanées appelées « rash papulo-pustuleux ou rash acnéiforme » de type folliculite se situent principalement au niveau des **zones riches en sébum : visage, cuir chevelu, dos et torse**. La peau est souvent rouge. Ça ne ressemble pas à de l'acné classique, ce n'est pas la même chose !

Le délai d'apparition est en moyenne de **8 à 10 jours**.

La peau peut également être **très asséchée** par les traitements.

#### Quels sont les conseils à suivre ?

La toilette corporelle est indispensable une fois par jour et celle du visage matin et soir.



- ✓ Privilégier les **dermo-nettoyants doux**, sans conservateur ni parfum, tels que les gels, les syndets, les pains dermatologiques sans savon, au fort pouvoir surgraissant et respectant le pH cutané.  
*Appliquer le produit en réalisant des mouvements circulaires avec les mains, plus douces et hygiéniques que le gant de toilette, l'éponge ou la fleur de douche (sources de bactéries).*



- ✓ **Rincer soigneusement**, à l'eau claire d'une température comprise entre 32 et 34 °C.
- ✓ **Sécher délicatement** le visage et chaque partie du corps en **tamponnant** avec une serviette douce et moelleuse. Il ne faut pas frictionner pour limiter l'irritation.



- ✓ **Préférer les douches** plutôt que les bains prolongés et trop chauds qui fragilisent les tissus, irritent la peau ou entraînent des démangeaisons.
- ✓ **Eviter les gommages réguliers** : ils peuvent accentuer les lésions cutanées.
- ✓ Pour le **démaquillage**, il vaut mieux **préférer l'eau micellaire** ou le **lait démaquillant** suivi **d'eau thermale** que les lingettes démaquillantes qui sont plus desséchantes.

**L'eau thermale : propriétés apaisantes, adoucissantes et anti-irritantes.** À appliquer en pulvérisation directement ou par contact avec une compresse imbibée. Il est conseillé de conserver le spray au réfrigérateur : apaise davantage.

Les lésions peuvent être camouflées avec un **maquillage adapté** (testé non comédogène). Des **socio-esthéticiennes** apprennent à maquiller ces effets indésirables.



#### Ne pas s'exposer au soleil !

Certains produits sont à éviter : les produits parfumés ou contenant de l'alcool (lotions, déodorants, soins après rasage...), les huiles essentielles, les masques à l'argile, le savon de Marseille et le savon noir, les produits anti-acnéiques classiques, les perturbateurs endocriniens...

*L'utilisation de produits dermo cosmétiques spécifiques et le suivi de conseils adaptés aux peaux sensibles et réactives permettent de diminuer ces effets et d'améliorer la qualité de vie.*

**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

## FICHE PATIENTE

# TOXICITE DERMATOLOGIQUE

## L'alopecie

**Traitement concerné :**

### Qu'est-ce que l'alopecie ?

L'alopecie est la **perte des cheveux**. Les cellules des follicules pileux se renouvellent rapidement et sont la cible des traitements anticancéreux. Sa survenue dépend de la **nature de la chimiothérapie**, des **modalités d'administration** et de **facteurs individuels** (qualité des cheveux...).

Cette chute peut parfois avoir un **grand impact sur le bien-être physique et psychologique**. Il faut en parler.

La chute peut commencer **10 à 20 jours après le début du traitement** et peut être brutale ou progressive.

Les cheveux repoussent entre **4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement** et changent souvent d'aspect : ils ne sont pas forcément de la même couleur et peuvent être plus ou moins souples, plus épais, plus frisés, plus raides...



### Quels sont les conseils à suivre ?



- **Traiter les cheveux avec précautions** (lavage à l'eau tiède, faible dose de shampoing doux, séchage à l'air libre ou à basse température, brosse à poils souples ou peigne à larges dents).
- **Ne pas faire un brossage des cheveux trop brutal.**
- **Eviter le plus possible les teintures, les mises en plis, les brushings**, ainsi que les permanentes qui fragilisent les cheveux.

A nu, le cuir chevelu est plus exposé aux agressions extérieures. Il peut s'irriter et démanger. Pour limiter ces désagréments, il faut **masser régulièrement le cuir chevelu** et **l'hydrater avec un soin adapté**.

**Les massages doux du cuir chevelu permettent également d'activer la microcirculation et de favoriser la repousse.**

Une esthéticienne peut vous donner des conseils pour masquer ces effets grâce à **des accessoires capillaires** : port d'une **peruque** (chevelure), dessin de sourcils, foulards, turbans, chapeaux... De nombreux modèles et coloris sont disponibles !

Des esthéticiennes sont spécialisées dans le domaine du cancer, ce sont des **socio-esthéticiennes**. Elles vous initient aux techniques de maquillage adaptées.

*Prenez soin de vous*

DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN

## FICHE PATIENTE

# TOXICITE DERMATOLOGIQUE



### Les ongles

#### Traitement concerné :

#### Que sont ces anomalies au niveau des ongles ?

Les traitements anticancéreux attaquent les cellules qui se renouvellent rapidement comme les cellules des ongles.

Les modifications des ongles peuvent être très variées. On peut retrouver des anomalies plutôt d'ordre esthétique comme des ongles **fragiles, cassants, striés, dédoublés, épaissis, décolorés et noirs**.

Mais il peut également y avoir parfois des **surinfections** qui entraînent des **douleurs** et qui peuvent gêner les activités quotidiennes.

La **paronychie** ou **périonyxis** est une inflammation autour de l'ongle qui évolue parfois vers un **granulome pyogénique**, c'est-à-dire la formation de bourgeons charnus sur le côté de l'ongle.

**CONTACTEZ LE MEDECIN EN CAS D'INFECTION !!**

#### Quels sont les conseils à suivre ?

- ✓ **Hydrater les ongles des pieds et des mains** avec une crème hydratante ++, un baume ou une huile nourrissante matin et soir.
- ✓ **Couper les ongles courts au carré** afin d'éviter qu'ils ne se fissurent, ne se soulèvent.
- ✓ **Limer délicatement** le bord libre en utilisant des instruments propres.
- ✓ Utiliser un dissolvant doux sans acétone.
- ✓ Faire appel à une **pédicure** si les soins s'avèrent trop difficiles.
- ✓ Avoir des **chaussures adaptées** à sa pointure et à semelles plates.



L'utilisation de **verniss à base de silicium** peut réduire ou prévenir la toxicité et renforcer les ongles.

L'application de **verniss à base d'urée** permet de lutter contre le dessèchement et l'épaississement des ongles.

Des **gants et chaussons de soins** peuvent également être utilisés !

***Le soin des ongles est important pour préserver leur intégrité !!***

#### Que faut-il éviter ?

- ✓ **Tout traumatisme** (chaleur, gelure, marche pieds nus).
- ✓ **L'arrachage des petites peaux, la coupe des cuticules et les ongles trop courts.**
- ✓ **Le contact prolongé avec de l'eau ou une exposition au soleil.**
- ✓ Les durcisseurs d'ongles, les dissolvants contenant de l'acétone, les soins de manucure agressifs, les faux ongles, les produits détergents.
- ✓ L'application de verniss pailletés, nacrés ou contenant du formol, des parabens, du toluène ou de la colophane.

**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

## FICHE PATIENTE

# TOXICITE DES VOIES URINAIRES

**Traitement concerné : Endoxan® cyclophosphamide**

### Comment se présente cette toxicité ?

L'utilisation à court ou à long terme du cyclophosphamide peut entraîner une **urotoxicité, c'est-à-dire une toxicité des voies urinaires, la plus fréquente est la cystite hémorragique.**

Le cyclophosphamide se transforme dans l'organisme au niveau du foie pour donner un produit actif responsable de l'activité thérapeutique mais également un **produit toxique** qui attaque la vessie lors de son élimination urinaire.

En cas d'apparition de signes cliniques inhabituels tels que :

- ✓ **Une sensation de brûlure.**
- ✓ **La présence de sang dans les urines.**
- ✓ **Des difficultés à uriner.**
- ✓ **Une pesanteur dans le bas du ventre.**

➔ **CONTACTEZ LE MEDECIN !**

### Quels sont les conseils à suivre ?

Les **comprimés doivent être administrés le matin à jeun avec une quantité suffisante de boisson** au moment de la prise et immédiatement après (au moins 6 verres).

Afin de limiter l'irritation de la vessie par le produit toxique **une hydratation abondante est nécessaire, il faut :**

- ✓ **Augmenter les boissons au quotidien, il faut boire de 1,5 à 2 litres de liquides par jour** car ils diluent l'urine et diminuent le risque de cystite.
- ✓ **Favoriser l'eau notamment les eaux alcalines (Vichy®, St Yorre®...), le potage, le lait, les jus de fruits et de légumes.**



Il est important d'essayer **d'uriner toutes les 4 heures**, et il est vivement conseillé d'aller uriner juste avant d'aller dormir, afin d'éliminer les produits anticancéreux le plus vite possible.

Il faut être attentif à toutes les modifications des urines comme la couleur, l'odeur, l'apparition d'un trouble, cela peut indiquer une infection urinaire.

### Que faut-il éviter ?

- ✓ **La consommation de produits irritant la vessie comme** les boissons contenant de la caféine (café, thé, les boissons de type cola), les boissons alcoolisées, les épices (poivre, curry, piment).
- ✓ Le tabac.
- ✓ Se retenir d'uriner.

**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**

## FICHE PATIENTE

### Les bouffées de chaleur

#### Traitement concerné :

#### Que sont les bouffées de chaleur ?

Les bouffées de chaleur sont des brusques sensations de **chaleur, de rougeur associées à des sueurs**.

Elles peuvent être dues à la ménopause soit naturelle soit induite par la chimiothérapie ou les traitements hormonaux en raison de la chute des **œstrogènes**.

Les bouffées de chaleur peuvent entraîner un **retentissement sur la qualité de vie**, elles peuvent être fréquentes et de sévérité variable.

#### Quels sont les conseils à suivre ?

Pour limiter l'apparition des bouffées il est conseillé de :

- ✓ Porter des **vêtements légers** et si possible en plusieurs couches.
- ✓ **Baisser la température** des pièces.
- ✓ Utiliser **l'air conditionné** (attention au dessèchement cutané).
- ✓ Glisser dans votre sac un petit brumisateur ou un éventail.
- ✓ Boire des **boissons fraîches**.
- ✓ **Éviter les facteurs déclenchants** comme l'alcool, la caféine, le tabac, les aliments chauds et épicés, le stress et la chaleur.

**L'homéopathie, la relaxation, la sophrologie, l'acupuncture** peuvent réduire les bouffées de chaleur, renseignez-vous auprès de professionnels compétents.



Attention avec la **phytothérapie (plantes) et les compléments alimentaires** indiqués dans le traitement des bouffées de chaleur (le soja, le trèfle...). Ils incluent dans leur composition des **phyto-œstrogènes** et sont contre-indiqués chez les femmes ayant/ayant eu un cancer du sein.



DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN

## FICHE PATIENTE

### Les douleurs musculosquelettiques

#### Traitement concerné :

#### Comment surviennent ces douleurs ?

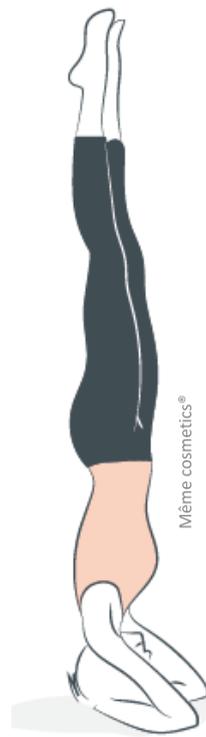
L'hormonothérapie induit une **diminution des hormones féminines** dans l'organisme ce qui provoque des effets indésirables notamment des douleurs articulaires et/ou musculaires.

Les douleurs altèrent plus ou moins sévèrement la qualité de vie, elles peuvent également jouer sur le psychisme.

Il y a des facteurs favorisants : le surpoids par la mesure de l'IMC (indice de masse corporelle), l'influence des traitements antérieurs, la prise avant le diagnostic d'un traitement œstrogénostatif de substitution, une ménopause récente, un âge jeune.

Les présentations cliniques peuvent être très variées.

- ✓ Douleurs articulaires à type de polyarthralgies :
  - Dérouillage matinal ;
  - surtout au niveau des mains, des genoux, des hanches, des épaules, du rachis lombaire ;
  - d'intensité variable ;
  - aggravation de douleurs articulaires préexistantes (arthrose) ;
  - manifestations inflammatoires plus rares...
- ✓ Tendinites
- ✓ Syndrome du canal carpien ...



#### Quelles sont les mesures à suivre ?

Des mesures hygiéno-diététiques permettent de minimiser ces douleurs :

- ✓ **Réduction du poids** si nécessaire pour limiter les contraintes physiques sur les articulations des membres inférieurs.
- ✓ Maintien de l'**activité physique adaptée +++** (vélo, natation, marche...).
- ✓ **Aménager votre logement** en faisant appel à un ergothérapeute pour soulager et limiter les sollicitations excessives des articulations atteintes.

**Appliquer des poches de chaud ou de froid sur les zones douloureuses, ou masser avec des gels ou pommades adaptés.**

**Un traitement antalgique peut être mis en place par votre médecin.**

**DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN**



## Références bibliographiques

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cited 2018 Dec 3]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 : étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2013. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02084700>
3. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cited 2019 Sep 24]. Available from: [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/#page=64](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=64)
4. Cancer du sein / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2018 Dec 6]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>
5. Mignotte H. Maladies du sein. Elsevier Masson. 2011.
6. Espié M. Diagnostic et décision dans le cancer du sein à un stade précoce. Springer Science & Business Media; 2012. 106 p.
7. Facteurs de risques du cancer du sein | Cancer et environnement [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.cancer-environnement.fr/144-Cancer-du-sein.ce.aspx>
8. L'activité physique diminue le risque de cancer du sein | e3n [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. Available from: <https://www.e3n.fr/lactivite-physique-diminue-le-risque-de-cancer-du-sein>
9. Livret d'information sur le dépistage organisé du cancer du sein - Ref : LIVSEIN17 [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Livret-d-information-sur-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein>
10. Les réponses à vos questions - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cited 2019 Jan 17]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions>
11. Classe J-M, Campone M. Cancer du Sein. Elsevier Masson.; 2016.

12. De 50 à 74 ans - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cited 2019 Jan 13]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/De-50-a-74-ans>
13. ACR.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ACR.pdf>
14. Cancer du sein : la biopsie pour confirmer le diagnostic [Internet]. Institut Curie. [cited 2018 Dec 11]. Available from: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-sein-la-biopsie-pour-confirmer-le-diagnostic>
15. Diagnostic [Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: <http://www.soscancerdusein.org/sos-cancer-du-sein-diagnostic-34.html>
16. Anatomie de la glande mammaire [Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/glandemammaire/site/html/cours.pdf>
17. Anatomie du sein - Cancer du sein [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>
18. Classification histologique et pathologie moléculaire. [Internet]. [cited 2018 Dec 11]. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=38>
19. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Formes de la maladie - Les cancers du sein invasifs [Internet]. [cited 2018 Dec 10]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers-invasifs.html/>
20. Mailliez A. Ce que le radiologue doit savoir des nouvelles classifications moléculaires des cancers du sein. *Imag Femme*. 2014 Dec 1;24(4):159–64.
21. Référentiel cancer du sein invasif [Internet]. Available from: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&channel=crow&q=referentiel+normand+tnm>
22. Cancérologie.chru-lille.Parcours de soins [Internet]. [cited 2019 Jan 26]. Available from: <http://cancerologie.chru-lille.fr/parcours/dispositifdannonce/>
23. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire [Internet]. [cited 2019 Jan 26]. Available from: <https://www.onco-hdf.fr/1-dispositifs-prise-charge-traitements/reunion-concertation-pluridisciplinaire.html>
24. Masson E. Chirurgie d'exérèse totale du sein : les mammectomies [Internet]. EM-Consulte. [cited 2019 Sep 30]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/659676/chirurgie-dexerese-totale-du-sein-les-mammectomies>

25. Mastectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. [cited 2019 Jun 14]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>
26. Les traitements des cancers du sein - Ref : GUISEIN13 [Internet]. [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-sein>
27. Cutuli B. Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Sep 1;16(5):493–502.
28. Netgen. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cited 2019 Feb 8]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Hormonotherapie-dans-le-cancer-du-sein-efficacite-et-effets-adverses>
29. Mantel E, Coanon R. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient bénéficiant d'une chimiothérapie anticancéreuse [Thèse d'exercice]. [Lille ; 1969-2017, France]: Université du droit et de la santé; 2011.
30. Lewden-Bernadac B, Courant-Menanteau M, Perrocheau G, Barbarot V, Thomare P. Chimiothérapie à domicile et réseau ville-hôpital : expérience du réseau Onco Pays-de-la-Loire. *Bull Cancer (Paris)*. 2008 May 1;95(5):543–9.
31. Unicancer. Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 9]. Available from: [http://www.unicancer.fr/sites/default/files/DP\\_UNICANCER\\_6\\_tendances\\_prise\\_en\\_charge\\_cancers\\_2020.pdf](http://www.unicancer.fr/sites/default/files/DP_UNICANCER_6_tendances_prise_en_charge_cancers_2020.pdf)
32. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):110–5.
33. Delozier T, Allouache D, Delcambre C, Segura C, Toudic-Emily F, Ollivier JM, et al. Thérapeutique orale dans les cancers du sein: le ressenti des patientes ; Oral treatment in breast cancer: patients' opinion. 2009;
34. Comment apparaît une cellule cancéreuse ? [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://gregynours.e-monsite.com/pages/comment-apparaît-une-cellule-cancereuse.html>
35. ALKERAN 2 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/alkeran\\_2\\_mg\\_cp\\_pellic-63226.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/alkeran_2_mg_cp_pellic-63226.html)
36. ENDOXAN 50 mg cp enr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/endoxan\\_50\\_mg\\_cp\\_enr-6092.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/endoxan_50_mg_cp_enr-6092.html)

37. Société française de pharmacie oncologie [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://oncolien.sfpo.com/>
38. NAVELBINE 20 mg caps molle - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/navelbine\\_20\\_mg\\_caps\\_molle-11526.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/navelbine_20_mg_caps_molle-11526.html)
39. XELODA 150 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 Mar 28]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/xeloda\\_150\\_mg\\_cp\\_pellic-17896-indications.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/xeloda_150_mg_cp_pellic-17896-indications.html)
40. Bonnes Pratiques de Dispensation des anticancéreux oraux - Particularités de la prescription [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: [http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES\\_web\\_gen\\_web/co/1-specificites\\_de\\_prescription.html](http://www.omedit-centre.fr/CHIMIO-ORALES_web_gen_web/co/1-specificites_de_prescription.html)
41. La régulation du cycle cellulaire : introduction générale | RN' Bio [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: [https://rnbio.upmc.fr/bio-cell\\_cycle-cellulaire\\_introduction](https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction)
42. AFINITOR 10 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/afinitor\\_10\\_mg\\_cp-94753.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/afinitor_10_mg_cp-94753.html)
43. IBRANCE 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/ibrance\\_100\\_mg\\_gel-175938.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/ibrance_100_mg_gel-175938.html)
44. KISQALI (ribociclib): nouvel inhibiteur des protéines kinases dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique [Internet]. VIDAL. [cited 2019 Jun 10]. Available from: [https://www.vidal.fr/actualites/23204/kisqali\\_ribociclib\\_nouvel\\_inhibiteur\\_des\\_proteines\\_kinases\\_dans\\_le\\_traitement\\_du\\_cancer\\_du\\_sein\\_rh\\_her2\\_avance\\_ou\\_metastatique/](https://www.vidal.fr/actualites/23204/kisqali_ribociclib_nouvel_inhibiteur_des_proteines_kinases_dans_le_traitement_du_cancer_du_sein_rh_her2_avance_ou_metastatique/)
45. ASCO 2019: une molécule efficace dans les cancers du sein avancés [Internet]. Sciences et Avenir. [cited 2019 Jun 10]. Available from: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/asco-2019-une-molecule-efficace-dans-les-cancers-du-sein\\_134159](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/asco-2019-une-molecule-efficace-dans-les-cancers-du-sein_134159)
46. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>. 2016 [cited 2019 Jun 10]. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609709?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609709?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
47. TYVERB 250 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/tyverb\\_250\\_mg\\_cp\\_pellic-79634.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/tyverb_250_mg_cp_pellic-79634.html)

48. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Hormonothérapie - Dans le cancer du sein [Internet]. [cited 2019 Sep 16]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/pour-les-cancers-du-sein.html/>
49. NOLVADEX 20 mg cp enr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/nolvadex\\_20\\_mg\\_cp\\_enr-11913.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/nolvadex_20_mg_cp_enr-11913.html)
50. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. 2005;
51. FARESTON 60 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/fareston\\_60\\_mg\\_cp-6579.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/fareston_60_mg_cp-6579.html)
52. AROMASINE 25 mg cp enr - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/aromasine\\_25\\_mg\\_cp\\_enr-1426.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/aromasine_25_mg_cp_enr-1426.html)
53. ARIMIDEX 1 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/arimidex\\_1\\_mg\\_cp\\_pellic-1284.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/arimidex_1_mg_cp_pellic-1284.html)
54. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205523.htm>
55. FEMARA 2,5 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cited 2019 May 23]. Available from: [https://evidal.vidal.fr/medicament/femara\\_2\\_5\\_mg\\_cp\\_pellic-6638.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/femara_2_5_mg_cp_pellic-6638.html)
56. de Cremoux P. Hormonothérapie des cancers du sein. Bull Cancer (Paris). 2011 Nov 1;98(11):1311–9.
57. Lesur A, Cutuli B, Teissier M-P, Luporsi E. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005. /data/revues/03682315/00350004/327/ [Internet]. 2008 Oct 3 [cited 2019 Oct 1]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/117915>
58. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet Lond Engl. 2005 Jan 1;365(9453):60–2.
59. Joerger M, Thürlimann B. Update of the BIG 1–98 Trial: Where do we stand? The Breast. 2009 Oct 1;18:S78–82.
60. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Enter [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. Available from: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>

61. Portail des soins oncologiques de support | Ressources [Internet]. Ressources RA. 2017 [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://ressources-aura.fr/repertoire/repertoire-referentiels-soins-de-support/>
62. Que sont les soins de support ? - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 Aug 31]. Available from: <http://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
63. Bosacki C, Vallard A, Gras M, Daguene E, Morisson S, Méry B, et al. Les médecines alternatives complémentaires en oncologie. Bull Cancer (Paris). 2019;106(5):479–91.
64. Savoir faire de Boiron [Internet]. [cited 2019 Oct 1]. Available from: <http://www.boiron.be/Boiron/Savoir-faire/Fabrication-des-medicaments.aspx>
65. Randomized Controlled Trial of a Cognitive-Behavioral Therapy Plus Hypnosis Intervention to Control Fatigue in Patients Undergoing Radiotherapy for Breast Cancer: Montgomery GH, David D, Kangas M, et al (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY; Macquarie Univ, Sydney, New South Wales, Australia; et al) J Clin Oncol 32:557-563, 2014 - ScienceDirect [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1043321X15000090>
66. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, Ruud C, et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. J Clin Oncol. 2008;26(31):5022–6.
67. Berlière M, Roelants F, Watremez C, Docquier MA, Piette N, Lamerant S, et al. The advantages of hypnosis intervention on breast cancer surgery and adjuvant therapy. The Breast. 2018 Feb 1;37:114–8.
68. Song Q-H, Xu R-M, Zhang Q-H, Ma M, Zhao X-P. Relaxation training during chemotherapy for breast cancer improves mental health and lessens adverse events. Int J Clin Exp Med. 2013;6(10):979–84.
69. Chimiothérapies orales - Site OMEDIT Bretagne [Internet]. [cited 2019 Oct 1]. Available from: <http://www.omedibretagne.fr/lrportal/accueil/cancer/boite-outil/chimio-per-os>
70. Fiches de bon usage des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Oct 1]. Available from: <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante/fiches-de-bon-usage-des-produits-de-sante,3124,3454.html>
71. National Cancer institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017.
72. Comprendre la chimiothérapie - Ref : GUICHIM11 [Internet]. [cited 2019 Aug 15]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-la-chimiotherapie>

73. Prophylaxie de la Neutropénie Fébrile - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 Aug 11]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prophylaxie-de-neutropenie-febrile/>
74. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient atteint de toxicité hématologique secondaire à une chimiothérapie. *Actual Pharm.* 2012 Jun 1;51(516):6–8.
75. Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. *Actual Pharm.* 2015 Dec 1;54(551):30–6.
76. Anémie et cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 Aug 11]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/anemie-et-cancer/>
77. Agents stimulant l'érythropoïèse en cancérologie [Internet]. [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/prise-en-charge/agents-stimulant-erythroipoiese-cancerologie>
78. Karp J-C, Roux F. Traitements de support homéopathiques en cancérologie. CEDH; 2018. (La formation médicale continue du CEDH).
79. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 Aug 21]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
80. Netgen. Prévention et traitement des nausées et vomissements après chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cited 2019 Jul 8]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2402/22402>
81. Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, Launay-Vacher V, Mayeur D, Rey J-B, et al. Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS. *Bull Cancer* (Paris). 2019 May 1;106(5):497–509.
82. Aapro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1981;7(1):11–4.
83. Institut Curie. Chimiothérapie et conseils nutritionnels. 2011.
84. Netgen. Diarrhées provoquées par les traitements systémiques anticancéreux [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cited 2019 Aug 17]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-529/Diarrhees-provoquees-par-les-traitements-systemiques-anticancereux>
85. Fiches de recommandations – Régime alimentaire en cas de diarrhées [Internet]. CREGG. [cited 2019 Aug 21]. Available from: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/regime-alimentaire-en-cas-de-diarrhees/>

86. Battu C. La prise en charge précoce des toxicités cutanées en oncologie par une hygiène et des soins dédiés. *Actual Pharm.* 2019;58(587):55–8.
87. Mucites et candidoses - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>
88. Guerrini-Rousseau L, Marec-Berard P, Bolle S, Laurent S. Traitement des douleurs de mucite : actualités et perspectives. *Bull Cancer (Paris)* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119301985>
89. Novartis oncologie. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux.
90. Joly-Lobbedez F. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. [Texte imprimé]. Potentiel d'action éd.; 2011. (Les Livrets de médecine pratique).
91. Clere N, Faure S. Les cytotoxiques par voie orale. *Oral Cytotoxic Med Engl.* 2018 Sep 1;57(Supplement):1–6.
92. Battu C. L'accompagnement d'un patient présentant un syndrome mains-pieds. *Actual Pharm.* 2018;57(577):57–60.
93. Réseau espace santé-cancer. Rhône Alpes. Toxicité dermatologique des thérapies ciblées. [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 10]. Available from: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/11/PRA-SOS-1112TOXDERM.pdf>
94. Mateus C, Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en cancérologie. *Rev Médecine Interne.* 2009 May 1;30(5):401–10.
95. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Médecine Interne.* 2015 Apr 1;36(4):256–70.
96. Krakauer T, Buckley M. Doxycycline Is Anti-Inflammatory and Inhibits Staphylococcal Exotoxin-Induced Cytokines and Chemokines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Nov;47(11):3630–3.
97. Boiron M, Roux F, Wagner J-P. Accompagnement en oncologie. [Texte imprimé]. Éd. Le Moniteur des pharmacies - Newsmed; 2014. (Homéopathie : les dossiers de l'expert).
98. Sibaud V, Delord J-P, Chevreau C, Gangloff D, Garrido-Stowhas I. Toxicité dermatologique des nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses utilisées en oncodermatologie. *Ann Chir Plast Esthét.* 2012;57(2):106–13.
99. Battu C. L'accompagnement de l'atteinte unguéale secondaire à un traitement anticancéreux. *Actual Pharm.* 2019 Feb 1;58(583):55–8.

100. Elek T, Reich M. Place des antidépresseurs sérotoninergiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur en cancérologie. *Rev Médecine Interne*. 2004 Mar 1;25(3):217–24.
101. Savard M-H, Savard J, Quesnel C, Ivers H. The Influence of Breast Cancer Treatment on the Occurrence of Hot Flashes. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(4):687–97.
102. Boutet G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012 Apr 1;40(4):241–54.
103. de Valois BA, Young TE, Robinson N, McCourt C, Maher EJ. Using traditional acupuncture for breast cancer-related hot flashes and night sweats. *J Altern Complement Med N Y N*. 2010 Oct;16(10):1047–57.
104. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: A prospective, double blinded, randomized study. *The Breast*. 2013 Jun 1;22(3):320–3.
105. Bocquel C. Cancer du sein et soins de support: prise en charge des effets indésirables par les médecines complémentaires [Thèse d'exercice]. [2014-....., France]: Université de Bordeaux; 2016.
106. Dalenc F. Toxicité et effets secondaires à long terme de l'hormonothérapie adjuvante. *Lett Sénologue*. 2009;44:22–6.
107. Lesur A, Barlier C. Arthralgies, effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase: fréquence, signification et conséquences. *Oncologie*. 2012 Jun 1;14(6):365–73.
108. Symptômes articulaires liés aux traitements du cancer - AFSOS [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/symptomes-articulaires-lies-aux-traitements-cancer/>
109. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, et al. Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor–Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 1;33(10):1104–11.
110. Lutter contre la fatigue - AFSOS [Internet]. [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-soin/lutter-contre-fatigue/>
111. Mes Soins de Support [Internet]. [cited 2019 Aug 15]. Available from: <http://www.mes-soinsdesupport.com/connaitre-les-soins-de-support/une-activite-physique-adaptee>
112. Lantheaume S, Fabre F, Fisch C, Motak L, Massol P, Lantheaume S, et al. Cancer du sein, activité physique adaptée et qualité de vie. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2017 Dec 1;175(10):841–8.





**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : OBEUNY CLAIRE..... INE : 09050169942

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11/10/2019 à 18..h..15.. Amphithéâtre ou salle : Curie

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

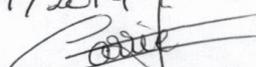
**Avis du directeur de thèse**

Nom : CARRIÉ.....

Prénom : Hélène.....

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 9/09/2019  
Signature: 

**Avis du président du jury**

Nom : DINE.....

Prénom : Thierry.....

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 9/9/2019  
Signature: 

**Décision du Doyen**

- Favorable  
 Défavorable

11/9/19  
  
Le Doyen  
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom : OBECNY**

**Prénom : Claire**

**Titre de la thèse : Accompagnement et soins de support pour les patientes sous traitement par voie orale dans le cancer du sein à l'officine**

**Mots-clés : Cancer du sein – chimiothérapies orales – toxicité – pharmacien et soins de support – fiches de soins de support**

---

**Résumé :** Le cancer du sein est le plus répandu des cancers féminins qui touche au plus profond la féminité. C'est un des cancers qui bénéficie de nombreuses avancées et innovations thérapeutiques. Notamment, ces dernières années, une des principales tendances qui se dessinent en thérapeutique anticancéreuse est le développement des chimiothérapies par voie orale et plus particulièrement des thérapies ciblées. Elles ont une place importante dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein mais le risque de ce mode d'administration, par ailleurs très apprécié des patientes, est la banalisation des traitements anticancéreux malgré une toxicité importante. En tant que pharmacien d'officine, dispensateur de ces traitements, nous sommes un des principaux interlocuteurs face aux patientes mais également face à leurs doutes et leurs interrogations. Nous devons donc proposer les meilleures solutions afin de prévenir et réduire les impacts psychologiques et physiques du cancer du sein et de ses traitements. Cette démarche d'accompagnement peut passer par la mise en place de soins de support qui font partie intégrante de la prise en charge des patientes pendant et après leur maladie. Cette thèse a donc pour objectif de contribuer à l'accompagnement des patientes atteintes de cancer du sein par la rédaction de « fiches de soins de support » leur étant destinées. Ces fiches sont conçues pour aider les patientes à prévenir et gérer les effets indésirables pouvant survenir sous traitement par voie orale dans ce type de cancer.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

**Assesseur(s) :** Madame CARRIE Hélène, Maître de Conférences en pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Madame DECROIX Cathy, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire, La Grande Pharmacie à Barlin