

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 2015

par

CARPENTIER Amélie

Née le 11 Mars 1989 à Mont-Saint-Aignan

**CHIMIOOTHERAPIES ORALES DU CANCER DU SEIN : Elaboration de
fiches « soins de support » destinées aux patients et aux
professionnels de santé**

Président du jury : M. le Professeur Varin Rémi, Pharmacien PU-PH

Directeur de thèse : M^{me} le Docteur Monzat Doreya, Pharmacien

Membres du jury : M. le Docteur Daouphars Mikaël, Pharmacien, Praticien
spécialiste

M. le Docteur Rigal Olivier, Oncologue médical

M^{me} le Docteur Wolf Carine, Pharmacien

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
 Professeur Benoit VEBER
 Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. FIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

| |
|--------------|
| I - MEDECINE |
|--------------|

PROFESSEURS

| | | |
|--|-------|---|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>) | HCN | Chirurgie pédiatrique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Biostatistiques et informatique médicale |
| Mr Jean-Paul BESSOU | HCN | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>) | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation |
| Mr Guy BONMARCHAND | HCN | Réanimation médicale |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>) | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE | HB | Médecine interne (gériatrie) |

| | | |
|--|-----|--|
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre CZERNICHOW | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>) | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Jean DOUCET | HB | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe DUCROTTE | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologique |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| Mr Michel GODIN | HB | Néphrologie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Philippe GRISE | HCN | Urologie |
| Mr Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato - Vénérologie |
| Mr Jean-Marc KUHN | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HB | Rhumatologie |
| Mr Eric LEREBOURS | HCN | Nutrition |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |

| | | |
|--|-----|---|
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| Mr Francis MICHOT | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Bruno MIHOUT (<i>sumombre</i>) | HCN | Neurologie |
| Mr Jean-François MUIR | HB | Pneumologie |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie - Vénérologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Jean-Marc PERON | HCN | Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Bernard PROUST | HCN | Médecine légale |
| Mr François PROUST | HCN | Neurochirurgie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Horace ROMAN | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie - Pathologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépto-gastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme. Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mme Florence THIBAUT | HCN | Psychiatrie d'adultes |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian THUILLEZ | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé TILLY | CB | Hématologie et transfusion |
| Mr François TRON (<i>sumombre</i>) | UFR | Immunologie |

| | | |
|-------------------------------|-------|--|
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Jean-Pierre VANNIER | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| Mr Jacques WEBER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|---|-----|--|
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mr Jeremy BELLIEN | HCN | Pharmacologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Physiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphanie DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mr Thomas MOUREZ | HCN | Bactériologie |
| Mr Jean-François MENARD | HCN | Biophysique |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mr Francis ROUSSEL | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| M. Pierre-Hugues VIVIER | HCN | Imagerie Médicale |

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

| | | |
|-------------------------------|-----|---------------|
| Mme Dominique LANIEZ | UFR | Anglais |
| Mme Cristina BADULESCU | UFR | Communication |

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

| | |
|---|------------------------|
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacologie |
| Mr Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr Olivier LAFONT | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX | Physiologie |
| Mr Paul MULDER | Sciences du médicament |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mme Dominique BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mr Jean CHASTANG | Biomathématiques |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mr Eric DITTMAR | Biophysique |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |

| | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Najla GHARBI | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia LE GOFF | Parasitologie - Immunologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCO | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François HOUIVET | Pharmacie officinale |

PROFESSEURS CONTRACTUELS

| | |
|--------------------------------|---------------|
| Mme Elizabeth DE PAOLIS | Anglais |
| Mr Thierry WABLE | Communication |

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| | |
|----------------------------|-------------|
| Mr Jérémie MARTINET | Immunologie |
|----------------------------|-------------|

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|--------------------------------|---------------------|
| Mme Imane EL MEOUCHE | Microbiologie |
| Mme Juliette GAUTIER | Pharmacie galénique |
| Mr Romy RAZAKANDRAINIBE | Parasitologie |

| |
|---|
| LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES |
|---|

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON | Biophysique |
| Mr Jean CHASTANG | Mathématiques |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacodynamie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr Olivier LAFONT | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** Physiologie (ADEN)

Mme Su **RUAN** Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER** Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Remerciements

A Monsieur le Professeur Rémy Varin, Président du jury

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury
Veuillez trouver ici tous mes remerciements

A Madame le Docteur Doreya Monzat, Directeur de thèse

Pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail, pour vos précieux conseils et votre
disponibilité
Recevez ici toute ma gratitude et ma considération

A Monsieur le Docteur Mikaël Daouphars, Membre du jury

Pour l'intérêt que vous portez à ce travail ainsi que pour votre aide dans l'élaboration des
fiches soins de support
Veuillez recevoir toute ma reconnaissance

A Monsieur le Docteur Olivier Rigal, Membre du jury

Pour votre implication dans la réalisation des fiches soins de support et pour vous être
rendu disponible afin de juger ce travail
Recevez mes sincères remerciements

A Madame le Docteur Carine Wolf, Membre du jury

Pour avoir accepté de prendre part au jury
Je vous en remercie

Mes remerciements vont aussi

A Madame le Docteur Elise Rémy

Pour m'avoir suggéré ce sujet et avoir débuté ce travail à mes côtés

A Madame le Docteur Elisabeth Lhéritier

Pour avoir suscité mon intérêt dans le domaine de la cancérologie
Pour la qualité de votre encadrement au cours de mon stage au sein de la pharmacie du
Centre Hospitalier de Dieppe

A Madame Anne Pillu-Delavoipière, Docteur en pharmacie

Pour m'avoir permis ma première expérience en tant que pharmacien ainsi que pour
votre confiance
Recevez ma profonde considération et tout mon respect

A Monsieur et Madame Théry, Docteurs en pharmacie

Pour m'avoir offert la chance de réaliser mon stage de 6^{ème} année au sein de votre
officine, pour votre enthousiasme ainsi que pour m'avoir fait partager votre vision du
métier

A Monsieur et Madame Thibous, Docteurs en pharmacie, ainsi que leur équipe

Pour m'avoir permis de travailler à vos côtés, dans un cadre très enrichissant, très
formateur et agréable

A mes parents

Pour avoir grandement contribué à la réussite de mes études, pour vos encouragements
tout au long de ces années et votre soutien

A ma sœur

Pour tes bons conseils, notre complicité et nos pauses déjeuner très appréciables lors de
mes journées intenses de travail de thèse !

A mes copines de fac Karen, Anne-Laure, MPix, Marion et Marion,

Pour avoir partagé ensemble ces années de fac et pour toutes celles à venir, pour ce petit
grain de folie rajouté aux longues études

A mes meilleurs amis, Anaïs, Marie, Adeline, David, Agathe, Camille et Justine

Pour votre soutien précieux au cours de ces années, pour notre formidable amitié !

A Monsieur Bourru

Pour vos conseils informatiques !

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AG : Assemblée Générale
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AP : Activité physique
ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse
COPIL : Comité de Pilotage
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4
DCC : Dossier Communicant de Cancérologie
DU : Diplôme d'université
EGF(R) : Epidermal Growth Factor (Receptor)
EVA : Echelle Visuelle Analogique
G-CSF : Facteur de croissance hématopoïétique
GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
GT : Groupe de travail
HER-2 : Human Epidermal Growth Receptor 2
IMC : Indice de Masse Corporelle (poids (kg)/taille² (cm))
INCa : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRSS : Inhibiteur des Récepteurs Spécifiques de la Sérotonine
IV : Intraveineuse
MCA : Médecines Complémentaires Alternatives
m-TOR : Mammalian Target of Rapamycin
NCI : National Cancer Institute
NFS : Numération Formule Sanguine
NVCI : Nausées Vomissements Chimio-Induits
OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PPS : Parcours/Programme Personnalisé de Soins
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RH : Récepteurs Hormonaux
RON : Réseau Onco-Normand
TNM : Tumor Node Metastasis
RRC : Réseaux Régionaux de Cancérologie
TSH : Traitements hormonaux de substitution
URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

Table des matières

| | |
|--|----------|
| Introduction | 4 |
| Partie 1 : Le parcours de soins du cancer du sein | 5 |
| 1 Les Plans Cancer..... | 6 |
| 2 Epidémiologie | 8 |
| 2.1 Incidence..... | 8 |
| 2.2 Mortalité..... | 9 |
| 2.3 Survie | 10 |
| 3 Les facteurs de risque et prévention | 10 |
| 4 Le dépistage | 12 |
| 5 Prise en charge diagnostique..... | 14 |
| 5.1 Localisation de la tumeur | 14 |
| 5.1.1 Anatomie du sein | 14 |
| 5.1.2 Les localisations cliniques de la tumeur..... | 15 |
| 5.2 Les signes cliniques..... | 16 |
| 5.3 Examens complémentaires | 17 |
| 5.4 Les statuts du cancer du sein | 19 |
| 5.5 Facteurs pronostics..... | 19 |
| 6 Prise en charge thérapeutique du cancer du sein | 20 |
| 6.1 Le dispositif d'annonce..... | 20 |
| 6.1.1 Contexte | 20 |
| 6.1.2 Un dispositif construit autour de quatre temps | 21 |
| 6.2 Les outils de communication et de prise en charge..... | 22 |
| 6.2.1 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)..... | 22 |
| 6.2.2 Le programme ou parcours personnalisé de soins (PPS)..... | 24 |
| 6.2.3 Le dossier communicant de cancérologie (DCC)..... | 26 |
| 6.3 Les traitements..... | 27 |
| 6.3.1 La chirurgie | 27 |
| 6.3.2 La radiothérapie | 28 |
| 6.3.3 La chimiothérapie..... | 29 |
| 6.4 Les soins de support | 32 |
| 6.4.1 Définition et contexte | 32 |
| 6.4.2 Les rôles des soins de support | 33 |
| 6.4.3 Comment interviennent les soins de support ?..... | 33 |
| 7 Le relais ville-hôpital | 35 |
| 7.1 Mise en place des réseaux de cancérologie | 35 |
| 7.2 Les réseaux régionaux | 36 |
| 8 La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de cancer | 37 |

| | |
|--|-----------|
| Partie 2 : Les chimiothérapies orales du cancer du sein | 39 |
| 1 Place des chimiothérapies orales dans le traitement du cancer | 40 |
| 2 Les différentes familles de chimiothérapies orales | 42 |
| 2.1 Les chimiothérapies conventionnelles | 42 |
| 2.1.1 Molécules | 42 |
| 2.1.2 Mécanisme d'action | 42 |
| 2.1.3 Indications | 43 |
| 2.2 Les thérapies ciblées..... | 44 |
| 2.2.1 Molécules | 44 |
| 2.2.2 Mécanisme d'action | 44 |
| 2.2.3 Indications | 45 |
| 2.3 L'hormonothérapie..... | 45 |
| 2.3.1 Molécules | 46 |
| 2.3.2 Mécanisme d'action | 46 |
| 2.3.3 Indications | 47 |
| 3 Conditions de prescription et de délivrance..... | 48 |
| 4 Toxicités des chimiothérapies orales..... | 50 |
| 5 Projet d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale..... | 52 |
| 5.1 Les acteurs du projet | 52 |
| 5.2 Les outils | 54 |
| 6 Avantages et inconvénients de la voie orale | 59 |
| 6.1 Les avantages..... | 59 |
| 6.2 Les inconvénients | 60 |
| | |
| Partie 3 : Gestion des toxicités des chimiothérapies orales du cancer du sein, élaboration de fiches soins de support | 63 |
| 1 Matériel et méthode..... | 64 |
| 1.1 Méthode | 64 |
| 1.1.1 Choix des thèmes abordés | 64 |
| 1.1.2 Format des fiches | 65 |
| 1.1.3 Validation et diffusion des fiches | 68 |
| 1.2 Matériel | 68 |
| 1.2.1 Recherches bibliographiques : les outils utilisés..... | 68 |
| 1.2.2 Présentation des toxicités par thèmes..... | 69 |
| A. La toxicité hématologique | 69 |
| a. La neutropénie | 69 |
| b. La lymphopénie | 74 |
| c. La thrombopénie | 75 |
| d. L'anémie | 77 |
| B. Les troubles digestifs | 80 |
| a. Les nausées et vomissements | 80 |

| | | |
|----|--|------------|
| b. | Les diarrhées | 87 |
| c. | La constipation | 90 |
| C. | Les affections cutanéomuqueuses | 93 |
| a. | La mucite | 93 |
| b. | Le syndrome main-pied..... | 97 |
| c. | Les éruptions cutanées | 100 |
| d. | La xérose et prurit | 104 |
| e. | La toxicité unguéale | 105 |
| f. | L'alopecie..... | 107 |
| D. | Les douleurs articulaires et risque accru d'ostéoporose..... | 110 |
| a. | Les troubles musculo-squelettiques | 111 |
| b. | L'ostéoporose..... | 114 |
| E. | Les bouffées de chaleur | 118 |
| F. | La sexualité..... | 121 |
| G. | La fatigue et l'activité physique | 124 |
| 2 | Résultats..... | 128 |
| 3 | Discussion | 154 |
| | Conclusion..... | 159 |
| | Références bibliographiques..... | 160 |
| | Table des illustrations..... | 169 |
| | Liste des annexes | 170 |
| | Serment de Galien..... | 188 |
| | Résumé et mots clés..... | 189 |

Introduction

Le nombre de patients atteints de cancer est en constante augmentation. Chez la femme, le cancer du sein se place au 1^{er} rang des cancers par organe. Une des mesures phare du Plan Cancer 2014-2019 est de « guérir plus de personnes malades » par des actions de prévention, de dépistage mais aussi en permettant à tous d'accéder à une prise en charge optimale. Différents outils ont été développés afin de favoriser la communication et la continuité des soins pendant, mais aussi après la maladie. Grâce à l'amélioration du parcours de soins et aux progrès thérapeutiques, le cancer tend à devenir une pathologie chronique, privilégiant une prise en charge ambulatoire. C'est dans ce contexte que sont développées les chimiothérapies orales constituant une véritable avancée dans le domaine de la cancérologie.

Les chimiothérapies orales ont permis aux patients de bénéficier d'une amélioration de leur qualité de vie en facilitant l'accès au traitement, mais font appel à des molécules au maniement complexe issues de différentes familles médicamenteuses non dénuées de toxicité. Il semble alors nécessaire de renforcer le bon usage des médicaments, sécuriser les conditions de délivrance en ville et accompagner les professionnels de proximité pour garantir une prise en charge de qualité à domicile.

L'objectif de ce travail est de fournir aux patients et aux professionnels de santé de proximité un support d'informations sous forme de « fiches soins de support » afin de les accompagner dans la prévention et la prise en charge des toxicités liées aux chimiothérapies orales.

Partie 1 : Le parcours de soins du cancer du sein

Le parcours de soins est l'accompagnement du patient atteint de cancer tout au long de la maladie. Il y a différentes « séquences » dans la prise en charge : des actions de prévention en amont, des actions de dépistage, une organisation des soins ainsi qu'un suivi et un accompagnement du patient pendant et après la maladie. Toutes ces actions sont au cœur de la dynamique des Plans Cancer afin de garantir la qualité et la sécurité des prises en charge sur l'ensemble du territoire et pour tous les patients.

Dans cette première partie, nous présenterons donc les objectifs du Plan Cancer 2014-2019 et nous préciserons chaque étape de la prise en charge du patient atteint de cancer du sein en détaillant les modalités de diagnostic et les moyens thérapeutiques mis en place.

1 Les Plans Cancer

La lutte contre le cancer s'est structurée en France dès 2003 autour de plans nationaux, visant à mobiliser les acteurs de santé publique autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches.

Le **premier plan de mobilisation national**, présenté en 2003, a dressé la première stratégie de lutte contre le cancer et a permis la création d'une agence scientifique : l'Institut National du Cancer (INCa). L'INCa a pour mission de coordonner les actions de lutte contre le Cancer. Cet institut fédère l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France autour d'une double ambition : contribuer à diminuer la mortalité par cancer en France et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer(1).

Le **Plan Cancer 2009-2013** s'inscrit dans la continuité du premier Plan Cancer. L'objectif principal du plan est de garantir, à tous les patients, une prise en charge de qualité reposant sur plusieurs principes directeurs. Parmi ces directives on retrouve l'accès rapide et équitable au diagnostic et aux traitements, des conditions d'annonce optimales et organisées, l'élaboration d'un plan thérapeutique, la remise du PPS...(2).

Le Plan Cancer 2014-2019

Le Président de la République François Hollande a lancé, lors de la cinquième édition des Rencontres de l'INCa, le troisième Plan Cancer 2014-2019. Dans la continuité des deux Plans Cancer précédents, l'accent est mis sur la lutte contre les inégalités face au cancer.

Le Plan Cancer 2014-2019 comporte quatre grands axes, détaillés en plusieurs objectifs et dont la mise en œuvre repose sur différentes actions (3):

Guérir plus de personnes malades en favorisant les diagnostics précoces grâce au dépistage (programme étendu à toutes les personnes avec des modalités adaptées à chaque niveau de risque, et intensification de la lutte contre les inégalités d'accès et de recours à ces dépistages). Cela implique aussi de permettre à tous d'accéder à une prise en charge optimale et rapide en défiant les inégalités sociales et territoriales, et en accompagnant les professionnels de santé dans les évolutions technologiques et thérapeutiques, par le biais d'outils et de formations adaptés.

Préserver la continuité et la qualité de vie est le deuxième axe annoncé. Les progrès réalisés dans le diagnostic et les traitements ont permis de faire reculer la mortalité par le cancer en France ces dernières années. Le cancer est devenu une maladie avec laquelle on peut vivre et guérir. Malgré cela, la maladie reste une épreuve difficile laissant des séquelles physiques, psychologiques, sociales et financières. L'objectif du Plan est alors d'assurer une prise en charge globale et personnalisée, et de réduire l'incidence de la maladie sur la vie personnelle à long terme.

En lien avec les Plans précédents, la **prévention et la recherche** restent des piliers de la lutte contre le cancer. Le Plan a pour objectif de réduire de moitié le nombre de décès par le cancer lié à des facteurs de risque évitables (tabac, alcool, exposition solaire, surpoids) par le biais de programmes de réduction du tabac, d'informations sur les facteurs de risque, d'éducation à la santé auprès de la jeunesse et de protection de la population des situations à risque dans le cadre professionnel. L'accent est également mis sur la recherche pour développer de nouvelles approches préventives ou thérapeutiques.

Optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre les cancers. Le Plan Cancer affirme la nécessaire implication des patients et usagers dans la définition et la mise en œuvre de la politique de lutte contre les cancers. Il clarifie les rôles des acteurs nationaux et régionaux et définit certaines orientations favorables à l'innovation en matière de financement.

2 Epidémiologie

2.1 Incidence

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France, dans l'Union Européenne et en Amérique.

Au sein de **l'Union Européenne**, le cancer du sein représente 30% des cancers féminins avec 364 400 cas diagnostiqués en 2012, et 14% des cancers tous sexes confondus. On remarque que le taux d'incidence est plus important dans les pays d'Europe de l'Ouest, ce qui peut s'expliquer par la différence d'exposition aux facteurs de risque du cancer du sein ainsi qu'à l'implantation de programmes de dépistage dans les pays aux ressources plus élevées.

En France, l'incidence de ce cancer qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000 est en diminution depuis 2005(4). Toutefois, la France appartient aux pays européens ayant un taux d'incidence parmi les plus élevés aux côtés de la Belgique ou du Royaume-Uni ; le taux standardisé à la population européenne étant de 136,6 pour 100 000 femmes. Avec 48 763 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, le cancer du sein se place au premier rang d'incidence des cancers féminins en France, devant le cancer colorectal et pulmonaire. Cela représente plus du tiers de l'ensemble des cancers féminins et près de 14% de l'ensemble des cancers tous sexes confondus. 54% survient chez les femmes âgées entre 50 et 74 ans, l'âge médian au diagnostic étant estimé à 63 ans(5).

La Haute-Normandie est à la 8^{ème} place des régions françaises en termes d'incidence du cancer du sein, avec un taux standardisé à la population mondiale pour 100 000 femmes à 93,5, la moyenne des régions se situant à 91(6).

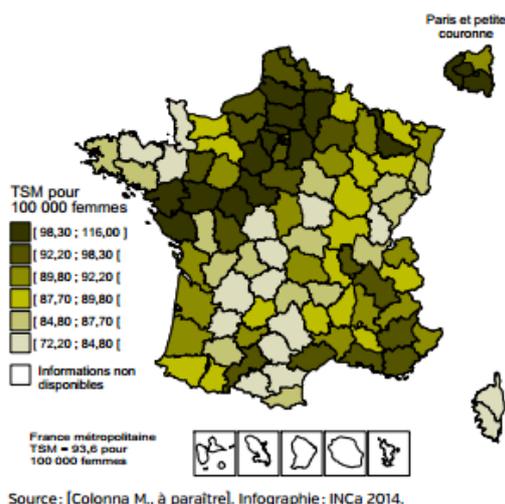


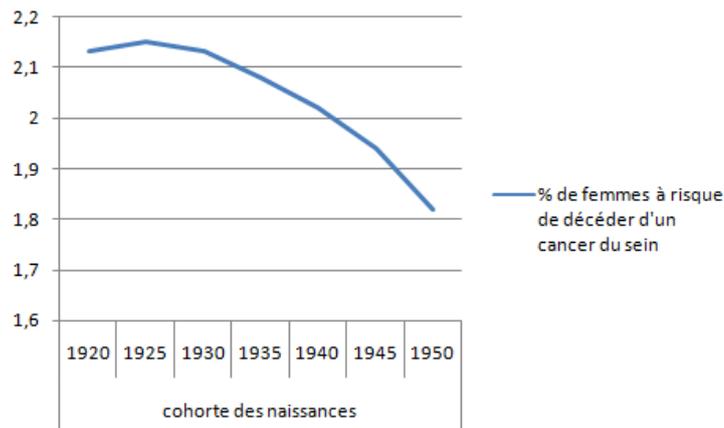
Figure 1 : Taux standardisé à la population mondiale d'incidence du cancer du sein chez la femme à l'échelle départementale en 2008-2010(4)

2.2 Mortalité

Les taux de mortalité liés au cancer du sein sont relativement homogènes au sein des pays de l'Union Européenne.

En France, la mortalité est restée relativement stable jusqu'aux alentours de 1995 malgré une forte augmentation de l'incidence durant cette période, puis diminue significativement depuis 2005. Le cancer du sein reste cependant le cancer responsable du plus grand nombre de décès : 11 886 estimés en 2012. La mortalité par cancer du sein représente 18,8% des décès féminins par cancer et 8% sur l'ensemble des cancers tous sexes confondus. Environ 70% des décès par cancer du sein surviennent chez les femmes de plus de 65 ans.

Le risque de développer un cancer du sein avant 75 ans a augmenté au fil des générations depuis 1920, bien que l'on note une légère diminution dans la cohorte de femmes nées depuis 1950. En revanche, le risque de mortalité est en diminution constante, passant de 2,13% chez les femmes nées en 1920 à 1,82% chez celles nées en 1950(5).



Graphique 1 : Risque (%) de décéder d'un cancer du sein entre 50 et 74 ans chez les femmes selon la cohorte de naissance en France(5)

La Haute-Normandie reste en haut de la liste des régions en termes de mortalité : elle fait partie des cinq régions exprimant un taux de mortalité supérieur de 8% par rapport à la moyenne nationale.

2.3 Survie

Le cancer du sein fait partie des cancers de bon pronostic en France. Le taux de survie relative fait partie des valeurs élevées par rapport aux autres pays européens. En effet la survie nette à 5 et 10 ans est respectivement de 86% et 76% en France, et va en s'améliorant. Bien que la survie à 10 ans soit élevée, elle diminue avec l'âge (65% chez les plus de 75 ans). De même, les femmes jeunes (moins de 45 ans) ont une survie diminuée. Cela peut s'expliquer par un diagnostic plus tardif (pas de dépistage organisé chez les femmes de cette tranche d'âge) et/ou des cancers plus rapidement évolutifs et plus agressifs(5).

3 Les facteurs de risque et prévention

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs interviennent sur le risque de sa survenue. On parle de facteurs de risque(7)(8)(9).

On distingue :

- les facteurs de risque internes (constitutifs des individus) :

- le sexe (99% des cancers du sein sont féminins) ;
- l'âge ;
- les antécédents personnels de cancer du sein ;
- les antécédents familiaux de cancer du sein ;
- les prédispositions génétiques : mutations des gènes BRCA1 et BCRA2 augmentent le risque de développer un cancer du sein avant 70 ans. (D'autres gènes peuvent être impliqués : PTEN, TP53, STK11).

Remarque : le cancer du sein n'est pas une maladie exclusivement féminine : 1% des cas de cancers du sein sont diagnostiqués chez les hommes. Pour la plupart, il s'agit de carcinome canalaire infiltrant dont les symptômes, l'évolution de la maladie et la prise en charge (diagnostic, traitement, suivi) sont sensiblement identiques chez l'homme et chez la femme. Les autres types de cancer du sein chez l'homme sont très rares. C'est pourquoi nous parlons dans ce travail de « patient atteint de cancer du sein » afin de ne pas exclure les patients masculins.

- les facteurs de risque externes (liés à l'environnement et au mode de vie) :
 - l'exposition hormonale (âge aux premières règles, âge à la première grossesse, nombre de pares et de gestes, allaitement, âge à la ménopause) ;
 - la sédentarité ;
 - le tabac ;
 - l'alcool ;
 - le surpoids.

La prévention correspond à l'ensemble des mesures mises en place à titre individuel ou collectif afin de diminuer le risque de développer un cancer du sein. Il s'agit d'un élément essentiel pour faire reculer la maladie. La prévention passe principalement par la maîtrise des facteurs de risque externes liés aux conditions de vie. Il est donc recommandé de ne pas/d'arrêter de fumer, de limiter sa consommation d'alcool, de manger équilibré et de surveiller son poids, et de pratiquer une activité physique régulière. Ces recommandations de santé ne garantissent pas une protection complète face au cancer mais contribuent à en diminuer le risque d'apparition.

Par ailleurs, les autorités sanitaires et l'Etat ont mis en place des mesures de prévention collective sur l'exposition à des facteurs environnementaux (pollution atmosphérique, perturbateurs endocriniens...)(10).

Ces différents facteurs permettent d'évaluer le niveau de risque :

- niveau de risque « moyen » : femmes sans autre facteur de risque que leur âge ;
- niveau de risque « élevé » : femmes présentant un facteur de risque particulier ;
- niveau de risque « très élevé » : femmes ayant une prédisposition génétique au cancer du sein.

Chaque cas est unique, le médecin traitant ou gynécologue déterminera les modalités de dépistage ou de suivi les plus adaptées.

4 Le dépistage

Le dépistage est une démarche qui vise à détecter au plus tôt, en l'absence de symptômes, des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer. L'intérêt du dépistage est de pouvoir détecter le plus précocement un cancer pour gagner du temps sur la maladie, assurer une meilleure chance de guérison, bénéficier de traitements moins lourds et d'une meilleure qualité de vie(11)(12).

Concernant le cancer du sein, un programme de dépistage national est organisé par les autorités de Santé Publique. Il concerne les **femmes âgées de 50 à 74 ans, sans symptôme et sans facteur de risque autre que leur âge**. Tous les deux ans, un courrier de l'Assurance Maladie est adressé aux femmes de cette tranche d'âge, les invitant à réaliser une mammographie et un examen clinique des seins. Cette démarche peut être effectuée dans n'importe quel cabinet de radiologie agréé, et ne nécessite aucune avance de frais : une prise en charge à 100% est assurée par l'Assurance Maladie. Les résultats seront communiqués au médecin traitant ou gynécologue précisé par la patiente, et les clichés leur seront remis dans un bref délai.

Pour les femmes de moins de 50 ans et de plus de 74 ans, la mammographie de dépistage n'est pas recommandée. Les femmes présentant un/des facteur(s) de risque de cancer sont invitées à consulter leur médecin traitant ou gynécologue, qui leur proposera des modalités de surveillance adaptées.

La mammographie détecte 90% des cancers avant tout symptôme. Toutefois certains cancers de très petite taille peuvent ne pas être repérés. La répétition des examens tous les deux ans améliore la détection précoce de cancer du sein. Dans tous les cas, il est important de rester attentif aux éventuels changements apparaissant au niveau des seins. Certains signes doivent être signalés au médecin, leur apparition ne signifiant pas pour autant la présence d'un cancer :

- nodule, boule, grosseur dans le sein ou au niveau de l'aisselle ;
- anomalie de la forme du sein ;
- rétractation de la peau ou du mamelon ;
- rougeur, œdème ou aspect de peau d'orange ;
- écoulement au niveau du mamelon.

A l'occasion de la 10^{ème} année de mobilisation, le Ministère de la Santé en partenariat avec l'Assurance Maladie, la Mutualité Sociale Agricole et le Régime Social des Indépendants ont lancé une nouvelle campagne d'informations : « Octobre Rose 2014 ». Cette manifestation a pour objectif d'informer toutes les femmes sur les modalités de dépistage, qu'elles soient concernées ou non par le dépistage organisé, en répondant à toutes les questions. Ainsi, chacune peut choisir le dépistage en toute connaissance et selon les modalités les plus adaptées à leur situation(12).

En Haute-Normandie, les résultats de participation à la campagne de dépistage du cancer du sein de 2013 étaient supérieurs à la moyenne nationale (60% vs 52%). Cependant, ces résultats n'atteignent pas les objectifs fixés à 70% par le Plan Cancer.

5 Prise en charge diagnostique

5.1 Localisation de la tumeur

5.1.1 Anatomie du sein

Le sein est constitué d'un mamelon, d'une aréole et d'un tissu cutané-graisseux ligamentaire entourant une glande mammaire, tissu cible des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone). La fonction biologique de la glande mammaire est la production de lait. Pour ce faire, elle est constituée de plusieurs compartiments et de tissu graisseux. Chaque compartiment contient des lobules dont la fonction est la production de lait, et de canaux (galactophores) responsables du transport du lait jusqu'au mamelon(7)(13).

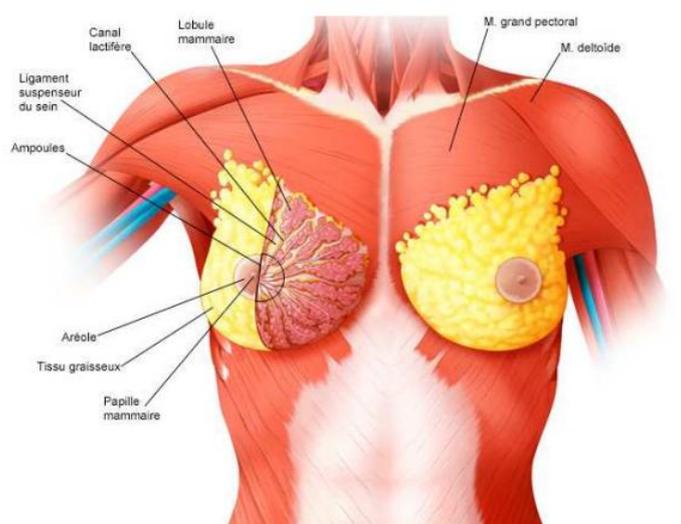


Figure 2 : Anatomie du sein, INCa(7)

D'autre part, le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques constituent le système lymphatique qui aide notamment à lutter contre les infections. Les ganglions du sein sont principalement situés au niveau de l'aisselle, sous la clavicule, et au niveau du thorax autour du sternum.

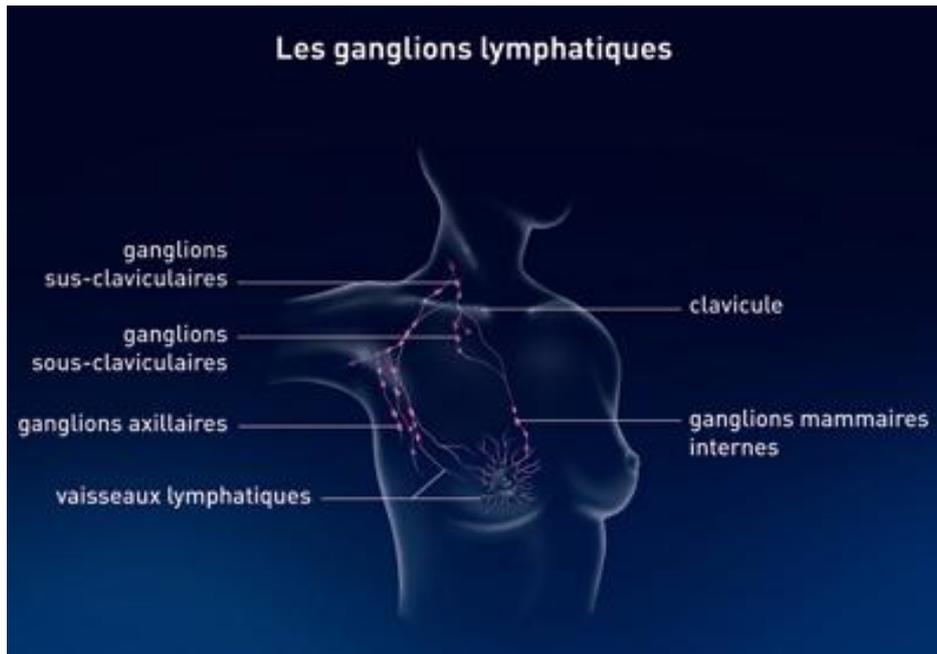


Figure 3 : Les ganglions lymphatiques dans le cancer du sein, INCa(7)

5.1.2 Les localisations cliniques de la tumeur

Le sein gauche est plus volumineux que le sein droit chez une majorité de femmes ce qui explique que le **sein gauche** soit plus souvent atteint que le sein droit. De la même manière, le **quadrant supéro-externe** est le plus souvent atteint parce que la plus grande partie de la glande mammaire (et notamment son prolongement axillaire) se situe dans le quadrant supéro-externe. Viennent ensuite par ordre de fréquence la partie centrale du sein, le quadrant supéro-interne du sein, et enfin les quadrants inférieurs(13).

Dans la majorité des cas, les tumeurs malignes du sein se développent à partir des cellules **épithéliales glandulaires** et sont donc appelées adénocarcinomes.

L'adénocarcinome mammaire se développe à partir du revêtement épithélial des canaux ou des lobules de la glande mammaire. On différencie alors les **adénocarcinomes non infiltrants** ou **canalaires in situ** (dont la membrane basale est intacte : la prolifération cancéreuse se développe dans la lumière des canaux sans envahir le tissu conjonctif), les **adénocarcinomes canaux infiltrants** (les plus fréquents) et les **adénocarcinomes lobulaires infiltrants**, qui ont envahi le tissu conjonctif et peuvent donner des métastases.

5.2 Les signes cliniques

Le plus souvent, le diagnostic se fait lors du **dépistage** organisé ou non. Il n'y a donc pas de signes cliniques. Cependant, il reste quelques exceptions qui échappent au dépistage : taille de la tumeur trop petite, déclaration du cancer entre deux mammographies (cancer de l'intervalle). Il est donc recommandé de demander un avis médical dès que l'on repère une anomalie et de ne négliger aucun signe inhabituel, même si cela ne signifie pas obligatoirement la présence d'un cancer(7)(8)(9).

Une masse dans le sein :

Signe le plus couramment observé. Cette grosseur en général non douloureuse est de consistance relativement dure, elle présente des contours irréguliers et semble « fixée » dans le sein.

Des ganglions au niveau de l'aisselle :

Une ou plusieurs masses dures au niveau de l'aisselle signifient parfois que le cancer s'est propagé au niveau des ganglions axillaires. Les ganglions restent toutefois indolores.

Des modifications de la peau du sein et du mamelon :

- la peau du sein peut devenir capitonnée (aspect de peau d'orange) ou se plisser ;
- le mamelon peut pointer vers l'intérieur, alors qu'habituellement il est dirigé vers l'extérieur ;
- le sein peut se déformer et perdre de son galbe ;
- la peau du sein peut être rouge, ulcérée avec apparition de croûtes ;
- un écoulement d'un seul mamelon, en particulier s'il se manifeste sans qu'il n'y ait de compression du mamelon ou s'il contient du sang.

Un changement de la taille ou de la forme du sein :

Une rougeur, un œdème ou une chaleur importante au niveau du sein peuvent être le signe d'un cancer du sein inflammatoire.

Autres symptômes :

Si le cancer n'est pas diagnostiqué dès le début des symptômes, la tumeur peut grossir et se diriger vers d'autres parties du corps, entraînant ainsi d'autres symptômes plus tardifs tels que : douleurs osseuses, nausées, perte d'appétit, perte de poids, essoufflement, toux, épanchement pleural, maux de tête, trouble de la vision, faiblesse musculaire.

5.3 Examens complémentaires

Le bilan initial

Lorsqu'une personne présente des symptômes ou qu'une anomalie est décelée lors d'un examen de dépistage, un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic.

Toute suspicion diagnostique de cancer justifie un avis spécialisé sans délai.

Le bilan initial se déroule en plusieurs étapes : en premier lieu, une consultation par un médecin spécialisé dans le traitement du cancer du sein, incluant un examen clinique des seins ; une mammographie des deux seins, souvent associée à une échographie des deux seins et des ganglions ; enfin, une biopsie de la tumeur (prélèvement d'un petit morceau de la tumeur le plus souvent sous échographie). Une analyse du prélèvement au laboratoire d'anatomie pathologique va établir le diagnostic de cancer du sein.

L'examen anatomopathologique

Il permet d'obtenir de nombreux renseignements afin de caractériser la tumeur et d'établir la stratégie thérapeutique.

Le cancer est caractérisé par son **grade** : celui-ci définit l'agressivité du cancer qui est évalué lors de l'examen anatomopathologique. Au cours de cet examen, trois paramètres morphologiques sont détaillés. Il s'agit de l'architecture cellulaire (qui tient compte de la différenciation de la cellule cancéreuse), de la taille et forme du noyau et de l'activité mitotique, c'est-à-dire la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se

développent. A chaque critère est donnée une note, dont le score total définit le **grade histopronostique** de Scarff, Bloom et Richardson (grade SBR) spécifiquement conçu pour le cancer du sein et dont le travail a été modifié par la suite par Elston Ellis.

De manière générale, le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives, le grade III correspond aux tumeurs les plus agressives et le grade II est un grade intermédiaire entre les grades I et III.

Classification TNM

Trois critères permettent de définir le stade du cancer selon la **classification TNM** de l'Union internationale contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7^{ème} édition. TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « Tumeur, ganglion, métastases ». Ces critères sont les suivants :

- **la taille** et l'infiltration de la tumeur ;
- **l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques**, le nombre et leur emplacement. Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper du sein, et se disséminer ailleurs. Les ganglions axillaires sont les premiers à être potentiellement touchés. Le nombre de ganglions envahis et leur emplacement permet d'en savoir plus sur la propagation du cancer. N- et N+ sont utilisés respectivement en absence et en présence d'un envahissement ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique des ganglions ;
- **la présence ou non de métastases**. Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes que les ganglions lymphatiques et y développer des métastases. Les organes les plus souvent touchés par les métastases lors d'un cancer du sein sont les poumons, le foie et les os.

Le bilan d'extension

A la suite des examens précédents, si les résultats laissent penser que les cellules cancéreuses ont pu migrer à distance du sein, d'autres examens d'imagerie seront

nécessaires : scanner thoraco-abdo-pelvien, scintigraphie osseuse, IRM... ainsi que la mise en évidence des marqueurs tumoraux et un bilan sanguin complet.

5.4 Les statuts du cancer du sein

Les marqueurs tumoraux sont des molécules synthétisées par le tissu néoplasique et présentes en quantité mesurable dans le sang par dosage. Ces molécules peuvent appartenir à différentes familles (enzymes, immunoglobulines, hormones, protéines onco-fœtales, antigènes de surface...)(14).

Les récepteurs hormonaux

Certaines tumeurs ont pour caractéristique d'être hormonosensible. Elles possèdent à leur surface des **récepteurs hormonaux (RH)** qui vont pouvoir reconnaître les hormones féminines (œstrogènes et progestérone) sécrétées naturellement dans le sang. Suite à la reconnaissance, une liaison récepteur-ligand se forme entre les RH et les hormones, ce qui a pour effet de stimuler la croissance tumorale. Le statut hormonal est caractérisé par RH+ ou RH- respectivement en présence ou en absence de récepteurs hormonaux. Leur dosage permet d'évaluer la sensibilité de la tumeur aux hormones et d'élaborer la stratégie thérapeutique, puisque l'hormonothérapie repose sur ce mode d'action.

Le récepteur HER-2

La glycoprotéine HER-2 (Human Epidermal Growth Receptor 2) est également dosée afin de caractériser la tumeur. Il s'agit du récepteur 2 au facteur de croissance épidermique (EGF). Dans le cancer du sein, il existe une amplification génique favorisant la production de HER-2 en grand nombre. La surexpression de HER-2 est un indicateur de mauvais pronostic. Les tumeurs exprimant HER-2 sont plus agressives. Là encore, le dosage du marqueur tumoral permet d'orienter le choix du traitement.

5.5 Facteurs pronostics

Certaines caractéristiques du cancer sont des facteurs pronostics, c'est-à-dire des témoins associés à la survie sans rechute ou à la survie globale indépendamment de la

thérapeutique utilisée. La connaissance de ces facteurs permet d'élaborer la stratégie thérapeutique et la surveillance adaptée. L'évaluation pronostique repose sur des critères cliniques et anatomopathologiques :

- **l'âge** : le cancer du sein qui affecte les femmes jeunes est de moins bon pronostic : plus agressif, de haut grade, plus avancé au moment du diagnostic avec un risque accru de récurrence ;
- **la taille de la tumeur** : le pronostic est meilleur si la tumeur est de petite taille ;
- **l'invasion ganglionnaire** : le risque de récurrence est plus grand si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques. Le risque augmente avec le nombre de ganglions atteints ;
- **le type histologique du cancer** : grade histopronostique et caractère infiltrant de la tumeur ;
- **le statut des récepteurs hormonaux** : les tumeurs hormonosensibles (RH+) sont généralement de bas grade donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs à récepteurs hormonaux négatifs (RH-). De plus, le caractère hormonodépendant conditionne à lui seul le recours à l'hormonothérapie dont l'objectif est de diminuer le risque de récurrence ;
- **le statut HER-2** : les tumeurs qui surexpriment HER-2 ont tendance à être de moins bon pronostic ; elles sont généralement de haut grade, et capables de se propager.

6 Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

6.1 Le dispositif d'annonce

6.1.1 Contexte

L'annonce du diagnostic du cancer est un fait marquant pour le patient et son entourage. Lors des premiers Etats généraux des malades atteints de cancer organisé par la Ligue nationale contre le cancer en 1998, les patients avaient exprimé l'importance des

conditions d'annonce du diagnostic. En réponse, le Plan Cancer 2003-2007 a mis en place par la mesure 40 un « dispositif d'annonce ». Cette mesure a d'abord fait l'objet d'une expérimentation nationale dans 58 établissements de santé entre juin 2004 et mai 2005, et est actuellement en cours de généralisation sur l'ensemble du territoire(15).

6.1.2 Un dispositif construit autour de quatre temps

Un temps médical

Il correspond à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic du cancer, puis à une proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (cf ci-dessous). Le projet thérapeutique est présenté au patient par le médecin. Une fois compris et accepté par le patient, il sera retranscrit et remis sous la forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) au malade(16).

Un temps d'accompagnement soignant

Suite à l'annonce du diagnostic, le patient et son entourage bénéficient d'un temps d'écoute et d'informations auprès d'un soignant (souvent un infirmier). Le soignant écoute le malade, reformule ce qui a été dit pendant le temps médical et donne des informations sur le déroulement des soins. Il s'assure également de la bonne compréhension du malade sur sa situation.

L'accès à une équipe impliquée dans les soins de support

Le patient peut avoir accès à une équipe de professionnels spécialisés pour l'accompagner dans les démarches et le soutenir durant le traitement de la maladie ainsi qu'après la maladie (assistante sociale, psychologue, kinésithérapeute...).

Un temps d'articulation avec la médecine de ville

Bien que le parcours de soins soit principalement effectué en lien avec les équipes hospitalières, le médecin traitant est un interlocuteur privilégié du patient et de son entourage. Il doit donc être intégré et informé dès le début de la prise en charge. Le dispositif d'annonce s'appuie ainsi sur un travail de liaison et de coordination entre les différents professionnels de santé concernés.

Le Plan Cancer 2009-2013 a prévu une amélioration de la qualité de l'annonce par sa mesure 19.1 en vue de sa généralisation. Une évaluation du dispositif a été effectuée en 2011. 908 patients malades pris en charge dans des établissements de santé ayant participé à l'expérimentation du dispositif d'annonce ont été interrogés par téléphone sur les différentes composantes de l'annonce (structuration, instauration du climat de confiance, proposition et formalisation de la prise en charge personnalisée, coordination avec le médecin traitant...). Lors des résultats, les patients expriment une satisfaction importante concernant l'aide et le soutien apportés par les soignants, l'instauration du climat de confiance, les informations communiquées ainsi que l'organisation générale du dispositif. En revanche, certaines étapes du dispositif n'ont pas été clairement identifiées, notamment par les personnes âgées (temps d'accompagnement soignant, remise du PPS, évaluation sociale). Cela remet en cause la visibilité du dispositif auprès du patient, et engage une réflexion sur une information plus compréhensible(17).

6.2 Les outils de communication et de prise en charge

Le temps médical d'annonce du diagnostic est un temps d'information auprès du malade. Le médecin révèle le diagnostic et expose la stratégie du traitement proposé et son déroulement. Cette dernière, pour être élaborée, a fait l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

6.2.1 Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

La mesure 31 du Plan Cancer prévoit de faire bénéficier tous les patients d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire autour de leur dossier.

Des médecins de différentes spécialités se réunissent au cours d'une réunion appelée RCP. Il s'agit d'un temps de discussion diagnostique et thérapeutique et un vecteur de grande valeur pédagogique entre les professionnels permettant également d'effectuer une analyse du bénéfice risque et de la qualité de vie pour le patient malade.

Cette stratégie thérapeutique doit se fonder sur des recommandations de pratique clinique, dont l'élaboration et la mise à jour sont assurées au niveau national par

l'INCa, en coordination avec les programmes européens ou internationaux et les sociétés savantes concernées.

Principes et fonctionnement des RCP

- tous les dossiers des patients atteints de cancer doivent être enregistrés par le secrétariat de la RCP ;
- quelque soit le traitement initial envisagé, chirurgie, radiothérapie, ou chimiothérapie, les dossiers qui doivent être obligatoirement discutés en RCP avant mise en route du traitement sont ceux qui ne relèvent pas de référentiels validés et actualisés (standards) ou dont le réexamen s'impose chaque fois qu'il y a changement significatif d'orientation thérapeutique ;
- les dossiers qui répondent à une procédure standard de prise en charge, ayant fait l'objet d'un accord pluridisciplinaire, traduite par un référentiel de pratique clinique validé et actualisé, peuvent, pour ne pas retarder l'acte thérapeutique, ne pas faire l'objet d'une discussion initiale en RCP; ces dossiers sont enregistrés ; les situations répondant à ce standard sont définies par le réseau régional de cancérologie ;
- en cas d'acte de radiologie interventionnelle à visée diagnostique ou de chirurgie réalisée en urgence, la discussion du dossier du patient en RCP pourra avoir lieu après l'intervention ; le dossier ne sera pas seulement enregistré après l'acte : il devra donner lieu à une réelle discussion en RCP ;
- les soins de support sont intégrés dans l'organisation des RCP ;
- l'organisation des RCP doit prévoir : des fiches pré-remplies pour gagner du temps, une fréquence de réunions préétablie, un quorum de base pour chaque type d'organe, prévoyant au minimum 3 spécialités différentes dont un oncologue, un chirurgien et un radiologue.

Ces principes ont été fixés par le circulaire n° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie(15). A partir de ces recommandations nationales, les réseaux régionaux de cancérologie élaborent leurs référentiels. Le Réseau Onco Normand a réalisé une procédure d'organisation et de

fonctionnement des RCP dont les 8 points fondamentaux sont présentés en annexe n°1 (18).

Une garantie de qualité

Les RCP constituent désormais une des conditions transversales de qualité, rendues obligatoires dans le cadre du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour la pratique de la cancérologie, au même titre que le **dispositif d'annonce**, le **PPS**, le suivi de **référentiels de bonnes pratiques cliniques**, **l'accès aux soins de support** ainsi que **l'accès pour la personne malade aux traitements innovants**.

D'autre part, dans le cadre de l'accréditation et de la certification des établissements de santé, l'HAS a mis en place des Indicateurs Pour l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins (IPAQSS), dont les RCP font partie(19).

6.2.2 Le programme ou parcours personnalisé de soins (PPS)

A l'issue de la RCP, le parcours thérapeutique prévisionnel est synthétisé dans un programme personnalisé de soins et remis au patient après son accord. Ce document simple et informatif expose le « plan d'action » des traitements qui fait suite à une évaluation globale de la situation médicale, psychologique et sociale de la personne. Ce plan d'action permet de faciliter la communication entre tous les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge du patient, qu'ils exercent au sein de l'établissement de santé en charge du malade, en ville ou à domicile (médecin référent, coordonnateur des soins de support, médecin traitant, kinésithérapeute, infirmier libéral, psychologue, pharmacien, diététicien...).

Le contenu du PPS

A partir de plusieurs modèles de PPS, élaborés soit par des réseaux régionaux de cancérologie, soit par des établissements de santé, une trame commune a été réalisée et validée par le Comité des malades et des usagers de l'INCa puis soumise à une large consultation des professionnels de santé dans les régions. Un contenu minimum indispensable du PPS a ainsi été défini. Le modèle de PPS proposé par l'INCa est disponible en annexe n°2.

Ce document reprend au minimum :

- les coordonnées du patient ;
- le plan théorique de traitement, c'est-à-dire la proposition thérapeutique acceptée par le patient et son organisation dans le temps ;
- les différents bilans prévus ;
- les noms et coordonnées du médecin responsable du traitement et de l'équipe soignante référente joignable par le médecin traitant, le patient ou ses proches ;
- les coordonnées des associations de patients avec lesquelles le patient peut prendre contact.

Il est souvent complété par :

- les coordonnées des différents professionnels de santé de ville (médecin traitant, pharmacien en ville, prestataire de service, diététicien, ambulance, infirmier à domicile, chirurgien dentiste...) un espace d'information est dédié à chacun ;
- le formulaire de désignation de la personne de confiance ;
- les antécédents du patient ;
- le diagnostic ;
- différentes fiches d'informations sur les soins de support et les possibilités d'y avoir recours ;
- des informations sur les effets secondaires ;
- les ordonnances ;
- les résultats d'examens ;
- les courriers divers.

Intégrant un volet social, il doit permettre également de repérer précocement les difficultés et de mettre en œuvre l'accompagnement social du malade. Le PPS sera relayé, une fois la phase active des traitements terminée, par le programme personnalisé de l'après cancer (PPAC) conduit avec et par les médecins traitants, pour acter l'entrée dans une nouvelle période de la prise en charge, celle de l'après cancer.

Un élément de qualité

Le PPS constitue une des conditions transversales de qualité, rendues obligatoires dans le cadre du dispositif d'autorisation des établissements de santé pour la pratique de la cancérologie. Sa remise aux malades fera l'objet d'un suivi spécifique au sein des établissements autorisés. L'objectif de la mesure 18 du Plan Cancer 2009-2013 était de faire bénéficier 80% des patients au moins d'un programme personnalisé de soins.

6.2.3 Le dossier communicant de cancérologie (DCC)

La prise en charge du patient atteint de cancer s'articule via les compétences de différents professionnels de santé et inclut à terme les établissements de soins, la médecine libérale, les structures et les personnels de santé qui concourent à la prise en charge d'un patient y compris au domicile. Le dossier communicant de cancérologie permet le partage, la circulation de l'information médicale ainsi que la continuité de la prise en charge sur le terrain. Pour sa mise en œuvre, le consentement du patient est un pré requis obligatoire.

Mise en place du DCC

Le projet DCC issu de la mesure 34 du premier Plan Cancer, a été lancé et expérimenté dans quatre régions en 2004. Le Plan Cancer 2009-2013 prévoyait de déployer cet outil en lien avec la relance du dossier médical personnel (DMP) et d'élaborer un cahier des charges spécifique ainsi qu'un programme d'actions (mesure 18.3). L'INCa et l'ASIP santé (Agence des systèmes d'information partagés de santé) ont signé en décembre 2009 un accord de partenariat pour le développement du DCC dans le cadre du DMP. Sept régions ont été retenues pour la phase pilote de mise en œuvre du service DCC. Aujourd'hui, le Plan Cancer 2014-2019 prévoit de généraliser le DCC conformément au cadre donné par l'INCa pour l'année 2015(20).

Les objectifs du DCC :

- piloter la prise en charge du patient en permettant la production fiabilisée des documents clés, que sont notamment les comptes rendus

anatomopathologiques, la fiche RCP et le PPS, et l'actualisation régulière du suivi du parcours de soins du patient ;

- conserver et mettre en partage les principaux événements et informations du parcours du patient en centralisant au niveau national dans le DMP des documents produits lors de la prise en charge du patient ;
- offrir des services garantissant la qualité de la prise en charge, en facilitant notamment la planification et l'organisation des RCP, en permettant un accès aux protocoles de traitement et aux référentiels de bonnes pratiques cliniques, nationaux et régionaux, en offrant également la possibilité de vérifier l'éligibilité du patient à des essais cliniques au sein d'un système évolutif à même de répondre aux besoins des professionnels ;
- transmettre les informations utiles pour l'observation et la coordination des activités de cancérologie, mais aussi pour le système de surveillance des cancers et l'évaluation des programmes de dépistage(21).

6.3 Les traitements

Il existe pour le cancer du sein trois axes de traitement : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

6.3.1 La chirurgie

L'objectif est de retirer les tissus atteints par les cellules cancéreuses(8)(9)(7). Deux techniques peuvent être utilisées en fonction de la taille de la tumeur :

- la **tumorectomie**, ou traitement conservateur, est réalisée en cas de tumeur de moins de 3 cm. Cette technique vise à retirer uniquement la tumeur ainsi qu'une petite partie de tissu sain autour dans le but de préserver au maximum l'intégrité du sein. Elle est toujours suivie d'une radiothérapie ;
- le recours à la **mastectomie** est obligatoire en cas de tumeur supérieure à 3 cm. Elle consiste à retirer la totalité du sein, y compris le mamelon et l'aréole. Dans ce cas, des techniques de reconstruction mammaire seront proposées.

Dans certains cas de carcinome canalaire in situ, l'ablation de quelques ganglions est nécessaire (ganglion sentinelle).

Pour les tumeurs infiltrantes avec envahissement ganglionnaire, le chirurgien procédera à l'exérèse des ganglions atteints. Si cela est possible, la technique du **ganglion sentinelle** est toujours privilégiée au **curage axillaire**. Elle a pour objectif de retirer le ou les ganglions lymphatiques de l'aisselle les plus près de la tumeur, et de vérifier par un examen anatomopathologique s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses. Cela permet de réserver le curage axillaire, beaucoup plus invasif et sujet aux complications, uniquement aux tumeurs qui le nécessitent.

Dans ce cas, l'objectif est de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, de déterminer si un traitement complémentaire par chimiothérapie ou hormonothérapie est nécessaire ou si une radiothérapie des ganglions est justifiée. Le curage ganglionnaire, quand il est nécessaire, permet de réduire le risque de récurrence.

Si la suite du traitement prévoit des cures de chimiothérapie par voie intraveineuse, il faudra poser une **chambre implantable** (CIP). Il s'agit d'un petit dispositif sous la forme d'un boîtier rond fermé par une membrane. Un cathéter fait communiquer la chambre avec une veine. Ceci permet d'effectuer les injections et perfusions répétées de chimiothérapie en évitant de fragiliser le capital veineux. La CIP est posée au cours d'une intervention chirurgicale de 30 à 45 minutes, sous anesthésie locale (sauf cas particulier).

6.3.2 La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional du cancer(7)(8)(9). Elle consiste à envoyer des rayonnements (rayons ou radiations) sur la tumeur afin de détruire les cellules cancéreuses en modifiant leur ADN, les empêchant ainsi de se multiplier. Le traitement est effectué après un scanner de centrage ce qui permet de déterminer avec une grande précision la zone devant être traitée. Cette méthode optimise la répartition des doses dans cette zone et évite au mieux de toucher les organes à risque (tissus sains aux alentours) afin de diminuer les effets indésirables précoces (en cours de radiothérapie) et tardifs (de six mois à plusieurs années après la fin des traitements).

Pour le cancer du sein, quatre zones du corps peuvent être irradiées :

- la glande mammaire (après chirurgie conservatrice) ;
- le lit tumoral c'est-à-dire la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale (après chirurgie conservatrice) ;
- la paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice) ;
- les ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au dessus de la clavicule (dits sus claviculaires) et ce quel que soit le type de chirurgie.

La radiothérapie est indiquée lors de cancer in situ ou infiltrant, après chirurgie pour limiter le risque de récurrence, on parle alors de radiothérapie adjuvante, ou lors d'un cancer du sein métastatique pour freiner l'évolution de la tumeur.

6.3.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie constitue le troisième axe de traitement(8)(9)(7).

Les thésaurus régionaux

L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) et le Réseau Onco-Normand (RON) conduisent depuis 2011 un travail d'harmonisation régionale des thésaurus de cancérologie par organe, suite à la transmission des thésaurus par les établissements, dans le cadre du contrat de bon usage (CBU)(22)(23).

Les thésaurus régionaux harmonisés répertorient tous les protocoles de chimiothérapie applicables par organe, en prenant en compte les recommandations nationales de pratique clinique. Chaque protocole présente son indication, la/les molécule(s) utilisée(s), la périodicité des cycles de chimiothérapie, la posologie et les modalités d'administration. Lui est associé également le traitement antiémétique recommandé selon son niveau émétisant. En exemple, le protocole FEC 50 est présenté en annexe n°3.

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 le patient le justifient.

Le thésaurus des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein est disponible sur le site internet de l'OMEDIT ou du RON à l'adresse suivante : http://www.omedit-hautnormandie.fr/Files/sein_version_finale_du_7_mars_2013_1_.pdf. Voici le sommaire du thésaurus des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein :

|   | | | |
|---|---------------------|--|---------------------|
| Sommaire | | | |
| AT (Doxorubicine + Docétaxel) | p03 | FAC (5-FU + Doxorubicine + Cyclophosphamide ENDOXAN*) | p21 |
| Bévacizumab AVASTIN* 14 jours | p04 | FEC 50 (5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide ENDOXAN*) | p22 |
| Bévacizumab AVASTIN* 21 jours | p05 | FEC 75 (5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide ENDOXAN*) | p23 |
| Bévacizumab AVASTIN* 21 jours + Capécitabine XELODA* | p06 | FEC 100 (5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide ENDOXAN*) | p24 |
| Bévacizumab AVASTIN* 14 jours + Paclitaxel hebdomadaire | p07 | FUN (5-FU + Vinorelbine) | p25 |
| Bévacizumab AVASTIN* 21 jours + Paclitaxel | p08 | Paclitaxel 21 jours | p26 |
| Capécitabine XELODA* | p09 | Paclitaxel hebdomadaire | p27 |
| Capécitabine XELODA* + Docétaxel | p10 | Paclitaxel + Gemcitabine | p28 |
| Capécitabine XELODA* + Lapatinib TYVERB* | p11 | Paclitaxel + Trastuzumab HERCEPTIN* 21 jours | p29 |
| CMF (Cyclophosphamide ENDOXAN* + Méthotrexate + 5-FU) | p12 | Paclitaxel + Trastuzumab HERCEPTIN* hebdomadaire | p30 |
| CMF PO (Cyclophosphamide ENDOXAN*+Méthotrexate+5-FU) | p13 | TAC (Docétaxel + Doxorubicine + Cyclophosphamide ENDOXAN*) | p31 |
| Docétaxel | p14 | TC (Docétaxel + Cyclophosphamide ENDOXAN*) | p32 |
| Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab HERCEPTIN* | p15 | Trastuzumab HERCEPTIN* 21 jours | p33 |
| Docétaxel + Trastuzumab HERCEPTIN* 21 jours | p16 | Trastuzumab HERCEPTIN* hebdomadaire | p34 |
| Docétaxel + Trastuzumab HERCEPTIN* hebdomadaire | p17 | Vinorelbine IV | p35 |
| Doxorubicine liposomale MYOCET*+Cyclophosphamide ENDOXAN* | p18 | Vinorelbine PO NAVELBINE* | p36 |
| Doxorubicine liposomale pégylée CAELYX* | p19 | Vinorelbine PO NAVELBINE*+ Capécitabine XELODA* | p37 |
| Eribuline HALAVEN* | p20 | | |

Figure 4 : Sommaire du thésaurus des protocoles de chimiothérapies du cancer du sein de Haute Normandie(22)

Les référentiels régionaux et nationaux

L'utilisation de recommandations de bonnes pratiques constitue le fondement de la qualité des décisions thérapeutiques en cancérologie. Le réseau Onco-Normand, conformément à la circulaire DHOS/CNAMTS/INCA/2007/357, est chargé de l'appropriation des référentiels nationaux édités par l'INCa pour la prise en charge des cancers en région Haute-Normandie, de leur diffusion auprès des professionnels et organisations(24).

Les référentiels régionaux sont élaborés et/ou validés à partir des recommandations nationales et/ou internationales existantes, notamment celles qui sont diffusées par l'INCa et l'HAS, à l'occasion de réunions regroupant différents spécialistes : oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, anatomo-pathologistes, chirurgiens, radiologues, spécialistes d'organe. Les référentiels identifient les situations cliniques selon

les différentes classifications qui sont rappelées. Ils décrivent trois étapes de la trajectoire du patient : le bilan initial, la stratégie thérapeutique et les modalités de surveillance thérapeutiques.

Les différentes situations cliniques sont présentées sous forme synthétique par des textes courts et/ou des arbres décisionnels.

L'objectif est de réaliser pour tous les cancers un **référentiel national de pratique clinique** à l'image de celui mis en place pour le cancer bronchique (non) à petites cellules (CB(N)PC). Ce dernier a été réalisé par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels et la coordination méthodologique de réseaux de cancérologie de Franche-Comté, Lorraine et Rhône-Alpes, avec le soutien de l'INCa et la participation de sociétés savantes. Ce document présente un arbre décisionnel concernant le bilan pré thérapeutique d'un CB(N)PC, les traitements de première ligne des CB(N)PC des stades I à III et du stade IV, ainsi que les traitements de deuxième ligne ou ultérieurs quelque soit le stade(25).

La chimiothérapie par voie intraveineuse

La chimiothérapie par voie intraveineuse (IV) est un traitement général (appelé traitement systémique), qui agit dans l'ensemble du corps. Cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation dans le corps : elle vise à détruire les micrométastases éventuelles au stade le plus précoce et accessible(8)(9)(7).

Une chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique à tous les patients atteints d'un cancer du sein. Son utilité est appréciée en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic et des facteurs de risque de récurrence. Son recours peut avoir différents objectifs :

- en première intention, avant la chirurgie, pour réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice. Dans ce cas, on parle de **chimiothérapie néo-adjuvante** ;

- après la chirurgie, si les examens cliniques et anatomopathologiques laissent penser que le risque de récurrence est important. On parle alors de **chimiothérapie adjuvante** ;
- en cas de cancer avec métastases, le traitement est essentiellement général dans le but de stabiliser l'évolution de la tumeur et d'améliorer la qualité de vie. Ici, la chimiothérapie sera utilisée à titre **palliatif**.

Les chimiothérapies orales

Elles sont utilisées dans les mêmes conditions que les chimiothérapies IV, à la différence qu'elles peuvent être dispensées en pharmacie de ville et sont administrées de façon ambulatoire, éventuellement avec l'aide d'un infirmier diplômé d'Etat (IDE) (8)(9)(7).

On distingue les cytotoxiques (ou chimiothérapies conventionnelles), les thérapies ciblées et l'hormonothérapie.

6.4 Les soins de support

6.4.1 Définition et contexte

Les soins de support sont apparus en France en 1990 avec la mise en place d'un groupe soins oncologiques de support à la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). En 2003, la notion de soins de support est intégrée au Plan Cancer par sa mesure 42 (cf ci-après). Par la suite, la circulaire de février 2005 est relative à l'organisation des soins en cancérologie qui les inscrit pour la première fois dans les textes officiels et en donne le cadre.

La maladie a des répercussions sur la vie quotidienne, sociale et professionnelle. Les soins de support désignent « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements spécifiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) lorsqu'il y en a ». Cette définition est issue de la circulaire n° DHOS/SDO/2005/101 du Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Famille(15).

A l'occasion du Plan Cancer 2003-2007, la volonté d'assurer aux patients un accompagnement global de la personne par le développement de soins complémentaires a été émise. La circulaire citée précédemment a défini cette mesure. Il énonce les principes d'une prise en charge de qualité pour un patient atteint de cancer, parmi lesquels on retrouve la nécessité d'une « prise en charge globale et continue avec le domicile, associant la mise en œuvre du traitement de qualité et l'accès aux soins de support ».

C'est dans ce contexte que la mesure 42 du premier Plan Cancer a annoncé la création des unités mobiles de soins de support en oncologie, en particulier dans les centres spécialisés et au sein des réseaux (médecins de la douleur, assistants sociaux, psychologues, kinésithérapeutes, nutritionnistes...), afin d'accroître les possibilités pour le patient de bénéficier des soins de support.

6.4.2 Les rôles des soins de support

L'objectif des soins de support est d'améliorer la qualité de vie des personnes malades sur le plan physique, psychologique et social. Ils intègrent donc une dimension de prise en charge globale. Ils prennent en compte la diversité des besoins des malades, ainsi que ceux de leur entourage. Les soins de support s'appliquent dès le diagnostic, pendant les traitements, mais aussi après la maladie, s'il y a des séquelles. Aujourd'hui, les soins de support font partie intégrante du soin en cancérologie, ils sont ni secondaires, ni optionnels.

L'accès aux soins de support doit être possible pour tous les patients, et ce, quelque soit le lieu de prise en charge(15)(26).

Les soins de support, afin de permettre la prise en charge globale du patient, va coordonner l'intervention de compétences pluridisciplinaires et organiser leur mise à disposition auprès des patients et de leur entourage.

6.4.3 Comment interviennent les soins de support ?

Les soins de support correspondent à tous les soins qui prennent en charge les conséquences liées à la maladie ou à ses traitements. Cela passe par :

- l'**information du patient** et son accord sur les modalités de son parcours thérapeutique ;
- le **dialogue et la relation de confiance avec l'équipe soignante** (dispositif d'annonce...);
- la **prise en charge de la douleur**, consécutive aux traitements ou à la maladie elle-même ;
- le **soutien psychologique** : certains malades peuvent en ressentir le besoin tout au long de leur maladie, d'autres à des moments plus spécifiques (annonce, rechute ou au contraire lorsque tout va mieux...). Le soutien psychologique s'adresse aussi aux proches pour lesquels la traversée de la maladie aux côtés de la personne malade peut engendrer un besoin d'accompagnement ;
- la **prise en charge des effets indésirables des traitements** : les traitements spécifiques du cancer pouvant être agressifs, de nombreux traitements viennent accompagner la prise en charge afin de limiter des effets indésirables (nausées, vomissements, diarrhées, mucites, troubles cutanées, hématologiques...);
- le **suivi social** : les patients atteints de cancer peuvent avoir recours à une aide sociale adaptée. Des aides financières ou techniques existent pour faciliter le quotidien ;
- la prise en charge des **problèmes diététiques** liés aux traitements et à la maladie ;
- l'aide à l'amélioration de l'**image de soi** : durant la maladie, le corps est malmené par les traitements. Des professionnelles appelées socio-esthéticiennes peuvent accompagner le patient et le conseiller ;
- les **soins palliatifs**.

Les soins de support font intervenir différents interlocuteurs, chacun dans leur domaine de compétence. L'oncologue est le premier concerné car il est très impliqué dans la prise en charge des symptômes liés à la maladie et aux traitements il connaît bien le dossier du patient, sa situation, ses besoins et ses attentes. L'infirmier des soins de support a un rôle central. Plus proche du patient, il facilite l'évaluation des besoins et

coordonne les différents acteurs des soins. En ville, le médecin traitant, le pharmacien ou l'IDE partagent le rôle de surveillance des effets indésirables, et peuvent repérer des éventuelles difficultés sociales.

Prendre en charge un malade dans sa globalité requiert l'intervention de différents domaines de compétences : selon les besoins, peuvent intervenir des kinésithérapeutes, diététiciens nutritionniste, psychologue, assistantes sociales, socio-esthéticiennes, ergothérapeutes, équipe de lutte contre la douleur, mais aussi associations de bénévoles... Les médecines complémentaires ont leur place au sein des soins de support.

Ils interviennent sur le lieu de soins, en libéral ou au sein de structures dédiées(27).

7 Le relais ville-hôpital

Comme nous l'avons dit précédemment, le parcours d'un patient sous chimiothérapie fait l'objet d'une prise en charge globale, associant une hospitalisation conventionnelle, des soins ambulatoires et une prise en charge à domicile faisant intervenir des équipes pluridisciplinaires. Il est apparu très tôt la nécessité **d'organiser et de coordonner** l'intervention des différentes équipes de soins, et ce quelque soit le lieu de soins du patient afin de garantir l'équité de l'accès aux meilleurs soins pour tous les malades.

7.1 Mise en place des réseaux de cancérologie

Dans son chapitre « Soins », le Plan Cancer 2003 fait part de sa volonté de mettre en place les conditions d'une coordination systématique des acteurs de soins en ville et à l'hôpital par la généralisation de réseaux de cancérologie. La structuration des réseaux de cancérologie s'appuie sur deux niveaux géographiques nécessairement articulés : les réseaux régionaux et les réseaux territoriaux.

7.2 Les réseaux régionaux

La mesure 29 du Plan Cancer 2003 vise ainsi à assurer la couverture de l'ensemble des régions françaises par un réseau régional de cancérologie (RRC) coordonnant l'ensemble des acteurs de soins. Depuis 2008, chaque région dispose de son RRC. La figure suivante représente leur répartition(28).

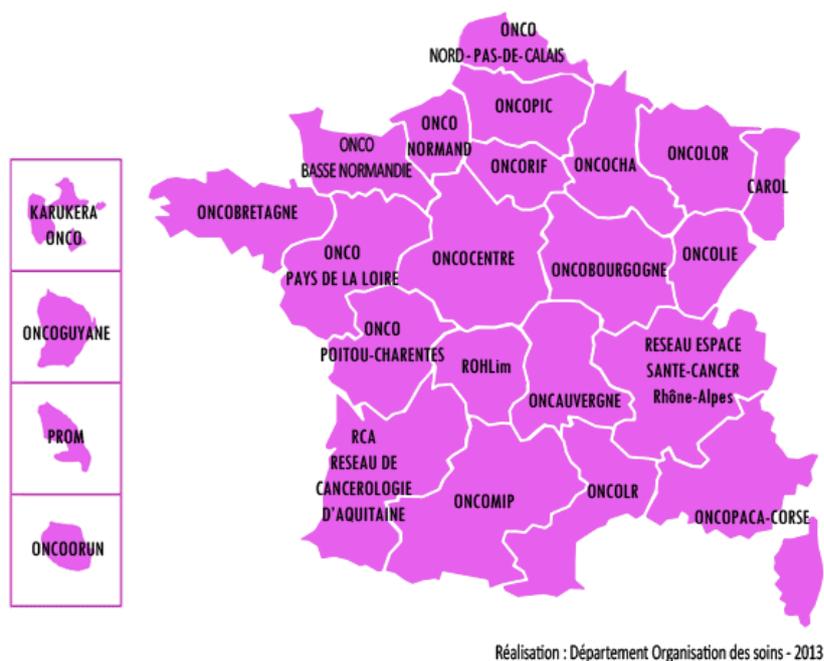


Figure 5 : Les Réseaux Régionaux de Cancérologie, INCa(28)

Les réseaux régionaux ont pour missions :

- la promotion et **l'amélioration de la qualité des soins** en cancérologie comprenant la diffusion auprès des professionnels de santé des recommandations pour la bonne pratique clinique en cancérologie ;
- la **facilitation des échanges entre professionnels de santé** notamment via la promotion des outils communs de communication au sein de la région dont le dossier communicant de cancérologie (DDC). Le RRC met également en avant les outils pour faciliter la réalisation des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) et faciliter la participation des professionnels de santé en limitant leur déplacement ;
- **l'information** des professionnels de santé, des patients et de leurs proches ;

- l'aide à la **formation continue** des professionnels de santé ;
- le **recueil des données** relatives à l'activité de soins oncologiques et l'évaluation de la qualité des pratiques en oncologie ;
- la mesure et **l'analyse de l'impact des actions menées** notamment dans le domaine de l'amélioration de la qualité des soins en oncologie, de la coordination des acteurs, des pratiques professionnelles collectives.

Un organigramme est présenté en annexe n°4 : il schématise le lien entre les différentes structures intervenant dans le parcours de soins du patient atteint de cancer et précise le rôle de chacun.

D'autre part, un établissement de santé qui traite les malades atteints de cancer doit appartenir à un réseau afin de satisfaire les exigences du dispositif des autorisations.

8 La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de cancer

Le pharmacien d'officine exerce un rôle en amont de la prise en charge du cancer par des actions de **prévention et de dépistage**. L'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique définit les missions des pharmaciens d'officine. Il mentionne notamment que les pharmaciens officinaux "contribuent aux soins de premier recours" (parmi lesquels on retrouve l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et "peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients"(29). Le pharmacien peut s'y impliquer en participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique, en transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention, sur les maladies, ... en ayant le souci de délivrer un message adapté et accessible au public, ainsi qu'en repérant les personnes à risque et en les orientant vers une consultation médicale.

De nouvelles responsabilités se présentent au pharmacien d'officine avec la **loi du 21 Juillet 2009** portant réforme de **l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires** (Loi HPST)(30). Celle-ci donne de nouvelles perspectives aux missions et aux rôles du pharmacien d'officine qu'elle consacre comme acteur à part entière du système

de soins. La Loi HPST a pour objectif de valoriser la qualité de l'exercice pharmaceutique et de renforcer le rôle du pharmacien dans l'accompagnement et le suivi des patients, notamment atteints de pathologie chronique. Parmi les nouvelles missions, le pharmacien est amené dans un premier temps à réaliser des entretiens pharmaceutiques avec les patients sous anticoagulants oraux et insuffisants respiratoires, au cours desquels il renforce son rôle de conseil, de prévention et d'éducation ; il valorise son expertise sur le médicament ; il évalue la connaissance par le patient de son traitement ; il recherche l'adhésion thérapeutique du patient. Les patients sous chimiothérapie orale sont amenés à suivre leur traitement au long cours. Il semblerait alors justifié de les intégrer au sein de projets comme tel.

Partie 2 : Les chimiothérapies orales du cancer du sein

La chimiothérapie par voie orale dans le traitement du cancer du sein est en développement. Nous allons voir dans cette seconde partie les différentes familles de molécules pouvant être utilisée dans cette indication. Bien que cette voie d'administration semble être préférée par les patients, nous allons voir que les chimiothérapies orales sont responsables de toxicités qu'il est nécessaire de prévenir. Des projets ont été réalisés afin d'accompagner le patient mais aussi les professionnels de santé dans la manipulation de ces molécules.

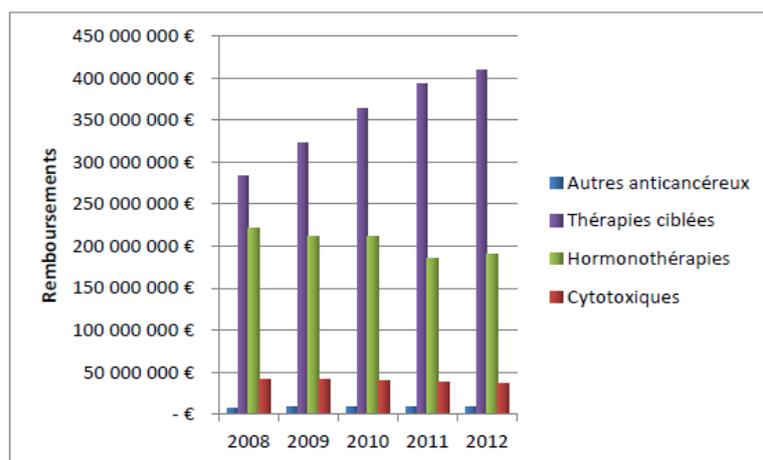
Par simplicité, à partir de ce point, le terme « chimiothérapie orale » englobe les chimiothérapies conventionnelles, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie dont l'administration se fait par voie orale et la délivrance est possible en pharmacie d'officine.

1 Place des chimiothérapies orales dans le traitement du cancer

Le rapport de l'INCa concernant les médicaments anticancéreux publié en 2012 fait état de la situation des dépenses liées aux chimiothérapies entre 2008 et 2011(31).

Il en ressort que 5% des montants remboursés par le régime général de l'Assurance Maladie à l'officine sont liés aux chimiothérapies, parmi lesquels 83.8% correspondent aux chimiothérapies orales.

Les dépenses liées aux chimiothérapies orales délivrées en officine augmentent de façon régulière ces dernières années. En 2012, elles représentent 644 012 031€, soit une hausse de 2.9% par rapport à 2011, et de 16.4% par rapport à 2008. On remarque également que les thérapies ciblées ont une part importante puisqu'elles représentent 63.6% des chimiothérapies orales dispensées à l'officine, et cela va croissant depuis 2008. En deuxième place, l'hormonothérapie représente 29.5%.



Source : CIAMTS/MEDIC'AM 2008-2012. Traitement INCa 2013

Graphique 2 : Répartition des dépenses officielles selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie orale (31)

De plus en plus de chimiothérapies sont désormais disponibles à l'officine, et la liste continue de s'étendre avec l'inscription récente de nouvelles molécules au répertoire des chimiothérapies orales comme le dabrafenib indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF ou encore l'afatinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Devant le développement important des chimiothérapies orales, la complexité des mécanismes d'action des thérapies ciblées et la nature des effets indésirables encourus, il est nécessaire que le pharmacien d'officine dispose de tous les outils afin d'assurer une délivrance optimale.

Aujourd'hui, quatorze molécules prescrites pour le traitement du cancer du sein sont disponibles à l'officine : deux thérapies ciblées, cinq chimiothérapies conventionnelles et sept hormonothérapies.

2 Les différentes familles de chimiothérapies orales

2.1 Les chimiothérapies conventionnelles

2.1.1 Molécules

Tableau I : Chimiothérapies conventionnelles per os du cancer du sein

| Spécialité | DCI | Famille pharmacologique |
|------------|------------------|------------------------------------|
| Alkéran® | Melphalan | Agent alkylant, moutarde à l'azote |
| Celltop® | Etoposide | Inhibiteur des topo-isomérases II |
| Endoxan® | Cyclophosphamide | Agent alkylant, moutarde à l'azote |
| Navelbine® | Vinorelbine | Vinca-alkaloïde |
| Xeloda® | Capécitabine | Antimétabolite, antipyrimidique |

2.1.2 Mécanisme d'action

Les agents alkylants :

Ces molécules créent des liaisons covalentes avec les bases de l'ADN. Il s'agit de molécules bifonctionnelles possédant deux parties électrophiles réagissant avec les sites nucléophiles de l'ADN (ou des protéines). Ainsi, les agents alkylants sont capables de former des pontages intra ou inter-brin, inter-hélice, ou ADN-protéine. L'alkylation empêche la transcription de l'ADN et aboutit indirectement à la mort cellulaire.

Les moutardes à l'azote réagissent par leur entité alkylante appelée ion aziridinium. Une première alkylation va conduire à la réalisation d'un mono-adduit. La formation d'un deuxième ion aziridinium sera à l'origine d'une bisalkylation permettant la construction d'un pontage interbrin. L'altération de l'ADN aboutit à un arrêt du cycle cellulaire, au dépassement des systèmes de réparation de l'ADN et à l'apoptose.

Les inhibiteurs de topo-isomérase II :

Les topo-isomérases sont des enzymes essentielles au développement cellulaire. Elles ont pour rôle de réaliser des coupures transitoires de l'ADN (sur un brin, topo-isomérase I ; sur deux brins, topo-isomérase II) afin de résoudre les contraintes topologiques liées à son métabolisme. Ces coupures ont lieu au niveau de sites préférentiels : liaison sucre-phosphate. Les inhibiteurs de topo-isomérase vont concourir

à la dégradation de l'ADN en empêchant l'accès de l'enzyme à son substrat, en bloquant directement l'enzyme ou en stabilisant la coupure de l'ADN.

Les vinca-alkaloides :

Ces molécules dérivées de la Pervenche sont aussi appelées poison du fuseau. Leur action s'exerce au niveau des fuseaux mitotiques constitués de tubuline. Elles vont bloquer la polymérisation de la tubuline en microtubule lors de la métaphase de la mitose, ce qui va conduire à l'apoptose de la cellule.

Antimétabolites :

Il s'agit de composés ayant une structure analogue aux bases ou nucléotides puriques ou pyrimidiques de l'ADN. Ils vont donc être incorporés à la place des vrais substrats et perturber la biosynthèse de l'ADN.

2.1.3 Indications

Les indications présentées ci-dessous sont les indications retenues par les autorisations de mise sur le marché (AMM) et sont obtenues à partir du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque molécule.

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

L'étoposide a démontré son activité en monochimiothérapie ; toutefois, il est habituellement utilisé en association, dans les protocoles de polychimiothérapie, dans les cancers du sein antérieurement traités.

Le cyclophosphamide est utilisé en traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.

L'indication de la vinorelbine est le cancer du sein métastatique en mono ou polychimiothérapie.

La capécitabine est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec le docétaxel après échec d'une

chimiothérapie cytotoxique (la chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline) ; ainsi que dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en monothérapie après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

2.2 Les thérapies ciblées

2.2.1 Molécules

Tableau II : Thérapies ciblées per os du cancer du sein

| Spécialité | DCI | Famille pharmacologique |
|------------|------------|-------------------------|
| Afinitor® | Évérolimus | Inhibiteur de mTor |
| Tyverb® | Lapatinib | Inhibiteur de l'EGF |

2.2.2 Mécanisme d'action

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (mammalian target of rapamycin), une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancer humain. La molécule se lie à une protéine intracellulaire formant un complexe qui inhibe l'activité de mTOR. L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogénèse tumoral. C'est aussi un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales in vitro et in vivo.

Le lapatinib est un inhibiteur des tyrosines kinases des récepteurs EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) bloquant la transmission du signal vers le noyau. Il est indiqué dans le cancer du sein avec surexpression des récepteur HER-2 en association à la capécitabine, au trastuzumab, ou à un inhibiteur de l'aromatase.

2.2.3 Indications

Le lapatinib est indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER-2 :

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

L'évérolimus est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER-2 négatif en association avec l'exémestane, 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.

2.3 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement envisagé uniquement dans le cadre d'un cancer du sein hormonosensible c'est-à-dire possédant des récepteurs hormonaux. Ce que l'on appelle hormonothérapie est en réalité une antihormonothérapie. En effet il s'agit de bloquer l'action des hormones sexuelles féminines circulantes dans le sang qui, par leur liaison aux RH, stimulent la croissance tumorale (cf. Récepteurs hormonaux ci-dessus). Pour cela, plusieurs classes de médicaments avec leur mécanisme d'action propre sont utilisées : les anti-œstrogènes, les anti-aromatases, les analogues de la LH-RH(8)(9)(7)(23).

Les bénéfices attendus de l'hormonothérapie dépendent par ailleurs du stade du cancer, c'est-à-dire de son étendue au moment du diagnostic. Elle est indiquée en cas de :

- cancer infiltrant localisé ou non métastatique hormonosensible ; une hormonothérapie peut être proposée en complément de l'intervention chirurgicale. On parle **d'hormonothérapie adjuvante**. Elle est habituellement prescrite pour une période d'au moins 5 ans. Elle a pour objectifs de réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, de diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein, de diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme d'une métastase à distance ;
- autre situation (moins fréquente), une hormonothérapie est proposée avant la chirurgie. Elle a alors pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice. On parle **d'hormonothérapie néoadjuvante** ;
- cancer hormonosensible présentant des métastases, une hormonothérapie peut être proposée seule ou associée à d'autres médicaments. L'objectif dans ce cas est de traiter ou stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie.

2.3.1 Molécules

Tableau III : Hormonothérapies per os du cancer du sein

| Spécialité | DCI | Famille pharmacologique |
|------------|---------------------|-------------------------|
| Arimidex® | Anastrozole | Anti-aromase |
| Aromasine® | Exemestane | Anti-aromase |
| Fareston® | Torémifène | Anti-œstrogène |
| Farlutal® | Medroxyprogestérone | Analogue de la LH-RH |
| Fémara® | Létrozole | Anti-aromase |
| Mégace® | Mégestrol | Analogue de la LH-RH |
| Nolvadex® | Tamoxifène | Anti-œstrogène |

2.3.2 Mécanisme d'action

Les anti-œstrogènes :

Les anti-œstrogènes entrent en compétition avec les œstrogènes en prenant leur place au niveau des RH présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leur effet de stimulation des cellules cancéreuses.

Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) :

Cette famille de molécules entre en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes chez la femme ménopausée. Après la ménopause, les ovaires cessent de produire de l'œstrogène, mais l'organisme continue d'en fabriquer une petite quantité par le biais d'hormones appelées androgènes, elles-mêmes produites par les glandes surrénales. Les anti-aromatases empêchent l'action de l'aromatase, c'est-à-dire que les androgènes ne se transforment plus en œstrogènes. Les œstrogènes ont disparu et ne peuvent donc plus se lier aux récepteurs de la cellule tumorale hormonosensible pour stimuler sa croissance. La croissance de cette dernière est donc stoppée.

Les analogues de la LH-RH :

Ils suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée. Le mode de production des hormones sexuelles s'effectue en cascade : la LH-RH est une hormone produite par l'hypothalamus et qui va stimuler l'hypophyse. En réponse l'hypophyse sécrète la LH qui à son tour va stimuler les ovaires pour déclencher la production d'œstrogènes. En faisant intervenir un analogue de la LH-RH, l'hypophyse va se trouver « hyperstimulée ». Il va alors s'opérer un rétrocontrôle négatif : l'hypophyse va stopper la sécrétion de LH. Les ovaires n'ayant plus le signal de la LH, ils ne produiront plus d'œstrogènes. Cela revient à induire une ménopause.

2.3.3 Indications

L'exemestane, l'anastrozole et le létrozole sont tous les trois indiqués dans le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ; dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ; et dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans (pendant 5 ans concernant le létrozole).

Le létrozole possède en plus l'indication du 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.

L'indication du torémifène est le traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée.

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

Le mégestrole est indiqué dans le traitement palliatif du carcinome du sein. Il ne peut remplacer un traitement par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie dans le cas où celui-ci est indiqué.

La médroxyprogestérone est indiquée comme traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein ou de l'endomètre hormonodépendant ou dans un traitement de moins de trois mois pour ralentir/atténuer la perte de poids et l'anorexie chez les patients atteints de cancer avancé pour lesquels aucun traitement spécifique n'est envisagé. Le RCP signale cependant que la spécialité Farlutal® ne sera bientôt plus disponible.

3 Conditions de prescription et de délivrance

Un grand nombre de chimiothérapies orales sont désormais sortie de la réserve hospitalière : elles sont donc disponibles en officine de ville, ce qui facilite l'accès du médicament en ambulatoire. Concernant le cancer du sein, toutes les chimiothérapies orales peuvent être délivrées en PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) et en officine de ville. En revanche, certaines molécules sont soumises à des règles de prescription particulières. En effet, certaines chimiothérapies conventionnelles et les thérapies ciblées doivent être prescrites en milieu hospitalier, par des médecins spécialistes en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. D'autre part, quelques

traitements nécessitent une surveillance particulière. Dès lors le médecin prescripteur doit réaliser certains examens selon des modalités prévues dans l'AMM du médicament. Voici un tableau récapitulatif des différentes conditions de prescription et de délivrance des chimiothérapies orales du cancer du sein :

Tableau IV : Modalités de prescription et de délivrance des chimiothérapies orales du cancer du sein

| Spécialité | DCI | Prescription | Délivrance |
|---|---------------------|---|------------------|
| Chimiothérapies conventionnelles | | | |
| Alkéran® | Melphalan | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Celltop® | Etoposide | Médicament soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie | PUI, officine |
| Endoxan® | Cyclophosphamide | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Navelbine® | Vinorelbine | Médicament soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie | PUI, officine |
| Xeloda® | Capécitabine | Médicament soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie | PUI, officine |
| Thérapies ciblées | | | |
| Afinitor® | Évérolimus | Médicament soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie | PUI, officine |
| Tyverb® | Lapatinib | Médicament soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie | PUI, officine |
| Hormonothérapies | | | |
| Arimidex® | Anastrozole | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Aromasine® | Exemestane | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Fareston® | Torémifène | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Farluta® | Medroxyprogestérone | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Fémara® | Létrozole | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Nolvadex® | Tamoxifène | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |
| Mégace® | Mégestrol | Médecin hospitalier ou de ville | PUI, officine |

4 Toxicités des chimiothérapies orales

Les chimiothérapies orales disponibles en ville sont une alternative à la voie parentérale, permettant un accès à la dispensation et une administration plus facile pour le patient. Cependant, les formes orales partagent les mêmes effets indésirables que les formes injectables.

Les **chimiothérapies cytotoxiques**, par leur manque de spécificité envers les cellules cancéreuses, sont à l'origine de nombreuses toxicités. La myélosuppression résulte de la toxicité des agents anticancéreux sur les cellules souches hématopoïétiques entraînant ainsi neutropénie, thrombopénie et anémie aux conséquences potentiellement gravissimes. La toxicité digestive est également très fréquente, puisque les cellules du tube digestif sont à renouvellement rapide, elles sont particulièrement touchées par les agents cytotoxiques induisant mucite, diarrhées, nausées et vomissements... Le cœur, les poumons, la peau et les phanères ne sont pas épargnés non plus. Des effets sur la reproduction sont également attendus, qu'il s'agisse d'effets provoquant des troubles de la fertilité (azoospermie, oligospermie, aménorrhée...) ou d'effet tératogène.

A l'inverse, les **thérapies ciblées** ont une action plus spécifique puisque ce sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires de type récepteur, gène ou protéine qui jouent un rôle dans la cancérisation et la prolifération tumorale. Leur profil de tolérance est amélioré, mais ces thérapies ont fait apparaître de nouvelles toxicités. Les toxicités digestives, pulmonaires et dermatologiques sont toujours présentes, on remarque toutefois certaines spécificités comme la folliculite sous anti-EGFR (cétuximab, erlotinib...) ou anti-HER1-2 (lapatinib), ainsi que la pneumopathie interstitielle médicamenteuse sous erlotinib, géfitinib, évérolimus... Les anti-angiogéniques sont pourvoyeurs d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, de protéinurie et de dysthyroïdie. Les inhibiteurs de m-TOR (évérolimus, temsirolimus) engendrent des dyslipidémies et hyperglycémies(32)(33).

L'**hormonothérapie** est à l'origine d'effets indésirables complètement différents en raison de son mécanisme d'action : en inhibant la production ou l'action des

œstrogènes, cette classe de médicaments est responsable d'effets secondaires comme les bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale et une baisse de la libido. Il a été rapporté avec le tamoxifène une augmentation du risque thrombo-embolique et du risque de cancer utérin. Les inhibiteurs de l'aromatase sont très fréquemment impliqués dans l'apparition de douleurs articulaires ainsi que dans l'augmentation du risque de survenue d'ostéoporose.

Les chimiothérapies sont indispensables pour le traitement des cancers et sont aussi responsables d'une grande toxicité au sein de l'organisme. Toxicité d'importance plus ou moins grave, mais pouvant obliger à diminuer les posologies ou retarder les cures de chimiothérapie.

D'autre part, il s'agit d'une source supplémentaire d'inconfort pour les patients, avec une **altération de leur qualité de vie**.

L'apparition de toxicité peut laisser supposer un problème **d'observance et d'efficacité** par la suite. Une étude a été menée afin de déterminer les facteurs pouvant influencer la non adhérence des patients à leur traitement(34). Parmi les facteurs liés au traitement, les effets indésirables participent à une diminution de l'observance. Or, un patient mal observant peut altérer l'efficacité de son traitement et cela peut représenter pour lui une perte de chance.

C'est pourquoi il est important de connaître les effets indésirables attendus pour chaque chimiothérapie, de déceler au plus vite leur apparition et de les prendre en charge.

Certains effets indésirables peuvent faire l'objet d'une prévention à l'officine et de nombreux conseils peuvent être dispensés. Il est important que le pharmacien sache reconnaître ces effets indésirables et puisse disposer de fiches à remettre au patient afin de les guider dans la conduite à tenir. Tout en recommandant d'informer son médecin bien entendu !

5 Projet d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale

A l'échelle régionale, un projet d'accompagnement du patient sous chimiothérapie orale a été élaboré en 2009 par l'OMEDIT de Haute-Normandie (Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) en collaboration avec le Réseau Onco-Normand (RON) afin d'optimiser la qualité de la prise en charge.

Les chimiothérapies orales représentent une classe thérapeutique en plein essor. Le Plan cancer 2014-2019 annonce une progression de leur prescription avec une estimation de l'ordre de 50% des traitements anticancéreux en 2020. Ces nouvelles molécules sont pourtant mal connues des professionnels de proximité. Leur maniement est parfois complexe, les effets indésirables et précautions d'emploi sont importants et la mauvaise observance peut entraîner une perte de chance pour le patient. L'objectif du projet régional est d'apporter une information claire et pratique sur le bon usage des médicaments, leur iatrogénie, leurs précautions d'emploi et sur la prévention des effets indésirables. Il s'agit également d'améliorer la communication ville-hôpital, et de favoriser l'adhérence du patient à son traitement.

5.1 Les acteurs du projet

L'OMEDIT de Haute-Normandie

L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et des Innovation Thérapeutiques de Haute-Normandie est un dispositif régional d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique placé auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS). Créée en 2006 suite au décret relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, l'OMEDIT dispose d'un champ d'intervention qui comprend tous les établissements de santé publics et privés de la région, élargi par la suite au secteur libéral et médico-social.

Les missions de l'OMEDIT sont :

- l'animation d'une politique régionale coordonnée de bon usage des produits de santé et de bonnes pratiques en termes de qualité, de sécurité et d'efficience ;
- l'observation, suivi et analyse des pratiques de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux ;
- la diffusion et retour d'informations vis-à-vis des professionnels et des établissements, et promotion du bon usage ;
- l'éclairage scientifique sur les pratiques de prescriptions au niveau régional ;
- l'expertise en matière de qualité et de sécurité de la prise en charge thérapeutique tout au long du parcours du patient ;
- renforcer l'accompagnement des professionnels de santé et des usagers, à travers des actions de formation, d'information et de communication.

L'OMEDIT de Haute-Normandie est composé d'une Assemblée générale (AG) qui se réunit une fois par an, d'un Comité de Pilotage (COPIL), d'une Cellule de Coordination et de 10 Groupes de Travail (GT), notamment d'un groupe de travail cancérologie.

Le Réseau Onco-Normand

Le Réseau Onco-Normand a été fondé en 2001 par ses adhérents sous la forme d'une association (loi 1901). Il se conforme au Plan Cancer et aux circulaires du 22 février 2005 et du 25 septembre 2007. Aussi, il s'inscrit dans une logique de coordination de tous les acteurs de santé à l'échelle régionale et vise à l'amélioration continue des pratiques en cancérologie.

Ses missions sont :

- la promotion et l'amélioration de la qualité des soins en cancérologie dont la diffusion des référentiels ;
- la promotion d'outils de communication communs au sein de la région (Dossier Communicant en Cancérologie, site Internet, outils de visioconférence) ;
- l'information des professionnels, des patients et des proches ;

- l'aide à la formation professionnelle continue des professionnels de santé ;
- le recueil et l'analyse régionale des données relatives à l'activité de soins ainsi que l'évaluation de pratiques en cancérologie.

Le Réseau se compose d'un conseil d'administration, d'un bureau et d'une cellule de coordination. La présentation du Réseau Onco-Normand est accessible sur son site internet www.reseau-onco-normand.org/ .

Tout ceci est réalisé avec des acteurs de santé impliqués dans la prise en charge des cancers : établissements de santé publics et privés, professionnels de santé, associations de médecins, société savante, réseaux de santé, représentants des usagers. Ils travaillent ensemble, entre autre, sur des schémas de prise en charge diagnostique et thérapeutique par pathologie, ils organisent des réunions de concertations pluridisciplinaires, ils vérifient l'application des schémas et recommandations. Le but étant d'améliorer la prise en charge du patient tout au long des différentes phases de la maladie cancéreuse, de favoriser l'accès de tous à des soins de qualité, dans les meilleures conditions de sécurité, d'équité et de qualité de vie et d'améliorer la morbidité et la mortalité liée aux affections cancéreuses(35).

5.2 Les outils

Le projet initial a pour objectif de mettre à disposition des patients ainsi que des professionnels de santé de proximité afin de permettre une prise en charge de qualité par les chimiothérapies orales. Dans ce cadre, le prescripteur remet au patient volontaire une fiche d'informations sur la chimiothérapie orale prescrite, un carnet de suivi et une note d'information à remettre au médecin traitant, à l'IDE à domicile et au pharmacien d'officine. Cette note explique la nature du projet ainsi que les outils disponibles afin de soutenir les professionnels de proximité dans leur démarche de prescription, de délivrance et de surveillance.

Tous les outils et documents du projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale sont disponibles sur le site internet de l'OMEDIT http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_de_bon_usage_chimiotherapies_orales_412.htm

Le répertoire des chimiothérapies disponibles par voie orale

Il s'agit d'un tableau qui regroupe tous les médicaments de cancérologie disponibles par voie orale classés en trois groupes : les chimiothérapies conventionnelles, les thérapies ciblées et les hormonothérapies. A chaque molécule est associé son code ATC (Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique), sa spécialité, sa DCI (Dénomination Commune Internationale), sa classe, son mécanisme d'action, sa forme galénique, son/ses indication(s) et ses modalités de délivrance. Les premières lignes du tableau sont disponibles en annexe n°5.

Le carnet de suivi

Le carnet est remis au patient par le prescripteur de la chimiothérapie orale. Il est unique, quelque soit la molécule prescrite. Il permet de faire le lien entre les professionnels de santé hospitaliers, le médecin traitant, le pharmacien d'officine, l'IDE à domicile et le patient. Son objectif est également d'évaluer l'adhérence du patient et de détecter le plus tôt possible les effets indésirables. Il regroupe plusieurs éléments :

- noms et coordonnées de tous les professionnels de santé qui entourent le patient (Oncologue référent, médecin traitant, pharmacien d'officine, IDE à domicile, prestataire de services, personnes à contacter en cas d'urgence...);
- des informations générales et recommandations concernant la manipulation des médicaments ;
- des informations et conseils de prise en charge sur la survenue des principaux effets indésirables ;
- des éléments de suivi : un tableau de suivi est à remplir chaque jour. Il faut noter le nombre de comprimés pris quotidiennement (ou hebdomadairement pour certaines molécules), ainsi que l'apparition d'effets indésirables. Ce tableau est présenté en annexe n°6 ;
- un espace est consacré aux éventuels commentaires pouvant être rempli par tous les acteurs ;
- un plan d'administration reprenant tous les médicaments prescrits. Il est à remplir par le médecin ou le pharmacien.

Fiches d'informations sur les chimiothérapies orales

Les fiches sur les chimiothérapies orales constituent le point fort du projet régional. En effet, la Haute-Normandie a été la première région à proposer ce type de document d'informations, avant d'être repris par les autres régions de France. En 2014, l'INCa lance un projet de fiches nationales dans le cadre du Plan Cancer, en lien avec les réseaux de cancérologie et les OMEDIT (action 3.1) : il s'agit de produire et de diffuser des guides nationaux précisant les modalités d'administration des chimiothérapies orales, les conditions de prévention et de gestion des toxicités afférentes à ces médicaments. L'objectif est de renforcer le bon usage de ces médicaments compte tenu de leur toxicité et de leur prix.

Les fiches régionales des chimiothérapies orales constituent un support d'information élaboré à partir des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de chaque molécule. Les fiches ont été réalisées en deux versions : une version destinée au patient, lui offrant un support pratique d'accompagnement adapté à son traitement. Il pourra y trouver la présentation de son médicament, des rappels de posologie et de mode d'administration, mais aussi une information sur les effets indésirables accompagnée de conseils de prévention.

La seconde version est destinée aux professionnels de santé. Elle est plus complète que la version patient, puisqu'elle contient en plus le détail des indications thérapeutiques, des informations sur les interactions médicamenteuses, des recommandations à donner aux patients... Le but de ces fiches est donc de fournir un support permettant de guider la délivrance de produits peu connus à l'officine, de connaître et de prévenir les effets indésirables, et de sécuriser leur utilisation.

Les fiches contiennent les informations suivantes :

- **nom de la spécialité et DCI** ;
- **conditions de prescription**, en précisant par quel type de médecin la molécule peut être prescrite, et à quel endroit elle est disponible (officine ou pharmacie hospitalière) ;

- **présentation et caractéristiques** : cette rubrique indique les différents dosages, le nombre de comprimés dans la boîte, les conditions de conservation, la couleur des comprimés, leur forme et leur prix (ajouté sur les conseils de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie) ;
- **posologie** : le cycle de traitement est détaillé, avec la dose, la durée, les jours sans traitement, parfois même un schéma a été introduit (à l'exception des molécules où la posologie est personnelle en fonction de la pathologie et de son stade d'évolution). Le moment de la prise est également indiqué (ex : pendant ou après repas, à heure fixe, combien de fois par jour, ...) ;
- **interactions médicamenteuses** : cette rubrique rappelle que ces molécules peuvent interagir avec d'autres et qu'il faut par conséquent informer les différents professionnels de santé de la prise concomitante de celui-ci ; et que tous les médicaments, même ceux sans ordonnance, ne doivent pas être pris sans l'accord de son médecin ;
- **principaux effets secondaires** : reprend uniquement les principaux effets secondaires pouvant survenir, leur prévention et la conduite à tenir en cas d'apparition, avec des termes simples et compréhensibles de tous pour les fiches patients et des termes médicaux pour les professionnels de santé. Des propositions de traitement peuvent être proposées dans les fiches professionnelles pour la prise en charge des diarrhées, des vomissements ou de l'hypertension dues à certaines molécules de chimiothérapie orale ;
- **conseils aux patients** : informations pratiques sur le moment de la prise, la gestion des emballages ou des comprimés non utilisés, la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise, en cas de vomissements et une partie "contacter rapidement le médecin en cas de" afin de hiérarchiser les effets indésirables et repérer ceux qui nécessitent un contact immédiat avec un médecin. Pour les fiches patients, des pictogrammes ont été utilisés pour rendre les informations claires et pratiques.

En annexe n°7 sont présentées en exemple les fiches patients et professionnels de santé de l'Afinitor®.

Les formations et éducation thérapeutique des patients

Les chimiothérapies orales étant en pleine progression, il est indispensable aux professionnels de proximité de mettre à jour leur connaissance dans ce domaine. Afin de garantir une prise en charge optimale, il leur faudra suivre des formations spécifiques.

Le quatrième objectif du Plan Cancer 2014-2019 met l'accent sur la nécessité de faire évoluer les formations en oncologie, et ce au niveau national, afin que les malades bénéficient des progrès sur tout le territoire. L'action 4.5 a pour but de mettre en place des formations continues, notamment dans le cadre du développement personnel continu (DPC) à destination des équipes pluriprofessionnelles concernant les nouvelles modalités de traitement de l'oncologie(3). Parmi les domaines appliqués aux formations, on retrouve l'éducation thérapeutique visant une plus grande autonomie du patient et une meilleure qualité de vie, ainsi que les soins de support.

Dans le cadre d'un appel à projet de l'INCa, un programme de formation des professionnels de santé à l'Education Thérapeutique du Patient a été élaboré en Haute-Normandie, et dont M. Mikaël Daouphars est le coordonnateur. Ce projet a pour objectif de former 80 professionnels de santé libéraux et hospitaliers exerçant sur les quatre territoires haut-normands (territoires de santé du Havre, de Dieppe, de Rouen et d'Evreux-Vernon) sur les anticancéreux oraux et de les sensibiliser à l'ETP; et de former 20 professionnels de santé sur l'ETP appliquée aux chimiothérapies orales. Le programme d'ETP est basé sur le programme élaboré par le Centre de Lutte Contre le Cancer Henri Becquerel.

D'autre part, des actions de formations/d'informations sont proposées par l'OMEDIT aux médecins généralistes, pharmaciens d'officine et infirmiers libéraux.

Indépendamment, d'autres organismes proposent des formations (Think meded, Réseau de Formations sur les Pathologies Chroniques, Diplôme Universitaire de Cancérologie...) validant le DPC (Développement Professionnel Continu).

6 Avantages et inconvénients de la voie orale

Dans le cadre d'une administration orale de la chimiothérapie à domicile le patient doit bénéficier du même suivi que si l'administration se faisait en milieu hospitalier. Il doit cependant être bien informé du déroulement de la prise en charge et des modalités d'administration. Il doit savoir reconnaître et gérer l'apparition d'effets indésirables et des complications. Cela implique que l'état physique, psychologique et le niveau d'éducation du patient lui permettent la compréhension suffisante de l'enjeu de son traitement à domicile. Son entourage doit également être informé et capable de l'aider et de le soutenir durant la prise en charge.

6.1 Les avantages

La **voie orale semble être préférée à la voie parentérale par les patients** comme l'a montré une étude menée aux Etats-Unis sur 103 patients(36). Les arguments avancés sont liés à une meilleure qualité de vie du fait d'une administration dans un environnement familial. Cela permet d'éviter les allers-retours et les temps d'attente dans les établissements de soins, sources de stress et d'inconfort, et de respecter au mieux les activités sociales et professionnelles du patient. D'autre part, la voie parentérale peut être à l'origine de complications telles que des saignements, extravasation, thrombose et infections. La voie orale évite la mise en place d'une chambre implantable ou d'un cathéter à demeure et ainsi le passage au bloc opératoire. L'étude citée précédemment montre cependant que les patients ne sont pas prêts à sacrifier l'efficacité du traitement contre une amélioration de leur confort de vie (74%).

La voie orale a toutefois démontré une **efficacité équivalente à la voie IV**. En effet, une étude a comparé le traitement du cancer du sein métastatique par la combinaison vinorelbine/capécitabine IV versus per os. Les taux de réponse sont semblables sur le temps médian de progression de la tumeur (7 mois) et sur la survie médiane (10 mois). La chimiothérapie orale offre bien aux malades une efficacité équivalente à la voie intraveineuse(37).

Sur le **plan économique**, les chimiothérapies orales ont montré leur intérêt. En effet, la voie injectable engendre des dépenses importantes. Tout d'abord, des coûts liés

aux déplacements réguliers jusqu'aux établissements de soins, nécessitant souvent un transport en ambulance. D'autre part, des coûts liés à l'administration en milieu hospitalier qui engendre des frais d'hospitalisation, de matériels et de personnel médical. Se rajoute également des coûts indirects pour le patient. Le déplacement durant une demi-journée en établissement de soins occasionne pour lui un arrêt des activités professionnelles suggérant une perte de revenu, l'oblige éventuellement à faire appel à un organisme pour garder les enfants... Bien que le coût d'un traitement per os apparaisse comme plus élevé que celui d'un traitement équivalent par voie IV dans un premier temps, la balance financière hospitalière et celle du patient se trouve largement équilibrée.

6.2 Les inconvénients

Comme nous l'avons expliqué précédemment, la voie orale est préférée par les patients. D'un point de vue psychologique, la prise de comprimés à son domicile est moins impressionnante que la pose d'une perfusion en milieu hospitalier. Le risque alors est la **banalisation** de la prise du traitement et la **sous estimation de ses toxicités** par le patient et son entourage : les chimiothérapies orales sont souvent perçues à tort comme moins toxiques que les chimiothérapies par voie IV (38). Elle entraîne cependant des effets indésirables potentiellement graves pouvant induire une diminution de posologie ou un arrêt de traitement remettant en cause la stratégie thérapeutique, événement qui sera délétère pour le malade. Le patient devra donc être suffisamment informé et apte à repérer et gérer l'apparition d'éventuels effets indésirables.

D'autre part, le patient sera responsable de l'administration de son traitement. L'**observance** est un élément clé du succès de la thérapie médicamenteuse. Il s'agit autant du respect des recommandations d'administration du traitement (dose, fréquence, horaire de prise, pas d'oubli de prise(s)...), que du suivi des conseils hygiéno-diététiques associés ou encore de la présence du patient aux consultations de suivi. Les protocoles de chimiothérapie sont parfois complexes avec des posologies et cycles d'administration particuliers. Par exemple, la capécitabine est administrée en deux prises espacées de douze heures, pendant quatorze jours, suivi d'un arrêt de traitement de sept jours avant de reprendre le cycle (J1 correspond donc au J22). Cela suggère que la

prescription des chimiothérapies orales s'adresse à des patients volontaires, observants, informés, avec un bon niveau de compréhension et d'éducation, et bénéficiant d'un entourage adapté. Elle ne doit pas être imposée, mais proposée et éclairée avec une information adéquate.

Sur le plan pharmacocinétique, la voie orale présente une **biodisponibilité intra et interindividuelle variable**. Si la biodisponibilité par voie parentérale est de 100%, l'absorption et le métabolisme d'une substance active par voie orale dépend de plusieurs facteurs faisant varier sa biodisponibilité. La prise alimentaire et le contenu du repas (graisses, fibres...) sont des facteurs importants : ils provoquent des variations du temps de vidange gastrique, du pH, du flux sanguin hépatique, du temps de transit intestinal... Par conséquent l'absorption de la substance active peut être ralentie ce qui devient un avantage ou un inconvénient selon la molécule. C'est pourquoi on recommande la prise de l'imatinib en cours de repas pour améliorer sa tolérance digestive et réduire sa toxicité, mais on préfère la prise du lapatinib une heure avant ou deux heures après le repas. Les chimiothérapies orales sont le plus souvent administrées dans le cadre d'une poly médication. Dès lors, des interactions médicamenteuses vont apparaître, d'autant plus si le métabolisme met en jeu le système des cytochromes P450 au niveau hépatique(39)(40).

S'agissant de médicaments cytotoxiques, se pose également un problème pratique de **manipulation des comprimés à domicile**, de **gestion des déchets** et boîtes entamées, impliquant le respect des règles hygiéniques (lavage rigoureux des mains avant et après la manipulation des comprimés, port de gants, ne pas laisser les comprimés à la portée d'autrui...) et le respect de l'environnement (ne pas jeter les boîtes entamées à la poubelle, les rapporter à la pharmacie). Il faut savoir que ces données sont absentes des RCP des médicaments anticancéreux(41)(38).

Un dernier point qui est en cours d'évolution, est le manque de **formation des professionnels de ville**. L'hôpital est un terrain favorable aux rencontres entre les patients et les équipes soignantes, offrant l'occasion d'échanger des informations sur le déroulement de la prise en charge et l'apparition d'effets indésirables. Lors du retour à domicile, ce sont les professionnels de santé libéraux qui prennent le relais de

l'accompagnement du patient, afin d'assurer la continuité des soins entre l'hôpital et le domicile. Les professionnels de santé de proximité doivent intégrer cette nouvelle pratique dans leur exercice quotidien et doivent nécessairement être formés à cela.

**Partie 3 : Gestion des toxicités des chimiothérapies orales
du cancer du sein, élaboration de fiches soins de
support**

Le développement des chimiothérapies orales est en plein essor. Les différents Plans Cancer ont montré leur volonté de faire progresser la prise en charge à domicile ainsi que l'implication des professionnels de proximité (médecin traitant, mais aussi IDE, pharmacien...). Il apparaît comme nécessaire de les accompagner dans l'évolution de leur pratique et dans le maniement de thérapies complexes et innovantes. Ainsi, des formations et outils de bonnes pratiques leur sont proposés. La tendance va aussi vers une implication du patient dans les choix de santé qui le concernent et dans la prise en charge par le biais du développement de l'éducation thérapeutique en cancérologie.

Les chimiothérapies orales sont responsables de toxicités. La gestion des effets indésirables est un élément primordial de la prise en charge de la maladie. Outre l'impact sur la qualité de vie du patient, l'apparition d'effets indésirables peut compromettre la stratégie thérapeutique élaborée par les spécialistes en RCP.

L'objectif de ce travail est de mettre en place des fiches « soins de support » pour les patients et les professionnels de santé de proximité en complément et sur le modèle des fiches de bon usage des chimiothérapies orales du projet régional d'accompagnement des patients. Ceci dans le but de promouvoir la prévention des effets indésirables et de permettre aux professionnels de santé de gérer leur prise en charge.

1 Matériel et méthode

1.1 Méthode

Avant de procéder à la réalisation des fiches, nous avons sélectionné les toxicités à aborder et décrit ces toxicités à partir de recherches bibliographiques. Nous avons ensuite élaboré la trame des fiches et pour terminer, elles entreront dans un processus de validation par des professionnels de santé.

1.1.1 Choix des thèmes abordés

Dans ce travail, les effets indésirables abordés se limitent à ceux occasionnés par les chimiothérapies orales du cancer du sein, afin de rester dans la continuité du projet d' « Accompagnement du patient sous chimiothérapies orales » élaboré par l'OMEDIT et

le RON. Les différents thèmes abordés ont été sélectionnés après étude de la liste des effets indésirables classés comme « très fréquents » et « fréquents » dans les RCP des chimiothérapies orales utilisées dans le traitement du cancer du sein. Ces toxicités ont aussi été ciblées en lien avec la présentation de Corinne Veyret sur les « Effets indésirables des traitements oraux » lors de la réunion d'information sur le projet d'accompagnement des patients sous chimiothérapies orales du 17 mars 2010 à la Faculté de médecine pharmacie de Rouen(42). Il en résulte les thèmes suivants : la toxicité hématologique, les troubles digestifs, les affections cutanéomuqueuses, les douleurs articulaires et risque accru d'ostéoporose, les bouffées de chaleur, la sexualité, la fatigue.

1.1.2 Format des fiches

Avant de rédiger les fiches, nous avons d'abord procédé à une présentation de la toxicité dans sa globalité, après avoir effectué les recherches bibliographiques. Pour chaque thème sélectionné, nous avons décrit la toxicité selon le schéma suivant :

- **Chimiothérapies orales impliquées** : elles correspondent aux chimiothérapies orales dont la fiche bon usage de l'OMEDIT/RON et le RCP signalent conjointement l'effet indésirable décrit. Ont été rajoutées les chimiothérapies orales dont le RCP présente l'effet indésirable décrit comme « très fréquent ».
- **Généralités** : il s'agit d'une description de la toxicité avec les symptômes qui lui sont associés. Apparaissent également le mécanisme et les circonstances d'apparition de la toxicité ou des éléments de physiopathologie.
- **Les grades** : ils permettent l'évaluation de l'intensité de l'effet indésirable. Ce sont les grades définis par le National Cancer Institute qui ont été retenus.
- **Les facteurs de risque** : ce sont tous les facteurs favorisant l'apparition de l'effet indésirable. Ils sont liés soit aux molécules de chimiothérapie ou à

leurs modalités d'administration, soit aux facteurs individuels des patients ou à leurs antécédents.

- **La prise en charge** : s'il existe un référentiel de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support sur la toxicité, la prise en charge indiquée correspond aux recommandations de bonnes pratiques de l'AFSOS. Ces recommandations décrivent les différents traitements indiqués, éventuellement en fonction des grades d'intensité. La prise en charge inclut également les soins de support associés (psychologue, kinésithérapeute...)
- **Les conseils** : ils correspondent principalement aux mesures hygiéno-diététiques, à la maîtrise des facteurs de risque. Lorsque cela est possible, sont proposés également des conseils de thérapies complémentaires (homéopathie, phytothérapie, acupuncture...)

Un travail de synthèse de la présentation de la toxicité a permis la rédaction de la fiche soins de support avec une mise en avant des points essentiels, notamment conseils de prévention et de gestion.

Nous avons choisi de réaliser les fiches sur le même modèle que les fiches de bon usage des chimiothérapies orales. Il s'agit d'un format A4 recto-verso contenant plusieurs parties adaptées au destinataire.

Les fiches version patient ont été construites de façon à s'adresser directement au lecteur afin qu'il se sente personnellement impliqué. Nous avons donc choisi de les intituler « fiche patiente » puisqu'elles s'adressent en très grande majorité aux femmes. Une police fantaisie et des couleurs ont été utilisées afin de les rendre plus attrayantes pour le lecteur. Quelques fiches contiennent des illustrations imageant l'effet indésirable concerné ou un conseil de prise en charge associé. Les termes utilisés sont simples et relèvent du langage courant afin qu'elles soient compréhensibles pour les lecteurs n'appartenant pas au milieu médical. Elles se présentent sous la forme de questions/réponses, comme pour instaurer un dialogue. Elles contiennent :

- **une description simple de l'effet indésirable et des symptômes**, sous l'intitulé « Comment survient l'effet indésirable en question ? »;
- **les familles de chimiothérapies responsables** s'il s'agit d'une toxicité spécifique à cette famille ;
- **des conseils de prévention** sous l'intitulé « Comment limiter l'apparition de l'effet indésirable en question ? ». Il peut s'agir de mesures hygiéno-diététiques, ou de recommandations générales limitant l'apparition de l'effet indésirable ;
- **des conseils de prise en charge** sous l'intitulé « Quelles sont les solutions proposées ? »;
- **un renvoi aux professionnels de santé** si nécessaire.

Les fiches professionnels de santé ont été réalisées sur le même modèle. Elles utilisent néanmoins des termes médicaux plus techniques. Elles contiennent :

- **une description de l'effet indésirable et des symptômes associés**, des éléments de physiopathologie;
- **des conseils de prévention** (mesures hygiéno-diététiques et recommandations générales);
- **des explications sur les traitements** issus des recommandations de bonne pratique;
- **des conseils de prise en charge**.

Certaines fiches ne suivent pas exactement le même modèle en raison du thème abordé. La fiche patiente sur la toxicité hématologique se concentre sur les signes d'infection, de saignement et d'anémie qui sont des signes d'urgence. La patiente doit être bien informée et vigilante quant à l'apparition de ces signes d'appel. La « solution proposée » est la consultation médicale.

La fiche fatigue est directement associée à l'activité physique. L'origine de la fatigue peut être expliquée par les traitements mais aussi par la maladie. La première partie de la fiche est donc consacrée à l'explication de la provenance de la fatigue. La partie « comment lutter contre la fatigue » s'applique aussi bien aux conseils de

prévention qu'aux conseils de prise en charge. Il n'y a donc pas de partie réservée aux « solutions proposées ».

La fiche concernant la sexualité a également un format original, puisqu'il ne s'agit pas seulement d'un effet indésirable lié aux traitements, mais aussi une conséquence de la maladie elle-même et de son impact psychologique. Les troubles de la sexualité peuvent être physiques ou psychologiques. La partie description est donc plutôt axée sur les raisons de leur apparition.

1.1.3 Validation et diffusion des fiches

Dans le cadre de la thèse, les fiches sont relues par deux professionnels de santé spécialisés : un pharmacien spécialiste, ainsi qu'un oncologue médical responsable des soins de support, tous les deux exerçant au Centre Henri Becquerel, Centre de Lutte contre le Cancer de Haute-Normandie. Au cours de la soutenance, elles sont jugées par trois membres de jury supplémentaires : un pharmacien hospitalier, un pharmacien universitaire praticien hospitalier ainsi qu'un pharmacien d'officine.

L'objectif par la suite est d'utiliser les fiches élaborées dans le cadre de la thèse pour les diffuser via l'OMEDIT et le RON, elles seront relues et validées par la suite par un réseau plus important de professionnels de santé via le Réseau Onco-Normand ainsi que par des patients.

1.2 Matériel

1.2.1 Recherches bibliographiques : les outils utilisés

Ce travail est basé sur des recherches bibliographiques. Pour cela, différents outils ont été utilisés, notamment les bases de données scientifiques telles que Pubmed, Science Direct, The Cochrane Library. Les référentiels de bonnes pratiques de sociétés savantes telles que l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support ont servi de support pour les prises en charge. Les publications des organismes internationaux comme le National Comprehensive Cancer Network ou l'American Society of Clinical Oncology, le site internet de l'INCa et les travaux des Réseaux Régionaux de Cancérologie et des OMEDIT ont été consultées.

1.2.2 Présentation des toxicités par thèmes

A. La toxicité hématologique

Chimiothérapies orales impliquées : melphalan, étoposide, cyclophosphamide, vinorelbine, évérolimus.

La toxicité hématologique correspond à une perturbation de la fonction hématopoïétique. Le cancer lui-même, par action directe sur les cellules souches de la moelle osseuse ou action indirecte en modifiant l'environnement médullaire, représente une des causes de désordres hématologiques en cancérologie mais la cause principale reste l'administration d'une chimiothérapie. La toxicité touche 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 et les plaquettes. En revanche, les cellules souches auto-renouvelables sont épargnées. Il en résulte la réversibilité de cet effet indésirable(43).

La myélotoxicité ou toxicité sur les cellules souches hématopoïétiques est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des anticancéreux. Nous allons traiter ici la neutropénie correspondant à la diminution des polynucléaires neutrophiles, la lymphopénie (lymphocytes), la thrombopénie (plaquettes) et l'anémie (hémoglobine des érythrocytes).

a. La neutropénie

1) Généralités

Il s'agit de la diminution de taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le sang. C'est la première manifestation de la myélosuppression. Le risque est réel quand le seuil est inférieur à 1Giga/L, où le terrain devient favorable au **développement infectieux**. De plus, la numération des PNN et la détermination du grade de neutropénie constitue un des paramètres majeurs dans la décision de débiter ou de **retarder une cure ou de modifier les doses**.

La baisse des globules blancs survient généralement à partir du huitième jour de la chimiothérapie, avec un minimum (nadir) à deux semaines et un retour à un taux normal à la troisième semaine. Le nadir correspond au taux le plus bas obtenu entre deux cures pour un élément sanguin donné. Le moment de survenue du nadir peut être bien plus tardif pour certaines molécules. Les nadirs et les délais de récupération des lignées cellulaires sont renseignés pour chacune des molécules de chimiothérapie et correspondent à un traitement en monothérapie à dose usuelle(44).

2) Les grades

L'intensité des effets indésirables liés aux chimiothérapies va graduellement. C'est pourquoi le National Cancer Institute a publié une classification consensuelle et internationale des effets indésirables fréquents en oncologie, gradés selon une échelle de sévérité(45) : la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Le NCI a établi les grades de neutropénie en fonction du taux de PNN dans le sang.

Tableau V : Les grades de neutropénies, CTCAE version 4.0, NCI

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

On parle de **neutropénie fébrile** lorsque le nombre de PNN est inférieur à 500/mm³ (grade 4), ou inférieur à 1000/mm³ (grade 3) mais attendu inférieur à 500/mm³ dans les 48 heures.

On parle de **fièvre** lorsque la température est supérieure ou égale à 38,3°C, ou supérieure ou égale à 38°C à deux reprises à intervalle d'une heure.

Dès lors, plusieurs évènements sont définis :

- neutropénie de grade 1 à 4 sans fièvre ;
- neutropénie de grade 1 à 3 associée à une fièvre ;
- neutropénie fébrile : neutropénie de grade 4 ou de grade 3 mais attendue grade 4 dans les 48 heures associée à une fièvre(46).

La **neutropénie fébrile** est la principale complication et correspond à une urgence médicale avec un **risque infectieux majeur**, nécessitant une prise en charge immédiate. Tous les agents infectieux peuvent être impliqués : bactéries, virus (Herpes, Cytomégalovirus...), parasites et fongiques. La porte d'entrée de l'infection est variable. Elle peut être la conséquence directe de la toxicité aiguë du traitement anticancéreux (mucite...) ou liée à des modalités techniques d'intervention thérapeutique (infection sur cathéter central ou sur sonde).

Quels sont les signes évocateurs de l'infection ?

Les signes d'appel suivants sont en faveur d'une infection. Ils nécessitent une démarche diagnostique et thérapeutique immédiate :

- une fièvre supérieure à 38,3 °C (température auriculaire) sur une prise, ou supérieure ou égale à 38 °C pendant une heure ou plus;
- la survenue de frissons et/ou d'un collapsus ;
- une hypothermie brutale (température inférieure ou égale à 36 °C) suivant l'hyperthermie ;
- une rougeur, un écoulement ou une douleur au niveau du cathéter ;
- une rougeur, une douleur ou un œdème au bras ou à la jambe ;
- des sueurs surtout la nuit ;
- des ulcérations de la bouche avec des plaques blanchâtres ;
- une toux, un essoufflement, une douleur dans la poitrine ;
- des douleurs ou brûlures urinaires ;
- une diarrhée persistante(47).

En présence d'une neutropénie fébrile et de ces signes ou de certains d'entre eux, le contrôle du grade de la neutropénie s'impose, ainsi qu'un bilan approfondi adapté (hémoculture, radiographie pulmonaire, prélèvements bactériologiques, ou mycologiques, surveillance biologique...). Une hospitalisation est indispensable.

3) Facteurs de risque

Au cours d'une chimiothérapie, le risque de survenue d'une neutropénie sévère est lié à plusieurs facteurs, et notamment aux molécules utilisées, aux doses de chimiothérapies administrées, au mode d'administration. Les associations de molécules de chimiothérapie augmentent le risque de myélotoxicité, ainsi que les traitements antérieurs susceptibles d'avoir réduit les réserves médullaires tels que la radiothérapie.

Toutes les molécules cytotoxiques sont neutropéniantes. Certains protocoles de chimiothérapie sont connus pour être particulièrement neutropéniants. Dans le cadre du cancer du sein, les protocoles associés à un risque élevé sont l'association docetaxel et trastuzumab, ou le protocole TAC (docetaxel, doxorubicine et cyclophosphamide).

Concernant la neutropénie fébrile, les facteurs de risque liés aux patients sont : âge supérieur à 65 ans, un stade avancé de la maladie, des antécédents de neutropénie fébrile, l'envahissement médullaire induisant une cytopénie, un mauvais état nutritionnel, des infections latentes ou actives(48).

4) Prise en charge

Prophylaxie

La **prophylaxie primaire** a pour objectif de diminuer le risque de neutropénie fébrile dès la première cure de chimiothérapie. La **prophylaxie secondaire** vise à diminuer le risque de neutropénie fébrile après un évènement neutropénique. Pour cela, la neutropénie peut être prévenue par un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF). Les G-CSF stimulent la production

. Actuellement, trois G-CSF sont disponibles : le lénograstim (Granocyte®), le filgrastim (Neupogen® et ses biosimilaires Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®) et le pegfilgrastim (Neulasta®) qui bénéficie d'une forme pégylée avec une longue durée d'action(46).

Le recours à la prophylaxie primaire et secondaire est décidé en fonction du **risque de neutropénie**. Des recommandations ont été publiées par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'European

Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ce sont des référentiels rédigés par des experts européens et nord-américains. Ainsi, ils ont classé tous les protocoles de chimiothérapie en trois groupes de risque de neutropénie : risque inférieur à 10%, risque compris entre 10 et 20%, risque supérieur à 20%(49)(50)(51).

- Les recommandations précisent que les chimiothérapies ayant un **risque de neutropénie supérieur à 20%** bénéficieront d'une prophylaxie primaire par un facteur de croissance (G-CSF).

- Le G-CSF ne sera pas indiqué dans le cadre des protocoles de chimiothérapie dont le **risque de neutropénie est inférieur à 10%**.

- Concernant les protocoles avec un **risque de neutropénie compris entre 10 et 20%**, il convient d'évaluer les facteurs qui augmentent la fréquence ou le risque de neutropénie : âge > 65 ans, stades avancés, antécédents de neutropénie fébrile, absence d'antibioprophylaxie, carence nutritionnelle, sexe féminin, anémie (Hb<12g/dL), maladies rénale, hépatique ou cardiaque. Dès lors, est établi un **risque global** qui détermine l'administration ou non de G-CSF.

En **prophylaxie secondaire**, si le patient a souffert d'une neutropénie profonde ou fébrile lors d'un cycle de chimiothérapie antérieur, il est possible de prescrire un facteur de croissance pour les cycles suivants lorsqu'une réduction de dose ou un retard de cure aurait un effet délétère sur le traitement du patient(46).

Traitement curatif

En traitement curatif, l'utilisation des G-CSF se limite aux patients ayant une neutropénie fébrile et des signes de gravité majeurs tels qu'une infection tissulaire avérée (pneumopathie...) ou un risque septique. Il se déroule en milieu hospitalier.

5) Conseils

Une neutropénie de courte durée est généralement compatible avec une vie normale. Toutefois, pour prévenir tout risque d'infection, il est recommandé aux patients de prendre quelques précautions(47).

Hygiène et précautions :

- se couvrir avant de sortir ;
- prendre une douche ou un bain tous les jours ;
- se laver les mains plusieurs fois par jour, surtout après être allé aux toilettes et avant les repas ;
- maintenir une bonne hygiène buccale ;
- protéger l'intégrité de la peau, par exemple en portant des gants de protection pour le jardinage et le ménage... ;
- laver abondamment une éventuelle plaie avec de l'eau et du savon avant de la désinfecter et de mettre un pansement ;
- éviter le contact avec les personnes enrhumées, grippées ou porteuses de maladies infectieuses (varicelle, herpès, ...).

Savoir reconnaître les signes évocateurs d'une infection : cités ci-dessus

b. La lymphopénie

La lymphopénie est une diminution de taux de lymphocytes, cellules impliquées dans les mécanismes immunitaires. L'immunodépression induite intervient de façon parallèle à la neutropénie, mais est plus brève et moins sévère. La chute du nombre de lymphocytes n'est cependant pas corrélée à la profondeur de l'immunodépression. Elle favorise les infections virales et fongiques.

Tableau VI : Les grades de lymphopénie, CTCAE version 4.0, NCI

| Grades lymphopénie (dosage lymphocytes G/L) | | | |
|---|-----------|-----------|-----------------|
| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| Jusqu'à 0,8 | 0,5 à 0,8 | 0,2 à 0,5 | Inférieur à 0,2 |

Les agents alkylants, notamment le cyclophosphamide et les antimétabolites sont les plus impliqués parmi les médicaments cytotoxiques ainsi que l'évérolimus parmi les thérapies ciblées.

Il n'y a actuellement pas de thérapie de prise en charge de la lymphopénie. Les précautions et règles d'hygiène sont identiques à celles citées pour la neutropénie, le risque infectieux étant toujours redouté(52).

c. La thrombopénie

1) Généralités

La lignée plaquettaire est la deuxième lignée la plus fréquemment touchée. Le nadir se trouve entre deux à quatre semaines après la chimiothérapie, et le temps de récupération est de six semaines environ. Les plaquettes participent au phénomène de coagulation. Une diminution des plaquettes augmente le risque d'hématomes et de saignements. En dessous de 150Giga/L, le risque hémorragique est augmenté avec apparition d'épisodes d'épistaxis, saignement des gencives, selles noires et hématurie. Si le taux de plaquettes est inférieur à 100Giga/L, la chimiothérapie peut être retardée(52).

2) Les grades

Tableau VII : Les grades de thrombopénie, CTCAE version 4.0, NCI

| Grades thrombopénie (dosage plaquettes G/L) | | | |
|---|---------|---------|----------------|
| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| 75 à 99 | 50 à 75 | 25 à 50 | Inférieur à 25 |

3) Facteurs de risque

Les chimiothérapies conventionnelles sont les molécules les plus fréquemment impliquées.

4) Prise en charge

Aux alentours de la date attendue du nadir, des numérations formule sanguine (NFS) sont réalisées très régulièrement afin de surveiller le taux de plaquettes. Lorsque la thrombopénie est modérée, le médecin se contente de surveiller le nombre de plaquettes. Dans de rares cas, la thrombopénie est plus importante. Une transfusion de **concentré plaquettaire** est alors possible (thrombopénie de haut grade).

Une **réduction des doses de chimiothérapie** est parfois nécessaire en fonction du taux de plaquettes. Lors de la cure suivante, une réduction de 25 à 30% sera opérée afin de limiter la toxicité hématologique.

5) Conseils

Il est important de reconnaître et de signaler aux professionnels de santé **les signes évocateurs d'une hémorragie** :

- saignements de nez ;
- 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, etc.) ;
- plus rarement, des selles noires et d'odeur fétide, la présence de sang dans les urines ou dans les selles, des vomissements ;
- métrorragies chez la femme sous chimiothérapie alors que cette dernière entraîne généralement un arrêt du cycle menstruel.

Une thrombopénie peut entraîner un risque d'hémorragie lors de coupures accidentelles, ainsi qu'une fatigue. Il est possible de **prévenir les risques** de coupures accidentelles en suivant quelques précautions:

- utiliser un rasoir électrique et une brosse à dents souple. Lorsque la thrombopénie est importante, le médecin déconseille toutefois d'utiliser une brosse à dents qui risque d'entraîner des saignements ; il conseille plutôt d'employer des bâtonnets ou jet hydropulseur ;
- éviter impérativement les anti-inflammatoires, l'aspirine ou les produits qui en contiennent et signaler tout traitement anticoagulant pris par ailleurs (aspirine, anti-vitamine K) ;
- préférer la prise de température auriculaire ou buccale plutôt que rectale ;
- en cas de plaie ouverte ou de saignement de nez, effectuer une compression sur la blessure et utiliser une mèche hémostatique.

d. L'anémie

1) Généralités

L'anémie correspond à une diminution du taux de globules rouges dans le sang (également appelés hématies). Elle est définie par un taux d'hémoglobine plasmatique (Hb en g/dL).

L'anémie apparaît de façon tardive car la durée de vie du globule rouge est nettement supérieure à celle des autres lignées hématopoïétiques (120 jours). Elle se manifestera qu'après le cumul des doses de plusieurs cures de chimiothérapie. Un contrôle de la numération et du taux d'hémoglobine est nécessaire durant le traitement. L'anémie est associée à différents types de symptômes : fatigue, diminution de la perfusion tissulaire, tachycardie, vasodilatation périphérique, palpitation, dyspnée, pâleur, étourdissements, vertiges, humeur dépressive, perturbation du sommeil, altération des fonctions cognitives, décompensation cardiaque... (53).

2) Les 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. Les grades de toxicité définis par le NCI sont présentés ci-dessous :

Tableau VIII : Les grades d'anémie, CTCAE version 4.0, NCI

| Grades de l'anémie (taux d'hémoglobine en g/dL) | | | |
|---|---------|-----------|-----------------|
| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| 9,5 à 10,9 | 8 à 9,4 | 6,5 à 7,9 | Inférieur à 6,5 |

3) Etiologies et facteurs de risque

Plusieurs étiologies peuvent être associées à l'anémie :

- l'insuffisance médullaire (infiltration de la moelle osseuse par la tumeur, anémie de maladies chroniques) ;
- inflammation (diminution de la survie des hématies, diminution de l'utilisation du fer) ;

- causes périphériques (hémorragie, hémolyse, insuffisance rénale, déficit nutritionnel avec notamment une carence en fer, folates ou vitamine B12) ;
- traitement (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie avec perte sanguine importante)(53).

Les sels de platine sont fortement anémiant. L'évérolimus est également responsable d'une anémie chez les patients.

4) Prise en charge

Le traitement des patients anémiques passe en premier lieu par le traitement spécifique de la maladie causale (déficit en fer, en vitamine B12, en folates, hémolyse ou hémorragie).

L'anémie peut être traitée par l'administration d'un **facteur de croissance hématopoïétique** spécifique de la lignée érythrocytaires ou Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) et par la transfusion de **culots globulaires**.

Sont présentées ici les recommandations retenues par l'AFSOS. La justification de la transfusion sanguine et le recours aux ASE se justifie par le taux d'hémoglobine et l'état clinique du patient(53).

Si l'hémoglobine est inférieure à 9 g/dL : évaluation du besoin transfusionnel, ASE selon les risques individuels (âge avancé, cardiopathie ischémique)

Si l'hémoglobine est comprise entre 9 et 11 g/dL : en l'absence de symptômes cliniques, l'administration de l'ASE sera jugée en fonction des facteurs de risque individuels. En présence de symptômes, administration d'ASE.

Si l'hémoglobine est supérieure à 11 g/dL : traitement prophylactique non recommandé.

L'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine à 12 g/dL. Le traitement sera ensuite individualisé afin de maintenir le taux d'hémoglobine fixé comme l'objectif avec la dose minimale efficace d'ASE. Le traitement est poursuivi quatre semaines après la dernière cure de chimiothérapie. Une adaptation des doses sera opérée, de telle sorte

qu'une augmentation de plus de 2 g/dL sur une période de quatre semaines permette une diminution de dose de 25 à 50%.

L'arrêt du traitement peut être décidé si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dL. Il pourra être repris lorsque l'hémoglobine sera inférieure à 11 g/dL avec une dose diminuée de 25%(53).

Il existe actuellement plusieurs érythropoïétines commercialisées : deux protéines recombinantes humaines (époïétine alpha ou Eprex® et époïétine bêta ou Neorecormon®) et la darbépoïétine ou Aranesp®. Les époïétine zéta Rétacrit®, théta Eporatio® et alpha Binocrit® sont des biosimilaires de l'époïétine alpha.

La **transfusion de culots de globules rouges** reste aujourd'hui le traitement de choix pour des diminutions importantes et rapides de l'hémoglobine, mettant en jeu le pronostic vital du patient, ou pour les 30 % de patients non répondeurs aux agents stimulants l'érythropoïèse. L'injection d'un culot globulaire augmente généralement l'hémoglobinémie de 1 g/dl. S'ils se sont révélés insuffisamment actifs, les agents stimulants l'érythropoïèse peuvent être associés à la transfusion, ou après celle-ci si cette dernière est réalisée en urgence afin d'en conforter l'action.

5) Conseils

Apprendre au patient à reconnaître les signes de l'anémie

Un certain nombre de symptômes peut laisser supposer au patient qu'il souffre d'anémie. S'il note un des symptômes suivants, il doit en avertir le médecin :

- une fatigue ;
- un essoufflement au repos et à l'effort ;
- des vertiges ;
- des maux de tête ;
- une baisse de l'audition ou de la vue ;
- des frissons ;
- une pâleur des ongles et des lèvres ;
- un rythme cardiaque rapide ;

- des troubles digestifs ;
- des troubles de l'équilibre.

Savoir se ménager pour limiter la fatigue

Toute fatigue doit être mentionnée à l'équipe soignante afin d'en évaluer l'intensité, le retentissement et la cause. Expliquer à quel moment elle survient, si elle s'accompagne d'une perte d'appétit, d'un sentiment de déprime, de palpitations, d'un essoufflement, de troubles du sommeil... Hiérarchiser les activités selon leur importance, déléguer des tâches. Faire des pauses et/ou des petites siestes.

Faire appel aux différents professionnels de santé : kinésithérapeute, ergothérapeute (aménagement de l'habitat)...

Faire si possible les tâches ménagères (repassage...) en position assise. Réaménager les placards pour rendre les objets courants facilement accessibles...(54)

B. Les troubles digestifs

Les muqueuses de l'appareil digestif sont des tissus à renouvellement rapide donc touchés par les médicaments cytotoxiques. Par des mécanismes mal connus, les thérapies ciblées affectent au même titre l'appareil digestif.

a. Les nausées et vomissements

Chimiothérapies orales impliquées : toutes.

1) Généralités

Les nausées et vomissements sont fréquents tout au long de l'évolution des cancers. Les chimiothérapies en sont la cause majeure. La surveillance et le traitement adapté sont un atout important pour éviter une altération de l'état général pouvant entraîner un refus du patient, fatigue, troubles hydroélectriques, déshydratation, hospitalisation...

Les vomissements se définissent par l'expulsion active du contenu de l'estomac par la bouche. Ils s'accompagnent de nausées qui correspondent à une sensation de malaise, une perte d'appétit, des sueurs, une sensation d'estomac plein.

Présentations cliniques :

Le délai d'apparition permet de classer les NVCI en quatre catégories correspondant à des traitements et des mécanismes différents :

Les nausées et vomissements anticipés précèdent la cure de chimiothérapie (généralement 2 à 3 jours avant), et dépendent de multiples facteurs psychologiques. Générés le plus souvent lors de la première cure de chimiothérapie, et pouvant persister longtemps après, c'est l'anxiété associée qui provoquera la réapparition des nausées et vomissements.

Les nausées et vomissements précoces surviennent au cours des 24h suivants la cure de chimiothérapie. La plupart des chimiothérapies sont réalisées en hôpital de jour, et durent entre 10 minutes et 4 heures pour les perfusions. Les nausées et vomissements apparaissent lors du retour au domicile.

Les nausées et vomissements retardés apparaissent plus de 24 heures après la cure de chimiothérapie et peuvent persister plusieurs jours.

Les nausées et vomissements réfractaires sont persistants malgré un traitement bien conduit(55)(56).

2) Les grades

La classification du NCI concernant les troubles gastro-intestinaux compte 5 grades présentés ci-dessous(57) :

Tableau IX : Les troubles gastro-intestinaux, NCI CTCAE version 4.0(57)

| Evènements indésirables | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|-------------------------|--|---|--|--|---------|
| Nausées | Perte d'appétit, sans altérer les habitudes alimentaires | Prise alimentaire réduite, sans perte de poids, déshydratation ou malnutrition | Apport calorique insuffisant, alimentation par sonde ou hospitalisation indiquée | - | - |
| Vomissements | 1 à 2 épisodes/jour, séparés de 5 minutes | 3 à 5 épisodes/jour, séparés de 5 minutes | ≥ 6 épisodes/jour, séparés de 5 minutes, alimentation par sonde ou hospitalisation indiquées | Pronostic vital mis en jeu, intervention d'urgence | Décès |
| Diarrhées | Augmentation de 1 à 3 selles/jour | Augmentation de 4 à 6 selles/jour | Augmentation de plus de 7 selles/jour, incontinence, hospitalisation indiquée | Pronostic vital mis en jeu, intervention d'urgence | Décès |
| Constipation | Symptômes occasionnels ou intermittents. Recours occasionnel aux laxatifs, lavements et correction du régime alimentaire | Symptômes persistants, Recours régulier aux laxatifs, lavements et correction du régime alimentaire | Constipation nécessitant une évacuation manuelle | Pronostic vital mis en jeu, intervention d'urgence | Décès |

3) Les facteurs de risque

On distingue :

Les facteurs de risque individuels :

- sexe féminin ;
- âge ≤ 55 ans ;
- antécédents de nausées gravidiques ;
- mal des transports ;
- sujet anxieux ;
- antécédents de NVCI lors d'une précédente cure de chimiothérapie ;
- à l'inverse, les alcooliques chroniques sont moins susceptibles aux vomissements ;

Les facteurs liés à la chimiothérapie :

- le potentiel émétisant du protocole employé. Certaines chimiothérapies sont beaucoup plus émétisantes que d'autres ;
- les dosages forts ;
- le mode d'administration : les perfusions continues sont plus émétisantes que les bolus ;
- traitement concomitant par radiothérapie.

Voici un tableau résumant le potentiel émétisant des principales chimiothérapies utilisées. En gras, sont présentées les chimiothérapies orales du cancer du sein(59) :

Tableau X : Potentiel émétisant des chimiothérapies, liste non exhaustive(59)

| Risque de NVCI | Potentiel émétisant | Molécules |
|--------------------------|--------------------------|--|
| Haut (>90%) | Fortement émétisante | Carmustine>250mg/m ² , cyclophosphamide>1,5g/m ² , cisplatine>50mg/m ² , dacarbazine, melphalan haute dose |
| Modéré (30 à 90%) | Moyennement émétisante | Carmustine<250mg/m ² , cyclophosphamide<1,5g/m ² , cisplatine<50mg/m ² , cyclophosphamide PO , cytarabine, daunorubicine, doxorubicine, epirubicine, étoposide , idarubicine i.v. et per os, ifosfamide, imatinib, irinotécan, lomustine, melphalan i.v.> 50 mg/m ² , méthotrexate 250-1 000 mg/m ² , oxaliplatine > 75 mg/m ² , vinorelbine per os |
| Faible (10 à 30%) | Faiblement émétisante | 5-FU, capécitabine , cytarabine 100-200 mg/m ² , docétaxel, doxorubicine liposomale, etoposide i.v, fludarabine per os, gemcitabine, mercaptopurine, méthotrexate 50-250 mg/m ² , paclitaxel, tamoxifène , temsirolimus, topotécan i.v.et per os |
| Minimal (<10%) | Risque émétisant minimal | Bévacizumab, cétuximab, chlorambucil, cytarabine < 100 mg/m ² , erlotinib, évérolimus , fludarabine, i.v. lapatinib , lénalidomide, melphalan per os , méthotrexate < 50 mg/m ² , sorafenib, sunitinib, trastuzumab, vinblastine, vincristine, vinflunine, vinorelbine i.v |

Les facteurs environnementaux : la qualité de l'accueil, de l'information, le type d'hospitalisation, le transport, les activités de détente, l'entourage familial, les conseils nutritionnels influencent les NVCI(55)(59).

4) Prise en charge

Le traitement des NVCI est préventif et curatif. Il tient compte du potentiel émétisant des molécules utilisées (cf tableau ci-dessus) du protocole de chimiothérapie.

Voici présenté ici les recommandations résumées dans un tableau du guide de pratique clinique de l'ASCO, l'American Society of Clinical Oncology concernant la prophylaxie à mettre en place dans la prise en charge des NVCI. Ce guide fournit aux cliniciens les recommandations de prévention des nausées et vomissements en fonction du potentiel émétisant des chimiothérapies. Ces données reposent sur une revue de la littérature et des analyses d'études récentes(60) :

Tableau XI : Prophylaxies antiémétiques selon le niveau émétisant des chimiothérapies selon l'ASCO(60)

| Niveau émétisant | Phase aiguë | Phase retardée |
|-----------------------------------|--|--|
| Très faible | - | - |
| Faiblement | CO | - |
| Modérément | CO (J ₁ à J ₃) + sétron (J ₁) | Aprépitant J ₂ à J ₃ |
| Hautement | Aprépitant (J ₁ à J ₃) + CO (J ₁ à J _{3/4}) + sétron (J ₁) | Aprépitant J ₂ à J ₃ + CO (J ₂ à J _{3/4}) |
| Nausées et vomissements anticipés | BDZ de courte durée d'action | |

Les classes médicamenteuses utilisées sont les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 5-HT₃ ou sétrons, les antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type K₁ ou aprépitant, les antagonistes des récepteurs à la dopamine de types D₂ (le métoclopramide principalement), les corticoïdes (CO) qui potentialisent l'effet antiémétique des autres molécules, ainsi que les benzodiazépines qui ont montré un intérêt dans le traitement des nausées et vomissements anticipés en raison d'un état anxieux(55).

Remarque : le Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie du sein précise la prophylaxie antiémétique recommandée associée à chaque protocole(22).

5) Conseils

Favoriser la bonne observance du traitement antiémétique :

Afin que l'effet antiémétique soit optimal, il est nécessaire de suivre rigoureusement la prophylaxie prescrite en ambulatoire, en respectant les posologies maximales et les heures de prises. Un recours aux formes suppositoire et comprimé orodispersible est possible en cas de fortes nausées avec une prise orale difficile.

Lors de la cure de chimiothérapie :

- manger léger avant la cure de chimiothérapie (ne pas débiter l'administration avec le ventre vide !);
- prévoir des bonbons acidulés ou mentholés à sucer ;
- boire des boissons fraîches à base de cola dégazé ou de thé glacé ;
- éviter de manger ses aliments préférés avant la cure, afin qu'ils ne soient pas associés aux nausées, aux vomissements et au dégoût ;
- pratiquer une activité lors de l'administration (relaxation, lecture, musique, discussion...), l'activité peut contribuer à diminuer la sensation de nausée.

Retour à domicile :

Une perte d'appétit peut être occasionnée par le traitement en raison de l'état nauséux, de l'altération du goût et de l'odorat. Certaines recommandations contribuent à faciliter la prise alimentaire les jours suivants la cure :

- faire des repas légers, éviter les aliments difficiles à digérer (gras, frit, épicé, plat en sauce...)
- fractionner les repas, si un repas complet apporte du dégoût ;
- préférer les aliments froids ou tièdes ;
- préparer des plats réchauffables en petits contenants (ramequins, verrines) pouvant être consommés à n'importe quel moment, aussi bien chauds, que tièdes ou froids (flan de légumes, tarte, quiche, clafouti) ;
- manger lentement pour faciliter la digestion ;
- boire régulièrement. Penser aux soupes, jus de fruits, tisanes... ;

- déléguer la préparation des repas ;
- éviter les odeurs prononcées (parfums, parfums d'intérieur, tabac...)(61).

Hygiène de vie :

- en cas de vomissements, se rincer la bouche avec de l'eau fraîche et attendre une à deux heures avant de manger. Noter l'heure de survenue et la fréquence des vomissements ;
- manger varié et équilibré en favorisant l'alimentation plaisir ;
- l'anxiété et le stress peuvent favoriser les nausées et vomissements. La relaxation peut se faire grâce à des exercices de yoga ou de respiration, ou encore par l'acupuncture ;
- maintenir si possible une activité physique régulière(48).

Homéopathie :

Plusieurs souches homéopathiques sont efficaces dans le traitement des nausées et vomissements. Dans tous les cas, elles doivent être prises en complément des traitements prescrits :

Cocculine® : spécialité homéopathique associant quatre souches efficaces sur les nausées et vomissements. Commencer le matin de la chimiothérapie une dose matin et soir ou deux comprimés trois fois par jour pendant trois jours. Recommencer à chaque chimiothérapie.

Il est possible de l'associer à **Nux vomica 5CH** 5 granules à la demande si nausées, en cas de nausées améliorées par les vomissements ; **Ipéca 5CH** 5 granules à la demande si nausées, en cas de nausées non améliorées par les vomissements ; **Colchicum autumnale 9CH** 5 granules à la demande si nausées, en cas de nausées avec intolérance aux odeurs(62).

Phytothérapie

Le rhizome de **Gingembre, Zingiber officinale Zingiberaceae**, est réputé pour soulager les nausées vomissements. L'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products,

de L'European Medicines Agency) reconnaît un usage bien établi pour le gingembre dans le traitement du mal des transports(63). Les gîngérols et shogaols sont responsables d'une inhibition des récepteurs 5-HT3 mais aussi d'un effet prokinétique qui accélère la vidange gastrique. C'est pourquoi le gingembre dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induits est à utiliser avec précaution afin de ne pas interférer avec la biodisponibilité des traitements anticancéreux. La posologie conseillée est de 0,5 à 1g de poudre de drogue, à **prendre à distance des autres médicaments**(64).

b. Les diarrhées

Chimiothérapies orales impliquées : melphalan, vinorelbine, capécitabine, évérolimus, lapatinib, exemestane.

1) Généralités

La **diarrhée** se définit comme l'émission de selles trop fréquentes, trop abondantes et trop liquides. La diarrhée associée à la chimiothérapie peut être due à une toxicité directe sur les cellules épithéliales de la muqueuse digestive ou à une diarrhée sécrétoire, apparaissant dans les 24 à 96 heures qui suivent la fin du traitement. Les cellules de la muqueuse intestinale, puisqu'elles se divisent rapidement, seront très touchées par les anticancéreux. L'impact sur la qualité de vie et les risques encourus (déshydratation, retards ou réductions des doses de chimiothérapie, désordres électrolytiques, perte de poids...) justifient une prise en charge précoce.

Colite infectieuse

Les médicaments anticancéreux ayant une toxicité hématologique importante, induisent souvent une baisse de l'immunité du patient, ce qui l'expose au risque d'infection. Dès lors, la diarrhée peut ne plus être un effet indésirable de la chimiothérapie mais la manifestation d'une infection bactérienne ou fongique. Si la diarrhée est accompagnée de ces différents symptômes, il est important de consulter rapidement un médecin qui mettra en place un traitement adapté :

- fièvre ;
- vertiges, malaises ;

- sang dans les selles ;
- douleurs abdominales importantes ;
- signes de déshydratation.

2) Les grades

Les grades de toxicité gastro-intestinaux de la CTCAE version 4 sont présentés dans le tableau n°IX ci-dessus.

3) Facteurs de risque

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

Beaucoup de traitements par chimiothérapie induisent des diarrhées. Certaines molécules sont identifiées comme les plus à risque comme les antipyrimidines, en particulier le 5-fluoro-uracile et la capécitabine, ou encore l'irinotécan et le docetaxel. Les thérapies ciblées sont également très impliquées dans l'apparition des diarrhées. L'erlotinib, le sorafenib, le sunitinib et l'imatinib provoquent des diarrhées dans 30 à 50% des cas, dont 5% de diarrhées sévères(65). Des cas de diarrhées ont été rapportés avec le lapatinib, indiqué dans le traitement du cancer du sein. Les diarrhées induites par le lapatinib sont généralement peu sévères, mais des diarrhées de grade 3 et 4 ont été signalées dans respectivement 10 et 1% des cas(66). Les diarrhées sont également classées comme effets indésirables très fréquents dans le RCP de l'évérolimus(67).

4) Prise en charge

Elle nécessite d'être précoce et efficace afin d'éviter toutes complications telles que la déshydratation, les troubles électrolytiques, la perte de poids... Il n'y a pas de traitement spécifique des diarrhées liées à la chimiothérapie. La prise en charge repose avant tout sur les **mesures hygiéno-diététiques**, les **ralentisseurs du transit et anti-sécrétoires** et la **réhydratation**.

Différents traitements sont mis en place selon la sévérité des diarrhées :

En cas de diarrhées de grade 1 ou 2, sans aucun autre symptôme d'aggravation, en plus de la réhydratation orale et des mesures hygiéno-diététiques, on aura recours aux ralentisseurs du transit. Ce sont des opiacés agonistes des enképhalines, permettant de ralentir le flux intestinal. La molécule de référence est le **lopéramide** ou Imodium® et Arestal®. Le lopéramide est initié à 4 mg d'emblée, puis, 2 mg à chaque épisode de diarrhée sans excéder 12 mg par jour. En cas d'échec, le **racécadotril** ou Tiorfan® est un anti-sécrétoire intestinal, il exerce une activité anti-diarrhéique rapide sans modification du temps de transit intestinal. La posologie est de 100 mg trois fois par jour.

A ces traitements, peut être associée la **diosmectite** ou Smecta® à raison de trois sachets par jour à distance des repas et de la prise d'autres médicaments ! La diosmectite est un pansement intestinal, elle n'est ni métabolisée, ni absorbée. Elle permet une protection de la muqueuse digestive et augmente la résistance du gel muqueux adhérent face aux agresseurs.

En cas de diarrhées persistantes au traitement bien conduit pendant 24 heures, la posologie du lopéramide est augmentée à 2 mg toutes les 2 heures.

Au-delà de 48 heures sans amélioration, ou si présence de symptômes associés tels que fièvre, douleurs abdominales importantes, nausées, vomissements, déshydratation, altération de l'état général, sang dans les selles, une consultation médicale s'impose. Un bilan sanguin est réalisé pour surveiller la kaliémie, et une analyse des selles afin de détecter la présence d'agents pathogènes. Dès lors, une réhydratation orale ou IV si nécessaire est mise en place, le lopéramide est arrêté et laisse place à une seconde ligne d'anti diarrhéiques (la codéine, le budésonide et l'octréotide ont démontré leur efficacité dans les diarrhées réfractaires)(68)(65)(69)(70).

5) Conseils

Mesures hygiéno-diététiques :

La réhydratation : il est recommandé de boire 2 litres d'eau par jour sous toutes ses formes (jus de fruits, thé, tisanes, soupes, boissons aromatisées...). Boire de petites quantités très régulièrement dans la journée. L'eau n'est pas suffisante à la réhydratation, il faut associer des boissons contenant du sel et du sucre apportant des électrolytes

comme l'eau du riz, des bouillons de légumes, jus de carottes ou boissons à base de cola déga­zé. Attention, éviter les boissons trop fraîches qui ont tendance à accélérer le transit.

Eviter certains aliments pendant la période de diarrhée :

- les produits laitiers ;
- les aliments riches en fibres (fruits et légumes crus, céréales complètes) ;
- les aliments riches en matières grasses, les plats en sauce et épicés ;
- le pain complet, les pâtes et les légumineuses, trop riches en sucres ;
- le café et les boissons glacées, accélérant le transit, ainsi que l'alcool, irritant.

En revanche, il faut **privilégier** :

- les féculents pauvres en fibres mais à haute valeur énergétique (riz, pommes de terre, pain blanc) ;
- les purées de légumes, principalement à base de carotte
- les fruits tels que la banane bien mûre, les compotes de pommes et de coings.

Thérapies complémentaires

Il est possible de faire appel à des médicaments d'origine microbienne comme l'**Ultra Levure**® 200 mg par jour, ou le **Lactéol**® 1 à 3 prises par jour (respectivement probiotique et prébiotique)(48).

En homéopathie, proposer **Diaralia**® un comprimé toutes les heures, associé à l'**Aloe 5CH** 5 granules après chaque selle si insécurité sphinctérienne, **Phosphoricum acidum 15CH** 5 granules au coucher si épuisement, ou **Veratrum album 9CH** 5 granules après chaque selle si diarrhées très fréquentes et douloureuses(62).

c. La constipation

Chimiothérapies orales impliquées : *vinorelbine, capécitabine, exemestane, létrozole.*

1) Généralités

La constipation associe un ralentissement du transit et une déshydratation des selles dont le poids sec est supérieur à 22% du poids total. Cliniquement, la personne constipée va à la selle moins de 3 fois par semaine. Le patient peut se plaindre également de plénitude, de distension abdominale, de flatulence, de nausées et de douleur.

Outre l'impact sur la qualité de vie et les douleurs associées, la constipation peut engendrer des problèmes de nutrition, de fécalome, obstruction intestinale, fissure anale, mégacôlon toxique.

Une consultation médicale est indispensable en cas de présence de sang dans les selles, impossibilité d'émettre des gaz, ballonnements, vomissements, fortes douleurs abdominales et fièvre.

2) Les grades

Le NCI a établi les grades selon la fréquence des symptômes et du recours aux laxatifs (cf tableau n°IX ci-dessus).

3) Les facteurs de risque

L'apparition de la constipation est dépendante du patient, et peut être liée à la perturbation de son rythme de vie habituel. La diminution de l'activité physique, l'immobilisation/alitement, la déshydratation, le changement de régime alimentaire, favorisent l'apparition de cet effet indésirable.

La prise de médicament dans le cadre du traitement d'un cancer est aussi pourvoyeur de constipation : les morphiniques utilisés pour lutter contre la douleur, les sétrons indiqués dans le traitement des nausées et vomissements, les anti diarrhéiques par un effet de revers.

Peu de chimiothérapies sont responsables de constipation. On retrouve cependant les alcaloïdes dérivés de la Pervenche, avec la vinblastine, la vincristine et la vinorelbine.

4) Prise en charge

Vérifier l'absence de traitement constipant

Nombreux sont les médicaments qui favorisent la constipation : antalgiques opiacés, médicaments anticholinergiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, sels d'aluminium, sels de fer, de calcium... vérifier la bonne adéquation de ces traitements.

Traitements médicamenteux

Lorsqu'un patient débute une chimiothérapie réputée pour induire une constipation, il est possible de recommander l'usage prophylactique d'un **laxatif naturel** (raisin, pruneaux, figues et dattes) ou **doux** (laxatif osmotique ou de lest) et de **mesures hygiéno-diététiques** préventives. Il est également possible de recourir à différentes classes de laxatifs (osmotiques : lactulose, PEG ; de lest : mucilages, fibres).

Si ces mesures ne sont pas suffisantes, un médicament provenant d'une autre classe de laxatifs, tels que les **stimulants** (bisacodyl) ou les **laxatifs lubrifiants** (paraffine), peut être ajouté. Les doses peuvent ensuite être optimisées et un autre agent, comme les **suppositoires** ou les **lavements**, peut être, au besoin, ajouté. Si ces thérapies s'avèrent inefficaces, le patient doit être renvoyé vers son équipe soignante(70).

5) Conseils

Mesures hygiéno-diététiques

Privilégier une **alimentation riche en fibres** (fruits, légumes verts, céréales à grains entières, légumineuses, pain complet, pruneaux, figues, dattes). Veiller toutefois à enrichir l'alimentation en fibres de manière progressive ! Ces fibres augmentent le volume du bol fécal et facilitent son exonération. En cas d'apport trop rapide ou trop important, des inconforts digestifs peuvent apparaître (douleurs abdominales, ballonnements, flatulences...).

Avoir une **bonne hydratation** : il est recommandé de boire 2 litres d'eau par jour sous toutes ses formes (jus de fruits, boissons aromatisées, thé, tisane...). Boire un verre d'eau ou de jus de fruits bien frais le matin stimule le transit intestinal.

Avoir une **activité physique régulière** contribue à faciliter le transit intestinal. Il s'agit avant tout de trouver une activité physique adaptée à ses conditions physiques, fatigue et douleurs (marche à pied, natation, yoga...).

Instaurer un rituel : se présenter à la selle à heure fixe, prendre son temps, transformer le lieu en un lieu agréable et confortable.

Homéopathie

Prendre 5 granules matin et soir de ***Nux vomica 5CH***, en association avec ***Opium 5CH*** 5 granules matin et soir si le patient est sous opiacés, ou ***Alumina 5CH*** 5 granules matin et soir s'il y a une sécheresse des muqueuses et une inertie rectale(62).

C. Les affections cutanéomuqueuses

La toxicité cutanéomuqueuse fait partie des effets indésirables les plus fréquents causés par les chimiothérapies et les plus redoutés par les patients. Il s'agit d'un ensemble d'effets indésirables très vaste qui concerne non seulement la peau mais aussi les phanères et les muqueuses.

a. La mucite

Chimiothérapies orales impliquées : melphalan, étoposide, cyclophosphamide, vinorelbine, capécitabine, évérolimus.

1) Généralités

La mucite correspond à une inflammation des muqueuses de la cavité buccale pouvant conduire notamment à la survenue d'aphtes, d'ulcérations responsables de douleurs et de dysphagie. L'apparition de la mucite quelques jours après le début de la cure de chimiothérapie est concomitante avec celle de la neutropénie(71).

Il s'agit d'une complication fréquente des traitements anticancéreux. La muqueuse de la bouche est particulièrement sensible car les cellules des muqueuses digestives sont parmi celles qui se divisent le plus vite au sein des tissus de l'organisme, et sont donc

directement visées par les chimiothérapies(52). La mucite constitue un facteur limitant la compliance au traitement. Elle altère la qualité de vie du patient et son état nutritionnel.

2) Les grades

La mucite évolue en plusieurs stades d'intensité, la version 4 de la CTCAE distingue cinq grades(45) :

- grade 1 : asymptomatique ou légère douleur, pas de traitement indiqué ;
- grade 2 : douleur modérée, érythème, pas d'interférence avec la prise alimentaire orale, mais modification du régime alimentaire ;
- grade 3 : douleur sévère, érythème, ulcérations non confluentes, interférence avec la prise alimentaire orale ;
- grade 4 : pronostic vital mis en jeu, intervention d'urgence ;
- grade 5 : décès.



Grade 1



Grade 2



Grade 3



Grade 4

Figure 6 : Les différents grades de mucite(57)

3) Facteurs de risque

Certains facteurs sont propices au développement de la mucite : l'état dentaire (prothèse abimée, maladie parodontale...), une mauvaise hygiène bucco-dentaire, les

âges extrêmes de la vie, l'immunodépression (cancers hématologiques myélosuppresseurs, nombre de neutrophiles bas avant le traitement...).

L'apparition de la mucite est fortement liée à la molécule de chimiothérapie utilisée, sa dose et son schéma d'administration. La plupart des traitements sont toxiques pour la muqueuse buccale. Les cytotoxiques les plus couramment cités sont de la famille des alkylants, des antimétabolites (5-FU, capécitabine) entre autres. Les thérapies ciblées sont également à l'origine de mucites(32).

4) Prise en charge

Une bonne hygiène bucco-dentaire est nécessaire, avec prescription de bains de bouche (8 à 10x/jour au Bicarbonate de Na 1,4% seul, sans adjonction d'autre produit), et brossage des dents 3x/jour avec une brosse à dents 7 ou 15/100 ou bâtonnet en mousse si nécessaire, avec un dentifrice doux fluoré sans menthol.

Ne pas hésiter à recourir à un vaporisateur pour humidifier la cavité buccale en cas d'hyposialie ou de xérostomie.

D'autre part, la mucite est responsable de complications telles que la **douleur**, les **infections** et la **dénutrition**. Si leur apparition est avérée, elles feront l'objet d'une prise en charge adaptée.

Les ulcérations de la muqueuse oro-pharyngée peuvent être très douloureuses et imposent le recours aux **antalgiques**. La prise en charge de la douleur passe par des antalgiques de palier I (paracétamol) jusqu'aux morphiniques selon la cotation EVA de la douleur et le grade de la mucite. Elles sont également à l'origine de difficultés d'alimentation. Le patient atteint de cancer est d'autant plus sensible aux troubles alimentaires en raison des nausées et vomissements induits par les traitements ou la fatigue qui conduisent souvent à une perte d'appétit. Or, une bonne alimentation est un soin à part entière qui participe à l'état général de santé du patient. En présence de mucite, une adaptation de la texture de l'alimentation peut être envisagée, avec un recours à une alimentation molle, mixée ou liquide avec compléments nutritionnels oraux. Un diagnostic diététique par une diététicienne est recommandé en présence de critères permettant d'évoquer une dénutrition.

Lorsque les douleurs liées à la mucite interfèrent avec la prise alimentaire, une fiche d'information nutritionnelle peut être donnée au patient. En effet certains aliments sont à éviter en raison de leur acidité ou de leur texture pouvant accentuer les douleurs de mucite et rendre l'alimentation orale plus difficile et déplaisante. Cette dernière est présentée dans les recommandations de prise en charge de la mucite par l'AFSOS. Elle est disponible en annexe n°8.

La muqueuse buccale constitue une porte d'entrée infectieuse majeure en raison de l'effet immunosuppresseur des traitements anticancéreux (neutropénie) ou des corticoïdes utilisés pour le traitement des NVCI(72). L'infection la plus fréquente est la candidose buccale caractérisée par un dépôt de plaques blanchâtres sur le dos de la langue ainsi que sur les parois jugales et quelquefois sur le plancher du palais et les gencives. Le traitement fait appel aux bains de bouche 3 à 4x/jour avec Fungizone 10%®, suspension buvable. La solution doit être avalée car la candidose n'est pas strictement limitée à la sphère oro-pharyngée. Autre alternative, Loramyc® 1cp gingival muco-adhésif, une fois par jour, le matin après brossage des dents.

5) Conseils

Avant et pendant le traitement par chimiothérapie, il est conseillé aux patients :

- de procéder à une éradication des foyers bucco dentaires avant le début du traitement ;
- d'éduquer les patients à l'hygiène bucco-dentaire : brossage minutieux et doux des dents, de la gencive vers les dents pendant au moins trois minutes, trois fois par jour avec une brosse à dents souple (7 à 15/100) et dentifrice fluoré (non mentholé, ex : Fluocaril bifluoré 2000®, le seul à avoir l'AMM) ; nettoyage des espaces inter-dentaires à l'aide de brossettes ou fil dentaire. Ne pas interrompre les brossages, même en cas de saignement gingival. Dès lors, utiliser des bâtonnets en mousse pédiatrique imbibés d'eau oxygénée à 3% (ex : Dosoxygénée®). Enlever et nettoyer régulièrement les prothèses dentaires. Eviter les brosses à dents électriques et les cure dents ;

- de réaliser des bains de bouche réguliers (Bicarbonate de sodium 1,4% seul) dès le début du traitement oncologique : 8 à 10/jour, en gargarisme pendant 30 à 60 secondes à distance des repas. Il est possible d'effectuer un rinçage après brossage des dents avec cette solution ;
- d'éviter les aliments trop chauds, trop froids, trop épicés, trop acides, trop blessants ;
- d'humidifier la bouche avec un vaporisateur.

Il est important de procéder à un examen quotidien de la cavité buccale afin de repérer l'apparition d'éventuelles lésions et commencer la prise en charge(73)(74)(75).

Conseil homéopathique

En présence d'aphtoses buccales avec ulcérations profondes à bords réguliers et fond jaunâtre, on peut recommander *Kalium bichromicum 9CH*, 5 granules 3 à 5 fois par jour.

Si la mucite se manifeste par des aphtes multiples, gingivites et stomatites ulcéreuses pouvant évoluer vers un saignement et une douleur brûlante intense, on conseille *Mercurius corrosivus 9CH* 5 granules 3 à 5 fois par jour. Dissoudre les granules dans un peu d'eau pour faciliter leur administration(62).

b. Le syndrome main-pied

Chimiothérapies orales impliquées : capécitabine, évérolimus, lapatinib.

1) Généralités

« Erythrodysesthésie palmoplantaire », « érythème acral », « érythème toxique des chimiothérapies », « érythème de Burgdorf » sont différentes dénominations du syndrome mains pieds. Il désigne un érythème de survenue rapide, douloureux, touchant de façon symétrique les paumes et les plantes, associé à des dysesthésies. Il peut évoluer vers une réaction œdémateuse, bulleuse, érosive, et à l'extrême, vers des ulcérations(76). Le phénomène débute de façon relativement stéréotypée avec comme prodromes des

dysesthésies (chatouillements des paumes et des plantes) et évolue en quelques jours en érythème rouge vif avec sensation de brûlure(72).



Figure 7 : Syndrome main pied

Bien qu'appelé syndrome mains pieds, cette réaction inflammatoire se développe de façon privilégiée dans les zones acrales (mains, pieds, oreilles, périnée) et dans les zones de pression et de contact (grands plis...)(77).



Figure 8 : Représentation schématique des principales localisations du syndrome main pied(77)

Sur le plan histologique, l'hypothèse principale serait une toxicité directe des agents de chimiothérapie sur les kératinocytes (78). Les chimiothérapies étant excrétées de façon privilégiée via les glandes eccrines, la localisation préférentielle de ces lésions pourrait s'expliquer par la densité importante des glandes sudorales sur ces zones anatomiques, couplée à un phénomène occlusif(77).

2) Les grades

Le syndrome évolue en plusieurs grades d'intensité. Le NCI distingue le premier grade avec une étendue mineure des changements cutanés avec érythème, œdème et hyperkératose sans douleur. Le deuxième grade s'accompagne de desquamation, phlyctènes, saignements et douleurs. Les effets indésirables cutanés du troisième grade comprennent les mêmes symptômes avec une intensité importante. Les douleurs engendrées affectent les activités de la vie quotidienne(45).

3) Facteurs de risque

Les principales molécules en cause sont le 5-FU et ses analogues (capécitabine, tégafur), la cytarabine, la doxorubicine liposomale ou non et le docétaxel. Cet effet indésirable est également remarqué lors des traitements par thérapies ciblées notamment avec le sunitinib, le sorafenib et le lapatinib(32).

L'érythème acral semble être dose-dépendant, apparaissant au pic de la concentration sérique de l'agent anticancéreux inducteur, mais semble être dépendant également de la dose cumulative totale. La réexposition à l'agent inducteur aboutit en général à une récurrence des lésions, sans être toutefois systématique(79).

4) Prise en charge

Sur le plan thérapeutique, les lésions peuvent être prévenues lors des cures suivantes par une prémédication par corticoïdes. Le traitement curatif sera symptomatique dans un premier temps, avec l'application de corticoïdes locaux, d'émollients, de compresses imbibées de sérum physiologique ainsi que par l'administration d'antalgiques (paracétamol) et de corticoïdes par voie orale. Dans un second temps, la réduction de la posologie de l'agent de chimiothérapie en cause et/ou

l'allongement des intervalles séparant les cures, voire le retrait pur et simple de la drogue, seront les traitements les plus efficaces(80).

5) Conseils

Quelques recommandations peuvent être suivies afin de limiter l'apparition du syndrome et soulager la douleur :

- éviter le soleil et toute exposition à la chaleur ;
- éviter le port de vêtements et de chaussures trop serrés ;
- utiliser un savon doux sans parfum ;
- déléguer les tâches ménagères et travaux irritants pour les mains ;
- ne pas utiliser de pansement adhésif ;
- tremper mains et pieds dans une eau fraîche puis sécher sans frotter ;
- appliquer une crème émolliente(75)(32).

Traitement homéopathique

En phase érythémateuse : ***Bovista gigantea 5CH*** et ***Carbo animalis 5CH*** 5 granules de chaque matin et soir

En phase de desquamation : ***Graphite 9CH*** et ***Petroleum 9CH*** 5 granules de chaque matin et soir(62).

c. Les éruptions cutanées

Chimiothérapies orales impliquées : *capécitabine, évérolimus, lapatinib, exemestane, létrozole.*

1) Généralités

Les thérapies ciblées ont fait progresser le domaine de la cancérologie, mais ont fait apparaître de nouveaux effets indésirables cutanés comme la folliculite ou le rash maculo-papuleux.

Le rash papulo-pustuleux (éruptions surélevées et infectées) de type folliculite se situe principalement au niveau des zones séborrhéiques : visage, cuir chevelu, dos et

torse, les éruptions se développent sur un fond érythémateux. Appelées aussi « éruptions acnéiformes » elles se distinguent de l'acné par l'absence de lésions rétentionnelles (pas de point noirs ni de microkyste) et par la présence de signes fonctionnels tels que prurit et brûlures. Le rash maculo-papuleux se caractérise par la présence de macules (éruption plate) et de papules (éruption surélevée), il apparaît le plus fréquemment au niveau du tronc supérieur, et il se diffuse de façon centripète(45)(81)(82).

Le mécanisme de leur apparition n'est pas encore complètement élucidé, mais il est certain que les kératinocytes, les cellules du follicule pileux et les glandes sébacées, expriment le récepteur à l'EGF. Cette toxicité dose-dépendante est cependant d'évolution globalement favorable, réversible à l'arrêt du traitement, et parfois spontanément malgré la poursuite du traitement.

2) Les grades

Les éruptions cutanées évoluent en plusieurs stades d'intensité. Outre la gêne esthétique, la toxicité cutanée peut avoir des conséquences plus graves et peut faire apparaître des complications de type surinfection bactérienne.

Tableau XII : Les grades de toxicité des éruptions cutanées selon la CTCAE version 4.0 du NCI

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

3) Facteurs de risque

Les thérapies ciblées sont les principaux responsables de ces effets indésirables. Bien que cette toxicité cutanée soit très largement répandue lors de l'utilisation des anti-EGF-R et des inhibiteurs de Tyrosine kinase (50 à 80% des patients traités par erbitux ou erlotinib), elle est également présente lors de l'utilisation de lapatinib (rash papulo-pustuleux) et évérolimus (rash maculo-papuleux).

4) Prise en charge

Elle fait l'objet d'une concertation multidisciplinaire, puisque la poursuite du traitement est parfois remise en question. Une concession sur la posologie est parfois nécessaire, il faut trouver le bon équilibre entre la prise en charge de la maladie cancéreuse et une qualité de vie satisfaisante du patient.

La prise en charge médicamenteuse dépend du grade clinique des éruptions cutanées et se base sur une analogie avec les traitements de l'acné juvénile. Elle peut associer des antibiotiques par voie orale à action anti-inflammatoire (doxycycline, clindamycine), des traitements locaux alternant dermocorticoïdes, antibiotiques locaux (lotion ou crème), peroxyde de benzoyle et adapalène. Le recours aux rétinoïdes fait l'objet d'une discussion entre spécialistes(83).

Un accompagnement dermo-cosmétique doit être proposé aux patients, avec des consultations spécialisées de maquillage médical assurées par le service d'onco-esthétique de certains centres de chimiothérapie.

5) Conseils

Dans tous les cas, il est recommandé de :

- faire une toilette à l'eau avec un pain surgras dermatologique sans savon ;
- hydrater sa peau avec un émollient ;
- éviter l'exposition au soleil ou utiliser une photo protection indice 50+ ;
- avoir recours à du maquillage non comédogène en pharmacie(32).

Traitement homéopathique

Différentes souches homéopathiques seront efficaces sur les lésions inflammatoires, la séborrhée, les éruptions papulo-pustuleuses et vésiculeuses, ainsi que sur le prurit et la sécheresse cutanée(62). On peut alors proposer **Rhus toxicodendron 7CH** et **Muriaticum acidum 7CH**, 5 granules de chaque matin et soir avant les repas ;

Natrum muriaticum 9CH et **Sulfur iodatum 9CH**, 5 granules de chaque tous les soirs au coucher.

d. La xérose et prurit

Chimiothérapies orales impliquées : capécitabine, évérolimus, létrozole.

La xérose ou sécheresse cutanée est un effet indésirable dermatologique très fréquent. Les patients s'en plaignent peu à l'oncologue pourtant elle peut entraîner de nombreux désagréments, notamment des démangeaisons plus ou moins importantes, mais pouvant altérer la qualité de vie du patient. Elle est également souvent associée à une sécheresse des muqueuses (vaginale, oculaire...) ou à des fissures aux extrémités des doigts(84)(85).

Cet effet indésirable est souvent retrouvé chez les sujets ayant un terrain prédisposé : personnes âgées, personnes atopiques, personnes avec xérose préexistante... Les lésions peuvent aller de la simple peau sèche jusqu'aux placards d'eczéma et seront présentes tout au long du traitement.

Elle est définie selon trois grades de la CTCAE qui dépendent de la surface corporelle touchée (<10%, entre 10 et 30%, >30%)(45).

Toutes les classes utilisées en chimiothérapie sont susceptibles d'entraîner l'apparition d'un prurit puisqu'elles assèchent la peau. Les thérapies ciblées déclenchent très souvent des éruptions prurigineuses acnéiformes.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la xérose, seulement quelques recommandations(32)(75) :

- pour la toilette, utiliser un pain ou gel douche surgras sans savon (Lipikar®, Atoderm®...);
- hydrater quotidiennement la peau à l'aide d'un émollient (Dexeryl®, Atoderm Intensive®, Lipikar Baume AP+®...);
- porter des vêtements amples et lâches ;
- éviter l'exposition solaire.

Si les lésions sont très importantes et le rash très prurigineux, le médecin peut prescrire des corticoïdes par voie générale et topique ainsi que des antihistaminiques.

e. La toxicité unguéale

Chimiothérapies orales impliquées : capécitabine, lapatinib.

1) Généralités

Les phanères (ongles et cheveux) sont des tissus à renouvellement rapide et sont donc une cible des chimiothérapies. Durant le traitement, les ongles sont très souvent fragilisés et cassants. L'effet indésirable le plus fréquent est la diminution de la croissance unguéale, accompagnée d'une fragilité vis-à-vis des traumatismes.

La toxicité unguéale se manifeste également par l'apparition de dépressions transversales par atteinte aigüe de la matrice à chaque cure, voire une onycholyse avec un décollement de la tablette de l'ongle du tissu sous-jacent, une hyperpigmentation ou à l'inverse des leuconychies qui correspondent à la décoloration de l'ongle. Les paronychies sont une inflammation péri-unguéale.

La toxicité au niveau de la matrice se traduit par une activation des mélanocytes de la tablette entraînant soit des troubles pigmentaires soit une leuconychie. La toxicité sur le lit de l'ongle (épithélium fin sous celui-ci) entraîne un décollement ou une onycholyse. Enfin, l'action toxique sur le repli dorsal de la tablette entraîne des paronychies. L'atteinte apparaît après quelques semaines de traitement et est réversible(72).

2) Facteurs de risque

Le 5-FU et ses dérivés, les anthracyclines et les taxanes sont très souvent reliés à la toxicité unguéale.

Concernant les thérapies ciblées, les inhibiteurs de l'EGFR (cetuximab, erlotinib, gefitinib et panitumumab) ainsi que le lapatinib sont impliqués dans des réactions de type inflammation péri-unguéale(32).

3) Prise en charge

Lors de la cure de chimiothérapie, certains établissements de santé pratiquent la **cryothérapie**. Il s'agit de provoquer une vasoconstriction au niveau des extrémités (mains et pieds) afin de diminuer l'afflux de chimiothérapie dans ces zones et de limiter leur toxicité. Cela consiste à immerger les doigts dans de l'eau froide pendant la perfusion et une heure après, ou à porter des gants réfrigérés quinze minutes avant, pendant et quinze minutes après la perfusion. Concernant les pieds, il est possible d'utiliser des chaussettes refroidies par un pain de glace. Cette pratique est cependant contre-indiquée en cas de syndrome de Raynaud, de métastase distale ou d'artériopathie distale et est déconseillée en cas de chimiothérapie utilisant des anticancéreux augmentant la sensibilité au froid comme le paclitaxel.

Les onychopathies n'ont pas de répercussion directe sur l'état général du patient. Cependant, elles altèrent la qualité de vie par les douleurs engendrées et l'aspect inesthétique des ongles.

L'onycolyse peut aboutir à un décollement unguéal très douloureux, avec la formation d'abcès aseptiques sous unguéaux. Dès lors, il peut être proposé de réaliser des bains de pieds ou doigts avec un antiseptique (Bétadine Scrub®, Dakin®) et d'appliquer ensuite une compresse imbibée d'antiseptique. Le recours à un antibiotique local ou dermocorticoïde peut être proposé en cas de douleur et inflammation importante(32).

4) Conseils

Les **soins des ongles** sont également importants afin de préserver leur intégrité. Quelques précautions peuvent être suivies :

- hydrater les ongles des pieds et des mains avec une crème émolliente ;
- les couper courts au carré afin d'éviter qu'ils ne se fissent, ne se soulèvent ou atteignent les zones péri-unguéales ;
- faire appel à une pédicure si les soins s'avèrent trop difficiles ;
- avoir des chaussures adaptées à sa pointure et à semelles plates ;

- éviter tout traumatisme (chaleur, gelure, marche pieds nus) ;
- pour éviter l'aggravation des onychopathies à la lumière, il est possible d'appliquer un vernis opaque dès la veille du traitement par chimiothérapie.

Des vernis à base de silicium peuvent réduire ou prévenir la toxicité (Evonail®, Silicium La Roche Posay®). Il est conseillé de les appliquer matin et soir sur l'ongle et son pourtour, et de recourir à un dissolvant doux sans acétone pour l'enlever. Il est nécessaire de retirer le vernis avant toute consultation médicale afin que le médecin puisse surveiller l'apparition de premiers signes d'atteinte unguéale(48).

Conseil homéopathique

Il n'existe pas de traitement médicamenteux allopathique spécifique et adapté à la toxicité unguéale. Il est donc d'autant plus intéressant d'avoir un traitement homéopathique adéquat. **Antimonium crudum 9CH** est indiqué dans les douleurs sous les ongles des doigts provenant de l'excroissance kératosique, et pour les ongles changeant de couleur, épaissis, devenant durs et cassants. **Causticum 9CH** est recommandé en cas de déformation unguéale, ongles durs et en présence de verrues sous unguéales. Prendre cinq granules de chaque matin et soir(62).

f. L'alopecie

Chimiothérapies orales impliquées : melphalan, étoposide, cyclophosphamide, vinorelbine.

1) Généralités

L'alopecie est l'effet indésirable des chimiothérapies parmi les plus redoutés par les patients, notamment chez les femmes. Elle entraîne une dégradation de l'image corporelle, une atteinte à la féminité avec un reflet négatif sur la personne. L'alopecie stigmatise le patient dans la maladie cancéreuse.

La chute des cheveux commence 10 à 20 jours après le début du traitement anticancéreux et peut être brutal ou progressif. Il s'agit d'un phénomène réversible (cas

d'alopecie chimio-induite irréversible exceptionnel), les cheveux repoussent entre 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement et changent souvent d'aspect : ils repoussent plus souples, plus épais, plus ondulés ou frisés. La couleur peut également différer de la chevelure d'origine(72)(86)(87).

Cet effet indésirable résulte de l'action cytotoxique directe des agents anticancéreux via un mécanisme d'activation de l'apoptose au niveau du follicule pileux. De plus, les glandes sébacées régressent, voire disparaissent sous leur action.

2) Les grades

Le NCI différencie deux cas : le grade 1 avec une perte de cheveux légère ou inégale inférieure à 50% et le grade 2 correspondant à une perte de cheveux de plus de 50% avec impact psychologique.

3) Facteurs de risque

L'alopecie n'est pas forcément systématique. Le risque dépend de la/des molécule(s) de chimiothérapie utilisée(s) et de ses modalités d'administration (dose, nombre et durée des cures). Dans le tableau ci-dessous, sont présentées quelques molécules de chimiothérapie en fonction du risque d'alopecie.

Tableau XIII : Risque d'alopecie selon les molécules de chimiothérapie(86)

| Risque élevé | Risque moyen | Risque faible |
|------------------|----------------|---------------|
| Doxorubicine | Actinomycine-D | Bléomycine |
| Epirubicine | 5-FU | Cisplatine |
| Docetaxel | Hydroxyurée | Carboplastine |
| Paclitaxel | MTX | Melphalan |
| Cyclophosphamide | Mitoxantrone | Thiotepa |
| Ifosfamide | Procarbazine | |
| Etoposide | Vinblastine | |
| Cpt-11 | Vincristine | |
| Topotécan | Vinorelbine | |

4) Prise en charge

Le système de refroidissement du cuir chevelu est la mesure la plus efficace actuellement. L'objectif est de créer une vasoconstriction locale des artérioles du cuir

chevelu afin de limiter le passage des agents alopeciant dans cette zone et donc d'éviter leur toxicité. Afin d'obtenir une efficacité optimale, les règles d'utilisation sont strictes (le casque réfrigérant doit être placé sur les cheveux mouillés à l'eau froide, pendant 15 minutes avant le début de la cure de chimio et jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de celle-ci. Il doit être très froid, changé régulièrement et conservé au congélateur. La température ambiante de la pièce ne doit pas excéder 24°C.

Bien qu'efficace, cette mesure reste limitée. Elle est inutile en cas de traitement per os, de perfusion continue, ou de traitement par une molécule ayant une demi-vie très longue. Sa tolérance est médiocre : ses modalités d'utilisation sont strictes et contraignantes, et elle peut provoquer des céphalées. De plus, les tumeurs à risque de développement métastatique dans cette zone sont contre-indiquées.

5) Conseils

Limitier les facteurs irritants et les agressions mécaniques :

Eviter les permanentes, les décolorations et les teintures à base d'ammoniac. Eviter les sèche-cheveux trop chauds et les brossages énergiques ainsi que les lavages trop fréquents.

Soins esthétiques :

Les accessoires capillaires (foulards, turbans, chapeaux, perruques...) sont une alternative. Le choix de la perruque est à envisager dès le début du traitement : l'objectif est de faire la démarche avant de ressentir la fatigue, en regard de la chevelure actuelle, et d'avoir la perruque prête avant la chute complète des cheveux.

Sur son site internet, l'INCa a référencé tous les revendeurs de prothèses capillaires et de perruques qui se sont engagés à respecter la « Charte d'accueil » fixant des principes d'accueil, de présentation et de services après-vente exigés par l'INCa, afin d'assurer la meilleure prise en charge de la personne malade. Cette liste est disponible à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/ressources-utiles/magasins-de-perruques/liste-des-commercants> , et est classée par départements. L'Assurance Maladie

prévoit une prise en charge d'environ 125€ pour les prothèses capillaires sur prescription médicale.

Certains établissements de santé disposent d'un service d'onco-esthétique. Par des soins et des conseils, l'onco-esthétique aide à atténuer ou à mieux accepter les effets des chimiothérapies sur le corps et la peau. Ils sont proposés gratuitement dans un cadre rassurant avec un personnel formé : la socio-esthéticienne est formée aux spécificités de la maladie et à ses conséquences sur le corps et le psychisme.

Soutien auprès de la patiente :

Une bonne information préalable est un élément primordial afin de limiter le choc de la chute des cheveux. L'accompagnement de l'équipe médicale, un soutien psychologique externe et des soins esthétiques sont des recours précieux.

L'INCa a conçu un guide d'information et de conseils liés à la chute des cheveux causée par les chimiothérapies(88). Ce livret a été rédigé par des professionnels de santé et des femmes confrontées à ce problème, dans le but de répondre de façon pratique et illustrée à toutes les interrogations, afin d'aider au mieux chacun à surmonter cette épreuve. Voir annexe n°9. Ce guide est disponible sur le site de l'INCa <http://www.e-cancer.fr/> .

D. Les douleurs articulaires et risque accru d'ostéoporose

Chimiothérapies orales impliquées : anastrozole, exemestane, létrozole, tamoxifène.

Le caractère hormondépendant de certains cancers du sein justifie le recours à une hormonothérapie. Même si cette famille de molécules bénéficie d'un profil de tolérance relativement bon, elle induit une déplétion en œstrogènes au sein de l'organisme à l'origine de différents troubles, notamment des douleurs musculo-squelettiques et une perte de densité minérale osseuse.

a. Les troubles musculo-squelettiques

1) Généralités

Les douleurs rapportées sont souvent articulaires : arthralgies, raideurs, arthrite, prédominant au niveau des mains, poignets, genoux, hanches, épaules et rachis, et sont d'intensité variable. Les patientes se plaignent également de tendinite, de ténosynovite, du syndrome du canal carpien et de myalgies. D'autre part, les douleurs d'arthrose antérieures au traitement par hormonothérapie sont souvent exacerbées.

Si l'implication des œstrogènes dans l'apparition de ces douleurs est sûre, le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. Un effet anti nociceptif des œstrogènes pourrait expliquer les douleurs articulaires et musculaires chez les femmes ayant un taux d'œstrogènes faibles(89).

2) Les grades

Le National Cancer Institute a établi une classification des affections musculo-squelettiques permettant de déterminer le grade de la toxicité. La CTCAE version 4 du NCI est disponible en annexe n°10.

3) Facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risque liés à l'apparition des arthralgies et myalgies :

- le surpoids ;
- un traitement hormonal de la ménopause antérieur ;
- une chimiothérapie antérieure.

Les anti-aromatases (anastrozole, létrozole et exemestane) et les anti-œstrogènes (tamoxifène) sont les familles d'hormonothérapie mises en cause pour ce type d'effet indésirable. Différentes études ont été menées portant sur une comparaison entre les anti-aromatases et le tamoxifène. Il en ressort que les anti-aromatases sont plus souvent impliquées dans l'apparition de douleurs musculo-squelettiques. Chacune de ses études ont été menées après plusieurs mois de traitement par hormonothérapie(90)(91)(92)(93).

Les douleurs musculo-squelettiques liées aux inhibiteurs de l'aromatase sont très fréquentes, cependant d'autres causes peuvent être à l'origine de ces douleurs :

- infection ;
- évolution de la maladie ;
- corticothérapie à visée antiémétique ;
- facteurs de croissance à l'origine d'un syndrome pseudo-grippal ;
- autres traitements : capécitabine, évérolimus, vinorelbine.

4) Prise en charge

La stratégie thérapeutique compose avec une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse. Elle repose sur la localisation des douleurs (musculaires, articulaires, canlaires...) et son grade.

Les antalgiques sont utilisés avec prudence, on a recours aux antalgiques de palier I et II ainsi qu'aux AINS sous réserve des contre-indications et précaution d'emploi ! L'objectif est de réaliser une approche globale en associant antalgique dans un premier temps si nécessaire, rééducation physique adaptée éventuellement avec l'aide d'un kinésithérapeute, d'orthèse... et un soutien à la patiente dans ses activités quotidiennes (ergothérapeute, psychothérapeute, adaptation du milieu professionnel...)(94).

Prise en charge non médicamenteuse :

- activité physique adaptée ;
- réduction pondérale si besoin ;
- kinésithérapie ;
- orthèse ;
- balnéothérapie ;
- médecines complémentaires alternatives ;
- adaptation du poste de travail ;
- soutien psychologique.

Prise en charge médicamenteuse :

- antalgiques (palier I ou II) ;
- AINS locaux (gel ou patch) ;
- AINS PO/IV si aucune contre-indication ;
- antidépresseurs à visée antalgique (douleurs diffuses chroniques) ;
- infiltration de corticoïdes ;
- xylocaïne locale hors AMM ;
- correction d'une éventuelle carence en vitamine D ;
- prise en charge associée d'une arthrose antérieure (chondromodulateurs, acide hyaluronique).

Une consultation d'un rhumatologue est sollicitée s'il y a exacerbation des douleurs malgré un traitement bien conduit, la présence de signes inflammatoires locaux ou de signes extra-articulaires, ou afin d'écartier une maladie systémique ou un rhumatisme inflammatoire.

5) Conseils

Mesures hygiéno-diététiques :

- réduction pondérale si nécessaire pour limiter les contraintes physiques sur les articulations des membres inférieurs ;
- maintien de l'activité physique adaptée (vélo, natation, marche...) ;
- aménager son logement en faisant appel à un ergothérapeute pour soulager et limiter les sollicitations excessives des articulations atteintes.

Homéopathie :

On peut conseiller **Rhus toxicodendron 9CH** et **Ruta graveolens 9CH**, 5 granules de chaque tous les matins pour le traitement des douleurs musculaires et/ou articulaires. S'il y a aggravation la nuit avec arthrose, 5 granules au coucher de **Radium bromatum 15CH**.

Compléments alimentaires

Rester vigilant lors de l'emploi de compléments alimentaires : MSM, silicium, harpagophyton... même si ce sont des composés naturels, ils ont également certaines contre-indications. Mieux vaut demander conseil à son oncologue.

Informez les patients sur :

L'activité physique régulière adaptée : cf chapitre « Fatigue et activité physique » ci-après.

La **rééducation par kinésithérapie** : elle consiste soit à ré-axer une articulation, soit à renforcer la musculature qui entoure une articulation et à lutter contre les attitudes antalgiques vicieuses. Ces techniques permettent une limitation de la douleur ainsi qu'une baisse de la gêne quotidienne.

La **thermothérapie** (pansement chauffant, bain chaud...) et les cures thermales peuvent aussi s'avérer bénéfique. Commencer la journée avec un bain chaud permet un déverrouillage en douceur.

Médecines complémentaires alternatives :

Acupuncture, ostéopathie, mésothérapie... apportent bien être et améliorent la qualité de vie des patients, permettant ainsi de mieux supporter certaines douleurs.

b. L'ostéoporose

1) Généralités

L'ostéoporose se caractérise par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux. Ces troubles induisent une fragilité osseuse qui favorise le risque de fracture. Le principal facteur de risque de l'ostéoporose est la privation œstrogénique. L'ostéoporose est une pathologie indolore qui évolue de façon silencieuse jusqu'à l'apparition d'une fracture osseuse, faisant toute la gravité de la maladie ostéoporotique avec une altération importante de la qualité de vie, l'apparition de morbidité, et un poids économique important.

2) Facteurs de risque :

Les facteurs de risque d'ostéoporose sont :

- l'hypo-estradiolémie ;
- l'imprégnation hormonale (1ères règles tardives, ménopause précoce, aménorrhée secondaire prolongée) ;
- un faible poids à la ménopause (<55kg), IMC faible (<19) ;
- un antécédent maternel de fracture, ou personnel après 45 ans ;
- une corticothérapie prolongée ;
- une maladie affectant le métabolisme osseux ;
- l'âge > 60 ans ;
- le sexe féminin ;
- le tabac et alcool ;
- l'inactivité physique ;
- les carences vitamino-calciques.

Empêchant la transformation des androgènes en œstrogènes lors de la ménopause, les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être responsables d'une perte osseuse et d'une augmentation du risque de fracture. Les études ATAC, BIG 1-98, et IES citées précédemment ont démontré la majoration de la perte minérale osseuse et l'augmentation du risque de fracture qu'engendrent respectivement l'anastrozole, le létrozole et l'exemestane en comparaison au tamoxifène(91)(90)(93). De même, les analogues de la LH-RH, en saturant les récepteurs hypophysaires de LH-RH entraînent un blocage de la sécrétion hypophysaire de LH et FSH, et ainsi un arrêt de la sécrétion hormonale ovarienne chez la femme non ménopausée(95).

Le plus souvent, les inhibiteurs de l'aromatase sont administrés comme traitement adjuvant chez la femme ménopausée ayant un cancer du sein hormonodépendant, et leur retentissement osseux peut alors s'ajouter à celui d'une éventuelle ménopause induite par les chimiothérapies, d'une prise prolongée de corticoïdes à visée antiémétique, et de fréquentes carences en calcium et vitamine D.

C'est pourquoi la femme traitée par inhibiteurs de l'aromatase est un sujet particulièrement à risque d'ostéoporose nécessitant un effort de prévention.

3) Prise en charge

Le traitement préventif est limité :

Le traitement hormonal de la ménopause : une œstrogénothérapie substitutive est contre-indiquée chez la femme ayant un cancer du sein(96).

Bisphosphonate et raloxifène : ibandronate (2,5mg) alandronate (5mg) risédronate (5mg) et raloxifène sont indiqués selon leur AMM dans la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque élevé. Cependant, ils ne sont pas remboursables dans cette indication.

Une étude Z-FAST a pourtant montré le bénéfice d'un traitement préventif par bisphosphonate précoce : l'étude a évalué la prévention de la perte osseuse chez la femme ménopausée ayant un cancer du sein recevant du létrozole avec l'acide zolédronique (4mg tous les 6 mois, pendant 5 ans). Le premier groupe de patientes a reçu l'acide zolédronique immédiatement tandis que le second groupe recevait l'acide zolédronique de façon retardée en cas de T-score < -2 ou de survenue de fracture clinique. Les résultats montrent que la DMO lombaire et fémorale est respectivement 5,2% et 3,5% plus élevée dans le groupe traité d'emblée par rapport au groupe traité secondairement(97).

Traitement de l'ostéoporose liée à l'âge :

La stratégie de décision thérapeutique élaborée par l'HAS (Haute Autorité de Santé) dépend de l'ensemble des facteurs de risque de fracture. Le traitement sera instauré en se référant à plusieurs critères : l'âge, la présence de fracture par fragilité osseuse et le résultat de l'ostéodensitométrie. Dès lors, on aura recours aux bisphosphonate, au raloxifène ou au téraparatide. Le traitement sera initié qu'après avoir corrigé une éventuelle carence vitamino-calcique par un ajustement des apports alimentaires et/ou une supplémentation médicamenteuse, et la mise en place des mesures hygiéno-diététiques.

Remarque : le raloxifène est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (SERM), il possède une activité agoniste ou antagoniste sélective sur les tissus sensibles aux œstrogènes. Le RCP du raloxifène précise qu'il n'a pas d'activité agoniste œstrogénique intrinsèque sur le tissu mammaire.

L'HAS ne prévoit pas de cas particulier pour la femme ayant un cancer du sein traitée par inhibiteur de l'aromatase.

4) Conseils

Mesures hygiéno-diététiques :

- régime riche en calcium (laitages, fromages, eaux minérales riches en calcium...);
- activité physique régulière ;
- une heure d'ensoleillement (visage et bras nus) améliore la biosynthèse de la vitamine D ;
- prévenir et limiter le risque de chute (sol glissant, baignoire, escaliers, levers nocturnes...);
- si immobilisation prolongée (source de perte osseuse), faire à intervalle régulier des exercices de mobilisation des membres inférieurs ;
- ne pas porter d'objets lourds.

Si traitement par bisphosphonate, rappels de bon usage de la prise du médicament :

Prise d'un comprimé à jeun, en position assise ou debout avec un grand verre d'eau faiblement minéralisée (ne pas sucer, croquer ou mâcher le comprimé). Ne pas avaler de nourriture ou de liquide dans la demi-heure (alendronate et risédronate), l'heure (ibandronate) ou les 2 heures (étidronate) qui suivent. Ne pas s'allonger dans la demi-heure ou l'heure (ibandronate) qui suit (lésions œsophagiennes, potentiellement sévères). Rappel du schéma de prise selon la molécule (journalière, hebdomadaire, mensuelle).

Homéopathie : il est possible de conseiller 5 granules de **Symphytum 9CH** le matin et 5 granules de **Calcarea composé 5CH** le soir afin de stimuler la formation osseuse(98).

E. Les bouffées de chaleur

Chimiothérapies orales impliquées : anastrozole, exemestane, létozole, tamoxifène, torémifène.

1) Généralités

Les bouffées de chaleur sont des épisodes vasomoteurs cutanés paroxystiques associant classiquement sensation de chaleur, rougeur et sudation. Leur apparition est liée aux perturbations hormonales induites par les traitements anticancéreux.

2) Facteurs de risque

La chimiothérapie provoque souvent un arrêt des règles et autres perturbations gynécologiques. Concernant les bouffées de chaleur, l'hormonothérapie est la classe médicamenteuse la plus mise en cause. Les bouffées de chaleur sont naturelles chez la femme ménopausée mais sont induites par les traitements chez les femmes non ménopausées : le tamoxifène est associé aux bouffées de chaleur dans la première année de traitement adjuvant, et le risque augmente avec l'âge et la chimiothérapie. Les bouffées de chaleur peuvent également être induites ou augmentées chez les patientes ménopausées sous traitement antiœstrogénique (les anti-aromatases empêchent complètement la synthèse des œstrogènes chez la femme ménopausée ce qui déclenche une « double ménopause»)(99).

3) Prise en charge

La mise en place de traitements hormonaux substitutifs (TSH) constitue habituellement la réponse thérapeutique la plus efficace et la plus adaptée. Cependant, l'utilisation des THS chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein pose problème. Celui-ci est classiquement contre-indiqué car il pourrait être susceptible de stimuler la croissance tumorale. C'est pourquoi des alternatives au THS sont recherchées.

Remarque : certaines études citées ci-dessous font référence à des hommes atteints de cancer de la prostate. En effet, ils sont sensibles aux bouffées de chaleur au même titre que les femmes, car le traitement du cancer de la prostate peut faire

intervenir des analogues de la GnRH auxquels sont associés en début de traitement des anti-androgènes afin d'obtenir un blocage androgénique complet(100).

Nombre de molécules sont actuellement à l'étude dans le traitement des bouffées de chaleur chez la patiente atteinte de cancer du sein. Aucune n'a cependant obtenu l'AMM dans cette indication à ce jour.

L'acétate de mégestrole est un agent progestatif efficace contre les bouffées de chaleur chez la femme ayant un antécédent de cancer du sein, mais leurs effets à long terme ne sont pas connus(101). Les molécules d'action centrale telles que la clonidine ou la gabapentine présentent des bénéfices insuffisants face aux effets indésirables engendrés (sommolence, xérostomie, vertiges...)(102)(103). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS) sont la classe thérapeutique en développement la plus prometteuse dans cette indication. L'ensemble des études disponibles ont été menées sur une période de quatre semaines, leurs effets à long terme concernant leur efficacité et leur tolérance ne sont donc pas connus(104)(105)(106).

La vitamine E n'a pas montré de résultats très significatifs mais il est possible de la recommander dans le cadre de bouffées de chaleur légères à modérées en raison de son absence de toxicité(107). Sérélys®, des laboratoires Sérélyspharma, est un complément alimentaire associant la vitamine E à des extraits cytoplasmiques purifiés de pollen (donc non allergisant) en vue d'une action sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, l'irritabilité, les troubles du sommeil et les douleurs articulaires et est dépourvu de toute activité phyto-œstrogénique. Sa posologie est de deux comprimés par jour, le matin ou le soir.

La béta-alanine est un acide aminé pur qui agit sur les phénomènes de vasodilatation périphérique, comme inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur de la ménopause. L'Abufène® ne semble pas avoir d'activité hormonale et le RCP du produit ne mentionne pas de contre-indication particulière(108). La posologie est de 1 à 2 comprimés par jour et peut être augmentée à 3 comprimés sans inconvénient si nécessaire. Aucune accoutumance n'étant observée, le traitement peut être prolongé pendant toute la période des troubles vasomoteurs cliniques, sans limitation de durée.

4) Conseils

Quelques conseils peuvent aider à prévenir l'apparition des bouffées de chaleur : porter des vêtements légers, abaisser la température des pièces, utiliser l'air conditionné, boire des boissons fraîches, éviter l'alcool, les aliments épicés, et les boissons chaudes.

L'homéopathie

Les souches homéopathiques entrant dans le traitement des bouffées de chaleur sont nombreuses, et dépendent des caractéristiques d'apparition de la bouffée. De façon générale, il est possible de conseiller : **Acthéane®**, spécialité regroupant cinq des souches homéopathiques, efficace contre les bouffées de chaleur. Prendre 1 comprimé 4x/jour au rythme des bouffées de chaleur, associé à 1 dose par semaine **de Lachesis mutus 15CH** et 5 granules de **Belladonna 9CH** à chaque bouffée(62).

Rester vigilant avec la phytothérapie et les compléments alimentaires :

L'**actée à grappe noire**, *Cimicifuga racemosa*, est une plante d'Amérique du Nord utilisée traditionnellement pour les bouffées de chaleur liées aux troubles de la ménopause, et dont les principes actifs sont extraits des rhizomes de la plante. Au niveau européen, l'HMPC reconnaît un usage bien établi dans cette indication(63). Cependant, un isoflavone entrant dans sa composition est associé à un effet œstrogénique. Il est donc préférable de ne pas recommander son utilisation chez la femme ayant un antécédent de cancer du sein.

Les phyto-œstrogènes font l'objet d'une importante médiatisation quant à leur possible utilisation dans les troubles de la ménopause, et notamment des bouffées de chaleur. Plus de trois cents plantes contiennent des phyto-œstrogènes. Parmi elles, le soja a la particularité de contenir des flavones qui ont des similitudes structurales avec l'œstrogène(99). Les phyto-œstrogènes sont donc déconseillés après un cancer du sein, d'autant plus que les études menées n'ont pas montré une réelle efficacité des phyto-œstrogènes dans l'amélioration des bouffées de chaleur(109).

Médecines complémentaires alternatives (MCA)

Les thérapies complémentaires regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle. Elles regroupent l'acupuncture, les méthodes de respiration profonde, relaxation, yoga et thérapies cognitivo-comportementales...(110).

Si ces méthodes ne sont pas des approches validées scientifiquement, elles ont l'avantage d'être dépourvues d'effets indésirables et de toute interaction médicamenteuse avec les traitements anticancéreux. Il peut s'agir de moments de détente, participant au bien-être et à l'amélioration de la qualité de vie de la patiente.

F. La sexualité

Chimiothérapies orales impliquées : létrozole, tamoxifène, mégestrole, médroxyprogestérone.

Le cancer et ses traitements ont des conséquences sur la vie intime et la sexualité des patients et de leur partenaire. Pourtant, souvent considéré comme un sujet tabou, la sexualité reste un sujet difficile à aborder par le patient.

1) Généralités

Même si dépister, guérir, et surveiller le cancer reste la priorité, les différents Plans Cancer insistent aujourd'hui sur le nécessaire accompagnement du patient et de ses proches tout au long du PPS, en vue de prendre en charge non seulement la maladie, mais aussi toutes les conséquences physiques et psychologiques qui en découlent. L'OMS définit la sexualité comme faisant partie de la Santé : « la santé sexuelle est un état de bien-être physique, émotionnel, mental et social associé à la sexualité. Elle ne consiste pas uniquement en l'absence de maladie, de dysfonction ou d'infirmité. » Ainsi, la sexualité trouve légitimement sa place au sein des soins de support, et doit faire partie de la prise en charge globale du cancer et de ses conséquences(111).

L'AFSOS a d'ailleurs mis en place un référentiel « Cancer, vie et santé sexuelle »(112) pour l'aide à la prise en charge afin d'assurer l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Des problèmes liés...

A la maladie : l'annonce de la maladie avec la mise en jeu du pronostic vital relaye la vie sexuelle au second plan. De plus, la maladie entraînant fatigue, anxiété, perturbations hormonales, douleurs, il est possible que certains patients ressentent un désintérêt sexuel(27).

Aux traitements : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie sont la source de nombreux effets indésirables pouvant affecter la vie sexuelle du malade(113). Dans le cadre du cancer du sein, les différents traitements induisent des troubles fonctionnels comme une sécheresse vaginale à l'origine de dyspareunies, une diminution de la libido, des douleurs rendant l'acte sexuel difficile voire douloureux. D'autres effets indésirables plus généraux comme les nausées, vomissements, mucite... participent également à la modification de la libido.

A l'image de soi : le cancer du sein a un impact particulier sur l'image corporelle puisqu'il porte atteinte à une zone érogène, symbole de la féminité. Après la chirurgie, le résultat esthétique est regardé avec beaucoup d'attention. La cicatrice de tumorectomie peut rester indurée et sensible, le curage axillaire laisse des séquelles invalidantes, et la mastectomie provoque un sentiment de perte de la féminité d'une part, et d'un organe participant à stimulation du désir sexuel d'autre part(114). La perte des cheveux, la prise/perte de poids peuvent également ébranler l'image de soi et avoir une incidence sur la façon dont les personnes envisagent leur vie intime et sexuelle.

Au tabou : la sexualité reste pour certains une question difficile à aborder, un sujet perçu comme trivial à côté de la gravité de la maladie cancéreuse.

2) Prise en charge

Dans la majorité des cas, les perturbations sexuelles sont temporaires. Sauf post-chirurgie, il n'y a pas de délai à respecter après les traitements pour reprendre une activité sexuelle selon le désir et la forme physique de chacun.

La redécouverte progressive du corps

L'accès aux soins onco-esthétiques prend ici une place importante puisqu'ils permettent aux malades de revoir leur image corporelle. Soins et conseils sont prodigués afin de mieux supporter ou d'atténuer l'impact de la maladie et de ses traitements sur le corps. Le salon esthétique offre des soins du visage, des mains, des conseils de maquillage ou sur les prothèses capillaires permettant se de réapproprier son corps et de se sentir mieux dans celui-ci. Les massages offrent au corps une parenthèse détente, un effleurement du corps, différent des soins médicaux, et pouvant réveiller des sensations refoulées.

Yoga, relaxation, acupuncture... participent également au bien-être du corps et de l'esprit !

Le dialogue

Partager ses préoccupations permet d'assurer la communication et l'équilibre du couple. Echanger avec son partenaire sur ce que l'on ressent, sur ses craintes, et ses appréhensions est le meilleur moyen pour rétablir une confiance et une aisance au sein du couple.

Le dialogue avec le médecin est également essentiel. Une étude a montré le manque de communication entre le patient et le personnel soignant(113). Pourtant, pour de nombreux patients, le simple fait de leur donner l'occasion d'aborder des questions d'ordre sexuel sera suffisant.

Différentes thérapies

Une partie des patients présente des troubles dont le traitement est facile et accessible, surtout s'il est abordé précocement. Différents outils sont à disposition : informations, soins esthétiques, médicaments contre les douleurs, la sécheresse vaginale... d'autres problèmes plus complexes nécessitent une prise en charge approfondie : une consultation avec un sexologue peut alors être suggérée(111).

Un soutien psychologique

La sexualité dépend de facteurs physiologiques, mais aussi psychologiques et relationnels. Il est important d'explorer avec l'aide d'un psychologue les origines des troubles de la sexualité et de les traiter à la fois d'un point de vue émotionnel et organique, tout en tenant compte des liens affectifs et sexuels qui existaient avant la maladie.

3) Conseils

Information de la patiente/du couple : informer sur les perturbations possibles induites par le cancer ET ses traitements.

Prévenir les symptômes les plus pénalisants pour maintenir une activité sexuelle

satisfaisante :

- trophicité vulvo-vestibulaire, sécheresse cutanée : acidifier le pH vaginal (gel, ovule d'acide lactique), hydrater et lubrifier (gel lubrifiant), limiter érythèmes et lésions de la peau (émollients) ;
- réduire le syndrome climatérique : acupuncture, relaxation, homéopathie ;
- lutter contre la fatigue, l'anémie, les douleurs.

Détection précoce :

- inconfort intime, dyspareunies, vaginites, appréhension des rapports sexuels ;
- infections urinaires, incontinences ;
- algies pelviennes ;
- anxiété, altération de l'image corporelle(115).

G. La fatigue et l'activité physique

Chimiothérapies orales impliquées: vinorelbine, capécitabine, évérolimus, lapatinib, anastrozole, exemestane, létrozole, torémifène.

1) Généralités

La fatigue est un phénomène subjectif comprenant plusieurs dimensions : physique (manque d'énergie), émotionnel (sensation de malaise, manque de motivation), cognitif (difficulté de se concentrer), et comportemental (arrêt des activités)(116). Ce symptôme, de loin le plus fréquent de la maladie cancéreuse, est le premier à apparaître et le dernier à disparaître. Une de ses caractéristique est de pouvoir persister des mois voire des années après l'arrêt des traitements, et d'évoluer alors sous la forme d'un syndrome de fatigue chronique. La fatigue est responsable de répercussions importantes sur la qualité de vie et sur la réinsertion sociale et professionnelle.

En cancérologie, on parle de (117):

Asthénie : sensation subjective de fatigue anormale généralement chronique, sans cause immédiate (absence d'effort ou effort minime) non améliorée par le repos et cliniquement significative.

Désadaptation à l'effort : (ou déconditionnement) diminution des capacités physiques et/ou psychologiques affectant la vie quotidienne, résultant d'une inactivité prolongée.

80% des patients atteints de cancer souffrent de la fatigue et dans 80% des cas, la fatigue est persistante à distance des traitements(118). Cependant, l'asthénie est très souvent diagnostiquée en l'absence de plainte du patient. C'est pourquoi, en cancérologie, on recommande un dépistage systématique de la fatigue. Certains éléments doivent alerter l'attention :

- morosité, irritabilité, anxiété ;
- troubles du sommeil ;
- plainte de l'entourage ;
- absence de reprise d'activités quotidiennes.

La fatigue doit être dépistée le plus tôt possible et évaluée tout au long des consultations de suivi.

2) Facteurs de risque

Les causes de la fatigue sont nombreuses et variées, cependant le National Comprehensive Cancer Network Fatigue Practice Guidelines a sélectionné sept facteurs responsables de la fatigue cancéreuse : la douleur, le stress émotionnel (anxiété, dépression), les troubles du sommeil, l'anémie, les troubles nutritionnels, les comorbidités (infections, troubles cardiaques...) et le déconditionnement physique.

3) Prise en charge

La prise en charge repose principalement sur le traitement des causes d'apparition de la fatigue et sur des mesures hygiéno-diététiques. L'activité physique est privilégiée. En effet, repos et sieste ne sont pas conseillés, au contraire, l'inactivité peut avoir un effet délétère sur la fatigue(118).

- favoriser l'activité physique dès le début de la prise en charge, y compris pendant la chimiothérapie, la radiothérapie, et le traitement par thérapie ciblée : on recommande 3 à 5 séances hebdomadaires de 20 à 30 minutes (vélo d'appartement, marche, aquagym... voire même activité professionnelle dans certains cas) ;
- prévention et prise en charge de la dénutrition ;
- traitement de la douleur dès son apparition ;
- dépister et prendre en charge les troubles psychologiques.

L'activité physique (AP) : élément essentiel de la prise en charge du cancer

Intérêts de l'AP :

En prévention primaire, de nombreuses études ont montré que pratiquer une activité physique régulière diminue le risque de développer un cancer du sein(119). L'OMS recommande au moins 30 minutes d'AP cinq jours par semaine pour diminuer le risque de 25% de développer un cancer du sein et du colon.

Pendant le traitement, l'AP permet une amélioration des aptitudes cardio-respiratoires, de la qualité de vie, du sommeil, de l'état psychologique et des symptômes liés aux traitements notamment la fatigue(119). Le repos n'est pas la réponse appropriée

contre la fatigue, au contraire elle peut l'aggraver. L'AP est la meilleure prise en charge. Elle permet une réduction de 30% du niveau de fatigue (comparativement à l'absence d'AP) (120).

Son intérêt a aussi été démontré après les traitements, en diminuant le risque de rechute, et en améliorant ainsi la survie(121)(118).

Une activité pas que sportive :

L'AP ne se réduit pas à la pratique sportive mais inclut l'ensemble des activités de la vie quotidienne : les tâches domestiques, le travail, les loisirs... elle correspond à l'énergie dépensée au cours des mouvements dont la nature, l'intensité, la durée et la fréquence doivent être modulées selon le moment de la maladie, les traitements et les possibilités de chacun.

Une activité adaptée et progressive encadrée :

Maintenir une AP est essentiel mais son type et son intensité varient en fonction de l'état de santé du sujet, du stade de la maladie, des traitements, des souhaits de chacun et des possibilités locales.

Des enseignants d'AP adaptés, éducateurs sportifs spécifiquement formés ou kinésithérapeutes vont réfléchir à l'activité la plus adéquate au cours d'un bilan d'évaluation initial, permettant ainsi d'établir un programme personnalisé et progressif. Le programme individualisé prend en compte la personne (ses capacités physiques, ses préférences en matière d'exercice, son état psychologique, ses attentes), la maladie (stade, traitement, pronostic, tolérance), l'environnement (humain et technique).

Dans un premier temps, il est préférable de côtoyer des structures associatives sportives ou de loisirs sensibilisées aux problèmes de cancérologie, afin de bénéficier d'un accompagnement par un professionnel de santé formé à cette AP adaptée. Les médecins de soins de support et/ou cancérologues orienteront les patients vers les structures les plus appropriées.

L'association CAMI Cancer et Sport par exemple s'est donné pour mission de développer la pratique de l'activité physique auprès des patients atteints de cancer,

d'assurer la formation d'éducateurs médico-sportifs et de sensibiliser tous les publics sur les bienfaits préventif et thérapeutique de la pratique sportive. Cette association organisée sur tous les départements de France propose des cours de disciplines variées en petit effectif. Plus d'information sur leur site internet : <http://www.sportetcancer.com/>

Au niveau régional, le Réseau Onco-Normand offre aux femmes opérées d'un cancer du sein et ayant terminé leur traitement, la possibilité de bénéficier de dix séances d'activité physique adaptée, après avoir reçu un certificat d'aptitude. Des séances sont organisées dans plusieurs grandes villes de la région.

4) Conseils

- favoriser les techniques d'économie d'énergie :
 - hiérarchiser les objectifs journaliers ;
 - déléguer certaines tâches ;
 - répartir les tâches ménagères sur la semaine ;
 - aménager des pauses : fractionner les activités.
- adapter son environnement : l'ergothérapeute facilite l'aménagement de l'univers personnel ou l'adaptation des gestes quotidiens afin de diminuer la fatigue ;
- favoriser la relaxation : massages et autres techniques de détente sont bons pour le moral et favorisent le repos ;
- approche psychologique : favoriser la verbalisation, rechercher des symptômes de dépression... ;
- réhabilitation physique : effet bénéfique de l'activité physique sur le niveau de fatigue.

2 Résultats

Un travail de synthèse à la suite des recherches bibliographiques a permis la réalisation de dix fiches soins de support en deux versions : patiente et professionnels de santé. Les dix fiches sont intitulées comme suit :

- la toxicité sur le sang (patiente)/ la toxicité hématologique (professionnels de santé) ;
- les nausées et vomissements ;
- les troubles digestifs ;
- la mucite ;
- les effets indésirables cutanés ;
- la chute des cheveux (patiente)/ l'alopecie (professionnels de santé) ;
- les douleurs articulaires et le risque augmenté d'ostéoporose ;
- les bouffées de chaleur ;
- la sexualité ;
- la fatigue et l'activité physique.

Elles sont présentées ci-dessous :

Fiche patiente

Toxicité sur le sang

Parmi les composants du sang, on retrouve les globules blancs, les plaquettes et les globules rouges. Or les chimiothérapies participent à la diminution du nombre de ces composants dans le sang, ce qui vous rend plus sensible aux infections, aux saignements et à l'anémie. Il est important de rester vigilante quant à l'apparition de certains signes évoquant ces manifestations.

Diminution des globules blancs servant à la lutte contre les infections

Si votre **température est supérieure ou égale à 38°C** pendant 2 heures et que cette fièvre est isolée ou accompagnée de signes suivants :

- Des frissons, une rougeur, douleur ou œdème au niveau d'un membre
- Un écoulement ou une douleur au niveau du cathéter
- Des sueurs surtout la nuit
- Des ulcérations de la bouche avec des plaques blanchâtres
- Une toux, un essoufflement, une douleur dans la poitrine
- Des douleurs ou brûlures urinaires
- Une diarrhée persistante



**Contactez votre
médecin !**

Comment limiter l'apparition d'une infection ? :

- Se couvrir avant de sortir
- Maintenir une bonne hygiène corporelle et buccale
- Protéger l'intégrité de la peau, par exemple en portant des gants de protection pour le jardinage et le ménage...
- Laver abondamment une éventuelle plaie avec de l'eau et du savon avant de la désinfecter
- Éviter le contact avec les personnes enrhumées, grippées ou porteuses de maladies infectieuses (varicelle, herpès, ...)

Diminution des plaquettes qui stoppent les saignements

En cas de **signes évoquant un saignement** (saignements du nez, des gencives, une apparition inhabituelle de bleus ou de petites taches rouges sur la peau ; plus rarement, des selles noires et d'odeur fétide, la présence de sang dans les urines, les selles ou les vomissements), **contactez votre médecin !**

Comment limiter leur apparition ? Utiliser une brosse à dents souple, éviter les ustensiles blessants, les anti-inflammatoires sont proscrits...

Diminution des globules rouges (anémie) qui distribuent l'oxygène dans l'organisme

L'anémie se manifeste par :

- Une fatigue, des maux de tête, des vertiges
- Des frissons
- Un essoufflement au repos et à l'effort
- Une pâleur des ongles et des lèvres

Contactez votre médecin !

Comment limiter la fatigue ? Hiérarchiser les activités selon leur importance, déléguer des tâches, faire des pauses et/ou des petites siestes, faire si possible les tâches ménagères (repassage...) en position assise. Réaménager les placards pour rendre les objets courants facilement accessibles.

Fiche professionnel de santé

Toxicité hématologique

La chimiothérapie agit au niveau de la moelle osseuse où sont fabriqués les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Ces éléments diminuent alors dans le sang.

Neutropénie

Les globules blancs protègent l'organisme contre les infections. La quantité de certains d'entre eux, appelés polynucléaires neutrophiles, diminue presque toujours après une chimiothérapie. On parle alors de neutropénie. Dès lors, il faut être vigilant au risque d'infection.

Quels sont les signes évocateurs d'une infection ?

- Une fièvre supérieure à 38°C
- Des frissons, une rougeur, douleur ou œdème au niveau d'un membre
- Un écoulement ou une douleur au niveau du cathéter
- Des sueurs surtout la nuit
- Des ulcérations de la bouche avec des plaques blanchâtres
- Une toux, un essoufflement, une douleur dans la poitrine
- Des douleurs ou brûlures urinaires
- Une diarrhée persistante

Prévention :

- Se couvrir avant de sortir
- Maintenir une bonne hygiène buccale et corporelle
- Protéger l'intégrité de la peau, par exemple en portant des gants de protection pour le jardinage et le ménage...
- Laver abondamment une éventuelle plaie avec de l'eau et du savon avant de la désinfecter et de mettre un pansement
- Éviter le contact avec les personnes enrhumées, grippées ou porteuses de maladies infectieuses (varicelle, herpès, ...)

Prise en charge :

La prophylaxie de la neutropénie fébrile est primordiale. Les facteurs de croissance hématopoïétiques ont pour objectif de limiter la durée et la sévérité de la neutropénie. Rappeler les modalités d'auto-injection, si le patient est apte à réaliser lui-même l'injection (cf RCP)

Thrombopénie

Ce sont les plaquettes qui donnent au sang sa capacité à coaguler, c'est-à-dire qu'elles lui permettent d'arrêter un saignement lors d'une blessure. La quantité de plaquettes peut diminuer pendant une chimiothérapie ou à distance du traitement. Cette baisse s'appelle une thrombopénie, et se manifeste par des saignements, des hématomes, un purpura, lésion hémorragique de la peau ou des muqueuses, due à une extravasation de sang dans le derme.

Quels sont les signes évocateurs d'une hémorragie ?

Un saignement de nez, des saignements anormaux des gencives lors du brossage des dents, une apparition inhabituelle d'hématomes ou de purpura, plus rarement, des selles noires et d'odeur fétide, la présence de sang dans les urines ou dans les selles, des vomissements.

Prévention :

Recommander l'usage d'une brosse à dents souples, la prise de la température sous l'aisselle ou dans l'oreille, les anti-inflammatoires sont proscrits, éviter les ustensiles blessants.

En cas de saignement, réaliser une compression et si nécessaire, un pansement hémostatique.

Prise en charge :

Le moment de survenue de la thrombopénie est généralement bien appréhendé par la réalisation de NFS régulière. Seuls les cas de thrombopénies sévères sont pris en charge par l'administration de concentrés plaquettaires.

Anémie

Les globules rouges sont nécessaires pour transporter l'oxygène dans l'organisme. La quantité de globules rouges diminue parfois de façon modérée avec un traitement par chimiothérapie. Cette baisse s'appelle une anémie. Le nombre de globules rouges diminue toujours en fin de chimiothérapie et parfois, bien après le traitement et est responsable d'une fatigue importante.

Quels sont les signes évocateurs de l'anémie ?

- Une fatigue
- Un essoufflement au repos et à l'effort
- Des vertiges
- Des maux de tête
- Une baisse de l'audition ou de la vue
- Des frissons
- Une pâleur des ongles et des lèvres
- Un rythme cardiaque rapide
- Des troubles digestifs
- Des troubles de l'équilibre.

Prévention de la fatigue :

Hierarchiser les activités selon leur importance, déléguer des tâches.

Faire des pauses et/ou des petites siestes.

Faire si possible les tâches ménagères (repassage...) en position assise. Réaménager les placards pour rendre les objets courants facilement accessibles.

Prise en charge :

La prise en charge est réalisée par les ASE (Agent Stimulant l'Erythropoïèse). Son recours n'est pas systématique, il dépend du taux d'hémoglobine plasmatique et de l'état clinique du patient. Une supplémentation en fer peut accompagner les ASE.

**En cas de signe évoquant une infection, un saignement ou
une anémie, contacter un médecin !**

Fiche patiente

Les nausées et vomissements

Les nausées et vomissements suivants les cures de chimiothérapie sont fréquents, mais il existe des solutions afin de les prévenir ou de les atténuer.

Comment surviennent les nausées et vomissements ?

Les nausées ou envie de vomir sont une sensation d'inconfort associée à une impression d'estomac plein, de sueurs, pâleur, et d'accélération du rythme cardiaque. Un état nauséux intense ou persistant est plus désagréable que des vomissements périodiques.

L'apparition et la sévérité des nausées et vomissements dépendent des chimiothérapies utilisées ainsi que leur dosage et leur fréquence, mais aussi de facteurs propres à chacun. Ainsi, cet effet indésirable n'est pas systématique.

Comment limiter l'apparition des nausées et vomissements ?

Quelques conseils lors de la cure... :

- Manger léger avant la cure de chimiothérapie (néanmoins, ne pas débiter l'administration avec le ventre vide !)
- Prévoir des bonbons acidulés ou mentholés
- Ingérer des boissons fraîches à base de cola dégazé ou de thé glacé
- Eviter de manger ses aliments préférés avant la cure, afin qu'ils ne soient pas associés aux nausées et vomissements et au dégoût
- Pratiquer une activité lors de l'administration (relaxation, lecture, musique, discussion...)

... et à domicile :

- Déléguer la préparation des repas
- Eviter les odeurs prononcées (parfums, parfums d'intérieur, tabac)
- Eviter les aliments gras, frits et épicés

Quelles sont les solutions proposées ?

Les médecins prescrivent un traitement préventif pour limiter les nausées et vomissements. Il est très important de suivre rigoureusement la prescription afin que l'efficacité du traitement antiémétique soit optimale. Cependant, ne pas hésiter à signaler à un professionnel de santé la sévérité de vos symptômes.

- Faire des repas légers
- Boire régulièrement. Penser aux soupes, jus de fruits, tisanes...
- Fractionner les repas
- Préparer des plats réchauffables en petits contenant (ramequins, verrines) pouvant être consommés à n'importe quel moment, aussi bien chauds, que tièdes ou froids (flan de légumes, tarte, quiche, clafouti...)
- Préférer les aliments froids ou tièdes
- Manger lentement pour faciliter la digestion

Parlez-en à votre médecin ou pharmacien !

Fiche professionnels de santé

Les nausées et vomissements

Les nausées et vomissements suivants les cures de chimiothérapie sont fréquents, mais il existe des solutions afin de les prévenir ou de les atténuer.

Description

Les nausées ou envie de vomir sont une sensation d'inconfort associée à une impression d'estomac plein, de sueurs, pâleur, et de tachycardie. Un état nauséux intense ou persistant est plus désagréable que des vomissements périodiques.

L'apparition et la sévérité des nausées et vomissements dépendent des chimiothérapies utilisées ainsi que leur dosage et leur fréquence, mais aussi de facteurs individuels aux patients. Ainsi, cet effet indésirable n'est pas systématique.

Prévention

Quelques conseils lors de la cure... :

- Manger léger avant la cure de chimiothérapie (néanmoins, ne pas débiter l'administration avec le ventre vide !)
- Prévoir des bonbons acidulés ou mentholés
- Ingérer des boissons fraîches à base de cola dégazé ou de thé glacé
- Eviter de manger ses aliments préférés avant la cure, afin qu'ils ne soient pas associés aux nausées et vomissements et au dégoût
- Pratiquer une activité lors de l'administration (relaxation, lecture, musique, discussion...)
- Boire régulièrement. Penser aux soupes, jus de fruits, tisanes...
- Déléguer la préparation des repas
- Eviter les odeurs prononcées (parfums, parfums d'intérieur, tabac)

Hygiène de vie :

- En cas de vomissements, se rincer la bouche avec de l'eau fraîche et attendre une à deux heures avant de manger. Noter l'heure de survenue et la fréquence des vomissements.
- Manger varié et équilibré en favorisant l'alimentation plaisir.
- L'anxiété et le stress peuvent favoriser les nausées et vomissements : penser aux exercices de relaxation, yoga, respiration et acupuncture !
- Maintenir si possible une activité physique régulière.

... et à domicile :

- Faire des repas légers et fractionnés
- Préférer les aliments froids ou tièdes
- Préparer des plats réchauffables en petits contenant (ramequins, verrines) pouvant être consommés à n'importe quel moment (flan de légumes, tarte, quiche, clafouti...)

Prise en charge

Les médecins prescrivent un **traitement préventif** pour limiter les nausées et vomissements (Emend®, Zphren®, corticoïdes, Primpéran®) adapté au risque émétique de chaque chimiothérapie. Cependant, si les vomissements sont supérieurs à 3 épisodes par jour, malgré le traitement antiémétique bien conduit, une consultation médicale est recommandée. Si la patiente supporte mal la prise orale en cas de forte nausées, penser aux lyophilisats oraux et aux suppositoires en alternative !

En **homéopathie**, recommander Cocculine® 2 cp 3 fois par jour. Associé à Nux vomica 5CH 5 granules à la demande, Ipeca 5CH 5 granules à la demande et Colchicum autumnale 9CH 5 granules si nausées avec intolérance aux odeurs.

Références : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support ; Institut National du Cancer ; « Accompagnement en oncologie » M.BOIRON, F.ROUX, J.P. WAGNER, Ed NEWSMED

Fiche patiente

Les troubles du transit

Comment surviennent les troubles du transit ?

Les chimiothérapies sont agressives envers le tube digestif et certains traitements peuvent induire des diarrhées ou constipation.

On parle de **diarrhées** lorsqu'il y a une augmentation de l'émission des selles (1 à 3 selles par jour) et/ou des selles plus liquides. La **constipation** se définit comme l'émission trop rare (moins de 3 fois par semaine) de selles trop dures. Elle s'accompagne parfois de sensation de plénitude, distension abdominale, douleurs, flatulences.



L'avis du médecin est fortement recommandé si les diarrhées s'accompagnent de **fièvre**, signes de **déshydratation**, **douleurs abdominales** importantes, présence de **sang** dans les selles ou si elle persiste au-delà de 48h malgré un traitement bien conduit ; ou si la constipation est associée à une **fièvre**, la présence de **sang** dans les selles, **impossibilité d'émettre des gaz**, des **douleurs abdominales** importantes.

Quelles sont les solutions proposées ?

Conseils

En cas de diarrhées :

- Boire 2 litres d'eau par jour sous toutes ses formes (jus de fruits, thé, tisanes, soupes...) éviter les boissons trop fraîches
- Privilégier une alimentation à base de féculents (riz, pommes de terre), les purées de légumes ou de fruits avec de la carotte, banane, pomme ou coing
- Sont déconseillés les produits laitiers, les aliments riches en matières grasses, les plats en sauce ou épicés, le café, l'alcool, les boissons glacées
- Limiter les aliments riches en fibres (fruits et légumes crus, céréales complètes), le pain complet, les pâtes et les légumineuses, trop riches en sucres

En cas de constipation :

- Boire 2 litres d'eau par jour sous toutes ses formes (jus de fruits, thé, tisanes, soupes...)
 - Privilégier une alimentation riche en fibres : fruits et légumes verts, céréales complètes, légumineuses, dattes, pruneaux, figues. Veiller à un apport progressif dans l'alimentation, afin d'éviter l'apparition de désagréments digestifs.
 - Maintenir une activité physique : dans la limite de ses conditions physiques, de la fatigue et de ses envies, l'activité physique contribue à maintenir un équilibre digestif.
- Instaurer un rituel : se présenter à la selle à heure fixe, prendre son temps et se mettre à l'aise !



Traitements

En règle générale, les médecins prévoient un **traitement anti diarrhéique**. Il est important de suivre rigoureusement l'ordonnance, aux posologies recommandées. Si cela s'avère insuffisant des thérapies complémentaires peuvent vous être conseillées.

Les conseils hygiéno-diététiques sont primordiaux dans la prise en charge de la constipation. Il est possible d'avoir recours aux **laxatifs naturels** (jus de pruneaux, de raisin et de figue) ou aux **laxatifs en pharmacie** si le problème persiste. Il est conseillé de boire les sachets le matin avec un grand verre d'eau fraîche.

Fiche professionnels de santé

Les troubles du transit

Description

Les chimiothérapies sont agressives envers le tube digestif et certains traitements peuvent induire des diarrhées ou constipation.

On parle de **diarrhées** lorsqu'il y a une augmentation de l'émission des selles (1 à 3 selles par jour) et/ou des selles plus liquides. La **constipation** se définit comme l'émission trop rare (moins de 3 fois par semaine) de selles trop dures. Elle s'accompagne parfois de sensation de plénitude, distension abdominale, douleurs, flatulences.



L'avis du médecin est fortement recommandé si les diarrhées s'accompagnent de **fièvre**, signes de **déshydratation**, **douleurs abdominales** importantes, présence de **sang** dans les selles ou si elle persiste au-delà de 48h malgré un traitement bien conduit ; ou si la constipation est associée à une **fièvre**, la présence de **sang** dans les selles, **impossibilité d'émettre des gaz**, des **douleurs abdominales** importantes.

Prise en charge

En règle générale, les médecins prévoient un **traitement anti diarrhéique** : loperamide 4 mg d'emblée puis 2 mg à chaque selle diarrhéique. Si les diarrhées persistent il est possible d'augmenter la posologie à 2 mg toutes les 2 heures, maximum 16 mg par jour. Il est important de suivre rigoureusement l'ordonnance, aux posologies recommandées. Si cela s'avère insuffisant le traitement peut être complété par Tiorfan® ou Smecta® à distance des repas et des autres médicaments.

Les levures et ferments lactiques sont intéressants car ils stimulent la croissance de la flore bénéfique et protège la muqueuse intestinale.

Les conseils hygiéno-diététiques sont primordiaux dans la prise en charge de la constipation. Il est possible d'avoir recours aux **laxatifs naturels** (jus de pruneaux, de raisin et de figue) ou aux **laxatifs osmotiques** ou de **lest** si le problème persiste. Il est conseillé de boire les sachets le matin avec un grand verre d'eau fraîche. Les laxatifs stimulants sont réservés à un usage ponctuel. En dernier lieu, si échec après un ajustement des posologies, il est possible de recourir aux lavements et suppositoires.

Conseils

En cas de diarrhées :

- Boire 2 litres d'eau par jour sous toutes ses formes (jus de fruits, thé, tisanes, soupes...) éviter les boissons trop fraîches
- Privilégier une alimentation à base de féculents (riz, pommes de terre), les purées de légumes ou de fruits avec de la carotte, banane, pomme ou coing
- Sont déconseillés les produits laitiers, les aliments riches en matières grasses, les plats en sauce ou épicés, le café, l'alcool, les boissons glacées
- Limiter les aliments riches en fibres (fruits et légumes crus, céréales complètes), le pain complet, les pâtes et les légumineuses, trop riches en sucres

En cas de constipation :

- Boire 2 litres d'eau par jour sous toutes ses formes (jus de fruits, thé, tisanes, soupes...)
 - Privilégier une alimentation riche en fibres : fruits et légumes verts, céréales complètes, légumineuses, dattes, pruneaux, figues. Veiller à un apport progressif dans l'alimentation, afin d'éviter l'apparition de désagréments digestifs.
 - Maintenir une activité physique : dans la limite de ses conditions physiques, de la fatigue et de ses envies, l'activité physique contribue à maintenir un équilibre digestif.
- Instaurer un rituel : se présenter à la selle à heure fixe, prendre son temps et se mettre à l'aise !



Fiche patiente

La mucite



Comment survient la mucite ?

Les chimiothérapies ou d'autres traitements contre le cancer peuvent causer une inflammation des muqueuses de la cavité buccale aboutissant notamment à la survenue d'aphtes et d'ulcérations responsables de douleurs et de difficultés d'alimentation.

Comment limiter l'apparition de la mucite ?

- Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire :
 - Brossage des dents et des gencives minutieux pendant 3 minutes, 3 fois par jour, à l'aide d'une brosse à dents souple (7 ou 15/100^{mm}) et de dentifrice fluoré non mentholé
 - Nettoyage des espaces inter-dentaire avec des brossettes ou du fil dentaire
 - En cas de saignement des gencives, utiliser des bâtonnets en mousse pédiatrique imbibés d'eau oxygénée
 - Enlever et nettoyer régulièrement les prothèses dentaires
 - Eviter les bains de bouches contenant de l'alcool
 - Eviter les brosses à dents électriques et les cure-dents.
 - Bains de bouche 8 à 10 fois par jour avec une solution de Bicarbonate de sodium 1,4%, en gargarisme pendant 30 à 60 secondes.
- Eviter les aliments trop chauds, trop acides ou trop épicés (ex : citron), ainsi que les aliments durs et cassants pouvant créer des petites lésions de la cavité buccale (ex : croûte de pain, noix)
- Maintenir une bonne salivation : sucer des glaçons ou des bonbons, humidifier la bouche avec un vaporisateur
- Eviter alcool et tabac
- Hydrater les lèvres

Quelles sont les solutions proposées ?

Si la mucite est avérée, votre médecin oncologue ou votre médecin traitant prescriront des **antalgiques** pour limiter la douleur, ainsi que des **bains de bouche** si nécessaire.

En complément, des traitements naturels à base d'**homéopathie** peuvent être indiqués pour soulager la douleur et activer la cicatrisation des plaies buccales. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.



**En cas de plaies ou de douleurs au niveau de la bouche,
contacter votre médecin !**

Fiche professionnels de santé

La mucite



Description

La mucite est une complication fréquente des traitements anticancéreux. La muqueuse de la bouche est particulièrement sensible car les cellules des muqueuses digestives sont parmi celles qui se divisent le plus rapidement au sein des tissus de l'organisme, et sont donc directement visées par les chimiothérapies.

Elle correspond à une **inflammation des muqueuses** de la cavité buccale pouvant conduire notamment à la survenue d'aphtes, d'ulcérations responsables de douleurs, de dysphagie et d'une perte de poids.

La toxicité endobuccale peut être à l'origine **d'infections** et de **difficultés d'alimentation**. Dans les cas de mucite sévères, le traitement par chimiothérapie peut être remis en cause et parfois être stoppé. C'est pourquoi un examen quotidien de la cavité buccale est un élément primordial afin de déceler au plus vite une mucite et instaurer une prise en charge précoce.



Alerter un médecin si apparition de plaques blanchâtres ou d'ulcérations.

Prévention

- Eradication de tous foyers bucco-dentaires avant le début du traitement par chimiothérapie.
- Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire :
 - Brossage des dents et des gencives minutieux pendant 3 minutes, 3 fois par jour, à l'aide d'une brosse à dents souple (7 ou 15/100sm) et de dentifrice fluoré non mentholé (ex : Fluocaril bibluoré 2000®)
 - Nettoyage des espaces inter-dentaire avec des brossettes inter-dentaires ou du fil dentaire
 - En cas de saignement des gencives, utiliser des bâtonnets en mousse imbibés d'eau oxygénée
 - Enlever et nettoyer régulièrement les prothèses dentaires
 - Eviter les brosses à dents électriques et les cure-dents
 - Bains de bouche 8 à 10 fois jour avec une solution de Bicarbonate de sodium 1,4%, en gargarisme pendant 30 à 60 secondes.
- Eviter les aliments trop chauds, trop acides ou trop épicés (ex : citron), ainsi que les aliments durs et cassants pouvant créer des petites lésions de la cavité buccale (ex : croûte de pain, noix)
- Maintenir une bonne salivation : sucer des glaçons ou des bonbons, humidifier la bouche avec un vaporisateur
- Eviter alcool et tabac
- Hydrater les lèvres

Traitement

Si la mucite est avérée, le médecin oncologue ou le médecin traitant prescriront des **antalgiques** pour limiter la douleur, ainsi que des **bains de bouche** additionnés d'antifongiques si nécessaire.

En présence d'aphtes avec ulcérations profondes à bords réguliers sur fond jaunâtre Kalium bichromicum 9CH 5 granules 3 fois par jour. Si aphtes multiples avec gingivite, saignements et douleur intense : Mercurius corrosivus 9CH 5 granules 3 fois par jour.



Références : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support ; « Accompagnement en oncologie » M. BOIRON, F. ROUX, J.P. WAGNER, Ed NEWSMED

Fiche patiente

Effets indésirables cutanés

Les effets des traitements anticancéreux sur la peau sont nombreux et fréquents. C'est pourquoi il est important de bien les connaître, de savoir les repérer et de prévenir leur apparition, afin que le traitement par chimiothérapie puisse continuer dans les meilleures conditions.

Sécheresse cutanée, démangeaisons

Appelée aussi xérose, la sécheresse cutanée est un effet indésirable cutané des chimiothérapies pouvant être la source de désagréments tels que des démangeaisons, une irritation de la peau et altérer la qualité de vie.

Comment limiter l'apparition de la peau sèche et des démangeaisons ?

- Pour la toilette, utiliser un pain ou gel de douche surgras
- Hydrater et nourrir la peau quotidiennement avec un émollient
- Porter des vêtements amples et lâches
- Éviter l'exposition solaire

Quelles sont les solutions proposées ?

En cas de peau sèche, appliquez généreusement une **crème émolliente** sur l'ensemble du corps tous les jours.

Il existe des **remèdes homéopathiques** capables de soulager les démangeaisons et de prévenir leur apparition. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.



Syndrome main pied

Il se caractérise par une fragilisation de la peau des mains et/ou des pieds qui, associée aux petits traumatismes de la vie quotidienne, peut présenter une gêne. Il se manifeste par une rougeur, gonflement, sécheresse de la peau parfois accompagnée de vésicules, et souvent annoncé par des sensations de brûlures ou de picotements des paumes et plantes des pieds.

Comment limiter l'apparition du syndrome main pied ?

- Éviter le soleil et l'exposition à la chaleur
- Éviter le port de vêtements et chaussures trop serrés
- Penser aux gants et chaussettes confortables
- Déléguer les tâches ménagères et travaux irritants pour les mains
- Éviter les pansements adhésifs

Quelles sont les solutions proposées ?

Dès l'apparition de rougeurs ou de picotements au niveau des pieds et des mains, faire des bains de pieds et mains à l'**eau fraîche**. Appliquer généreusement une **crème émolliente** matin et soir sur les paumes et plantes des pieds, éventuellement sous pansement occlusif la nuit.

Afin d'éviter son apparition, protéger mains et pieds !

Les éruptions cutanées

Elles sont caractéristiques des certaines thérapies ciblées. Les lésions se présentent sous forme de rash au niveau du visage, du cuir chevelu, du torse et du tronc. Les éruptions qui ressemblent à l'acné des adolescents sont parfois associées à des sensations de brûlure ou de démangeaison.

Comment limiter l'apparition des éruptions cutanées ?

- Nettoyer la peau à l'eau claire avec un pain dermatologique surgras sans savon.
- Hydrater la peau à l'aide d'un émollient.
- Utiliser une photoprotection avec un écran solaire 50+.
- Camoufler les lésions au moyen de maquillage adapté aux peaux sensibles

Quelles sont les solutions proposées ?

En fonction de l'intensité des lésions, votre médecin peut juger nécessaire de vous prescrire un **traitement adapté**.

Dans certains établissements de santé, le service de soins onco-esthétique propose des consultations spécialisées de **maquillage médical**.

Anomalies des ongles

Durant le traitement, les ongles sont très souvent abimés et cassants. L'effet indésirable le plus fréquent est la diminution de la croissance des ongles, accompagnée d'une fragilité.



Comment limiter l'apparition des anomalies des ongles ?

Les **soins des ongles** sont importants afin de préserver leur intégrité. Quelques précautions peuvent être suivies :

- Hydrater les ongles des pieds et des mains avec une crème émollente
- Les couper courts au carré afin d'éviter qu'ils ne se fissurent, ne se soulèvent ou atteignent les zones péri-unguéales
- Faire appel à une pédicure si les soins s'avèrent trop difficiles
- Avoir des chaussures adaptées à sa pointure et à semelles plates
- Éviter tout traumatisme (chaleur, gelure, marche pieds nus)
- Pour éviter l'aggravation de la toxicité unguéale à la lumière, il est possible d'appliquer un vernis opaque la veille du traitement et pendant les deux jours suivants la chimiothérapie

Quelles sont les solutions proposées ?

Appliquer un vernis à base de silicium pour protéger les ongles abimés. Le retirer à l'aide d'un dissolvant doux sans acétone.

Fiche professionnels de santé

Effets indésirables cutanés

Les complications cutanéomuqueuses des traitements anticancéreux sont nombreuses et fréquentes, imposant parfois la limitation de l'emploi de la molécule en cause avec un risque de perte d'efficacité non négligeable. C'est pourquoi il est important de bien les connaître, de savoir les repérer et de prévenir leur apparition.

Sécheresse cutanée, démangeaisons

Appelée aussi xérose, la sécheresse cutanée est un effet indésirable des chimiothérapies pouvant être la source de désagréments tels que des démangeaisons, une irritation de la peau et altérer la qualité de vie des patientes.

Prévention :

- Pour la toilette, utiliser un pain ou gel de douche surgras
- Hydrater et nourrir la peau quotidiennement avec un émollient
- Porter des vêtements amples et lâches
- Éviter l'exposition solaire

Prise en charge :

En cas de peau sèche, il est recommandé d'appliquer généreusement une **crème émolliente** sur l'ensemble du corps tous les jours.

Il existe des **remèdes homéopathiques** capables de soulager les démangeaisons et de prévenir leur apparition. Conseiller Apis mellifica 15CH et Poumon histamine 15CH, 5 granules de chaque toutes les 1 à 2 heures, et Dolichos pruriens 5CH 5 granules en cas de prurit intense*.



En cas de prurit important, le médecin peut prescrire un **antihistaminique**.

Syndrome main pied

Il se caractérise par une fragilisation de la peau des mains et/ou des pieds. Le syndrome se manifeste par une rougeur, gonflement, sécheresse de la peau parfois accompagnée de vésicules, et souvent annoncé par des sensations de brûlures ou de picotements des paumes et plantes des pieds.

Prévention :

- Éviter le soleil et l'exposition à la chaleur
- Éviter le port de vêtements et chaussures trop serrés
- Penser aux gants et chaussettes confortables
- Déléguer les tâches ménagères et travaux irritants pour les mains
- Éviter les pansements adhésifs

Prise en charge :

Dès l'apparition de rougeurs ou de picotements au niveau des pieds et des mains, il est conseillé de faire des bains de pieds et mains à **l'eau fraîche**. Appliquer généreusement une **crème émolliente** matin et soir sur les paumes et plantes des pieds, éventuellement sous pansement occlusif la nuit.

Les éruptions cutanées

Elles sont caractéristiques des thérapies ciblées. Les lésions se présentent sous forme de rash au niveau du visage, du cuir chevelu, du torse et du tronc. Les éruptions de type acnéiforme sont parfois associées à des sensations de brûlure ou de démangeaison.

Prévention :

- Nettoyer la peau à l'eau claire avec un pain dermatologique surgras sans savon.
- Hydrater la peau à l'aide d'un émollient.
- Utiliser une photoprotection avec un écran solaire 50+.
- Camoufler les lésions au moyen de maquillage non comédogène

Prise en charge :

En fonction de l'intensité des lésions, le médecin peut juger nécessaire de prescrire un antibiotique par voie orale ou locale, associé à un dermocorticoïde.

Dans certains établissements de santé, le service de soins onco-esthétique propose des consultations spécialisées de **maquillage médical**.

Anomalies des ongles

Durant le traitement, les ongles sont très souvent fragilisés et cassants. L'effet indésirable le plus fréquent est la diminution de la croissance unguéale, accompagnée d'une fragilité vis-à-vis des traumatismes.



Prévention :

Les **soins des ongles** sont également importants afin de préserver leur intégrité. Quelques précautions peuvent être suivies :

- Hydrater les ongles des pieds et des mains avec un crème
- Les couper courts au carré afin d'éviter qu'ils ne se fissurent, ne se soulèvent ou atteignent les zones péri-unguéales
- Faire appel à une pédicure si les soins s'avèrent trop difficiles
- Avoir des chaussures adaptées à sa pointure et à semelles plates
- Éviter tout traumatisme (chaleur, gelure, marche pieds nus)
- Pour éviter l'aggravation des onychopathies à la lumière, il est possible d'appliquer un vernis opaque la veille du traitement et pendant les deux jours suivants la chimiothérapie

Prise en charge :

Appliquer un vernis à base de silicium pour protéger les ongles. Le retirer à l'aide d'un dissolvant doux sans acétone.

En cas d'inflammation péri-unguéale, faire des bains de pied ou main à l'aide d'un antiseptique. Recouvrir l'ongle d'une crème antiseptique, au besoin sous pansement occlusif la nuit.

Fiche patiente

La chute des cheveux



Comment survient la chute des cheveux ?

Sa survenue dépend de la **nature de la chimiothérapie**, de ses **modalités d'administration** mais également du **risque individuel**. Aujourd'hui, conseils et solutions sont proposés pour vous accompagner au quotidien.

Si la cure de chimiothérapie comprend une molécule susceptible d'induire la perte des cheveux, cela se produit le plus souvent de façon progressive vers la 2^{ème} ou 3^{ème} semaine de traitement. C'est un processus indolore, mais il peut parfois être ressenti des picotements ou démangeaisons du cuir chevelu juste avant le début de la chute. Dans la majorité des cas, ce n'est pas un phénomène irréversible, la repousse des cheveux commence 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Il est possible que la chevelure repousse avec un aspect voire une couleur différente (ondulé, plus épais, plus souples).

Comment limiter la chute des cheveux ?

❖ **Savoir ménager ses cheveux :**

- Eviter les colorations, balayages, et permanentes
- Limiter les sèche-cheveux trop chauds, les fers à lisser et les brushing
- Utiliser un shampoing doux et limiter les lavages trop fréquents
- Utiliser une brosse douce

❖ **Le casque réfrigérant :**

Selon la chimiothérapie utilisée et les habitudes de l'équipe soignante, un casque réfrigérant peut être proposé en vue de réduire la chute des cheveux. Sa mise en place doit répondre à quelques règles d'utilisation: il doit être placé sur la chevelure mouillée à l'eau fraîche 15 minutes avant le début de la cure, changé régulièrement afin qu'il reste bien froid, et conservé jusqu'à 30 minutes après l'arrêt du traitement.

Quelles sont les solutions proposées ?

- ❖ **La coupe de cheveux :** une coupe courte est conseillée
- ❖ **Les accessoires :** pensez aux foulards, chapeaux, turbans etc...
- ❖ **La perruque :** il existe aujourd'hui une gamme très variée de perruque en cheveux synthétiques ou naturels. L'INCA propose sur son site internet une liste des revendeurs de prothèses capillaires et de perruques classés par département et qui se sont engagés à respecter la « charte d'accueil ». Cette liste est disponible à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/ressources-utiles/magasins-de-perruques/liste-des-commerçants> . L'assurance maladie permet une prise en charge d'environ 125€ sur prescription médicale.
- ❖ **L'onco-esthétique :** certains établissements de santé proposent des soins onco-esthétiques. Par des conseils et des soins, ils aident à atténuer ou à mieux accepter les effets des chimiothérapies sur le corps, la peau et les cheveux. Ils sont proposés gratuitement dans un cadre rassurant avec un personnel formé : la socio-esthéticienne est formée aux spécificités de la maladie et à ses conséquences sur le corps et le psychisme.

Fiche professionnels de santé

La chute des cheveux



La chute des cheveux est un événement marquant et redouté par les patientes recevant une chimiothérapie. Elle porte atteinte à la féminité et affiche la maladie aux yeux des autres. C'est pourquoi il s'agit le plus souvent d'une épreuve difficile à vivre pour de nombreuses femmes

Description

Sa survenue dépend de la **nature de la chimiothérapie**, de ses **modalités d'administration** (dose, voie d'administration, durée), mais également du **risque individuel**. Aujourd'hui, conseils et solutions sont proposés pour aider chacune à surmonter cette épreuve.

Si la cure de chimiothérapie comprend une molécule susceptible d'induire la perte des cheveux, cela survient le plus souvent de façon progressive vers la 2^{ème} ou 3^{ème} semaine de traitement. C'est un processus indolore, mais il est parfois possible de ressentir des picotements ou démangeaisons du cuir chevelu juste avant le début de la chute. Ce n'est pas un phénomène irréversible, la repousse des cheveux commence 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Il faut compter environ 1cm par mois. Dès lors, on remarque un changement de l'aspect et de la couleur de la chevelure : les cheveux sont plus souples, plus épais et parfois ondulés ou frisés.

Prévention

❖ **Savoir ménager ses cheveux :**

- Éviter les lavages trop fréquents et utiliser une petite quantité de shampooing doux.
- Limiter les sèche-cheveux trop chauds, les bigoudis chauffants, les fers à lisser et les brushing
- Éviter les colorations, balayages, et permanentes
- Utiliser une brosse douce

❖ **Le casque réfrigérant :**

Selon la chimiothérapie utilisée et les habitudes de l'équipe soignante, un casque réfrigérant peut être proposé en vue de réduire la chute des cheveux. Le but est de limiter l'afflux sanguin au niveau du cuir chevelu par le froid, et donc de diminuer l'arrivée du produit toxique dans cette zone. Sa mise en place doit répondre à quelques règles d'utilisation: il doit être placé sur la chevelure mouillée à l'eau fraîche 15 minutes avant le début de la cure, changé régulièrement afin qu'il reste bien froid, et conservé jusqu'à 30 minutes après l'arrêt du traitement.

Les limites...

Afin que son efficacité soit optimale, les règles d'utilisation doivent être respectées de façon très stricte, et peuvent être perçues comme trop contraignantes pour certaines patientes.

De plus, le port du casque peut être mal supporté provoquant une sensation de froid intense, maux de tête, douleurs cervicales et certaines patientes sont amenées à renoncer à son utilisation.

Enfin, certains cancers interdisent formellement l'utilisation du casque en raison du risque élevé de développement de métastase au niveau du cuir chevelu. De même les chimiothérapies administrées par voie orale ou en perfusion continue ne peuvent pas répondre aux exigences imposées par les règles d'utilisation du casque.

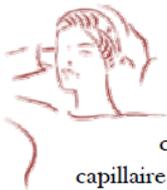
Prise en charge

❖ La coupe de cheveux

Une coupe courte est souvent conseillée avant la chute des cheveux car elle permet :

- D'accroître l'efficacité du casque s'il est utilisé
- De retarder la chute de quelques jours
- « Faciliter » la chute, car pour certaines patientes voir ses cheveux longs tomber est plus traumatisant
- Anticiper moralement la chute en établissant une étape intermédiaire

❖ Les accessoires



Plusieurs accessoires peuvent aider à couvrir ou masquer la perte des cheveux : foulard, turban, chapeau... c'est une affaire de goût !

Concernant la perruque, il existe aujourd'hui une gamme très variée de perruque en cheveux synthétiques ou naturels. L'INCA a recensé tous les revendeurs de prothèses capillaires et perruques ayant signé la « charte d'accueil ». La liste est disponible sur le site de l'INCA à l'adresse suivante : <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/ressources-utiles/magasins-de-perruques/liste-des-commerçants>

Le mieux est de faire les démarches avant la chute des cheveux : avant que la fatigue ne survienne, en regard de la chevelure actuelle et pour pouvoir la porter dès que l'on en ressent le besoin. Afin d'être conseillé au mieux, prendre rendez-vous chez son coiffeur ou dans un magasin spécialisé car le choix de la perruque et les essayages peuvent prendre un peu de temps.

Remarque : l'Assurance maladie permet une prise en charge de la perruque sur prescription médicale d'environ 125€. De plus certaines complémentaires remboursent une partie des frais.

❖ L'onco-esthétique

Certains établissements de santé mettent à disposition des patientes des soins onco-esthétiques. Par des conseils et des soins, ils aident à atténuer ou à mieux accepter les effets des chimiothérapies sur le corps, la peau, et les cheveux. Ils sont proposés gratuitement dans un cadre rassurant avec un personnel formé : la socio-esthéticienne est une esthéticienne formée aux spécificités de la maladie et à ses conséquences sur le corps et le psychisme.

Fiche patiente

Douleurs articulaires, musculaires et ostéoporose

Comment surviennent les douleurs et le risque d'ostéoporose ?

Les caractéristiques de certains cancers du sein justifient le recours à une hormonothérapie. Même si cette famille de médicament bénéficie d'un profil de tolérance relativement bon, elle induit une diminution des hormones féminines au sein de l'organisme à l'origine de différents effets indésirables, notamment des douleurs articulaire et/ou musculaire et une fragilisation des os. Ces deux phénomènes peuvent apparaître de façon indépendante l'un de l'autre.

La toxicité de certains médicaments se manifeste par des **une raideur et/ou douleurs des articulations** principalement au niveau des mains, poignets, genoux, hanches et rachis et par des **douleurs dans les muscles**. Une exacerbation des douleurs liées à une arthrose antérieure est fréquemment rencontrée.

L'ostéoporose se caractérise par une faible masse osseuse et une détérioration de la **structure du tissu osseux**. Ces troubles induisent une fragilité osseuse qui favorise le risque de fracture.

Comment limiter leur apparition ?

Limiter le risque d'ostéoporose :

- Favoriser un régime riche en calcium (laitages, fromages, eaux minérales riches en calcium...)
- Une activité physique régulière
- Une heure d'ensoleillement (visage et bras nus) améliore la biosynthèse de la vitamine D
- Prévenir et limiter le risque de chute (sol glissant, baignoire, escaliers, levers nocturnes...)
- Ne pas porter d'objets lourds

Limiter l'apparition des douleurs articulaires :

- Réduction pondérale si nécessaire
- Maintien de l'activité physique adaptée (vélo, natation, marche...)

Quelles sont les solutions proposées ?

Un **traitement antalgique** contre la douleur (paracétamol) ou un anti-inflammatoire peut être prescrit par votre médecin.

Il est possible d'appliquer des **poches de chaud/froid** sur les articulations ou de masser les muscles à l'aide de **gels ou pommades** adaptés.

L'**activité physique** est importante pour être en bonne forme et contribue à soulager les douleurs. Il existe des structures adaptées à votre situation. Elles vous proposent des activités encadrées par des professionnels formés en adéquation avec vos goûts et vos capacités.

Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien !

Fiche professionnel de santé

Douleurs articulaires et ostéoporose

Le caractère hormondépendant de certains cancers du sein justifie le recours à une hormonothérapie. Même si cette famille de molécules bénéficie d'un profil de tolérance relativement bon, les hormonothérapies de type anti-aromatase induisent une déplétion en oestrogènes au sein de l'organisme à l'origine de différents troubles, notamment des douleurs musculo-squelettiques et une perte de densité minérale osseuse.

Douleurs articulaires

La toxicité musculo-squelettiques se manifeste par des **arthralgies**, une **raideur des articulations** principalement au niveau des mains, poignets, genoux, hanches et rachis et par des **myalgies**. Une exacerbation des douleurs liées à une arthrose antérieure est fréquemment rencontrée.

Prévention :

- Réduction pondérale si nécessaire
- Maintien de l'activité physique adaptée (vélo, natation, marche...)

Prise en charge : elle est globale, associant des thérapies de soutien, des méthodes de rééducation (kinésithérapie, orthèse, activité physique adaptée) et une adaptation du milieu de vie.

Les thérapies de soutien font appel aux **antalgiques** (paracétamol) et/ou **anti-inflammatoire** sur prescription médicale. Il est possible de recourir aux patches/poches de chaud/froid, gel anti-inflammatoire, sous réserve des précautions d'emploi.

L'**activité physique adaptée** est recommandée afin de prévenir et soulager les douleurs. Il existe des structures associatives sportives ou de loisirs sensibilisées à la reprise d'une activité pour les patients.

Les **remèdes homéopathiques** conseillent **Rhus toxicodendron 9CH** et **Ruta graveolens 9CH** 5 granules de chaque tous les matins. Compléter avec **Radium bromatum 15CH** 5 granules au coucher si aggravation la nuit avec arthrose.



Risque augmenté d'ostéoporose

L'ostéoporose se caractérise par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux. Ces troubles induisent une fragilité osseuse qui favorise le risque de fracture.

Prévention :

- Régime riche en calcium (laitages, fromages, eaux minérales riches en calcium...)
- Activité physique régulière
- Une heure d'ensoleillement (visage et bras nus) améliore la biosynthèse de la vitamine D
- Prévenir et limiter le risque de chute (sol glissant, baignoire, escaliers, levers nocturnes...)
- Si immobilisation prolongée, faire à intervalle régulier des exercices de mobilisation des membres inférieurs
- Ne pas porter d'objets lourds



Afin de limiter la douleur et de stimuler la formation osseuse, conseiller **Symphytum 9CH** 5 granules le matin et **Calcarea composé 5CH** 5 granules le soir.

Fiche patiente

Les bouffées de chaleur



Comment surviennent les bouffées de chaleur ?

Les bouffées de chaleur sont un effet indésirable fréquemment retrouvé chez les femmes atteintes de cancer du sein et traitées par hormonothérapie.

Il s'agit d'une rapide augmentation de la température corporelle associée à une rougeur cutanée. Les bouffées de chaleur peuvent durer de quelques secondes à plusieurs minutes, et sont parfois accompagnées de sueurs, rougeurs, palpitations, anxiété, irritabilité. Elles sont également souvent responsables de troubles du sommeil.

Comment limiter l'apparition des bouffées de chaleur ?

- Porter des vêtements légers
- Baisser la température des pièces
- Utiliser l'air conditionné
- Boire des boissons fraîches
- Éviter l'alcool, les aliments épicés, et les boissons chaudes

Quelles sont les solutions proposées ?

Les médecines douces

L'**homéopathie** est une médecine naturelle qui peut contribuer à vous soulager des symptômes. Demandez conseil à votre pharmacien.



Relaxation, sophrologie, yoga, réflexothérapie plantaire sont des approches corporelles qui apportent un bien-être permettant d'améliorer votre qualité de vie pendant et après la maladie.

L'**acupuncture** tient une place particulière car elle est prescrite et suivie par des médecins. L'efficacité de cette médecine traditionnelle asiatique dans le traitement des bouffées de chaleur présente un grand intérêt.

L'ensemble de ces thérapies complémentaires peuvent apporter un bien-être. Mais elles ne remplacent pas les traitements, elles ne doivent pas être en contre-indication, ni se substituer à eux.

Des **spécialités** formulées à partir de **vitamine E** et d'extraits purifiés de pollen ou encore à base d'**acides aminés** disponibles en pharmacie et soulagent les bouffées de chaleur sans nuire aux traitements de la maladie.



Attention avec la **phytothérapie et les compléments alimentaires** incluant dans leur composition des phyto-oestrogènes (soja, trèfle, actée à grappe noire...). Ces derniers ont des structures proches des hormones sexuelles naturelles et sont capables d'interagir avec les traitements anticancéreux.

Méfiance !

Avant de vous lancer, demandez conseil à un professionnel de santé !

Fiche professionnels de santé

Les bouffées de chaleur

L'hormonothérapie est très fréquemment proposée aux femmes traitées pour un cancer du sein. Indiquée dans les cancers de type hormono-dépendant, elle a pour effet secondaire des symptômes semblables à ceux de la ménopause tels que les bouffées de chaleur, une atrophie génito-urinaire, des troubles psychologiques.

Description

Une bouffée de chaleur correspond à une vasodilatation cutanée et une rapide augmentation de la température corporelle. Elle peut durer de quelques secondes à plusieurs minutes, et est parfois accompagnée de sueurs, rougeurs, palpitations, anxiété, irritabilité et est souvent responsable de troubles du sommeil.

La physiopathologie exacte des bouffées de chaleur n'est pas bien connue. Elle serait liée à un dysfonctionnement du centre thermorégulateur situé au niveau de l'hypothalamus, résultant de la chute du taux d'oestrogènes, créant ainsi un déséquilibre des taux plasmatiques de plusieurs neurotransmetteurs.

Prévention

- Porter des vêtements légers
- Baisser la température des pièces
- Utiliser l'air conditionné
- Boire des boissons fraîches
- Éviter l'alcool, les aliments épicés, et les boissons chaudes

Prise en charge

Les traitements hormonaux substitutifs (THS) parfois prescrits dans les troubles de la ménopause sont contre-indiqués après traitement d'un cancer du sein. C'est pourquoi d'autres alternatives sont recherchées.

Les médecines douces

Relaxation, sophrologie, yoga, réflexothérapie plantaire sont des approches corporelles non spécifiques du cancer, mais qui apportent un bien-être permettant d'améliorer la qualité de vie de la patiente pendant et après la maladie.

L'acupuncture tient une place particulière car elle est prescrite et suivie par des médecins. Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette médecine traditionnelle asiatique dans le traitement des bouffées de chaleur.

L'ensemble de ces thérapies complémentaires peuvent apporter un bien-être. Mais elles ne remplacent pas les traitements, elles ne doivent pas être en contre-indication, ni se substituer à eux.

L'homéopathie peut être conseillée pour limiter l'apparition des bouffées de chaleur. Il est possible de recommander Acthéane® 1 comprimé 4 fois par jour, associé à 5 granules de Belladonna 9CH à chaque bouffée de chaleur et 1 dose de Lachesis mutus 15CH par semaine*.

Des spécialités formulées à partir de **vitamine E** et d'extraits purifiés de pollen ou encore à base d'**acides aminés** sont disponibles en pharmacie et soulagent les bouffées de chaleur sans nuire aux traitements de la maladie.



Attention avec la **phytothérapie** et les **compléments alimentaires** incluant dans leur composition des phyto-oestrogènes (soja, trèfle, actée à grappe noire...) ! Ces derniers ont des structures proches des hormones androgènes naturelles et pourraient se comporter dans l'organisme comme des oestrogènes faibles capables d'interagir avec les traitements anticancéreux.

Méfiance !

*d'après « Accompagnement en oncologie » M. BOIRON, F. ROUX, JP. WAGNER, Ed NEWSMED

Fiche patiente

La sexualité



Le cancer du sein et ses traitements peuvent avoir des conséquences sur votre vie intime et celle de votre partenaire. Pourtant, souvent considéré comme un sujet tabou, la sexualité reste un sujet difficile à aborder avec les équipes médicales.

Des problèmes liés...

A la maladie : L'annonce de la gravité de la maladie relaye très fréquemment la vie sexuelle au second plan. De plus, la fatigue, l'anxiété, les perturbations hormonales, les douleurs liées à la maladie s'accompagnent d'un désintérêt pour la sexualité.

Aux traitements : Ils sont la source de nombreux effets indésirables pouvant affecter la vie sexuelle (une sécheresse vaginale, une diminution de la libido, des douleurs rendant l'acte sexuel difficile voire douloureux).

A l'image de soi : Le cancer du sein a un impact particulier sur l'image corporelle puisqu'il porte atteinte à une zone érogène symbole de la féminité. La perte des cheveux, la prise ou la perte de poids peuvent également ébranler l'image de soi et avoir une incidence sur la façon d'appréhender sa vie intime et sexuelle.

Comment limiter l'impact sur la vie sexuelle ?

Prévenir les symptômes les plus pénalisants pour maintenir une activité sexuelle satisfaisante :

- Sécheresse et inconfort vulvaire, sécheresse cutanée : utiliser un gel lubrifiant lors des rapports et hydrater sa peau avec un émollient
- Réduire les bouffées de chaleur : acupuncture, relaxation, homéopathie
- Lutter contre la fatigue, l'anémie, les douleurs.

Quelles sont les solutions proposées ?

- ✓ **La redécouverte du corps :** Les soins d'onco-esthétiques offrent des soins du visage, des mains, des conseils de maquillage ou prothèses capillaires permettant de se réapproprier son corps et de se sentir mieux dans celui-ci. Les massages offrent une parenthèse de détente, un effleurement du corps, différents soins médicaux, et peuvent réveiller des sensations refoulées.

Yoga, relaxation, acupuncture... participent également au bien-être du corps et de l'esprit !

- ✓ **Le dialogue :** Partager ses préoccupations permet d'assurer la communication et l'équilibre du couple. Echanger avec son partenaire ce que l'on ressent (craintes et appréhensions) est le meilleur moyen pour rétablir une confiance et une aisance au sein du couple.
- ✓ **Différentes thérapies :** Les professionnels de santé peuvent vous proposer différents outils pour retrouver une santé sexuelle : informations, soins esthétiques, médicaments contre les douleurs, soulager la sécheresse vaginale.
- ✓ **Un soutien psychologique :** La sexualité dépend de facteurs physiologiques, mais aussi psychologiques et relationnels. Il peut être nécessaire d'explorer avec l'aide d'un psychologue les origines des troubles de la sexualité et de traiter à la fois d'un point de vue émotionnel et organique, tout en tenant compte des liens affectifs et sexuels qui existaient avant la maladie.

Fiche professionnels de santé

La sexualité



Le cancer du sein et ses traitements ont des conséquences sur la vie intime des patients et de leur partenaire. Pourtant, souvent considérée comme un sujet tabou et le « prix à payer pour la guérison », la sexualité reste un sujet difficile à aborder par les patientes.

Des problèmes liés...

A la maladie : L'annonce de la gravité de la maladie relaye la vie sexuelle au second plan. De plus, la maladie entraînant fatigue, anxiété, perturbations hormonales, douleurs, elle s'accompagne très fréquemment d'un désintérêt pour la sexualité de la part des patientes.

Aux traitements : Ils ont la source de nombreux effets indésirables pouvant affecter la vie sexuelle des patientes (une sécheresse vaginale à l'origine de dyspareunies, une diminution de la libido, des douleurs rendant l'acte sexuel difficile voire douloureux).

A l'image de soi : Le cancer du sein a un impact particulier sur l'image corporelle puisqu'il porte atteinte à une zone érogène symbole de la féminité. La perte des cheveux, la prise ou la perte de poids peuvent également ébranler l'image de soi et avoir une incidence sur la façon dont les personnes envisagent leur vie intime et sexuelle.

Prévention

Prévenir les symptômes les plus pénalisants pour maintenir une activité sexuelle satisfaisante :

- Trophicité vulvaire, sécheresse cutanée : utiliser un gel lubrifiant lors des rapports et hydrater sa peau avec un émollient
- Réduire le syndrome climatérique : acupuncture, relaxation, homéopathie
- Lutter contre la fatigue, l'anémie, les douleurs.

Prise en charge

- ✓ **La redécouverte du corps :** Les soins d'onco-esthétiques offrent des soins du visage, des mains, des conseils de maquillage ou sur les prothèses capillaires permettant de réapproprier son corps et de se sentir mieux dans celui-ci. Les massages offrent une parenthèse de détente, un effleurement du corps, différent des soins médicaux, et pouvant réveiller des sensations refoulées.

Yoga, relaxation, acupuncture... participent également au bien-être du corps et de l'esprit !

- ✓ **Le dialogue :** Partager ses préoccupations permet d'assurer la communication et l'équilibre du couple. Echanger avec son partenaire ce que l'on ressent (crantes et appréhensions) est le meilleur moyen pour rétablir une confiance et une aisance au sein du couple.
- ✓ **Différentes thérapies :** Les professionnels de santé peuvent proposer différents outils pour retrouver une santé sexuelle : informations, soins esthétiques, médicaments contre les douleurs, soulager la sécheresse vaginale.
- ✓ **Un soutien psychologique :** La sexualité dépend de facteurs physiologiques, mais aussi psychologiques et relationnels. Il peut être nécessaire d'explorer avec l'aide d'un psychologue les origines des troubles de la sexualité et de traiter à la fois d'un point de vue émotionnel et organique, tout en tenant compte des liens affectifs et sexuels qui existaient avant la maladie.

Références : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support ; Institut National du Cancer.

Fiche patiente

Fatigue et activité physique



D'où vient la fatigue ?

La maladie, les traitements et leurs effets secondaires, le stress, la douleur...sont éprouvants et leurs effets se traduisent par une sensation de fatigue intense. Même si elle s'atténue avec l'éloignement des traitements, la fatigue peut être ressentie pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Elle s'accompagne de répercussions sur votre qualité de vie ainsi que sur la réinsertion dans la vie sociale et professionnelle. Il est donc important de signaler la fatigue auprès de votre équipe soignante, afin d'élaborer la meilleure stratégie pour la prise en charge.

Comment survient la fatigue ?

Tout le monde n'a pas le même ressenti face à la fatigue. Certains signes doivent vous alerter :

- Sensation de morosité, irritabilité, anxiété
- Troubles du sommeil
- Plainte de l'entourage
- Absence de reprise des activités quotidiennes

Comment lutter contre la fatigue ?

Yoga, relaxation : les massages et techniques de détente apportent bien être physique et moral, favorisent le sommeil réparateur, diminuent le stress et permettent de se réapproprier son corps pour mieux vivre pendant la maladie.

L'alimentation : bien manger est un soin à part entière qui contribue au maintien de l'état de santé général. Diététiciens et nutritionnistes peuvent apporter leur aide afin que vous puissiez retrouver votre équilibre et le plaisir de manger.

Soutien psychologique : recevoir un soutien psychologique permet de libérer la parole, évacuer ses angoisses et ses craintes, pouvant être la source d'une anxiété ou d'une dépression responsable d'une fatigue intense. L'aide psychologique peut être apportée par un psychologue de votre service de soins mais aussi par des associations de patients proposant des groupes de paroles ou encore des forums de discussion sur Internet.



L'activité physique : paradoxalement, le repos n'est pas la réponse adaptée à la fatigue, au contraire elle peut l'entretenir. L'activité physique est un élément primordial de la prise en charge.

L'activité physique ne se limite pas aux activités sportives, elle inclut toutes les activités de la vie quotidienne : loisirs, travail, tâches domestiques. A chacun de trouver l'activité qui lui convient en fonction de ses désirs mais aussi de ses possibilités.

Dans un premier temps, il est important de bénéficier d'un encadrement par un professionnel formé pour l'activité physique adaptée aux personnes malades. Il existe des structures associatives sportives ou de loisirs sensibilisées aux problèmes de cancérologie.

Parlez-en au médecin de soins de support et/ou cancérologue, ils vous orienteront vers les structures les plus adaptées.

Fiche professionnels de santé

Fatigue et activité physique



D'où vient la fatigue ?

La maladie, les traitements et leurs effets secondaires, le stress, la douleur... sont éprouvants pour les patientes et leurs effets se traduisent par une sensation de fatigue intense. Même si elle s'atténue avec l'éloignement des traitements, elle peut être ressentie pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. La fatigue a des répercussions sur la qualité de vie des patientes ainsi que sur leur réinsertion dans la vie sociale et professionnelle. Il est donc important de signaler la fatigue auprès de l'équipe soignante, afin d'élaborer la meilleure stratégie pour la prise en charge.

Comment se manifeste-t-elle ?

Tout le monde n'a pas le même ressenti face à la fatigue. Pendant que certains ressentiront une fatigue physique avec une sensation d'épuisement, d'autres souffriront plutôt d'une lassitude psychologique ou d'une irritabilité. Certains signes doivent alerter comme la morosité, l'anxiété, les troubles du sommeil, une plainte de l'entourage ou l'absence de la reprise des activités quotidiennes.

Comment lutter contre la fatigue ?

Les médecins commenceront avant tout par corriger les causes possibles de la fatigue comme une anémie, des douleurs, une dénutrition... En parallèle, l'équipe soignante proposera des activités adaptées aux possibilités des patientes mais aussi à leurs désirs et leurs besoins, dans le but de les aider à retrouver leur équilibre et améliorer leur qualité de vie.

Yoga, relaxation : les massages et techniques de détente apportent bien-être physique et moral, favorisent le sommeil réparateur et diminuent le stress pour mieux vivre pendant et après la maladie.

L'alimentation : bien manger est un soin à part entière qui contribue au maintien de l'état de santé général. Diététiciens et nutritionnistes peuvent apporter leur aide afin que les patientes retrouvent leur équilibre et le plaisir de manger.

Soutien psychologique : recevoir un soutien psychologique permet de libérer la parole, évacuer ses angoisses et ses craintes pouvant être la source d'une anxiété ou d'une dépression et se traduisant sous la forme de fatigue intense. L'aide psychologique peut être apportée par un psychologue du service de soins mais aussi par des associations de patients proposant des groupes de paroles ou encore des forums de discussion sur Internet.



L'activité physique : paradoxalement, le repos n'est pas la réponse adaptée à la fatigue, au contraire elle peut l'aggraver. L'activité physique est un élément primordial de la prise en charge.

L'activité physique ne se limite pas aux activités sportives, elle inclut **toutes les activités de la vie quotidienne** : loisirs, travail, tâches domestiques. A chacun de trouver l'activité qui lui convient en fonction de ses désirs mais aussi de ses possibilités.

Dans un premier temps, il est important de bénéficier d'un encadrement par un professionnel formé pour l'activité physique adaptée aux personnes malades. Il existe des **structures associatives sportives ou de loisirs** sensibilisées aux problèmes de cancérologie. C'est la mission que s'est donné l'association CAMI Cancer et Sport. Elle organise des cours de disciplines variées en petit effectif dans toute la France. Le Réseau Onco Normand offre la possibilité de bénéficier de séances d'activité physique gratuitement aux femmes ayant subi un cancer du sein. Parlez-en aux médecins de soins de support et/ou cancérologues, ils orienteront vers les structures les plus adaptées.

Référence : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support.

3 Discussion

Ce travail de thèse s'inscrit dans le **Plan Cancer 2014-2019** par le biais de deux de ses objectifs :

Objectif n°2 : Garantir la qualité et la sécurisation des prises en charge, en améliorant la **coordination ville-hôpital** et les échanges d'informations entre professionnels de santé. Les professionnels de premier recours (et tout particulièrement les médecins traitants, les infirmiers et les pharmaciens) sont nécessairement impliqués dans les prises en charge qui se font de plus en plus en ambulatoire et à domicile. Le Plan insiste sur la nécessité d'améliorer la coordination et les échanges d'informations entre les professionnels de santé libéraux et les équipes hospitalières par la mise en place d'un **dossier communicant de cancérologie** (DCC) opérationnel d'ici 2015 (action 2.19) et par la mise à disposition des professionnels de recours d'**outils de bonnes pratiques** pour l'organisation des parcours de soins en ambulatoire : il s'agit de produire et de diffuser des supports d'informations sur la prise en charge clinique par type de cancer.

Objectif n°3 : Accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques :

En 2015, la proportion de traitements anticancéreux pris par voie orale devrait atteindre 25 à 30%. Pour accompagner l'essor des chimiothérapies orales tout en garantissant l'efficacité et la sécurité de ces traitements, le Plan prévoit plusieurs actions :

- Définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales à destination des professionnels de santé de ville et hospitaliers (action 3.1). Pour cela, il propose d'élaborer des guides nationaux précisant les modalités d'utilisation des chimiothérapies orales ainsi que les conditions de prévention et de **gestion des toxicités** et de renforcer le bon usage des médicaments en ville compte tenu de leur toxicité et de leur prix.

- L'action 3.3 compte développer l'éducation thérapeutique via des programmes de formations e-learning et des informations au patient en miroir des guides nationaux sur les chimiothérapies orales, en particulier sur la prévention et la gestion des effets secondaires pour **améliorer la qualité de vie, l'observance et la sécurité des traitements**.

- Enfin, l'action 3.4 définit les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile.

En résumé, après une évaluation des besoins, le Plan Cancer a soulevé la nécessité de produire des guides d'informations sur le bon usage des chimiothérapies orales et la gestion de leurs toxicités et a retranscrit le besoin de mettre à disposition des professionnels de santé de premier recours des outils de bonne pratique pour permettre la continuité des soins à domicile.

Les fiches soins de support ont été élaborées en réponse à ces besoins. Ce travail cible les **effets indésirables liés aux traitements par chimiothérapie orale du cancer du sein**, mais couvrent une grande partie des effets indésirables pouvant survenir quelque soit le type de cancer et la chimiothérapie utilisée. Elles ne se substituent pas aux conseils donnés lors des entretiens (médicaux ou pharmaceutiques) mais sont là pour accompagner le patient lors de son retour à domicile. En effet, lors de la première délivrance, la masse d'information donnée est conséquente et peut être difficile à assimiler pour le patient. Les fiches offrent un résumé des points les plus importants que le patient peut emporter avec lui. Le professionnel de santé quant à lui disposera d'informations et de conseils pour accompagner la prise en charge.

Il est impératif de soumettre les fiches à une **validation par un réseau** plus important en vue de leur diffusion. Cela nécessite l'avis d'un comité composé de professionnels de santé/experts de différentes spécialités (oncologue, médecin généraliste, infirmier en oncologie, infirmier libéral, pharmacien hospitalier, pharmacien officinal) mais aussi de groupes de patients qui devront examiner le contenu des fiches et l'évaluer.

Une des volontés de ce projet est que les fiches soins de support soient le plus **largement diffusées** : elles doivent être attractives pour le lecteur. Un travail de **graphisme** pourrait être réalisé afin que les fiches se présentent sous une forme attrayante pour le lecteur et mettant en valeur les points essentiels. D'autre part, la diffusion des fiches suggère qu'elles soient accompagnées : elles doivent faire l'objet d'une **communication auprès du grand public**. En effet, dans le cadre d'une thèse intitulée « Chimiothérapies orales : évaluation des conditions de dispensation en Haute-

Normandie », une enquête a été menée auprès des pharmaciens officinaux concernant la dispensation à l'officine des chimiothérapies orales. Une des questions posées lors de l'enquête porte sur la recherche d'information sur les médicaments utilisés en oncologie. Seuls 12% des interrogés ont évoqué le site de l'OMEDIT comme source d'information. Pourtant la moitié a connaissance de l'existence des fiches de bon usage de l'OMEDIT relatives aux chimiothérapies orales(40). Les fiches, pourtant facilement accessibles, ne sont pas suffisamment diffusées par les professionnels de santé. Peut-être serait-il intéressant de faire appel à des organismes tels que les Ordres des professionnels de santé ou les Unions Régionales des Professions de Santé afin de les solliciter pour diffuser le projet auprès de tous les acteurs de santé dans la région. La promotion des fiches pourrait être intégrée lors des formations de cancérologie auprès des professionnels ainsi que lors des séances d'ETP. L'information des professionnels et des patients fait partie des missions attribuées aux RRC. Leur site internet servirait alors de tremplin pour la diffusion.

A terme, il serait intéressant de réaliser une **enquête après la diffusion** des fiches auprès des patients et professionnels de santé afin d'évaluer leur intérêt.

D'autre part, des travaux ayant pour objectif d'améliorer la prise en charge par l'apport d'informations sur les chimiothérapies ont été développés et diffusés, leur contenu diffère néanmoins par les thèmes abordés. Le projet d'accompagnement des chimiothérapies orales piloté par l'OMEDIT de Haute-Normandie et le Réseau Onco-Normand porte sur le bon usage des chimiothérapies orales mais développe peu les effets indésirables et leur prise en charge : les effets indésirables sont cités et suivis d'un conseil de prévention et d'une phrase sur la conduite à tenir en cas de survenue de la toxicité. Les fiches soins de support viennent compléter les informations apportées par les fiches bon usage en approfondissant les conseils de prévention, en détaillant l'effet indésirable et les symptômes qui lui sont associés, et en apportant une solution ou des conseils de prise en charge. Les RRC ont publiés de nombreux travaux d'information sur les chimiothérapies. Un travail sur le bon usage a d'ailleurs été poursuivi par les autres régions. En Haute-Normandie, le RON a diffusé sur son site internet des « fiches conseils » à distribuer aux patients mais leur nombre est limité (« Alimentation entérale du patient », « Conseils pendant la radiothérapie »). Le RRC de Midi-Pyrénées par exemple a

construit des fiches sur les protocoles de chimiothérapie par voie intraveineuse. En version patient et professionnels de santé également, elles indiquent les effets indésirables les plus fréquents et leur attribue des conseils de prévention.

Le site internet de l'INCa permet l'accès pour tous à des informations précieuses classées par thématique concernant la prise en charge du cancer dans son ensemble (pathologie/effets indésirables/examens médicaux/mesures de prévention...). Les sujets abordés sont donc très variés, compréhensibles par tous et toujours accessibles puisque diffusés via Internet. Il est très simple de circuler au sein du site et de trouver les informations recherchées. Le point fort de l'INCa est d'être un organisme national, les informations diffusées sont donc applicables à l'ensemble du territoire français. Dans la rubrique « Cancer Info » les effets indésirables des chimiothérapies sont présents les uns à la suite des autres et accompagnés de quelques conseils de prévention et de prise en charge. Le site internet permet une impression de ces explications. Là encore le contenu des fiches soins de support est plus précis, et le format des fiches plus enclin à la diffusion auprès des patients. A l'inverse, un guide sur l'alopecie a été élaboré par l'INCa, sous la forme d'un petit livret à distribuer aux patients. Cette fois-ci la forme du guide est attractive pour le lecteur, mais le nombre de pages peut en décourager certains !

Les laboratoires pharmaceutiques ont pour obligation de promouvoir l'information, qui passe par l'éducation thérapeutique du patient, et de ce fait, contribuent à l'élaboration de guides d'informations. En exemple, un laboratoire européen a rédigé des plaquettes d'informations sur des effets indésirables de chimiothérapie : la fatigue, les effets indésirables cutanés... tandis que la filière française d'un laboratoire américain a opté pour la création d'un service en ligne interactif. Cet espace virtuel retrace un parcours de soins. On y retrouve une description de tous les acteurs de soins, des témoignages de patients, des informations sur la prise en charge et les effets indésirables. Ces derniers sont décrits de façon simple et accompagnés de quelques conseils de prévention. Il n'y a pas de conduite à tenir en cas de survenue de la toxicité. Le public destiné à ces guides est cependant « sélectionné » en quelque sorte, puisque ces derniers sont distribués par les visiteurs médicaux qui ne s'entretiennent pas avec tous les professionnels de santé. L'accessibilité pour tous semble toutefois être un élément essentiel du Plan Cancer, qu'il s'agisse des soins ou de l'accompagnement du

patient. D'autre part, le projet de fiches soins de support a l'avantage de se dédouaner de tout conflit d'intérêt.

Conclusion

Les progrès thérapeutiques dans le domaine de la cancérologie ont permis le développement de chimiothérapies orales. Ce mode de traitement préféré par les patients, fort de ses avantages en terme d'efficacité, d'économie, et de facilité d'administration, est cependant responsable de toxicités importantes qu'il est nécessaire de prévenir. Ce travail de thèse a permis de répertorier les toxicités des différentes chimiothérapies orales employées dans le traitement du cancer du sein. A la suite de recherches bibliographiques sur ces toxicités, un travail de synthèse a été réalisé afin de créer dix fiches en deux versions : patiente et professionnels de santé ; contenant une description de l'effet indésirable ainsi que des conseils de prévention et de gestion.

Néanmoins, les « fiches soins de support » nécessitent un accompagnement quant à leur diffusion. D'autres projets en développement tels que les formations des professionnels de santé en cancérologie et les programmes d'ETP pourraient être l'occasion de promouvoir les fiches soins de support auprès du grand public.

Références bibliographiques

1. Ministère de la Santé et des Sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Institut National du Cancer. Plan cancer 2003-2007 [Internet]. Institut National du Cancer; [cited 2015 Apr 27]. Available from: www.e-cancer.fr/component/docman/.../12466-plan-cancer-2003-2007
2. Ministère de la Santé et des Sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Institut National du Cancer. Plan Cancer 2009-2013 [Internet]. Institut National du Cancer; [cited 2015 Apr 27]. Available from: www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_plan_cancer_2009_2013.pdf
3. Ministère de la Santé et des Sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Institut National du Cancer. Plan cancer 2014 2019 [Internet]. Institut National du Cancer; [cited 2015 Apr 25]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/538a4506b095db68ef573797bbdbc46b.pdf
4. P. Arveux, M. Colonna, F. Molinié, B. Trétarre. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Tumeurs solides - Cancer du sein [Internet]. InVS; 2013 [cited 2015 Jun 4]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
5. INCA. Les cancers en France Edition 2014 [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 8]. Available from: [file:///C:/Users/M%C3%A9lie/Downloads/Les%20cancers%20en%20France%20-%20Edition%202014%20-%20V6%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/M%C3%A9lie/Downloads/Les%20cancers%20en%20France%20-%20Edition%202014%20-%20V6%20(1).pdf)
6. Bernard Chéru. Données régionales par type de cancer [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2015 May 28]. Available from: http://www.reseau-onco-normand.org/images/stories/file/actualites/Donnees_regionales_par_type_de_cancer.pdf
7. INCA. cancer du sein [Internet]. INCA; 2014 [cited 2015 Jan 27]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/points-cles>
8. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Conférence nationale des PU-PH en gynécologie-obstétrique. Gynécologie obstétrique. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. 509 p.
9. Delcroix, Guerin du Masgenet. Décision en gynécologie obstétrique. 2ème édition. Paris: Maloine; 2001. 708 p.
10. INCA. Prévention [Internet]. INCA; 2014 [cited 2015 May 29]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/prevention>
11. INCA. Dépistage du cancer du sein [Internet]. INCA; 2013 [cited 2015 Jan 27]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/espace-grand-public>
12. INCA. Octobre rose 2014 : 10 ans de mobilisation nationale contre le cancer du sein [Internet]. INCA; 2014 [cited 2015 Jan 27]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/rss-depistage/9178-octobre-rose-2014-10-ans-de-mobilisation-nationale-contre-le-cancer-du-sein>

13. Marianne Dubard. Le cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010 [Internet]. [Bordeaux]: Université Bordeaux 2 Victor Segalen; 2013 [cited 2015 Jan 2]. Available from: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00967404/document>
14. Jean Pierre Basuyau, Centre Henri Becquerel, Rouen. Les marqueurs tumoraux, cours pharmacie 3ème année Rouen. 2011 Jun 12; Université médecine pharmacie, Rouen.
15. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. Circulaire n° DHOS/SDO/2005/101 [Internet]. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille; 2005 [cited 2015 Apr 26]. Available from: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/520-circulaire-nd-dhossdo2005101-du-22-fevrier-2005
16. INCA, La Ligue contre le cancer. Le dispositif d'annonce du cancer (Mesure 40 du Plan Cancer) [Internet]. INCA; 2006 [cited 2015 May 31]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/soins/parcours-de-soins/dispositif-dannonce/un-temps-fort-du-parcours-de-soins>
17. INCA, La Ligue contre le cancer, Ministère de la Santé et des Sports. Etude sur l'annonce du diagnostic de cancer et le ressenti des malades en 2011. INCA; 2012.
18. Réseau Onco Normand. Procédure d'organisation et de fonctionnement des RCP [Internet]. Réseau Onco Normand; 2012 [cited 2015 May 31]. Available from: http://www.reseau-onco-normand.org/images/stories/file/RCP/Procedure_des_RCP_-_version_3.5.pdf
19. HAS. Indicateur de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire [Internet]. HAS; 2013 [cited 2015 May 31]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1616146/fr/indicateur-reunion-de-concertation-pluridisciplinaire-campagne-2011-analyse-descriptive-des-resultats-agreges-et-analyse-des-facteurs-associes-a-la-variabilite-des-resultats-decembre-2012?cid=fc_1249990
20. INCA. Le dossier communicant de cancérologie [Internet]. INCA; [cited 2015 May 31]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/soins/parcours-de-soins/dossier-communicant-de-cancerologie#>
21. INCA, ASIP santé. Dossier communicant de cancérologie et dossier médical personnel, cadre national [Internet]. INCA; 2010 [cited 2015 May 31]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/soins/parcours-de-soins/dossier-communicant-de-cancerologie#>
22. OMEDIT Haute Normandie, Réseau Onco Normand. Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein [Internet]. OMEDIT Haute Normandie, Réseau Onco Normand; 2013 [cited 2015 Apr 2]. Available from: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/sein_version_finale_du_7_mars_2013__1_.pdf
23. OMEDIT Haute Normandie. Fiches de bon usage des chimiothérapies orales [Internet]. OMEDIT Haute Normandie, Réseau Onco Normand; 2015 [cited 2015 Mar 2]. Available from: http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_de_bon_usage_chimiotherapies_orales_412.htm
24. INCA, Ministère de la Santé et des Sports, Assurance maladie. Circulaire DHOS/CNAMTS/INCA/2007/357 [Internet]. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille; [cited 2015 May 31]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/component/.../6050-circulaire-dhoscnamtsinca>

25. Réseaux de Régionaux de Cancérologie de Franche-Comté, Rhône-Alpes, Lorraine, INCA, Sociétés savantes. Cancer bronchique non à petite cellule, référentiel national de RCP [Internet]. INCA; 03/15 [cited 2015 May 31]. Available from: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/cancer_bronchique_nonpetitescellules_mars2015.pdf
26. INCA. Qualité de vie : les soins de support [Internet]. INCA; 2013 [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/qualite-de-vie>
27. AFSOS. Connaître les soins de support pour mieux vivre son cancer. AFSOS, CHUGAI; 2012.
28. INCA. Les réseaux régionaux de Cancérologie [Internet]. INCA; [cited 2015 Apr 27]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/soins/la-structuration-de-loffre-de-soins/les-reseaux-regionaux-de-cancerologie>
29. Code de la santé publique - Article L5125-1. Code de la santé publique.
30. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
31. INCA. Situation de la chimiothérapie des cancer. Rapport 2013 [Internet]. Boulogne-Billancourt: INCA; 2014 [cited 2015 Jun 17]. Available from: www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/12264-situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-rapport-2013
32. Thecitox-2012 prise en charge des EI des thérapies ciblées.pdf.
33. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? *Pathol Biol.* 2012 Aug;60(4):234–8.
34. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jan 1;59(1):56–66.
35. Emilie Clevers. La chimiothérapie orale : Amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville hôpital. [ROUEN]: Université de médecine pharmacie de ROUEN; 2011.
36. 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.
37. Lorusso V, Cinieri S, Giampaglia M, Ciccarese M, Tinelli A, Chiuri V, et al. Intravenous versus oral vinorelbine plus capecitabine as second-line treatment in advanced breast cancer patients. A retrospective comparison of two consecutive phase II studies. *Breast Edinb Scotl.* 2010 Jun;19(3):214–8.
38. Elise Rémy. Projet chimiothérapies orales. Chimiothérapies orales; 2010 Mar 17; Faculté de Pharmacie, ROUEN.
39. Magaly Dory. Evaluation des attentes et des besoins des patients atteints de cancer sous chimiothérapies orales dans le cadre de la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique du patient. [ROUEN]: Université de médecine pharmacie de ROUEN; 2012.
40. Laure Deschepper. Chimiothérapies orales en l'officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute Normandie. [ROUEN]: Université de médecine pharmacie de ROUEN; 2014.

41. Mikaël Daouphars. Chimiothérapies orales, mythes et réalités. Chimiothérapies orales; 2010 Mar 17; Faculté de Pharmacie, ROUEN.
42. Corinne Veyret, Chef Département Oncologie Médicale. Effets indésirables des traitements oraux [Internet]. 2010 Mar 17 [cited 2015 Feb 6]. Available from: http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_de_bon_usage_chimiotherapies_orales_412.htm
43. Vasse Marc. Hématologie, cours 4ème année de pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen; 2012.
44. Mickaël Daouphars, pharmacien Centre Henri Becquerel, ROUEN. Cancérologie. 2013 Nov 14.
45. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, Cotliar J, Olsen EA, Garden BC, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):1025–39.
46. AFSOS. Prophylaxie de la neutropénie fébrile, référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support [Internet]. AFSOS; 2014 [cited 2015 Apr 3]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/140714_REFERENTIEL_Prophylaxie_de_la_neutropenie_febri-le-2.pdf
47. Belin N, Bontemps F. La neutropénie chimio-induite n°2727 [Internet]. *Le Moniteur des pharmacies*; 2008 [cited 2015 Apr 2]. Available from: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2727/la-neutropenie-chimio-induite.html>
48. Clémence Poirot. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien [Internet] [Thèse d'exercice]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2014 [cited 2015 Mar 31]. Available from: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_POIROT_CLEMENCE.pdf
49. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2011 Jan;47(1):8–32.
50. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors (NCCN Guidelines) [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 3]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
51. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187–205.
52. Elisabeth Seguin, professeur pharmacognosie faculté de médecine pharmacie Université de Rouen. Thérapeutique anti-cancéreuse, cours pharmacie 3ème année. 2011 Apr 10; Université de médecine pharmacie de ROUEN.
53. AFSOS. Anémie et cancer, référentiels inter-régionaux des soins oncologiques de support [Internet]. AFSOS; 2012 [cited 2015 Apr 5]. Available from: <http://ftp.comm-sante.com/SB/anemieetcancer.pdf>

54. Carole Fusi, pharmacienne, Florence Bontemps, pharmacienne. Anémie et neutropénie chimio-induite, *Le moniteur des pharmacies* n°2926 [Internet]. *Le Moniteur des pharmacies*; 2012 [cited 2015 Apr 8]. Available from:
<http://www.lemoniteurdesspharmacies.fr/media/0d2/a9326e3d03186daeed6db106fa8a6/Le%20Moniteur%20des%20Pharmacies%20num%C3%A9ro%202926%20page%20.pdf>
55. AFSOS. Prise en charge des nausées vomissements chimio-induits, référentiels inter-régionaux des soins oncologiques de support [Internet]. AFSOS; 2013 [cited 2015 Mar 27]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf
56. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Oct;96(10):951–60.
57. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Internet]. National Institutes of Health National Cancer Institute; 2010 [cited 2015 Mar 27]. Available from:
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
58. OMEDIT Centre. Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. OMEDIT Centre; 2014 [cited 2015 Mar 27]. Available from:
<http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fiche%20Antiemetiques.pdf>
59. Eric Lévy, Florian Scotté, Jacques Médioni, Stéphane Oudard. Nausées et vomissements chez les patients atteints de cancer. *Rev Prat* [Internet]. 2006 Nov 30 [cited 2015 Mar 29];56. Available from:
http://www.cvaio.org/pdf/Nausees_et_vomissements_chez_les_patients_atteints_de_cancer_RDP_2006_18_2015.pdf
60. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Somerfield MR, Lyman GH. Antiemetic Use in Oncology: Updated Guideline Recommendations from ASCO. *Am Soc Clin Oncol Educ Book ASCO Am Soc Clin Oncol Meet*. 2012;532–40.
61. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un adulte présentant des nausées et des vomissements chimio-induits. *Actual Pharm*. 2014 Oct;53(539):53–6.
62. Boiron M, Roux F, Wagner JP. Accompagnement en oncologie. *Le Moniteur des pharmacies, Newsmed*. Courbevoie; 2014. 165 p.
63. European medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. Herbal medicines for human use [Internet]. European medicines Agency; Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
64. Solène CHABOSSEAU. Plantes médicinales et cancer du sein : état des lieux et recommandations sur leurs utilisations [Internet] [Docteur en pharmacie]. [Anger]: Université de médecine pharmacie; 2013 [cited 2015 Apr 8]. Available from: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20070068/20137MSP1646/fichier/1646F.pdf>
65. Cherny NI. Evaluation and Management of Treatment-Related Diarrhea in Patients with Advanced Cancer: A Review. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Oct;36(4):413–23.

66. ANSM. RCP Tyverb 250 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015 [cited 2015 Apr 1]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65609052#>
67. ANSM. RCP Afinitor 10 mg, comprimé [Internet]. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015 [cited 2015 Apr 1]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64201368#>
68. Kornblau S, III ABB, Catalano R, Champlin RE, Engelking C, Field M, et al. Management of Cancer Treatment–Related Diarrhea: Issues and Therapeutic Strategies. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Feb;19(2):118–29.
69. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2918–26.
70. Letarte N. L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de diarrhée et de constipation secondaires à la chimiothérapie. *Actual Pharm*. 2012 Jun;51(516, Supplément 1):9–11.
71. Bonnot J, Pillon F. Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire. *Actual Pharm*. 2013 Jan;52(522):49–52.
72. Dereure O, Bessis D, Guilhou J-J, Guillot B. Effets cutanés indésirables des chimiothérapies antitumorales et des cytokines. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesde298-30336](http://www.em-premium.com/datas/traitements/298-30336) [Internet]. [cited 2014 Oct 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unr-runn.fr/article/11652/resultatrecherche/6>
73. Dr E. Jadaud, Angers, Dr D. Collangettes Centre Jean Perrin Clermont Ferrand, Dr P. Berger C.P. Calmettes Marseille. Prévention et traitement des mucites buccales radio et/ou chimio-induite GPIC AFSOS [Internet]. 2011 [cited 2014 Dec 17]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure_mucite_gpicafsos_v3.pdf
74. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2014 May;141(5):354–63.
75. OMEDIT Haute Normandie. Fiches de bon usage des chimiothérapies orales OMEDIT [Internet]. OMEDIT Haute Normandie. 2012 [cited 2014 Dec 17]. Available from: http://www.omedit-hautnormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_444.htm
76. Rouxel A-M, Roguedas A-M, Descourt R, Misery L. Syndrome mains-pieds : nouvel effet secondaire de l'erlotinib. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2008 Nov;135(11):762–4.
77. Sibaud V. Érythème toxique à la chimiothérapie. *Ann Dermatol Vénérologie* [Internet]. [cited 2015 Jan 11]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963814005675>
78. Comandone A, Bretti S, La Grotta G, Manzoni S, Bonardi G, Berardo R, et al. Palmar-plantar erythrodysestasia syndrome associated with 5-fluorouracil treatment. *Anticancer Res*. 1993 Oct;13(5C):1781–3.
79. Baack BR, Burgdorf WHC. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Mar;24(3):457–61.

80. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar–plantar erythrodysesthesia (PPE): A literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs*. 2007 Jul;11(3):238–46.
81. 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 Apr;57(2):106–13.
82. Deslandres M, Sibaud V, Chevreau C, Delord JP. Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses : focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2008 Jan;135(1):16–24.
83. Dr Sébastien Barbarot, praticien hospitalier en cancéro-dermatologie, CHU de Nantes. Effets indésirables cutanés des anti-EGFR [Internet]. 2009 [cited 2014 Dec 17]; CHU de Nantes. Available from: <http://www.oncobretagne.fr/telechargt/digestif/2009/barbarot.pdf>
84. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):545–70.
85. Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):657–70.
86. Humbert P. Prévenir l'alopecie chimio-induite. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2009 May;136:S29–32.
87. Palma MD. Peut-on prévenir l'alopecie due à la chimiothérapie ? [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0151963801344-C210](http://www.em-premium.com/data/revues/0151963801344-C210) [Internet]. 2008 Mar 27 [cited 2014 Oct 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.ezproxy.unr-runn.fr/article/130688/resultatrecherche/1>
88. Institut National du Cancer. Traitement du cancer et chute des cheveux. Boulogne-Billancourt: Institut National du Cancer; 2009. 32 p.
89. Altundag K, Dede D, Harputluoglu H, Gullu I. Arthralgies et inhibiteur des aromatasés. *Rev Rhum*. 2007 Dec;74(12):1340–1.
90. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):486–92.
91. Buzdar AU, Guastalla J-P, Nabholz J-M, Cuzick J, ATAC Trialists' Group null. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (Anastrozole and Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. *Cancer*. 2006 Aug 1;107(3):472–80.
92. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 7;97(17):1262–71.
93. Coombes R, Kilburn L, Snowdon C, Paridaens R, Coleman R, Jones S, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup

- Exemestane Study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007 Feb 23;369(9561):559–70.
94. AFSOS. symptômes articulaires liés aux traitements du cancer, référentiel inter-régional en soins oncologiques de support [Internet]. AFSOS; 2014 [cited 2015 Mar 25]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/REFERENTIEL_Symptomes_articulaires_et_traitements_V_Finale_05-11-2014.pdf
 95. Debiais F. Inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la LH-RH et ostéoporose. *Rev Rhum Monogr*. 2011 Apr;78(2):81–7.
 96. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose [Internet]. HAS; 2006 Jul [cited 2015 Mar 26] p. 18. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
 97. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *The Oncologist*. 2008 May;13(5):503–14.
 98. Bagot JL. *Cancer et homéopathie*. Unimedica/Éditions Narayana. Kanderne, Allemagne; 2012. 306 p.
 99. Debourdeau P, Bachelot T, Zammit C, Aletti M, Gallineau C, Gligorov J. Traitement des bouffées de chaleur associées au cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Apr 1;91(4):339–49.
 100. Boccon-Gibod L, Richaud P, Coloby P, Coulange C, Culine S, Davin J-L, et al. Cancer de la prostate et hormonothérapie : indications thérapeutiques de première ligne. *Prog En Urol*. 2010 Feb;20(2):109–15.
 101. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelimark RA, et al. Megestrol Acetate for the Prevention of Hot Flashes. *N Engl J Med*. 1994 Aug 11;331(6):347–52.
 102. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Jan;12(1):155–8.
 103. Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):337–45.
 104. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2059–63.
 105. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1578–83.
 106. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A Pilot Trial of Paroxetine for the Treatment of Hot Flashes and Associated Symptoms in Women with Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Apr 1;23(4):337–45.

107. Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol.* 2001 Apr;2(4):199–204.
108. ANSM. Abufène 400mg comprimés, Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. ANSM; 2013 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64728712&typedoc=R#HautDePage>
109. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Mar;18(5):1068–74.
110. AFSOS. Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support [Internet]. AFSOS; 2012 [cited 2015 Jun 8]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/THERAPIES_COMP_J2R_2012_12_07.pdf
111. Habold D, Bondil P. L'intervention sexologique en oncologie. *Presse Médicale.* 2014 Oct;43(10, Part 1):1120–4.
112. AFSOS. Cancer, vie et santé sexuelle [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jan 23] p. 20. Available from: <http://www.afsos.org/-Referentiels-Nationaux-.html>
113. Incrocci L. Cancer et fonction sexuelle : parler de sexualité aux oncologues et de cancer aux sexologues. *Sexologies.* 2007 Oct;16(4):263–4.
114. Hannoun-Levi JM. Traitement du cancer du sein et de l'utérus : impact physiologique et psychologique sur la fonction sexuelle. *Cancer/Radiothérapie.* 2005 May;9(3):175–82.
115. AFSOS. Cancer, santé sexuelle et intimité. Accompagnement des patient(es) traité(es) pour un cancer du sein par chimiothérapie et/ou hormonothérapie [Internet]. AFSOS; 2012 [cited 2015 Jan 23]. Available from: <http://www.afsos.org/-Referentiels-Nationaux-.html>
116. Labourey J-L. Place de l'activité physique dans la prise en charge de la fatigue cancéreuse induite par les traitements oncologiques. *Ann Réadapt Médecine Phys.* 2007 Jul;50(6):445–9.
117. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncol Williston Park N.* 2000 Nov;14(11A):151–61.
118. AFSOS. Activité physique et cancer Référentiel inter régionaux des soins oncologiques de support [Internet]. AFSOS; 2011 [cited 2015 Jan 24]. Available from: <http://ftp.comm-sante.com/SB/activitephysiqueetcancer.pdf>
119. Duclos M. Activité physique et cancer: Physical activity and cancer. *Médecine Mal Métaboliques.* 2009 Jan;3(1):21–5.
120. Berthouze SE, Foucaut AM, Touillaud M, Baudinet C, Robert B, Reynes E, et al. Manager la fatigue cancéro-induite par l'activité physique : une nouvelle approche. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014 May;57, Supplement 1:e377.
121. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2006 Jul 4;175(1):34–41.

Table des illustrations

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Taux standardisé à la population mondiale d'incidence du cancer du sein chez la femme à l'échelle départementale en 2008-2010(4)..... | 9 |
| Figure 2 : Anatomie du sein, INCa(7) | 14 |
| Figure 3 : Les ganglions lymphatiques dans le cancer du sein, INCa(7) | 15 |
| Figure 4 : Sommaire du thésaurus des protocoles de chimiothérapies du cancer du sein de Haute Normandie(22) | 30 |
| Figure 5 : Les Réseaux Régionaux de Cancérologie, INCa(28)..... | 36 |
| Figure 6 : Les différents grades de mucite(57)..... | 94 |
| Figure 7 : Syndrome main pied | 98 |
| Figure 8 : Représentation schématique des principales localisations du syndrome main pied(77) | 98 |
| | |
| Tableau I : Chimiothérapies conventionnelles per os du cancer du sein..... | 42 |
| Tableau II : Thérapies ciblées per os du cancer du sein..... | 44 |
| Tableau III : Hormonothérapies per os du cancer du sein | 46 |
| Tableau IV : Modalités de prescription et de délivrance des chimiothérapies orales du cancer du sein | 49 |
| Tableau V : Les grades de neutropénies, CTCAE version 4.0, NCI..... | 70 |
| Tableau VI : Les grades de lymphopénie, CTCAE version 4.0, NCI | 74 |
| Tableau VII : Les grades de thrombopénie, CTCAE version 4.0, NCI | 75 |
| Tableau VIII : Les grades d'anémie, CTCAE version 4.0, NCI | 77 |
| Tableau IX : Les troubles gastro-intestinaux, NCI CTCAE version 4.0(57) | 82 |
| Tableau X : Potentiel émétisant des chimiothérapies, liste non exhaustive(59) | 83 |
| Tableau XI : Prophylaxies antiémétiques selon le niveau émétisant des chimiothérapies selon l'ASCO(60) | 84 |
| Tableau XII : Les grades de toxicité des éruptions cutanées selon la CTCAE version 4.0 du NCI.. | 102 |
| Tableau XIII : Risque d'alopécie selon les molécules de chimiothérapie(86) | 108 |
| | |
| Graphique 1 : Risque (%) de décéder d'un cancer du sein entre 50 et 74 ans chez les femmes selon la cohorte de naissance en France(5) | 10 |
| Graphique 2 : Répartition des dépenses officinales selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie orale (31)..... | 41 |

Liste des annexes

| | |
|---|-----|
| Annexe 1 : Procédure d'organisation et de fonctionnement d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, mise en place par le Réseau Onco Normand..... | 171 |
| Annexe 2 : Proposition de programme personnalisé de soins, INCa | 172 |
| Annexe 3 : Protocole FEC 50, Thésaurus régional harmonisé des protocoles de chimiothérapie du cancer du sein, OMEDIT et RON..... | 177 |
| Annexe 4 : Organisation du réseau régional de cancérologie, INCa | 178 |
| Annexe 5 : Répertoire des médicaments de cancérologie disponibles par voie orale, projet d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale, OMÉDIT et RON | 179 |
| Annexe 6 : Tableau de suivi, projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale, OMEDIT et RON..... | 180 |
| Annexe 7 : Fiches patient et professionnels de santé de l'Afinitor®, projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale, OMEDIT et RON | 181 |
| Annexe 8 : Fiche d'information nutritionnelle destinée au patient, d'après le référentiel de l'AFSOS | 185 |
| Annexe 9 : Guide patient de l'alopécie, INCa..... | 186 |
| Annexe 10 : Critères de toxicité musculo-squelettiques NCI-CTC 4.0 | 187 |

Procédure d'organisation et de fonctionnement d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) du réseau Onco-normand

Procédure d'organisation et de fonctionnement d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) du réseau Onco-normand

Les 8 points fondamentaux de la RCP

- I. Un **médecin coordonnateur** identifié assure l'organisation de chacune des RCP
- II. Les RCP sont composées en principe d'un oncologue médical et/ou d'un spécialiste d'organe compétent en oncologie, d'un oncologue radiothérapeute, d'un chirurgien spécialisé, d'un radiologue et d'un anatomopathologiste accessibles pendant la réunion - Onco-normand précise que la pluridisciplinarité est atteinte par la présence d' **au moins quatre des spécialistes suivants** : radiothérapeute, oncologue médical ou spécialiste d'organe compétent en cancérologie dans sa spécialité d'origine, anatomopathologiste, radiologue, chirurgien – Cette composition peut varier selon la spécialité (en hématologie, pas de chirurgien mais obligatoirement un médecin qualifié en hématologie)
- III. L'**information** et le recueil du **consentement** écrit du patient, attestant avoir été informé de la création de son DCC et du partage de ses informations médicales personnelles entre les spécialistes présents en RCP, sont obligatoires
- IV. Présentation de tous les **nouveaux cas** avant la mise en route du premier traitement (sous réserve de l'accord des patients) : les dossiers faisant l'objet d'une procédure standard ne nécessitant pas de discussion pluridisciplinaire (niveau 1) sont simplement enregistrés, tous les autres sont obligatoirement présentés et discutés en RCP (niveau 2) – Les traitements qui ne peuvent attendre le passage en RCP sont initiés avant d'être validés - Les dossiers des patients nécessitant une modification substantielle du traitement (reprise évolutive, toxicité...) sont également présentés
- V. La **traçabilité** est organisée : liste des participants à la RCP et des patients dont le dossier a été présenté. Identification du médecin référent
- VI. Utilisation en RCP de **référentiels** validés actualisés, issus d'un consensus régional et accessibles en salle de réunion
- VII. L'**avis de la RCP** est une proposition de stratégie thérapeutique - Il est donné pendant la RCP puis validé, enregistré et archivé - Si le médecin référent ne suit pas la proposition qui est faite par la RCP, il est nécessaire qu'il en indique la justification dans le dossier du patient
- VIII. Un **PPS** sera édité par la suite, après :
 - a) Exposé de la proposition thérapeutique de la RCP au patient par le médecin référent et évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque pour le patient
 - b) Décision finale, prise conjointement, sur le traitement à appliquer, au décours de cet exposé et de cette évaluationLe PPS aussi sera inclus dans le dossier patient

BC - 11 juin 2012 - Validé par le bureau les 10 avril et 24 mai 2012 et mis en forme pour publication sur le site Onco-normand



Etablissement: _____
Nom : _____
Prima : _____
Adresse : _____
☎ : _____
Nom du SC de rattachement : _____

PROGRAMME PERSONNALISE DE SOINS

Proposition de contenu minimum indispensable

Version de février 2011

Nom du (de la) patient(e): _____
Prénom: _____
Nom de jeune fille: _____
Date de naissance: _____
Lieu de naissance: _____
Sexe: _____
N° d'identification: _____
Code postal de résidence: _____

Coordonnées de la personne de confiance: _____

Présente lors de la remise du programme de soins: _____

Oui Non

Date de la consultation d'annonce: _____
Programme de soins remis par le Docteur: _____
Le: _____

Avec votre accord, ce programme de soins sera transmis à votre médecin traitant ainsi qu'à votre comité-consultatif d'établissement/région.

VOLET SOINS

Calendrier prévisionnel de soins

Mr/Mme :

Année :

| | | Mois 1 | Mois 2 | Mois 3 | Mois 4 | Mois 5 | Mois 6 | Mois 7 | Mois 8 | Mois 9 |
|--|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | Semaine 1 | Semaine 2 | Semaine 3 | Semaine 4 | Semaine 5 | Semaine 6 | Semaine 7 | Semaine 8 | Semaine 9 |
| CHIRURGIE | | | | | | | | | | |
| Nom du chirurgien : Lieu : Type de chirurgie : Date de la chirurgie : | Hospitalisation | | | | | | | | | |
| TRADITIONNELLE | | | | | | | | | | |
| Nom du médecin spécialiste : Lieu : Durée de la radiothérapie : Nombre de séances prévues : | Traitement | | | | | | | | | |
| CHIMIOTHÉRAPIE | | | | | | | | | | |
| Nom du médecin spécialiste : Lieu : Nom du problème : Nombre de cycles prévus : Intervalle entre les cycles : | Traitement | | | | | | | | | |
| HOLOGRAPHIE | | | | | | | | | | |
| Nom du médecin spécialiste : Lieu : Nom du traitement : Forme : Orale / Intraveineuse | Traitement | | | | | | | | | |
| SOINS DE SUITE (Préciser le nom du responsable) | Traitement | | | | | | | | | |
| PROFIL D'ÉTAT DE SANTÉ | | | | | | | | | | |
| État général : État nutritionnel : État dentaire : État de la peau : État des yeux : État des oreilles : État des voies respiratoires : État des voies urinaires : État des voies digestives : État des membres : État des organes génitaux : État des autres : | | | | | | | | | | |
| SURVEILLANCE | | | | | | | | | | |
| Éléments : Fréquence : | | | | | | | | | | |

Légende : ■ Traitement effectué en hospitalisation de jour
■ Traitement effectué en IAD

ATTENTION
 Ceci est un plan général, non définitif, destiné à illustrer votre traitement. Il pourra être modifié, interrompu ou adapté en fonction de votre tolérance et de vos besoins.
 Nous vous remercions d'en discuter avec votre médecin à chaque consultation et de le présenter au médecin.

VOLET SOINS (suite)

Transmission des informations au médecin traitant

| Type de documents | Date de transmission |
|--|----------------------|
| Proposition de la RCP | |
| Programme Personnalisé de Soins | |
| Compte-rendu opératoire | |
| Compte-rendu d'anatomopathologie | |
| Compte-rendu d'examens complémentaires (biologie, scanner, IRM...) | |
| Lettre de sortie d'hospitalisation | |
| Autres, préciser: | |

VOLET SOCIAL

| |
|--|
| <p><i>Coordonnées de la personne ayant réalisé le bilan social:</i></p> <p>.....</p> <p>☎</p> <p><i>Coordonnées de l'assistante sociale:</i></p> <p>.....</p> <p>☎</p> |
|--|

Bilan social du dispositif d'annonce

Date :

Transmission à l'assistante sociale, et si oui préciser la date :

Actions envisagées (dans le domaine familial, professionnel, financier, habitat, aide à domicile,...) :

.....
.....

Consultation sociale de mi-parcours

Date :

Transmission à l'assistante sociale, et si oui préciser la date :

Actions envisagées (dans le domaine familial, professionnel, financier, habitat, aide à domicile,...) :

.....
.....

Autres consultations sociales

Date :

Transmission à l'assistante sociale, et si oui préciser la date :

Actions envisagées (dans le domaine familial, professionnel, financier, habitat, aide à domicile,...) :

.....
.....

Médecins spécialistes référents:

- ☎
- ☎
- ☎

Infirmière d'information et de coordination:

- ☎

Médecin traitant:

- ☎

Pharmacien de ville:

- ☎

Contacts associatifs:

- ☎
- ☎

Réseau de santé:

- ☎

Autres intervenants de ville

Infirmière:

- ☎

Masseur-kinésithérapeute:

- ☎

Autres:

- ☎

Hôpital de proximité:

- ☎

HAD:

- ☎

Contacts sociaux

CAF:

- ☎

CPAM:

- ☎

Assistante sociale de secteur:

- ☎

CCAS:

- ☎

Maison départementale du handicap:

- ☎

Numéro Santé Info Droit:

- ☎



FEC 50 (5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide ENDOXAN®)

Indication: Traitement du carcinome mammaire, en situation adjuvante ou métastatique (AMM)

Nombre de cycles: 6

| Périodicité | Molécules | Posologie | Reconstitution et/ou Dilution | Administration (Voie et Durée) |
|-------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| J1 = J22 | Epirubicine | 50mg/m ² - J1 | 100ml G5% ou NaCl0.9% | IV - 15min |
| | Cyclophosphamide | 500mg/m ² - J1 | 100 à 250ml G5% ou NaCl0.9% | IV - 30min |
| | 5-Fluorouracile | 500mg/m ² - J1 | 100 à 250ml G5% ou NaCl0.9% | IV - 30min |

 Dose cumulative maximale d'Epirubicine = 900mg/m²

Potentiel émétisant: moyen

Traitement antiémétique recommandé: Phase aiguë: Sétron J1 + Corticoïde J1 + Apretitant J1
Phase retardée: Apretitant J2 J3

[Haut du document](#)

[Sommaire](#)

LE RESEAU REGIONAL DE CANCEROLOGIE (RRC) EN SYNTHÈSE

DANS L'ORGANISATION DES SOINS DEFINIE EN 2005

Finalité de ce document : il a pour objectif de permettre de visualiser en une image l'organisation de la cancérologie telle que définie dans la circulaire du 22 février 2005 et plus précisément les acteurs, coordonnés par le RRC, au bénéfice du patient. Ce schéma ne décrit pas l'organisation des soins dans son ensemble ; il ne vise pas l'exhaustivité des intervenants (soignants médicaux et non médicaux) auprès du patient et de leur mode d'exercice (individuel ou de groupe).

Les missions du RRC, formalisées dans un référentiel national (cf. circulaire du 29/09/07) sont :

- l'amélioration de la qualité en cancérologie (ex. appropriation des recommandations de pratiques professionnelles ; promotion de la culture pluridisciplinaire)
- la communication et le partage entre professionnels de santé
- l'information des patients, de leurs proches et des professionnels de santé
- l'aide à la formation continue des professionnels de santé
- l'observation et l'évaluation des pratiques

Le RRC met à disposition des outils pour l'amélioration de la pratique en cancérologie dont :

- les recommandations de pratiques pour les professionnels de santé
- le processus d'organisation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)
- le programme personnalisé de soins (PPS)
- le dossier communiquant de cancérologie service du dossier médical personnel (DCCDMP)
- des méthodes d'audits de la qualité des pratiques

Le RRC réunit et coordonne les acteurs régionaux impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer :

***Le centre de coordination en cancérologie (3C)**
 Cellule qualité transversale des établissements de santé et des cabinets libéraux de radiothérapie, autorisés au traitement du cancer, qui a pour mission :

- d'organiser et de fédérer la pluridisciplinarité
- de promouvoir, de suivre et d'évaluer la qualité en cancérologie
- de produire et de recueillir de l'information

Le 3C peut être mono ou pluridisciplinaire
 → Le 3C travaille en articulation étroite avec le RRC

Les Etablissements de santé et cabinets libéraux de radiothérapie autorisés à l'activité de soins de traitement du cancer...
 Ils sont autorisés par les Agences régionales de santé (ARS) sur le fondement :

- d'une activité annuelle minimale dans la discipline thérapeutique pour laquelle ils sollicitent une autorisation
- de 8 conditions transversales de qualité**
- de critères d'agrément (en chirurgie des cancers, en radiothérapie externe, en chimiothérapie)

****Les 8 conditions transversales de qualité sont :**

- la concertation pluridisciplinaire
- le dispositif d'annonce
- le respect des référentiels de bonne pratique
- l'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement des patients
- l'accès aux innovations et à la recherche clinique

...dont les établissements du pôle régional de cancérologie
 les centres hospitaliers régionaux et universitaires et les centres de lutte contre le cancer sont particulièrement concernés

Ils exercent, en sus de leurs activités de soins standards et d'enseignement, des missions de recours qui recouvrent :

- l'expertise diagnostique et thérapeutique
- les soins complexes et hyperspécialisés
- les techniques innovantes
- la recherche clinique

Les Etablissements de santé dits « associés » pour le traitement du cancer
 Ils participent à la prise en charge de proximité de personnes atteintes de cancer en association avec un titulaire de l'autorisation

Les professionnels de santé du domicile
 Au plus près du patient, de son mode de vie

Le réseau territorial
 Il n'est pas nécessairement structuré évolutivement autour du cancer

Il est présent dans certaines régions et rassemble les acteurs de la prise en charge (œuvrant au domicile et/ou en établissements) dans un territoire de santé

Sa dimension permet d'assurer aux patients une prise en charge de proximité et coordonnée.

Il a notamment pour objectifs :

- la continuité et la coordination des soins (organisation de la relation ville - hôpital)
- le développement d'une offre de service aux professionnels de premier recours et notamment aux médecins traitants de patients porteurs d'une ou plusieurs pathologies chroniques

LE RESEAU REGIONAL

Pour en savoir plus :
 cf. Circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
 Circulaire du 25 septembre 2007 relative aux réseaux régionaux de cancérologie

Source : Institut National du Cancer – 5 décembre 2011

Annexe 5 : Répertoire des médicaments de cancérologie disponibles par voie orale, projet d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale, OMÉDIT et RON

Document élaboré par l'OMÉDIT Haute-Normandie- janvier 2010- dernière mise à jour: mars 2013 1/14

| MÉDICAMENTS DE CANCEROLOGIE DISPONIBLES PAR VOIE ORALE | | | | | |
|---|---------------|--------------|-----------------------------------|--|-----------------|
| CHIMIOTHÉRAPIES CONVENTIONNELLES : à risque potentiellement élevé de toxicité | | | | | |
| Code ATC | Spécialité | DCI | Classe | Mécanisme d'action | Forme galénique |
| L01AA03 | ALKERAN | melphalan | agent alkylant | Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN | comprimé |
| L01AD02 | BELUSTINE | lomustine | agent alkylant | Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN | gélule |
| L01CB01 | CELLTOP | étoposide | inhibiteur de la topoisomérase II | Induction de lésions simple brin de l'ADN par inhibition de la topoisomérase I qui joue un rôle essentielle dans la réplication de l'ADN | capsule |
| L01A.A02 | CHLORAMIPHENE | chlorambucil | agent alkylant | Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN | gélule |

Document élaboré par l'OMÉDIT Haute-Normandie- janvier 2010- dernière mise à jour: mars 2013 8/14

| ORALE | |
|--|---|
| : suivi renforcé | |
| Indications | Modalités de délivrance |
| Méflome multiple, Adénocarcinome ovarien dans les stades avancés, Carcinome du sein dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical. | LISTE I |
| Tumeurs cérébrales primitives et secondaires, cancers bronchopulmonaires épidermoïdes et à petites cellules, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, mélanomes malins. La Belustine est utilisée en mono ou en polychimiothérapie. | LISTE I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Uniquement disponible dans les pharmacies |
| Carcinomes embryonnaires du testicule ; cancers bronchiques à petites cellules ; choriochorionomes placentaires ; cancers du sein antérieurement traités ; lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens ; leucémies aiguës : traitement de l'induction de la rémission complète des formes en rechute et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la Leucémie lymphoïde chronique. Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. | LISTE I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes (cancérologie, hématologie, oncologie médicale). |
| Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seul) : 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire. Glomérulonéphrite chronique primitive extra-embryonnaire avec syndrome néphrotique. | LISTE I |

Annexe 6 : Tableau de suivi, projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale, OMEDIT et RON

Tableau de suivi par semaine

Pour le suivi des effets indésirables, vous pouvez utiliser les abréviations suivantes:

- | | |
|--------------------------------|---|
| B: je me sens bien | PB: je ne me sens pas bien |
| SMP: syndrome main-pied | D: diarrhée |
| N: nausée | V: vomissement |
| F: fièvre | C: constipation |
| E: éruption cutanée | I: irritation, ulcération de la bouche |
| X: autres symptômes | RAS: rien à signaler |
| O: oubli d'une prise | A: arrêt du traitement |

Tableau de suivi : semaine du au

| Médicament | | • Jour 1 | | • Jour 2 | | • Jour 3 | | • Jour 4 | | • Jour 5 | | • Jour 6 | | • Jour 7 | |
|------------|--------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | | Prise | Effets |
| | MATIN | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | MIDI | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | SOIR | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | MATIN | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | MIDI | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| | SOIR | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |

B: je me sens bien **PB:** je ne me sens pas bien **SMP:** syndrome main-pied **D:** diarrhée **N:** nausée **V:** vomissement **F:** fièvre **C:** constipation **E:** éruption cutanée
I: irritation, ulcération de la bouche **X:** autres **RAS:** rien à signaler **O:** oubli d'une prise **A:** arrêt du traitement

Annexe 7 : Fiches patient et professionnels de santé de l'Afinitor®, projet régional d'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale, OMEDIT et RON

Fiche AFINITOR® patients

Version de janvier 2014

AFINITOR®

Évérolimus

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament doit être prescrit par un **médecin hospitalier spécialiste** en oncologie ou en hématologie ou par un médecin compétent en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUE

Deux présentations sont disponibles, par boîtes de 30 sous plaquettes thermoformées de 10:

- Comprimés ovales blancs jaunâtres à 2.5 mg
- Comprimés ovales blancs jaunâtres à 5 mg
- Comprimés ovales blancs jaunâtres à 10 mg

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

POSOLOGIE

La dose recommandée est de **10 mg en une prise par jour**.

Les comprimés d'Afinitor® doivent être pris chaque jour à la **même heure, au cours ou en dehors d'un repas**.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules. **N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance à votre médecin. Ne prendre aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.**

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

| Effets secondaires | Prévention | Conduite à tenir |
|--------------------------------|--|---|
| Diminution des globules blancs | Limitez les contacts avec les personnes malades. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin. | Prenez votre température avant chaque prise. Contactez le médecin en cas de signes infectieux : fièvre > 38°C, frissons ou sueurs, toux, brûlures urinaires. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin. |
| Diminution des plaquettes | Utilisez une brosse à dent souple. Evitez les anti-inflammatoires : aspirine, ibuprofène ... | En cas de saignement important, contactez le médecin prescripteur. Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin. |
| Nausées et vomissements | Boire entre les repas. Evitez les aliments frais, gras ou épicés. Mangez lentement, faites plusieurs petits repas légers. | En cas de vomissements, rincez vous la bouche à l'eau froide et attendez 1 à 2 heures avant de manger. En cas de symptômes persistants, prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique. |

Rédigée par l'OMÉDIT de Haute-Normandie

- 1 -

Validée par le Réseau Onco-Normand

| | | |
|---|---|---|
| Diarrhée | Évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. | Boire au moins 2 litres/jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, les bananes. En cas de persistance, prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement. |
| Plaies douloureuses dans la bouche | Évitez les aliments acides, épicés et irritants. Utilisez une brosse à dents souple, un dentifrice doux (sans menthol) et un bain de bouche sans alcool. Humidifiez la bouche avec un vaporisateur. | En cas d'apparition de douleurs diffuses dans la bouche ou de brûlure : contactez le médecin prescripteur. |
| Augmentation du glucose et des graisses dans le sang. | Faites contrôler votre glycémie avant le début du traitement. | Faire pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin. |
| Complication respiratoire | Des symptômes respiratoires non spécifiques tels qu'une toux ou une difficulté à respirer peuvent survenir. | Informez votre médecin dès la survenue de ces symptômes. Une adaptation de la dose ou un arrêt du traitement sont à envisager. |

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir. Pour plus de renseignements, consulter la notice du médicament.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés sont à avaler **entiers** (ni brisés, ni mâchés) par voie orale, avec un verre d'eau, au cours ou en dehors des repas, **à la même heure**.



Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.



Ne pas jeter les emballages ni les comprimés dans votre poubelle. Rappez-les à votre pharmacien.



Ne pas laisser à portée des enfants.



En cas de souillure des draps ou des vêtements (vomissements...), laver ce linge immédiatement et séparément, en machine à température élevée (60-90°C).



Il est conseillé d'uriner en position assise pour éviter une contamination accidentelle.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Si vous avez oublié une prise, ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons ...).
- apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang
- essoufflement anormal, toux, difficultés à respirer...

AFINITOR®

Évérolimus

INDICATION AMM

L'*Évérolimus* est un inhibiteur de tyrosine-kinase. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires et il a été montré qu'il réduisait la glycolyse des cellules tumorales in vitro et in vivo.

AFINITOR® est indiqué :

- dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF
- dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, **HER2/neu négatif** en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.
- dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez les adultes.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, par boîtes de 30 sous plaquettes thermoformées:

- Comprimés à 2.5 mg
- Comprimés à 5 mg
- Comprimés à 10 mg

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

POSOLOGIE

La dose recommandée est de **10 mg d'Afinitor par voie orale en une prise par jour**.

Les comprimés d'AFINITOR® doivent être pris en une prise unique, à la même heure. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur modéré de la glycoprotéine G. In vitro, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6. Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4, le 2D6 et/ou la glycoprotéine G. (liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4, le 2D6 et la glycoprotéine G présente à la fin du DOROSZ).

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

| Effets secondaires | Prévention | Conduite à tenir |
|------------------------------------|--|--|
| Neutropénie, thrombopénie, anémie. | La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par l'oncologue. | Une adaptation du traitement (arrêt voire réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue. |
| Complication de la cicatrisation | Une altération de la cicatrisation a été observée. | La prudence est donc requise avec l'utilisation d'Afinitor dans la phase péri-opératoire. |

| | | |
|---|---|--|
| des plaies. | | |
| Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT | Faire pratiquer régulièrement un dosage de ces 2 enzymes. | Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique éventuelle. |
| Augmentation de la créatinine | Surveiller l'urémie ou la créatininémie avant le début du traitement puis régulièrement ensuite. | |
| Pneumopathies non infectieuses | Le diagnostic doit être envisagé dès l'apparition de signes et symptômes non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclues. | Selon la sévérité des symptômes, l'interruption du traitement pourra être envisagée jusqu'à amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée. Afinitor pourra être réintroduit à la dose de 5 mg/jour en fonction des circonstances cliniques individuelles : à voir avec l'oncologue. |
| Nausées et vomissements | Boire entre les repas. Eviter les aliments froids, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. | Traitement anti-émétique standard éventuel. |
| Diarrhée | Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. | Traitement anti-diarrhéique éventuel en complément d'une réhydratation orale. |
| Stomatites | Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse souple, un dentifrice sans menthol. Humidifier la bouche avec un vaporisateur. | Bains de bouche éventuels (sans alcool). |
| Augmentation du glucose, du cholestérol et des triglycérides. | La glycémie à jeun doit être contrôlée avant le début du traitement par Afinitor et régulièrement ensuite. Dans la mesure du possible, la glycémie doit être équilibrée de façon optimale avant instauration du traitement par Afinitor. | L'instauration d'un traitement hypolipémiant peut être envisagée. |

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Les comprimés d'Évérolimus® doivent être avalés entiers (ni brisés, ni mâchés), de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.
 - Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.
 - Ne pas laisser à la portée des enfants.
 - Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
 - Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.
 - En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).
- Si une prise a été oubliée, la dose manquée ne doit pas être rattrapée.** La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**
- Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de:**
- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
 - signes hémorragiques.
 - d'essoufflement, d'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée.

Pour une information complète, se reporter au RCP.

Annexe 8 : Fiche d'information nutritionnelle destinée au patient, d'après le référentiel de l'AFSOS

| Aliments | Permis | Permis selon tolérance du patient | Interdits |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Laits et fromages | <ul style="list-style-type: none"> Tous les laits Petits suisses et fromages blancs Fromages à pâte molle (camembert, brie...) Fromages à pâte cuite (St Paulin, pyrénées...) | <ul style="list-style-type: none"> Yaourts Fromages forts (roquefort, chèvre...) | |
| Viandes charcuteries poissons | <ul style="list-style-type: none"> Toutes viandes cuisinées Toutes charcuteries Tous poissons cuisinés Crustacés, mollusques Quenelle | | <ul style="list-style-type: none"> Viandes panées Poissons panés Poissons en conserve au vin ou au vinaigre |
| Céréales | <ul style="list-style-type: none"> Mie de pain ou pain de mie trempés Biscottes trempées Pâtes Riz bien cuit Tapioca Flocon d'avoine | <ul style="list-style-type: none"> Pain d'épices Semoule | <ul style="list-style-type: none"> Croustes de pain Pommes de terre en flocon Purée de pommes de terre seule |
| Légumes secs | | Tous | |
| Légumes verts | Tous cuits Assaisonnement sans vinaigre et sans citron | Eviter les crudités | <ul style="list-style-type: none"> Tomates Vinaigrettes |
| Fruits | Tous cuits | Bananes | Tous crus |
| Sucre confiseries | Pâtisseries | Tous | Pâtisseries avec alcool |
| Boissons | <ul style="list-style-type: none"> Eau Café Thé Tisane Chocolat Bouillons | <ul style="list-style-type: none"> Sirop Limonade Eau aromatisée | <ul style="list-style-type: none"> Vin Bière Jus de fruits pur Cidre Alcool |
| Condiments | Aucun | Sel en petite quantité | Tous (moutarde, poivre, curry, piment, cornichons, vinaigre, kat-chup...) aucune |
| Graisses | Toutes (huile, beurre, lard, margarine, saindoux, crème, mayonnaise...) | | |



www.e-cancer.fr



Téléchargement du guide complet sur le site internet de l'INCa à l'adresse suivante :
<http://www.e-cancer.fr/publications/80-la-vie-avec-un-cancer/461-traitements-du-cancer-et-chute-des-cheveux>

Annexe 10 : Critères de toxicité musculo-squelettiques NCI-CTC 4.0

Affections musculosquelettiques et systémiques

| MedDRA v12.0 Code | CTCAE v4.0 Terme | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Définition du terme CTCAE v4.0 |
|-------------------|---|--|--|---|---|---------|---|
| 10003239 | Arthralgie | Douleur légère | Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne | - | - | Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée dans une articulation. |
| 10003246 | Arthrite | Douleur légère avec inflammation, érythème, ou gonflement articulaire | Douleur modérée avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Douleur sévère avec signes d'inflammation, érythème ou gonflement articulaire ; dommages articulaires irréversibles ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne | - | - | Trouble caractérisé par une inflammation d'une articulation. |
| 10028836 | Cervicalgie | Douleur légère | Douleur modérée ; Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne | - | - | Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée dans la région du cou. |
| 10003988 | Dorsalgie | Douleur légère | Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne | - | - | Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau de la région dorsale. |
| MedDRA v12.0 Code | CTCAE v4.0 Terme | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Définition du terme CTCAE v4.0 |
| 10023215 | Epanchement articulaire | Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement | Symptomatique ; Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Symptômes sévères ; Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; indication d'une chirurgie élective ; invalidant | - | - | Trouble caractérisé par la présence d'un volume excessif de liquide dans une articulation, résultant généralement d'une inflammation articulaire. |
| 10033425 | Extrémités douloureuses | Douleur légère | Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne | - | - | Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau des extrémités hautes ou basses. |
| 10028411 | Myalgie | Douleur légère | Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne | - | - | Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée trouvant son origine au niveau d'un muscle ou de plusieurs muscles. |
| 10028395 | Affections musculosquelettiques et systémiques - autre, spécifier | Asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement | Moderé ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne | Gévere ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne | Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence | Décès | - |

Interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (grade II) :

- Utiliser le téléphone
- Faire les courses
- Préparer les repas
- Entretien du linge
- Entretien de la maison
- Utiliser les moyens de transport publics ou sa propre voiture
- Etre responsable de la prise de son traitement
- Gérer ses finances de façon autonome

Interfèrent avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (grade III) :

- Hygiène corporelle : autonomie pour se laver
- Habillage : autonomie pour le choix de l'habillement
- Aller aux toilettes
- Locomotion
- Continence
- Alimentation : autonomie pour s'alimenter

Serment de Galien

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Résumé et mots clés

CARPENTIER Amélie

CHIMIOThERAPIES ORALES DU CANCER DU SEIN : Elaboration de fiches « soins de support » destinées aux patients et aux professionnels de santé

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, p.

RESUME

Le cancer demeure une des premières causes en mortalité en France, responsable de 150 000 décès chaque année. Avec l'amélioration du parcours de soins et les progrès effectués dans le domaine de la cancérologie, le cancer tend à devenir une maladie chronique. Les soins de support font partie intégrante de la prise en charge afin d'accompagner le patient pendant et après la maladie. Des outils sont développés afin de permettre une meilleure coordination des différents professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins.

Dans le cadre du cancer du sein, les chimiothérapies orales occupent une place importante parmi les traitements. Du fait de la complexité des mécanismes d'action de ses molécules, de leurs toxicités et de leur sortie récente de la réserve hospitalière, il semble nécessaire d'encadrer leur dispensation et leur administration. Des projets portant sur le bon usage de ces médicaments ont été réalisés afin d'accompagner les patients sous chimiothérapies orales dans leur quotidien et d'apporter les informations nécessaires aux professionnels de santé de proximité pour leur permettre un suivi, une administration et une dispensation dans des conditions optimales.

Cette thèse a pour objectif de contribuer à l'amélioration de l'information des patients et des professionnels de santé concernant les toxicités des chimiothérapies orales en leur proposant des « fiches soins de support » destinées à prévenir et gérer les effets indésirables encourus.

MOTS CLES : Cancer du sein– Chimiothérapies orales– Soins de support – Toxicités

JURY

Président : M. le Professeur VARIN Rémi, Pharmacien PU-PH

Directeur de thèse : M^{me} le Docteur MONZAT Doreya, Pharmacien coordonateur OMEDIT Haute Normandie

Membres : M. le Docteur DAOUPHARS Mikaël, Pharmacien, Praticien spécialiste
M. le Docteur RIGAL Olivier, Oncologue médical, Coordinateur soins de support
M^{me} le Docteur WOLF Carine, Pharmacien d'officine

DATE DE SOUTENANCE : 2 Juillet 2015