

Université de Strasbourg
FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**CANCER DU SEIN ET PRISE EN CHARGE
DES EFFETS INDESIRABLES DU PROTOCOLE FEC 100
PAR L'HOMÉOPATHIE**

Présenté par
Angie STAUDER

Soutenu le 26 juin 2015 devant le jury constitué de

Madame Annelise LOBSTEIN	Président et Membre du Jury
Madame Laure JOBARD-FERRARESE	Directeur de Thèse et Membre extérieur
Madame Caroline WILLER-WEHRLÉ	Membre du Jury

Approuvé par le Doyen en date du
et par le Président de l'Université de Strasbourg

Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

Doyen : Jean-Pierre GIES

Directeurs-adjoints :

Line BOUREL (enseignement)
Clarisse MAECHLING (enseignement)
Thierry VANDAMME (recherche)

Etudiant : Martin LETT

Responsable Administratif : Marie-Françoise GREYS

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Alain	BERETZ	Pharmacologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Marcel	HIBERT	Chimie organique
Marie-Claude	KILHOFFER	Biologie moléculaire
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Annelise	LOBSTEIN	Pharmacognosie
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Pascal	WEHRLE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Geneviève	UBEAUD-SEQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Paul	KERTH	Pharmacologie
Donat	MEYER	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLE	Pharmacie d'officine

Maitres de Conférences :

Karine	ALARCON	Chimie bioorganique
Philippe	ANDRE	Bactériologie
Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Youri	ARNTZ	Biophysique moléculaire
Martine	BERGAENTZLE	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Alain	BOURGUIGNAT	Biochimie
Mélanie	BOURJOT	Pharmacognosie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Nelly	ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Philippe	PIERRAT	Chimie organique
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Yveline	RIVAL	Chimie organique
Claude	SCHNEIDER	Biochimie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélien	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maitres de conférences - praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie

Assistant hospitalo-universitaire

Julie	BRUNET	Parasitologie
-------	--------	---------------

Serment de Galien

Je jure en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,*
- d'exercer ma profession avec conscience et de respecter dans l'exercice de la Pharmacie, non seulement les lois en vigueur mais aussi les règles de l'honneur de la probité et du désintéressement,*
- de ne dévoiler à personne les secrets qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu la connaissance dans la pratique de mon art.*

Si j'observe scrupuleusement ce serment que je sois moi-même honoré et estimé de mes Confrères et de mes Clients.

REMERCIEMENTS

Il sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Aux membres du jury

A mon directeur de thèse, Madame le Docteur en Pharmacie Laure Jobard-Ferrarese,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour toutes les heures que vous avez consacrées à diriger cette thèse et pour votre respect sans faille des délais serrés de relecture des documents. Je suis ravie d'avoir travaillé en votre compagnie car outre votre appui scientifique, vous avez toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse. Enfin, un grand merci pour vos qualités humaines, votre gentillesse et votre constante bonne humeur.

A mon président du jury, Madame le Professeur Annelise Lobstein,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faite d'être dans mon jury de thèse et surtout de le présider. Merci de m'avoir transmis cette passion pour l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie.

A Madame le Docteur en Pharmacie Caroline Willer-Wehrlé,

Vous me faites un grand plaisir en ayant accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné durant ma scolarité à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg. Je vous remercie également pour votre pédagogie, pour l'ambiance de travail très agréable que vous avez toujours su créer et pour votre volonté de transmettre vos connaissances du terrain.

A ma famille

A mes parents, Martine et Jeannot,

Mes plus profonds remerciements se tournent vers vous.

Merci pour votre présence, votre soutien, vos encouragements et votre confiance tout au long de mon cursus. Merci de m'avoir donné toutes les chances de réussir.

Merci pour votre tendresse et votre immense amour, qui me portent et me guident tous les jours. Ils sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.

Maman, je te dédie ce travail. Je voudrais que tu trouves, dans la réalisation de ce mémoire, l'aboutissement de tes efforts et de ton courage ainsi que l'expression de ma plus sincère reconnaissance. Merci d'avoir sacrifié des journées entières pour être à mes côtés en période d'examens, pour clarifier mes pensées parfois embrouillées et pour me rassurer.

Papa, même si tu n'exprimes que très rarement tes sentiments, je sais que tu es très fier de ton petit « Deiwel » ! Merci, pour ton soutien et toutes tes attentions durant toutes ces années. Je n'oublierai pas non plus ta présence à Illkirch lorsque j'avais mes partiels.

Une dernière fois, mille mercis d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.

A ma sœur Laetitia,

Après plusieurs années de rivalité et de chamaillerie tu es devenue une sœur modèle.

En effet, je te remercie de m'avoir donné l'envie de me diriger vers les études de pharmacie, d'avoir été à mes côtés et de m'avoir encouragé au quotidien en première année de pharmacie.

Merci d'être à l'écoute et d'avoir toujours pris la peine de répondre à mes questions... souvent ambiguës !! Merci pour ta relecture de mon travail de thèse.

Comme pour Maman et Papa, je te remercie pour ton soutien dans les moments où j'en avais le plus besoin, notamment en période de révisions et d'examens.

Je suis si fière de notre complicité et de notre grande amitié qui ne cessent de grandir.

Je remercie aussi Gilles pour ses encouragements et sa patience.

A ma filleule Elya,

Tu es celle qui rythme mes bonheurs, qui rythme mes humeurs.

Mille mercis pour tous ces moments de partage, de bonheur et d'amour qui m'ont permis de m'évader quelques instants en période de révisions ou lors de la rédaction de ce mémoire.

Je suis si fière d'être ta marraine.

A ma mémé, Louise,

Un grand merci pour toutes tes bonnes attentions et ta gentillesse.

Je te remercie pour ton soutien et ton aide dans les nombreuses tâches de la vie quotidienne. Grâce à tes petits plats et tes bonnes pâtisseries, mes pauses en période de révisions devenaient des instants de pure gourmandise, comme je les aime.

Ta question récurrente « quand est-ce que tu passes ta thèse ? », bien qu'angoissante, ma permise de ne jamais dévier de mon objectif final, car ta présence lors de ma soutenance me tenait vraiment à cœur.

A Laurent,

Notre couple a grandi en même temps que mon projet professionnel, le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second.

Mille mercis pour ta patience et ton soutien tout au long de mes études de pharmacie.

Merci pour ta compréhension et tes nombreux encouragements, notamment face à mon caractère changeant durant ces longues heures de révisions.

Je ne te remercierai jamais assez pour toutes tes concessions pour moi et pour toutes tes petites attentions qui ont rendu ma vie d'étudiante la plus agréable possible.

Merci pour ta présence et tes nombreux allers-retours entre Ormersviller et Illkirch dans les moments les plus difficiles notamment en période d'examens.

Merci pour ton immense amour.

Je remercie aussi mes beaux-parents, Isabelle et Sylvain, ma belle-sœur et mon beau-frère, Sandrine et David pour leur accueil et leurs encouragements.

A tous les autres membres de ma famille,

Merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter.

Profondes pensées pour **Christiane, Jean-Claude** et pour **ma mémé, Lina**, qui j'en suis sûre aurait tant aimé être présente mais qui, là-haut, j'en suis certaine est si fière de moi.

A « mon cœur » Myrtille,

C'est très difficile de remercier un être qui ne sait ni lire ni écrire, mais je ne peux négliger sa présence tout au long de mes six années d'études. Couchée contre moi, elle m'accompagnait du matin au soir en période de révisions. A croire qu'elle compatissait dans ces moments de désespoir.

A mes amis,

Ces remerciements seraient incomplets si je n'en adressais pas à l'ensemble de mes amis pour leur soutien tout au long de mon cursus. Merci pour la très bonne ambiance que j'ai toujours trouvée à vos côtés et qui m'a permis de me changer les idées en période de révisions.

Merci à **Aurélie et Aurélien, Marie et Pascal, Julie et Stéphane** ainsi qu'à **Eve et Anton**, pour la confiance qu'ils m'ont toujours manifesté à l'égard de mes études de pharmacie et de mon travail de thèse.

Je remercie plus particulièrement **Aurélie** de m'avoir motivée depuis le début dans les moments où j'en avais le plus besoin, pour nos nombreuses discussions et pour la relecture de ce mémoire. Merci pour cette précieuse amitié.

Merci à **Julie, Camille, Cindy et Loriane**, pour ces années de fac à vos côtés. Ce fut six années de persévérance, de courage, de déprime parfois... mais six années d'amitié, de camaraderie, de bonne humeur et d'entre-aide avec de belles rencontres. Votre amitié et votre présence m'ont permis de trouver ma place et d'être plus épanouie dans ma vie d'étudiante. Merci pour tout ce que vous avez pu m'apporter.

Un grand merci à mon binôme, **Julie** pour ces années de complicité.

Camille, je n'oublierai jamais nos petites soirées « Dolce Gusto », qu'on s'organisait pour qu'aucune n'ait besoin de réviser seule chez soi.

Merci à tous les amis que je ne nomme pas mais qui se reconnaîtront ainsi qu'à toute la promo des officinaux 2014 pour votre amitié et votre soutien.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Citadelle,

Merci à vous tous pour votre accueil et votre sympathie lors de mes petits jobs d'été chez vous.

Merci à **M. Lenninger** de m'avoir procuré plusieurs ouvrages nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

A toute l'équipe de la Pharmacie des Thermes,

Merci à vous tous de m'avoir guidée et aidée lors de mes premiers pas au comptoir.

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté lors de mon stage de 6^{ème} année, tant sur le plan professionnel qu'humain. Merci pour cette ambiance de travail où nous avons pu allier bons moments et séances de travail.

Un grand merci à **Valérie** pour toutes ses attentions, son soutien et sa bonne humeur légendaire.

A toute l'équipe de la Pharmacie Saint-Denis,

Un grand merci à toute l'équipe de m'avoir accueillie parmi vous et de m'avoir guidée dans mon premier poste d'assistante. Merci pour l'expérience que vous m'avez apportée, pour votre gentillesse et pour les bons moments passés ensemble.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	14
GLOSSAIRE	17
INTRODUCTION	20
Partie I.	21
Le cancer du sein et sa prise en charge thérapeutique.....	21
I. Le cancer du sein	22
A. Epidémiologie du cancer du sein.....	22
B. Facteurs de risque du cancer du sein	24
1. Les facteurs de risque internes	25
a. Le sexe	25
b. L'âge.....	25
c. Les antécédents personnels de pathologies du sein et autres antécédents médicaux personnels	25
d. Les antécédents familiaux de cancer du sein et prédispositions génétiques	26
e. Autres facteurs de risque internes	28
2. Les facteurs de risque externes.....	28
a. L'exposition de l'organisme aux hormones.....	29
b. La consommation de tabac et d'alcool.....	29
c. Le surpoids, l'obésité et les facteurs nutritionnels	30
d. Les produits de la vie courante	31
e. Le stress psychosocial et les événements de la vie	31
f. Les facteurs environnementaux.....	31
g. La géographie et les facteurs sociaux.....	32
C. Physiopathologie du cancer du sein.....	37
1. L'anatomie du sein	37
2. Les caractéristiques anatomo-pathologiques et les types histologiques du cancer du sein	39
3. Les stades et les grades du cancer du sein.....	40
a. Les stades du cancer du sein	40
b. Les grades histopronostiques du cancer du sein.....	43
D. Programme de dépistage et diagnostic du cancer du sein	44
1. Les stratégies de dépistage du cancer du sein	44
2. Le bilan initial et le diagnostic du cancer du sein.....	51
a. Les symptômes	51
b. L'interrogatoire et l'examen clinique	52

c.	Les examens d'imagerie	52
d.	La confirmation du diagnostic par l'histologie	53
e.	Le bilan d'extension du cancer du sein	54
3.	Les facteurs pronostiques du cancer du sein et l'évaluation pré-thérapeutique du patient	54
E.	Prise en charge thérapeutique du cancer du sein.....	56
1.	Chirurgie	57
a.	Les chirurgies du sein : tumorectomie et mastectomie	57
b.	Le traitement chirurgical ganglionnaire de l'aisselle.....	58
c.	L'examen anatomopathologique	59
2.	Radiothérapie	59
3.	Traitement médical néo adjuvant et adjuvant.....	60
a.	La chimiothérapie conventionnelle	61
b.	Les thérapies ciblées.....	62
c.	L'hormonothérapie.....	63
4.	La prise en charge du cancer du sein non métastatique.....	65
a.	Le carcinome in situ.....	65
b.	Le carcinome infiltrant non métastatique.....	66
5.	La prise en charge du cancer du sein métastatique.....	66
a.	Les traitements systémiques.....	66
b.	Les traitements locorégionaux.....	67
6.	La prise en charge du cancer du sein chez l'homme.....	67
F.	Surveillance et suivi des patients	67
II.	Les principaux protocoles de chimiothérapie	69
A.	Principes thérapeutiques	69
1.	Protocoles de chimiothérapie proposés pour le traitement du cancer du sein non métastatique	69
2.	Protocoles proposés pour le traitement du cancer du sein métastatique	72
a.	En l'absence de facteurs de mauvais pronostic	73
b.	En présence de facteurs de mauvais pronostic	73
B.	Le protocole FEC 100 et ses effets indésirables	77
1.	5-Fluorouracile	78
a.	Mécanisme d'action	78
b.	Effets indésirables	79
2.	Epirubicine (Farmorubicine®).....	82
a.	Mécanisme d'action	82
b.	Effets indésirables	83

3. Cyclophosphamide (Endoxan®).....	85
a. Mécanisme d'action	86
b. Effets indésirables	86
4. Résumé des effets indésirables du protocole FEC 100	91
Partie II.	94
Prise en charge des effets indésirables du protocole FEC 100 par l'homéopathie et conseils associés à la délivrance	94
I. L'homéopathie : la médecine complémentaire la mieux adaptée aux soins de support en cancérologie	96
A. Introduction sur l'homéopathie	96
1. Les étapes de fabrication des médicaments homéopathiques.....	96
2. Les dilutions homéopathiques	98
B. Quelques conseils d'utilisation des médicaments homéopathiques.....	99
II. Prise en charge homéopathique des effets indésirables du protocole FEC 100 et conseils associés à la délivrance.....	101
A. Les nausées et les vomissements.....	101
1. Prise en charge homéopathique	103
2. Conseils associés à la délivrance	106
B. La toxicité hépatique	107
1. Prise en charge homéopathique	107
2. Conseils associés à la délivrance	109
C. Les diarrhées	109
1. Prise en charge homéopathique	110
2. Conseils associés à la délivrance	113
D. Les mucites	113
1. Prise en charge homéopathique	114
2. Conseils associés à la délivrance	117
E. Les troubles du goût.....	118
1. Prise en charge homéopathique	118
2. Conseils associés à la délivrance	119
F. Les troubles cutanés et le syndrome main-pied	120
1. Prise en charge homéopathique	121
a. Prurit et rash cutané.....	121
b. Syndrome mains-pieds, xérose cutanée et autres troubles dermatologiques	122
2. Conseils associés à la délivrance	126
G. Les troubles unguéaux ou onychodystrophie	127
1. Prise en charge homéopathique	127

2.	Conseils associés à la délivrance	129
H.	L'alopecie.....	129
1.	Prise en charge homéopathique	130
2.	Conseils associés à la délivrance	132
I.	Les troubles hématologiques	132
1.	Prise en charge homéopathique	133
a.	L'anémie	133
b.	La leucopénie.....	135
c.	La thrombopénie	135
2.	Conseils associés à la délivrance	137
J.	L'asthénie	138
1.	Prise en charge homéopathique	139
2.	Conseils associés à la délivrance	143
K.	Les troubles du sommeil	144
1.	Prise en charge homéopathique	144
2.	Conseils associés à la délivrance	147
L.	Les troubles de la mémoire	147
1.	Prise en charge homéopathique	148
2.	Conseils associés à la délivrance	148
M.	Les douleurs.....	149
1.	Prise en charge homéopathique	149
a.	Les douleurs articulaires.....	149
b.	Les douleurs musculaires et courbatures.....	152
2.	Conseils associés à la délivrance	155
N.	Les neuropathies périphériques.....	155
1.	Prise en charge homéopathique	155
2.	Conseils associés à la délivrance	159
O.	Les bouffées de chaleur et les troubles de la sexualité.....	159
1.	Prise en charge homéopathique	159
a.	Les bouffées de chaleur.....	159
b.	Les troubles de la sexualité chez la femme	162
2.	Conseils associés à la délivrance	164
P.	Les troubles ophtalmologiques	164
1.	Prise en charge homéopathique	164
2.	Conseils associés à la délivrance	166
Q.	La toxicité rénale	167

1. Prise en charge homéopathique	167
2. Conseils associés à la délivrance	168
R. La toxicité cardiaque	169
1. Prise en charge homéopathique	169
2. Conseils associés à la délivrance	170
S. Utilisation des hétéro-isothérapies	171
CONCLUSION	175
ANNEXES.....	176
LISTE DES FIGURES.....	182
LISTE DES TABLEAUX	183
LISTE DES ANNEXES	186
BIBLIOGRAPHIE.....	187

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Adriamycine® - Cyclophosphamide

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

ACR : American College of Radiology

ADCC : Antibody-depended cell-mediated cytotoxicity

ADN : Acide désoxyribonucléïque

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide ribonucléïque

AT : Adriamycine® - Taxotère®

ATP : Adénosine Triphosphate

AUC : Area Under Curve

BIRADS : Breast Imaging-Reporting And Data System

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BRCA 1 et 2 : Breast Cancer 1 et Breast Cancer 2

CA15.3 : Carbohydrate Antigen 15.3

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CH : Centésimale Hahnemanienne

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CMF : Cyclophosphamide – Méthotrexate – 5-fluorouracile

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DGS : Direction générale de la Santé

DH : Décimale Hahnemanienne

ET ou EPITAX : Epirubicine - Taxotère®

EPO : Erythropoïétine

FAC : 5-fluorouracile – Adriamycine® - Cyclophosphamide

FdUMP : 5-fluorodéoxyuridine-5'-monophosphate

FEC : 5-fluorouracile – Epirubicine – Cyclophosphamide

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FUN : 5-fluorouracile - Navelbine®

FUTP : 5-fluorouridine-triphosphate

ECG : Electrocardiogramme

HAS : Haute Autorité de Santé

HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor – 2

IARC : International Agency for Research on Cancer

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IVG : Interruption volontaire de grossesse

Ki-67 : fait référence à l'antigène Ki67, marqueur de prolifération, décrit par Gerdes en 1983 (clone 67 de la plaque 96 puits, étude réalisée dans la ville de Kiel)

LAM : Leucémie aiguë myéloblastique secondaire

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RR : Risque Relatif

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

SMD : Syndrome myelodysplasique

TAC : Taxotère® - Adriamycine® - Cyclophosphamide

TC : Taxotère® - Cyclophosphamide

TCH : Taxotère® - Carboplatine - Herceptin®

TDM : Tomodensitométrie

TEP-FDG ou PET SCAN : Tomographie par Emission de Positions au Fluoro-Desoxy-Glucose

TH : Taxotère® - Herceptin®

THS : Traitement hormonal substitutif

TM : Teinture mère

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TNM : « Tumor, Nodes, Metastasis »

TXL : Taxol[®]

TXT : Taxotère[®]

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

GLOSSAIRE

Ataxie : manque de coordination fine des mouvements volontaires, lié à une atteinte du système nerveux.

Bloc atrio-ventriculaire : défaut de transmission de l'influx électrique (ralentissement ou interruption) entre les oreillettes et les ventricules du cœur.

Cachexie : affaiblissement profond de l'organisme lié à une dénutrition très importante.

Cal : induration de la peau, qui s'est épaissie et endurcie en réaction à un contact ou une pression répété.

Cardiomégalie : augmentation du volume du cœur.

Chambre implantable : réservoir d'accès vasculaire central, implanté sous la peau, pour l'injection de médicaments.

Crachats hémoptoïques : crachats teintés de sang.

Cytostatique : substance employée dans le traitement des tumeurs et ayant la propriété de bloquer la multiplication cellulaire.

Dysarthrie : trouble de l'articulation de la parole d'origine central.

Dyshidrose : forme d'eczéma, dit « eczéma bulleux », surtout présent sur les faces palmaires et/ou plantaires.

Dyskinésie : mouvement anormaux involontaires et incontrôlés, parasitant le mouvement volontaire et pouvant apparaître au repos.

Dysmétrie : trouble de la coordination dans l'espace qui correspond à une exagération de l'amplitude du mouvement qui dépasse son but.

Dyspepsie : troubles digestifs fonctionnels, se traduisant par une digestion difficile et occasionnant des symptômes variés tels que des nausées, des éructations, des douleurs, etc.

Dysphagie : perturbation du processus de déglutition et symptôme caractérisé par la sensation de blocage, d'arrêt de la progression alimentaire.

Dyspnée : difficultés à respirer

Effet cohorte : la cohorte étant un ensemble d'individus qui ont vécu un même événement en même temps, l'effet cohorte désigne les modifications que va subir le groupe, qui résultent des caractéristiques définissant celle-ci et sont une source possible de biais d'interprétation.

Epidermolyse toxique : toxidermie qui est une urgence dermatologique et qui est caractérisée par une nécrose aiguë de l'épiderme associée à une atteinte des muqueuses, imposant une hospitalisation en service de soins intensifs.

Epistaxis : écoulement de sang par le nez, on l'appelle communément un saignement de nez.

Eructation : expulsion de gaz du tube digestif par la bouche. Dans le langage familier on parle de rot.

Exocrine : destinée à être expulsé dans le milieu extérieur de l'organisme (peau, arbre respiratoire, tube digestif).

Extrasystole : trouble du rythme cardiaque correspondant à une contraction prématurée d'une des cavités du cœur.

Fraction d'éjection ventriculaire gauche : la fraction d'éjection ventriculaire gauche calcule le pourcentage de sang pulsé par le ventricule gauche par rapport à la quantité de sang qu'il contient. Cette fraction donne une bonne indication de l'état du cœur et de ses performances.

Hyperkératose : ensemble des maladies de la peau se caractérisant par un excès de fabrication de la couche cornée de l'épiderme.

Hyperplasie : prolifération anormale des cellules normales composant un tissu ou un organe.

Hypersialie : production excessive de salive.

Hypogammaglobulinémie : baisse des gammaglobulines, protéines intervenant dans le cadre du système immunitaire.

Immunofluorescence : technique d'immunomarquage qui utilise des anticorps ainsi que des fluorochromes.

Immunohistochimie : méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par détection d'antigènes au moyen d'anticorps.

Lipothymie : malaise bénin, de courte durée, avec sensation de perte de connaissance imminente, correspondant au premier degré de la syncope.

Lymphœdème : gonflement d'une partie plus ou moins importante du corps à la suite d'une accumulation de liquide lymphatique dans les tissus conjonctifs.

Méta-analyse : démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné. La méta-analyse permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale.

Myalgie : douleur musculaire.

Myocyte : cellule du muscle cardiaque (myocarde) qui a la propriété de se contracter grâce à ses myofibrilles.

Néoangiogenèse : mécanisme, dans le cadre du cancer, qui permet de créer de nouveaux vaisseaux sanguins, dans le but de nourrir les tumeurs cancéreuses et d'assurer leur croissance.

Nulliparité : la nulliparité est le fait, pour une femme, de n'avoir jamais vécu de grossesse menée à terme.

Nystagmus : mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire.

Oncogène : gène dont l'expression favorise l'apparition de cancer.

Oncogénétique : Ensemble des techniques de biologie moléculaire visant à mettre en évidence les anomalies génétiques comportant un risque héréditaire de prédisposition familiale à un ou plusieurs cancers.

Ovariectomie : ablation chirurgicale des ovaires.

Paresthésie : sensation de fourmillements, engourdissements, engourdissement ou autres picotements pouvant être ressentis dans diverses parties du corps, en particulier dans les membres et leurs extrémités.

Pétéchie : petite tache cutanée de couleur rouge à violacée, ne blanchissant pas sous la pression. Les pétéchies sont dues à l'infiltration de sang sous la peau. Il s'agit d'une présentation particulière des lésions dermatologiques regroupées sous le nom de purpura.

Phlyctène : ampoule ou cloque. Lésion de la peau caractérisée par une élévation circonscrite de l'épiderme due à une collection de liquide clair contenu dans une cavité néo-formée.

Pléomorphisme nucléaire : capacité que possède le noyau cellulaire de revêtir des formes différentes dans certaines conditions ou sous des influences déterminées.

Ponction cytologique : prélèvement de cellules pour examiner et détecter d'éventuelles cellules anormales.

Pyrosis : reflux acide et douloureux en provenance de l'estomac et qui peut remonter jusque dans la bouche.

Radicaux libres : molécules chimiques instables produites en faible quantité par l'organisme. Ils sont principalement synthétisés dans la cellule lors de réactions avec l'oxygène. Cette instabilité fait que ces substances sont très réactives et certaines des réactions avec des structures de la cellule entraînent des dégâts.

Risque relatif : mesure statistique mesurant le risque de survenant d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre. Dans notre contexte, il permet de déterminer la différence de risque d'avoir le cancer du sein chez une population exposée à un facteur de risque et chez une population témoin.

Splénomégalie : augmentation du volume de la rate.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est en France le plus fréquent des cancers chez la femme et la première cause de décès par cancer. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont le taux d'incidence a presque doublé entre 1980 et 2005 contrairement au taux de mortalité qui est en baisse constante. Ces évolutions inverses peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et du diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage organisé en France. Parmi les traitements du cancer du sein on retrouve la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie incluant les thérapies ciblées et l'hormonothérapie. Une association de ces traitements est généralement nécessaire pour mieux maîtriser la maladie.

En ce qui concerne la chimiothérapie, plusieurs molécules sont généralement prescrites en association, on parle de protocole de chimiothérapie qui associe des médicaments anticancéreux prescrits à certaines doses et selon un calendrier précis. La meilleure combinaison n'est peut-être pas encore découverte, les études sont toujours en cours, mais il existe déjà de très nombreux protocoles différents. Parmi ces protocoles, le protocole FEC 100 est celui qui est recommandé en situation adjuvante standards en cas de tumeur mammaire. La chimiothérapie adjuvante a démontré une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence. En effet, aujourd'hui, le taux global de survie relative à cinq ans après le diagnostic d'un cancer du sein est estimé à près de 89% tous types confondus.

Ces bons résultats seraient également dus à l'amélioration de l'accompagnement du patient dans le cadre de ce que l'on appelle, les soins oncologiques de support. En effet, la chimiothérapie et notamment les traitements cytotoxiques des cancers sont à l'origine de nombreux effets indésirables qui doivent être pris en charge pour améliorer la qualité de vie du malade, car un patient qui a moins d'effets indésirables supportera mieux les traitements, sera plus observant avec moins de risques d'interruption de traitement.

Par son approche globale du patient, tout au long de la maladie, conjointement aux traitements oncologiques spécifiques, l'homéopathie trouve toute sa place dans ce contexte et répond aux critères des soins de support et s'y intègre parfaitement. En effet, en accompagnant le patient durant les différentes étapes de traitement, elle soutient l'organisme de façon naturelle, sans effets secondaires et sans perturber la thérapie en cours. (1) (2) (3)

Partie I.

Le cancer du sein et sa prise en charge thérapeutique

I. Le cancer du sein

A. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer non-cutané le plus fréquent et représente la deuxième cause de décès par cancer dans le monde (4). Avec plus de 48 000 nouveaux cas estimés, en 2012 en France et 11 900 décès (5), le cancer du sein se situe au premier rang de l'incidence et de la mortalité par cancer chez la femme, avant le cancer colorectal et le cancer du poumon (6). En France, on estime qu'une femme sur huit sera confrontée au cancer du sein au cours de sa vie.

Le taux d'incidence standardisé du cancer du sein a presque doublé entre 1980 et 2005 passant de 56,8 en 1980 à 101,5 pour 100 000 personnes-années en 2005 (7), et le risque de développer un cancer du sein avant 75 ans a augmenté de 4,9% pour les femmes nées en 1910 à 12,1% pour les femmes nées en 1950 (6) (8).

Le cancer du sein peut apparaître à tous les âges, mais dans plus de huit cas sur dix il touche des femmes âgées de 50 ans et plus, l'âge médian au diagnostic étant de 61 ans (7). Ce cancer peut aussi apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare avec moins de 1% des cancers du sein.

Aujourd'hui, le taux global de survie relative à cinq ans après le diagnostic d'un cancer du sein est estimé à près de 89% tous types confondus (9). En ce qui concerne les taux de mortalité par cancer du sein en Europe, ils varient de 7 à 25 pour 100 000 femmes (10). Ils sont en baisse constante, en effet une diminution de 1,3% par an est observée en moyenne (7), en particulier chez les jeunes femmes.

L'incidence et la mortalité par tranche d'âge sont détaillées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Incidence du cancer du sein par tranche d'âge en 2005. (8)

Tranche d'âge	Nombre de cas	Taux standardisé (pop. mondiale) pour 100 000 personnes-années
[0-14]	0	0
[15-19]	3	0,2
[20-24]	24	1,2
[25-29]	153	8
[30-34]	643	30,7
[35-39]	1 565	72,4
[40-44]	3 194	144
[45-49]	5 017	232,4
[50-54]	5 894	280
[55-59]	7 082	339,1
[60-64]	5 732	409,1
[65-69]	5 597	416
[70-74]	5 143	371,2
[75-79]	4 241	328,4
[80-84]	3 272	302,2
[85-89]	1 384	275,2
[90-94]	683	224,7
[95-]	187	168,2

Tableau 2. Mortalité du cancer du sein par tranche d'âge en 2006. (8)

Tranche d'âge	Nombre de décès	Taux standardisé (pop. Mondiale) pour 100 000 femmes
[0-14]	0	0
[15-19]	0	0
[20-24]	3	0,15
[25-29]	17	0,88
[30-34]	74	3,58
[35-39]	214	9,86
[40-44]	368	16,56
[45-49]	586	27,07
[50-54]	846	40,14
[55-59]	1 171	55,94
[60-64]	997	67,77
[65-69]	1 045	79,06
[70-74]	1 279	93,54
[75-79]	1 500	117
[80-84]	1 445	136,15
[85-]	1 896	211,61

Selon l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et le diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France, sans que leurs parts respectives puissent être précisées (8) (4). D'autre part, « l'effet cohorte » principalement lié aux modifications de mode de vie et de procréation des femmes, avec tous leurs facteurs de risque, est également un paramètre épidémiologique important dans l'évolution de l'incidence du cancer du sein (1) (5). Ce facteur serait la cause, à lui seul, d'une croissance de 18% du nombre de cas incidents entre 2005 et 2018 (6). Voyons ainsi les différents facteurs de risques du cancer du sein.

B. Facteurs de risque du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, en effet plusieurs facteurs de risque semblent être impliqués dans la genèse de cette pathologie. Ils sont hétérogènes et leur prévalence dans la population est variable. On constate également que le niveau de risque est

variable d'un facteur à l'autre, de l'augmentation minimale du risque à des augmentations très élevées. (8) (11)

Récemment la Haute Autorité de Santé (HAS) a listé puis analysé l'ensemble des facteurs de risque de cancer du sein retrouvés dans la littérature scientifique (69 au total) pour retenir ceux qui étaient associés à une augmentation majeure du risque de survenue d'un cancer du sein ou à des caractéristiques de mauvais pronostic. Ces travaux ont ainsi permis d'identifier les facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié du point de vue épidémiologique par rapport à celui offert actuellement en France dans le cadre du programme organisé (8) (12).

Les facteurs de risque du cancer du sein sont séparés en deux types : les facteurs de risque externes et les facteurs de risque internes.

1. Les facteurs de risque internes

Les facteurs de risque interne regroupent les facteurs de risque constitutifs des individus.

a. Le sexe

Avec plus de 99% des cancers du sein qui sont diagnostiqués chez des femmes, le sexe est le premier facteur de risque de cancer du sein (13).

b. L'âge

Même s'il touche des femmes à des âges très différents, le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. C'est une maladie du vieillissement : près de 10% des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes de moins de 35 ans et environ 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans. L'âge supérieur à 50 ans est ainsi le premier facteur de risque de cancer du sein chez la femme (7), en effet il y a une augmentation majeure du risque relatif (RR) ($RR > 4$) pour les femmes âgées de plus de 50 ans comparée à celles de moins de 50 ans (8). De ce fait, dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein, toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans peuvent bénéficier tous les deux ans d'une mammographie prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie (14).

c. Les antécédents personnels de pathologies du sein et autres antécédents médicaux personnels

Une femme ayant déjà développé un cancer du sein a un risque trois à quatre fois plus élevé d'avoir un nouveau cancer du sein qu'une femme du même âge sans antécédent personnel de cancer du sein. Ce facteur de risque explique donc la nécessité d'un suivi régulier et prolongé chez les femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein. En ce qui concerne les affections bénignes mammaires, uniquement celles qui sont la conséquence d'une prolifération du tissu mammaire, comme les hyperplasies, augmentent le risque de développer un cancer du sein. Les femmes atteintes de ce type d'affections du sein doivent également être suivies tous les ans par leur médecin.

En ce qui concerne les autres antécédents médicaux personnels, il y a une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant présenté des cancers gynécologiques (utérus, ovaire) ou non (rein/urètre, thyroïde, mélanome, Hodgkin, cancer pédiatrique). L'hypothèse

d'influences hormonales communes ou d'une susceptibilité génétique a été émise. (8) (15) (16) (17) (18) (19)

L'ovariectomie est quant à elle, un antécédent personnel ayant un rôle protecteur sur la survenue de cancer du sein avec une diminution modérée du risque, notamment si elle est effectuée avant l'âge de 35 ans. Même si aucun essai n'a évalué son rôle protecteur sur la survenue de cancer du sein, de nombreuses études ont mis en évidence une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes ayant subi une ovariectomie prophylactique bilatérale avant l'âge de 45 ans. (8) (20)

d. Les antécédents familiaux de cancer du sein et prédispositions génétiques

De nombreuses études mettent en évidence cette disposition familiale. Lorsque qu'une parente au premier degré a eu un cancer du sein, d'autant plus si le diagnostic a été posé à un âge jeune avant la ménopause, le risque de développer cette pathologie est deux fois plus élevé. L'existence d'un cancer du sein bilatéral ou d'un cancer du sein chez le parent masculin augmente encore d'avantage le risque. Si ce sont des parentes au second degré, le risque ne s'élève que légèrement.

Le sur-risque augmente avec le nombre d'antécédents familiaux et avec la précocité de l'âge des antécédents au diagnostic. Mais même si près de 20 à 30% des cancers du sein touchent des femmes ayant des antécédents familiaux de cancers du sein, cette disposition familiale n'est pas encore clairement élucidée et la part attribuable à ce risque en population générale n'est que de 9,1%. (8) Le hasard, la similitude du mode de vie dans une même famille, mais surtout la transmission d'un facteur héréditaire sont remis en question (21).

En effet, les recherches ont permis d'identifier plusieurs mutations génétiques qui se transmettent d'une génération à l'autre avec une probabilité de 50% et qui favorisent la survenue de cancers héréditaires du sein et/ou de l'ovaire. On parle de prédisposition génétique (22). Ces mutations se situent essentiellement sur deux gènes appelés : BRCA 1 et BRCA 2 pour Breast Cancer 1 et Breast Cancer 2 respectivement mais la présence, chez des patients atteints de syndromes rares, de mutations situées sur d'autres gènes (T53, CHEK2, ATM, PTEN, STK1) prédispose également au cancer du sein.

Actuellement, on estime que ce type de mutations constitutionnelles délétères est porté par environ deux femmes sur 1000. Comme précisé précédemment, la présence d'une mutation BRCA 1 ou BRCA 2 ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer mais favorise sa survenue. Notamment d'un cancer du sein à un jeune âge, avant la ménopause, avec un risque qui s'élève entre 40% à 80% mais également d'un cancer du sein bilatéral ou d'un cancer de l'ovaire, habituellement avant 70 ans avec un risque entre 10% et 63% contre 1% dans la population générale (23) (24) (13). Si le risque pour les hommes porteurs d'une mutation délétère d'un de ces deux gènes est élevé par rapport à celui d'un homme non porteur de cette mutation (6%), le risque absolu qui les concerne reste tout de même très faible (23).

Suite à l'identification de ces gènes de prédisposition, les consultations médicales d'oncogénétique et les prescriptions des tests génétiques BRCA1/2 ont plus que doublés en France entre 2003 et 2009.

Le score d'Eisinger est un score qui a été développé pour aider les médecins à orienter une patiente jugée comme étant à risque d'être porteuse d'une mutation BRCA1/2 vers une consultation d'oncogénétique. Les éléments pris en compte et le poids de chacun sont indiqués dans le tableau 3. La somme des poids respectifs de chaque cas doit être effectuée dans chacune des branches parentales séparément. Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé. Le score s'interprète ensuite de la manière suivante :

- Un score de 5 ou plus est une « excellente indication » d'une consultation d'oncogénétique ;
 - Un score de 3 ou 4 correspond à une « indication possible » ;
 - Un score de 2 ou moins indique une « utilité médicale faible » de la consultation.
- (8)

Tableau 3. Indication d'une consultation d'oncogénétique. (25)

Situation du cas	Poids
Mutation BRCA1/2 identifié dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Ces tests génétiques BRCA1/2 permettent la mise en évidence de cette prédisposition génétique au cancer du sein/ovaire et améliore de manière significative la connaissance des patients sur leur statut « à risque » génétique, avec mise en place de protocoles de surveillance et prise en charge médicale adaptée (26).

Chez les femmes porteuses d'une mutation délétère BRCA1/2, la mastectomie prophylactique est, malgré son caractère mutilant, la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein et fait partie des stratégies de prévention primaire recommandée par l'Institut National du Cancer (INCa). Pour les femmes qui ne souhaitent pas recourir à la chirurgie mammaire prophylactique, l'INCa recommande une surveillance clinique biannuelle. L'examen de surveillance radiologique mammaire de référence est l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), associée à une mammographie et/ou une échographie à un rythme

annuel. Ce bilan est recommandé à partir de 30 ans ou plus tôt en cas de formes très précoces dans la famille (27) (8). Pour rappel, une échographie pelvienne doit également être réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans pour prendre en charge le risque de cancer ovarien chez ces femmes porteuses de ce type de mutation (8).

Pour les hommes porteurs d'une de ces mutations, la priorité est de transmettre les résultats à leur descendance, compte tenu que la mutation se transmet de façon autosomique dominante.

Ces tests d'oncogénétique servent également comme éléments de diagnostic étiologique, de pronostic et d'aide à la décision chirurgicale et médicale chez les patientes déjà malade. En ce qui concerne l'impact comportemental de la communication des résultats de ces tests d'oncogénétique il est très variable, avec des divergences psychologiques, géographiques et sociodémographiques (23).

e. Autres facteurs de risque internes

Il a été établi qu'une puberté précoce (premières règles avant 12 ans), de même qu'une ménopause tardive (après 55 ans) et qu'une nulliparité avec un premier enfant après 35 ans sont à l'origine d'un risque légèrement accru de cancers du sein (13). En effet, les femmes ayant leurs premières règles avant 12 ans ont un risque augmenté de 20% comparé à celles ayant leurs premières règles après 14 ans. Le risque de cancer du sein est réduit de 36% chez les femmes qui ont au moins un enfant par rapport aux nullipares et si on considère le nombre de grossesses menées à terme, le risque de survenue de cancer du sein diminue de 5 à 10% par grossesse. De plus, parmi les femmes ayant mené une grossesse à terme, le risque de cancer du sein augmente avec l'âge à la première grossesse à terme (8). Le rapport de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) cite une réduction du risque de cancer du sein associée à l'allaitement de l'ordre de 4,3% par année d'allaitement. Ce facteur protecteur étant généralement mesuré en nombre de mois cumulés d'allaitement pour tous les enfants (19). En ce qui concerne l'interruption volontaire de grossesse (IVG) et les fausses couches, elles ne sont pas des facteurs de risque influençant la survenue d'un cancer du sein (13) (28).

Enfin, différentes études soulignent une association entre haute densité mammaire et augmentation modérée à majeure du risque de survenue d'un cancer du sein. En effet, les femmes à forte densité mammographique sont frappées deux fois plus que les femmes ayant une densité mammographique faible et, en raison de la densité accrue, elles ont une plus faible probabilité d'avoir un cancer détecté.

2. Les facteurs de risque externes

Les facteurs de risque externes sont liés à l'environnement et au mode de vie des individus. En effet, les variations d'incidence des cancers observés d'un point géographique à un autre, sont expliquées par la différence de mode de vie incluant par exemple, l'exposition aux hormones, l'alimentation et l'obésité, ou le niveau socioéconomique. Ces facteurs de risque externes sont à l'origine d'inégalité de santé, ce qui explique que dans certaines populations, ils jouent un rôle plus important que les facteurs génétiques (29).

a. L'exposition de l'organisme aux hormones

Les femmes utilisant des contraceptifs oraux ont un risque légèrement accru de cancer du sein par rapport aux femmes ne les utilisant pas (28). Cependant, l'implication de la contraception orale dans le développement de cancer du sein est très complexe, en effet celle-ci dépendrait du type de contraceptif, de la dose, de l'âge et du terrain (13). Selon le rapport de l'IARC, en 2000, le risque attribuable de cancer du sein associé à la contraception hormonale orale était de 1% (19). Cette élévation du risque n'est observée que pendant la période d'utilisation et quelques années après l'arrêt. En effet, dix ans après l'arrêt de la prise de contraceptifs oraux, les femmes ne semblent pas avoir un risque plus important de cancer du sein (30). Compte tenu de ces informations, il n'y a pas lieu actuellement de contre-indiquer l'utilisation d'une pilule contraceptive chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2. Au contraire, dans ce cas, les patientes doivent être informées des bénéfices probables de la contraception orale sur la réduction du risque de cancer de l'ovaire (27).

D'autre part, l'augmentation du risque de survenue de cancer du sein sous traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause a fait l'objet d'une littérature abondante avec des études de haut niveau de preuve. La plupart des travaux mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de cancer du sein associée à l'exposition au THS.

Cette augmentation du risque est modeste et dépendante de plusieurs facteurs :

- Le type de THS : l'augmentation est plus importante pour les œstrogènes associés à des progestatifs que pour les œstrogènes seuls ;
- La dose : plus la dose est élevée, plus le risque augmente ;
- Fréquence des prises : plus le nombre de jours de traitement par mois est élevé, plus le risque augmente ;
- La durée d'exposition au THS : plus cette période est longue, plus le risque augmente. Une prise prolongée de ce type de traitement, c'est-à-dire au-delà de cinq ans après la ménopause, augmenterait le risque de cancers du sein d'environ 1,4 fois. (8)

Comme pour les contraceptifs oraux, à distance de la fin de prise du THS, le sur-risque associé à celui-ci diminue progressivement. En effet, cinq ans après l'arrêt de l'utilisation de ces hormones de remplacement, les femmes ne semblent pas avoir un risque augmenté de cancer du sein (13).

Ces résultats incitent donc à la prudence et relèvent du principe de précaution. En effet la décision de prendre un traitement hormonal substitutif, qui a pour objectif de diminuer les risques d'ostéoporose, de maladies cardiovasculaires, mais surtout d'améliorer la qualité de vie des femmes ménopausées (bouffées de chaleur, sécheresse vaginales, etc.), doit prendre en compte l'effet bénéfique de celui-ci. La durée de ce traitement ne devrait pas non plus dépasser cinq ans (31).

b. La consommation de tabac et d'alcool

Contrairement à beaucoup d'autres cancers, il n'y aurait pas d'influence ni du tabagisme actif, ni du tabagisme passif sur la survenue de cancer du sein (8). Mais les études restent

controversées à ce sujet, certaines mettant tout de même en évidence une relation entre la consommation de tabac et l'augmentation du risque de développer un cancer du sein (29).

La consommation d'alcool est en lien avec l'augmentation du risque de plusieurs cancers (cancers des voies aérodigestives supérieures, de l'œsophage, du côlon-rectum et du foie) dont le cancer du sein. L'augmentation de risque dépend de la dose consommée et non du type d'alcool, et aucun seuil de consommation sans risque n'a été identifié. L'alcool est classé cancérigène pour l'homme par l'IARC et selon son rapport, en 2000, le risque attribuable de cancer du sein associé à l'alcool était de 10%. A partir d'un verre de boisson alcoolisée (10-13g d'alcool) par jour, l'élévation du risque de cancer du sein est significative. En effet, le risque de cancer du sein est accru avec un niveau croissant de consommation d'alcool, de l'ordre de 10% pour 10g d'alcool par jour, 25% pour 25g par jour et 55% pour 50g par jour. Un des mécanismes plausibles qui explique que l'alcool est un facteur de risque de cancer du sein, est que la consommation d'alcool est associée à une augmentation du taux d'œstrogènes. (19) (8)

c. Le surpoids, l'obésité et les facteurs nutritionnels

Les recherches des quarantes dernières années ont montré l'influence de la nutrition sur la survenue de certains cancers et notamment du cancer du sein. Source de facteurs de risque et de facteurs protecteurs, la nutrition qui englobe à la fois l'alimentation et l'activité physique fait partie des facteurs externes sur lesquels il est possible d'agir pour accroître la prévention des cancers.

Selon le rapport de l'IARC, en 2000, le risque attribuable de cancer du sein associé à l'obésité et au surpoids était de 3,4%. Mais l'association entre le poids, l'Indice de Masse Corporel (IMC) et le risque du cancer du sein est différente selon le statut ménopausal. Le risque de cancer du sein chez les femmes non ménopausées pesant 80 kg ou plus diminue modestement comparé à celles pesant moins de 60 kg. A l'inverse, chez la femme ménopausée le surpoids et donc l'obésité sont des facteurs de risque de cancer du sein. Chez la femme ménopausée, les hormones proviennent du tissu adipeux, cela expliquerait le lien entre le facteur obésité et la survenue de cancer du sein. (19) (8)

Il est donc conseillé de pratiquer une activité physique régulière, la sédentarité étant également un facteur de risque de cancer du sein à part entière. L'effet protecteur d'une activité physique sur le risque du cancer du sein croît avec sa durée et son intensité. Indépendante de l'IMC, la réduction du risque est observée pour une activité modérée-intense à vigoureuse de 30 à 60 minutes par jour en plus de l'activité professionnelle et des tâches ménagères. (8). La diminution du risque de cancer du sein associée à l'activité physique totale et aux autres types d'activités n'a pas pu être estimée à l'aide de méta-analyses faute d'un nombre insuffisant d'études de cohorte et d'une grande hétérogénéité des méthodes de mesure inter-études. Mais d'après une revue de la littérature portant sur les études de cohorte, la diminution du risque de cancer du sein pour les femmes les plus actives par rapport aux moins actives est estimée à environ 20%. Enfin, la fraction attribuable à une activité insuffisante pour les cancers du sein est estimée à 21%. (32) (33) (34) (35)

En plus de son effet sur la diminution du risque de prise de poids, de surpoids et d'obésité, l'activité physique exercerait un rôle protecteur pour les cancers du sein, en diminuant la production d'œstrogènes, en augmentant la SHBG (sex hormone binding globulin) qui induit une diminution de la disponibilité des œstrogènes, et en stimulant l'immunité.

En ce qui concerne les facteurs alimentaires, une forte consommation de viande, de volaille, de produits hypercaloriques, de lipides totaux et d'acides gras saturés augmente aussi le risque de cancer du sein. A l'inverse, la consommation de fruits et de légumes, de produits laitiers à faible teneur en matières grasses, de poisson, d'acides gras mono- et polyinsaturés réduit probablement ce risque (13) (29). Une méta-analyse a également mis en évidence l'association entre l'augmentation modérée du risque de cancer du sein hormonodépendant et la consommation de viandes rouges chez les femmes pré-ménopausées.

Enfin, la vitamine D et le calcium auraient probablement un effet protecteur sur la survenue de cancer. Selon une méta-analyse, une prise élevée de calcium diminue le risque de cancer du sein de 19% par rapport à une prise basse (36). Pour la vitamine D, des essais cliniques doivent encore être menés pour mesurer son effet sur la prévention du cancer du sein (8).

d. Les produits de la vie courante

Le port de soutien-gorge, les prothèses en silicone et le déodorant sont trois facteurs de risque dont l'influence sur le risque de survenue de cancer du sein a fait l'objet de nombreuses inquiétudes dans les médias grand public, mais pour lesquels les études de haut niveau de preuve manquent. En effet, l'hypothèse selon laquelle le port de soutien-gorge dont particulièrement ceux à armatures ou à ajustement serré augmente le risque du cancer n'a pas encore fait l'objet d'études scientifiques. Le port d'implant en silicone n'augmenterait pas le risque de cancer du sein et il n'y aurait pas d'association avec le site, la matière et l'enveloppe de l'implant. Enfin, en ce qui concerne les déodorants, peu de résultats existent et sont contradictoires. (8) (13) (28)

e. Le stress psychosocial et les événements de la vie

Sur des bases biologiques impliquant le stress psychologique dans les dérégulations immunitaires, une augmentation du risque de cancer du sein associée au stress a été envisagée (37). Mais à l'heure actuelle les études analysant cette relation ont soit montré l'absence d'association, soit présenté des résultats discordants. En effet, la mesure de ce type de facteur étant très difficile, aucune étude épidémiologique ne confirme à ce jour cette hypothèse. Il n'y a pas non plus d'association entre la survenue d'évènements de la vie (mariage, naissance, décès, divorce etc.), la personnalité (anxiété, dépression etc.) et le risque de cancer du sein (38) (39).

f. Les facteurs environnementaux

Un polluant et plus précisément le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) est associé à une augmentation majeure du risque de cancer du sein. Bien que persistant dans l'environnement, le DDT a été interdit en France dans les années 1970, ce qui explique que ce sur-risque initialement retrouvé disparaît au cours du temps. Aucune autre association avec les autres polluants, pesticides et herbicides, n'est retrouvée (40) (41).

g. La géographie et les facteurs sociaux

Le continent de naissance influence le risque de survenue de cancer du sein. Ainsi, les personnes nées en Amérique du Nord ont un risque de cancer multiplié par quatre et plus comparées à celles nées en Asie ou en Afrique. Le risque de développer un cancer du sein chez les résidents urbains est également augmenté par rapport à celui chez les résidents ruraux, lié en partie à la différence d'accès aux soins et la différence de catégories socio-économique entre milieux urbains et ruraux. En effet, le niveau socio-économique module aussi le risque de cancer du sein : contrairement aux cancers du poumon ou du col de l'utérus, les femmes de haut niveau de revenu ont un risque de cancer du sein augmenté par rapport aux femmes de niveau de revenu plus faible (42) (29).

Le tableau 4 synthétise les caractéristiques des facteurs de risque du cancer du sein développés précédemment. Les résultats sont présentés par ordre décroissant de niveau de risque.

Tableau 4. Caractéristiques des facteurs de risque du cancer du sein (risque relatif*). (43)

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaire
Age	> 4,0	> 4,0	> 50 ans vs. < 50
Carcinome canalaire in-situ	> 4,0	> 4,0	
Carcinome lobulaire in-situ	> 4,0	> 4,0	
DDT (Dichlorodiphényl-trichloroéthane)	> 4,0	> 4,0	Pesticide organochloré interdit en France depuis les années 1970
Continent de naissance	> 4,0	> 4,0	Amérique du nord vs. Asie, Afrique
Antécédent personnel de cancer du sein invasif	$2,0 < RR \leq 4,0$	> 4,0	Y compris risque de cancer sur le sein controlatéral
Antécédents familiaux de cancer du sein invasif	$2,0 < RR \leq 4,0$	> 4,0	RR de l'ordre de 2 en cas d'antécédent chez un parent au 1 ^{er} degré et RR > 4 si deux parents au 1 ^{er} degré avant 45 ans
Hyperplasies atypiques	$2,0 < RR \leq 4,0$	> 4,0	
Densité mammaire après la ménopause	$2,0 < RR \leq 4,0$	> 4,0	Densité mammaire élevée vs. faible selon les classifications utilisées
Irradiation thoracique médicale à haute dose	$2,0 < RR \leq 4,0$	$2,0 < RR \leq 4,0$	Maladie de Hodgkin radiothérapie
Graisse de viande	$2,0 < RR \leq 4,0$	$2,0 < RR \leq 4,0$	
Radiations ionisantes	$1,1 < RR \leq 2,0$	$2,0 < RR \leq 4,0$	
Autres lésions mammaires (sans atypie)	$1,1 < RR \leq 2,0$	$1,1 < RR \leq 2,0$	Lésions proliférantes sans atypie

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaire
Traitement hormonal substitutif de la ménopause	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Risque augmente avec la durée, la dose et les traitements oestrogéniques associés à des progestatifs
Nulliparité	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Nulliparité vs. Parité
Age de la ménopause	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	> 55 ans vs. < 55 ans
Age des premières règles	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	< 12 ans vs. > 14 ans
Age à la première naissance de l'enfant	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	> 30 ans vs. < 30 ans
Alcool	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Consommation vs. pas de consommation Risque augmente avec la consommation
Sédentarité	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Diabète	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Catégorie socio-économique	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	Haut niveau de revenu vs. revenu plus faible
Personnel navigant	1,1 < RR ≤ 2,0	1,1 < RR ≤ 2,0	
Antibiotiques	1,0 < RR ≤ 1,1	2,0 < RR ≤ 4,0	Pas de conclusion possible
Obésité après la ménopause (IMC)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	
Contraception hormonale orale	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	
Autres expositions hormonales endogènes (oestrogènes, androgènes)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Après la ménopause : 5 ^e quintile vs. 1 ^{er} quintile. Avant la ménopause, association modeste pour les androgènes
Exposition hormonale in utéro (androgènes)	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Mesurée par des variables proxy
Lieu de résidence	1,0 < RR ≤ 1,1	1,1 < RR ≤ 2,0	Urbain vs. rural
Exposition in utéro au diéthylstilbestrol	1,0 < RR ≤ 1,1	1,0 < RR ≤ 1,1	

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaire
Exposition à la lumière de la nuit et travail de nuit	NS	$1,1 < RR \leq 2,0$	Pas de conclusion possible
Supplémentation en multi-vitamines	NS	$1,1 < RR \leq 2,0$	Pas de conclusion possible
Avortement	NS	NS	Pas d'association démontrée
Caractéristiques associées à la grossesse	NS	NS	Pas de conclusion possible
Rapport taille / hanches	NS	NS	Pas d'association démontrée
Taille poitrine	NS	NS	Pas de conclusion possible
Traitement de l'infertilité	NS	NS	Pas d'association démontrée
Syndrome métabolique	NS	NS	Pas de conclusion possible
Ovaires polykystiques	NS	NS	Pas d'association démontrée
Schizophrénie	NS	NS	Pas de conclusion possible
Antidépresseurs	NS	NS	Pas de conclusion possible
Statines	NS	NS	Pas d'association démontrée
Régimes alimentaires	NS	NS	Pas d'association démontrée
Café et thé	NS	NS	Pas d'association démontrée
Tomates	NS	NS	Pas d'association démontrée
Pamplemousse	NS	NS	Pas d'association démontrée
Soja	NS	NS	Pas de conclusion possible
Tabagisme	NS	NS	Pas d'association démontrée
Tabagisme passif	NS	NS	Pas d'association démontrée
Supplémentation en Oméga 3	NS	NS	Pas de conclusion possible

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaire
Supplémentation en folates	NS	NS	Pas de conclusion possible
Champs électromagnétiques	NS	NS	
Pesticides (autre que DDT)	NS	NS	Pas d'association démontrée
Herbicides	NS	NS	Pas d'association démontrée
Stress psychosocial et événements de la vie	NS	NS	Pas d'association démontrée / pas de conclusion possible
Port de soutien-gorge	NS	NS	Pas de conclusion possible
Prothèse en silicone	NS	NS	Pas d'association démontrée
Déodorant	NS	NS	Pas de conclusion possible
Biphosphonates	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,91 \leq RR < 1,0$	Alendronate, étidronate. Pas de relation dose-réponse démontrée
Allaitement	$0,91 \leq RR < 1,0$	$0,91 \leq RR < 1,0$	Allaitement prolongé > 1 an cumulé pour tous les enfants
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,91 \leq RR < 1,0$	
Obésité avant la ménopause	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	
Pré-éclampsie	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	
Molécules interagissant avec la synthèse oestrogénique (tamoxifène, raloxifène)	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	Cancers exprimant les récepteurs hormonaux
Supplémentation en vitamine D	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	Dosage sanguin : dernier quartile vs. premier quartile
Supplémentation en calcium	$0,5 \leq RR < 0,91$	$0,5 \leq RR < 0,91$	
Metformine	$0,25 \leq RR < 0,5$	$0,5 \leq RR < 0,91$	

	RR estimation basse	RR estimation haute	Commentaire
Ovariectomie	$0,25 \leq RR < 0,5$	$0,25 \leq RR < 0,5$	Ovariectomie bilatérale prophylactique avant 45 ans

**Risque relatif (RR) par rapport aux femmes qui ne présentent pas le facteur de risque (RR significatif si la valeur n'est pas comprise dans l'intervalle de confiance), décrit comme suit :*

- Facteur délétère :
 - $RR > 4,0$: augmentation majeure du risque,
 - $2,0 < RR \leq 4,0$: augmentation modérée du risque,
 - $1,1 < RR \leq 2,0$: augmentation modeste du risque,
 - $1,0 < RR \leq 1,1$: augmentation très faible du risque ;
- Pas d'association entre le facteur et le risque de cancer du sein ;
- Facteur protecteur :
 - $0,91 \leq RR < 1,0$: diminution très faible du risque,
 - $0,5 \leq RR < 0,91$: diminution modeste du risque,
 - $0,25 \leq RR < 0,5$: diminution modérée du risque,
 - $RR < 0,25$: diminution majeure du risque.

C. Physiopathologie du cancer du sein

1. L'anatomie du sein

Chaque sein est constitué d'une glande mammaire dont l'unité de base est l'alvéole, qui est une cavité arrondie qui constitue la partie sécrétrice de la glande et qui est drainée par des canaux alvéolaires. Les alvéoles et les canaux alvéolaires définissent des lobules drainés par des canaux interlobulaires et enfin, la réunion de plusieurs lobules forme des lobes glandulaires qui sont drainés par des canaux galactophores de premier ordre. Ces canaux galactophores sont chargés de drainer le lactosérum et convergent vers le mamelon où ils s'abouchent, au nombre de 15 à 20. La glande mammaire est organisée en une vingtaine de lobes et chaque lobe contient donc 20 à 40 lobules, eux-mêmes composés de 10 à 100 alvéoles.

Ce tissu glandulaire responsable de la production exocrine de lait ne représente qu'une faible proportion du volume mammaire, en effet le sein est principalement constitué d'un tissu adipeux et conjonctif appelé le stroma, sans effet sur la production et la qualité du lait (28).

Le sein est richement vascularisé et il est parcouru de vaisseaux lymphatiques qui composent avec les ganglions lymphatiques le système lymphatique. Les principaux ganglions du sein sont les ganglions axillaires situés au niveau de l'aisselle, les ganglions sus-claviculaires situés au-dessus de la clavicule, les ganglions infra-claviculaires situés sous la clavicule et enfin les ganglions mammaires internes situés à l'intérieur du thorax et autour du sternum (44).

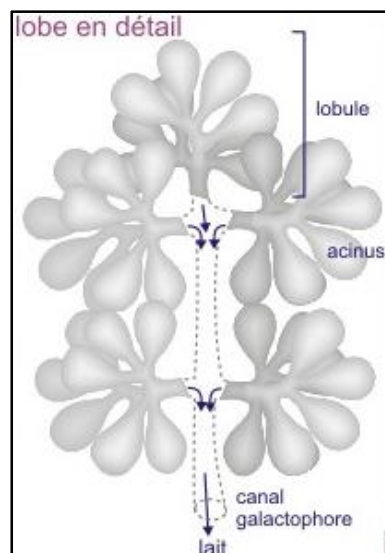
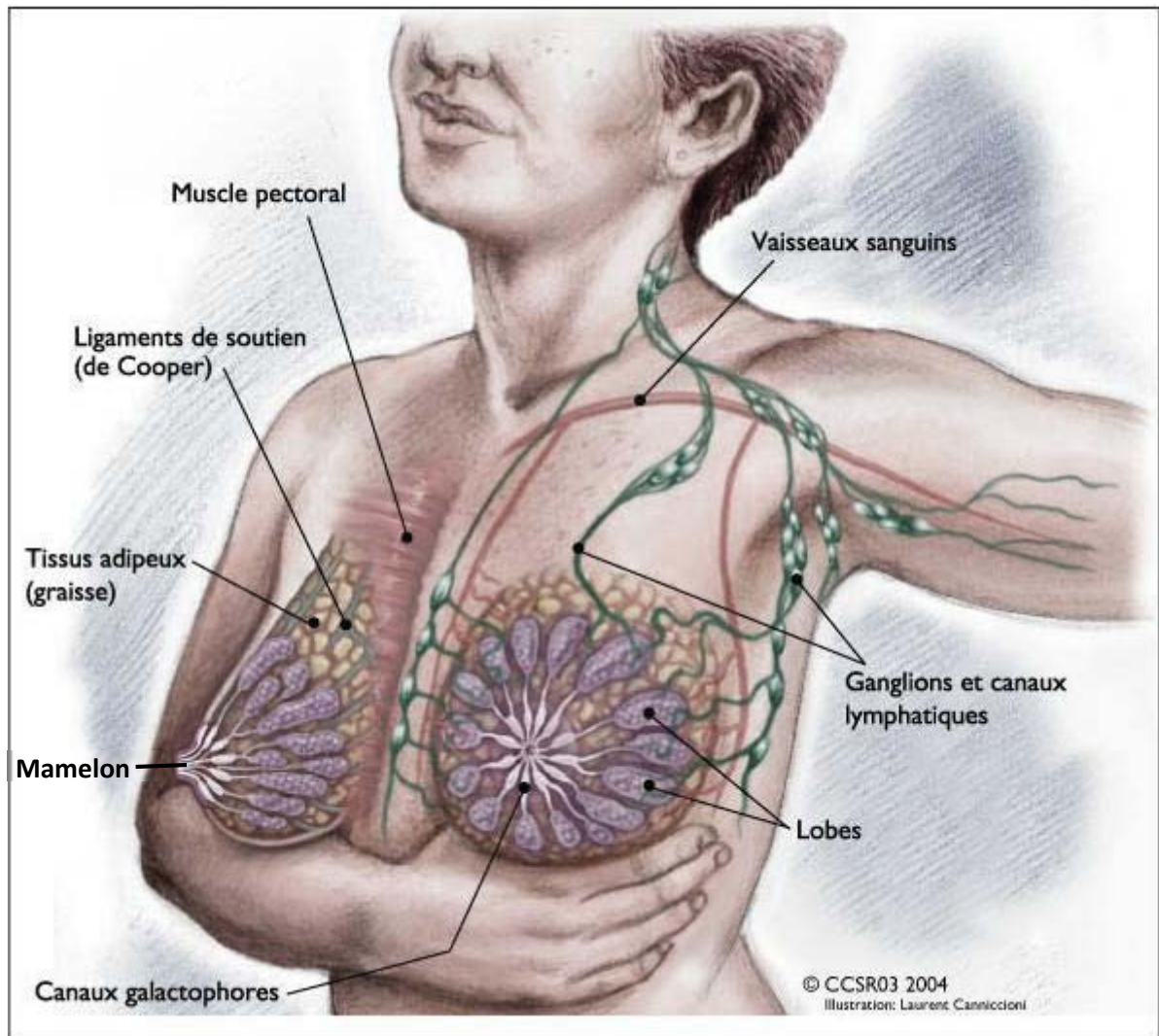


Figure 1. Anatomie du sein et détail d'un lobe. (45)

2. Les caractéristiques anatomo-pathologiques et les types histologiques du cancer du sein

Bien que la majorité des tumeurs du sein soient bénignes (maladie fibro-kystique des seins, adénofibrome, etc.), le sein peut être touché par un cancer c'est-à-dire par le développement d'une tumeur maligne. La cellule subit de nombreuses mutations génétiques sous l'influence de nombreux facteurs, avant de se transformer et d'acquérir les critères de malignité. En effet, la transformation cancéreuse résulte de lésions génétiques multiples sur des gènes régulant la croissance et la différenciation cellulaire. Les proto-oncogènes normaux subissent des mutations activatrices dans les cellules cancéreuses, les transformant ainsi en oncogènes capables notamment d'entraîner une division cellulaire inappropriée et les anti-oncogènes, ou plutôt gènes suppresseurs de tumeurs, sont détruits ou non fonctionnels dans les cellules cancéreuses. (46) Cette transformation d'une cellule normale en cellule maligne peut prendre plusieurs années. En général, un délai de cinq à dix ans sépare l'apparition des premières cellules cancéreuses et la découverte d'une tumeur de 0,5 à 1,5 cm de diamètre.

Il existe différents types de cancer du sein selon les cellules à partir desquelles ils se développent :

- Les adénocarcinomes représentent 95% des cancers du sein et se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire (47). Ces cellules cancéreuses peuvent provenir de deux endroits différents de la glande mammaire. Si les cellules cancéreuses sont issues d'un canal galactophore on parlera de cancer canalaire, et plus rarement si les cellules cancéreuses proviennent d'un lobule, le cancer est dit lobulaire.
- Les tumeurs non épithéliales, beaucoup plus rares, comprennent les lymphomes mammaires, les tumeurs du mésenchyme et les tumeurs du mamelon.
A noter, les métastases intra-mammaires d'un autre cancer primitif ne sont pas considérées comme des cancers du sein (8).

On distingue également les cancers in situ, des cancers invasifs ou infiltrant. Les cancers sont dits in situ lorsqu'ils sont confinés dans les canaux ou les lobules c'est-à-dire que les cellules cancéreuses ne franchissent pas la barrière basale et n'envahissent pas les tissus voisins. Parmi les lésions non invasives, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue :

- Les lésions canalaire proliférantes qui regroupent les catégories hyperplasie canalaire commune, atypie épithéliale plane (métaplasie cylindrique avec atypie), hyperplasie canalaire atypique et carcinome canalaire in situ (CCIS);
- Les néoplasies nodulaires qui regroupent les catégories hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ (CLIS). (8)

Le CCIS est le plus fréquent et représente huit à neuf cancers du sein in situ sur dix, le CLIS est plus rare : 10 à 15% des cas, soit 0,3 à 3,8% de l'ensemble des cancers du sein.

Progressivement, la tumeur peut traverser la membrane basale du canal ou du lobule et devenir ainsi infiltrante. Les cancers invasifs sont le plus souvent canaux.

A partir de cellules clonales, qui sont toutes identiques et issues de la même cellule maligne originelle, la tumeur grandit jusqu'à atteindre le stroma péri-lobulaire puis les vaisseaux sanguins et lymphatiques à partir desquelles les cellules cancéreuses peuvent migrer pour contaminer les ganglions de la région axillaire, sus-claviculaire ou intra-thoracique. Cette migration se poursuit dans tout l'organisme et est à l'origine du développement de métastases. Les métastases sont de nouvelles colonies de tumeurs filles issues de la tumeur mère originelle, qui ont colonisé d'autres régions du corps. Celles-ci se localisent préférentiellement au niveau du squelette, des poumons, du foie, des ganglions, de la peau, des plèvres et plus rarement au niveau du cerveau (28).

3. Les stades et les grades du cancer du sein

La classification du cancer du sein, et plus précisément le stade et le grade de celui-ci, est essentielle pour guider la décision thérapeutique.

a. Les stades du cancer du sein

Les examens de diagnostic permettent de déterminer le stade du cancer, c'est-à-dire l'avancement de la maladie au moment du diagnostic. C'est selon la 7^{ème} édition de la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), que l'on définit le stade du cancer. TNM signifie « Tumor, Nodes, Metastasis » soit en français « Tumeur, ganglions, métastases ». En effet trois critères sont pris en compte pour évaluer l'avancement d'un cancer du sein, tout d'abord la taille et l'infiltration de la tumeur, puis l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et enfin, la présence ou non de métastases. La taille et l'infiltration de la tumeur donnent une indication sur le degré d'évolution de la maladie alors que la dissémination et le degré de propagation du cancer sont évalués avec le nombre de ganglions envahis et leur emplacement, ainsi qu'avec la présence de métastases. Si des ganglions sont envahis, c'est que la maladie a commencé à se disséminer.

On parle également de classification « cTNM » qui permet de définir un stade du cancer dit stade clinique pré-thérapeutique grâce à l'examen clinique et les études d'imagerie réalisés avant tout traitement. Cependant si les caractéristiques observées lors de l'examen anatomopathologique des tumeurs et de l'analyse microscopique des ganglions prélevés lors de la chirurgie sont différentes, le stade est réévalué à partir de la classification « pTNM » qui permet de déterminer un stade du cancer dit stade anatomopathologique post-chirurgical.

Retrouvez dans l'annexe 1, la classification TNM du cancer du sein, 7^{ème} édition 2010. (7)

Le stade du cancer du sein est exprimé par un chiffre romain allant de 0 à IV. Ce chiffre est obtenu à partir de la stadification de l'UICC, après annotation des différents critères (T, N, M) en fonction des caractéristiques observées lors des examens (48). En effet, l'UICC regroupe les données de la classification TNM pour former les stades du cancer du sein, qui apparaissent dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5. Stadification de l'UICC – Cancer du sein. (49)

Stade UICC	TNM			Explication
Stade 0	Tis	NO	MO	Cancer in situ – Cancer confié aux canaux, aux lobules ou au mamelon, qui ne s'est pas propagé au tissu mammaire voisin. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés
Stade I	T1	NO	MO	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade II A	T0	N1	MO	Absence de tumeur dans le sein. Le cancer est présent dans 1 à 3 ganglions axillaires. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T1	N1	MO	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T2	NO	MO	La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade II B	T2	N1	MO	La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T3	NO	MO	La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.

Stade UICC	TNM			Explication
Stade III A	T0	N2	M0	Absence de tumeur dans le sein. Le cancer est présent dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T1	N2	M0	La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T2	N2	M0	La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
	T3	N1, N2	M0	La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre. Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.
Stade III B	T4	N0, N1, N2	M0	La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau. L'un des énoncés suivants s'applique : <ul style="list-style-type: none"> • Le cancer ne s'est propagé dans aucun ganglion lymphatique • Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires • Le cancer peut ou non s'être propagé dans les ganglions mammaires internes. Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.

Stade UICC	TNM			Explication
Stade III C	Tout T	N3	M0	<p>La tumeur est de n'importe quelle taille. L'un des énoncés suivants s'applique :</p> <ul style="list-style-type: none"> Le cancer s'est propagé dans au moins 10 ganglions axillaires Le cancer s'est propagé dans au moins 1 ganglion infra-claviculaire ou sus-claviculaire. Le cancer s'est propagé dans plus de 3 ganglions axillaires et aux ganglions mammaires internes. <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T4d			Le cancer inflammatoire du sein est de stade III (III B ou III C), sauf s'il s'est propagé vers des emplacements éloignés ou dans les ganglions lymphatiques situés loin du sein, auquel cas il est de stade IV.
Stade IV	Tout T	Tout N	M1	<p>Tumeur de n'importe quelle taille. N'importe quel degré d'atteinte ganglionnaire.</p> <p>Le cancer s'est propagé vers des emplacements éloignés comme les os, le foie, les poumons, le cerveau ou des ganglions lymphatiques situé loin du sein.</p>

b. Les grades histopronostiques du cancer du sein

En plus du stade du cancer, l'examen anatomopathologique de la tumeur permet de déterminer le type exact de cancer et de définir son grade, qui donne une indication sur son agressivité. Le système de classification histologique le plus couramment employé en Europe pour définir le degré de différenciation du cancer est la modification de Nottingham du grade de Bloom-Richardson aussi appelée grade de Scarff-Bloom-Richardson ou grade d'Elston-Ellis (28). Elle s'applique aux carcinomes infiltrants, mais pas aux carcinomes in situ (8).

Trois critères histologiques sont examinés et une note allant de un à trois leur est attribuée.

- Tout d'abord l'architecture cellulaire : en effet une cellule cancéreuse perd toutes ses caractéristiques d'origine et change d'apparence, on parle de cellule indifférenciée.
- Le second critère est le pléomorphisme nucléaire : la régularité du noyau cellulaire et sa taille sont observées et mesurées car les atypies nucléaires sont caractéristiques d'une cellule cancéreuse.
- Enfin l'activité mitotique est examinée : plus une cellule cancéreuse se multiplie rapidement, plus le risque de dissémination dans l'organisme est élevé. Pour être fiable, le comptage des mitoses doit être adapté au diamètre du champ microscopique.

Après addition des notes obtenues pour chacun des trois critères, on obtient un score global qui permet de distinguer le grade histopronostique d'Elston-Ellis I, II et III. Le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives, et à l'inverse les tumeurs les plus agressives auront des scores de 8 et 9 ce qui correspond à un grade III. Le grade est souvent exprimé par la lettre G ou SBR pour Scarff-Bloom-Richardson, suivie des chiffres I, II ou III. Le terme de « bas grade » pour les tumeurs les moins agressives et de « haut grade » pour les tumeurs les plus agressives est également utilisé (48).

D. Programme de dépistage et diagnostic du cancer du sein

Un cancer du sein est évoqué en présence soit d'une symptomatologie mammaire, soit en l'absence de symptomatologie mammaire lors de la découverte d'une lésion suspecte « infra clinique » obtenue lors d'un examen radiologique de dépistage ou de surveillance (13).

1. Les stratégies de dépistage du cancer du sein

Le taux de survie à cinq ans du cancer du sein est supérieur à 90% lorsque celui-ci est diagnostiqué au stade précoce. De plus, les facteurs de risque de ce cancer sont peu accessibles à la prévention, ainsi le dépistage précoce constitue l'une des armes les plus efficaces contre cette maladie.

Organisé par les pouvoirs publics et généralisé en France en 2004, le dépistage organisé du cancer du sein cible les femmes âgées de 50 à 74 ans, sans signe clinique apparent ni facteur de risque particulier mais qui, en raison de leur âge, sont les plus susceptibles de développer un cancer du sein. Ce programme national de dépistage organisé invite par courrier, ces femmes à réaliser tous les deux ans une mammographie auprès d'un radiologue agréé. Un examen clinique des seins est également proposé lors de la visite de dépistage pour minimiser le risque de ne pas détecter un cancer radio-oculte.

La mammographie permet de mettre en évidence de petites tumeurs localisées, sans atteinte ganglionnaire et au pronostic très favorable. Si aucune anomalie n'est détectée, la mammographie est ensuite systématiquement relue par un second radiologue expert indépendant du premier. Dans le cas contraire, lorsqu'une anomalie est dépistée, le radiologue « premier lecteur » réalise aussitôt un bilan diagnostique.

Ce programme national de dépistage organisé vise donc à détecter des lésions cancéreuses à un stade infraclinique pour les traiter au plus tôt et avec des traitements plus efficaces et moins agressifs. Il permet de détecter environ 16 000 cancers par an, ce qui correspond à environ 30% des cas de cancers détectés annuellement en France et représente un taux de cancers détectés de 6,84%. Néanmoins avec 52,7% de participation en 2011, l'objectif européen du taux de participation n'est pas encore atteint. Un taux de 70% étant estimé nécessaire pour pouvoir, par une prise en charge précoce, réduire la mortalité par cancer du sein (50).

Le cahier des charges du programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France exclut très clairement certaines populations de femmes, en particulier celles présentant des « facteurs de risque importants ». Il est indiqué que ces femmes doivent bénéficier d'une surveillance personnalisée auprès d'équipes spécialisées dans un contexte

pluridisciplinaire (26) (8). Malgré cela, jusqu'à aujourd'hui, seules les femmes avec un risque génétique élevé faisaient l'objet d'un repérage et d'une prise en charge spécifique décrites dans les recommandations de 2009 émises par l'INCa. Les femmes présentant d'autres facteurs de risque supposés faisaient l'objet de pratiques de dépistage hétérogènes et parfois inadaptées. De ce fait, l'HAS vient d'identifier les femmes considérées comme à « haut risque » pour lesquelles la mise en œuvre de stratégies de dépistage spécifiques, autres que le programme national de dépistage organisé, est également nécessaire. Les nouvelles recommandations publiées par l'HAS permettent ainsi aux professionnels d'identifier les facteurs de risque nécessitant une détection précoce et de proposer aux femmes à haut risque la stratégie de dépistage la plus adaptée. (12)

Les facteurs de risque ont donc été classés en deux groupes :

- Groupe 1 : facteurs de risque pour lesquels aucun dépistage spécifique n'est justifié en dehors du programme de dépistage organisé ;
- Groupe 2 : facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié du point de vue épidémiologique et pour lesquels l'évaluation devrait être poursuivie pour tenter de définir, en fonction de leur pertinence, les modalités de dépistage.

L'ensemble des facteurs de risque pour lesquels aucune association n'a été mise en évidence et ceux pour lesquels aucune conclusion n'est possible actuellement ont été classés dans le groupe 1.

Le tableau 6 présente l'avis du groupe de travail de l'HAS sur les caractéristiques et le classement des différents facteurs de risque dans le groupe 1 ou le groupe 2. (8)

Les facteurs de risque pour lesquels l'évaluation a montré qu'il n'était pas nécessaire d'aménager les modalités de dépistage par rapport au programme national de dépistage (groupe 1) sont les suivants (liste non exhaustive) :

- Lésions mammaires prolifératives non atypiques et lésions non prolifératives ;
- La prise d'une contraception hormonale courante ;
- Le diabète de type II ;
- La densité mammaire avant la ménopause ;
- La taille des seins ;
- La consommation d'alcool ;
- Le tabagisme actif ou passif ;
- Le port de prothèse en silicone ;
- Le port de soutien-gorge et l'utilisation de déodorant ;
- La nulliparité ;
- Grossesse tardive (après 30 ans) ou absence de grossesse à terme ;
- L'absence d'allaitement ;
- L'obésité post ménopausique ;
- Les hormones endogènes post ménopausiques ;
- Le travail de nuit ;
- La consommation de certains aliments (café, thé, tomate, pamplemousse, viandes grasses, etc.) ;

- La prise de biphosphonate ou de statine ;
- L'exposition hormonale prénatale (androgènes, distilbène).

A l'inverse, les facteurs classés dans le groupe 2 sont les suivants :

- Antécédent personnel de cancer du sein invasif ;
- Antécédent de carcinome canalaire in situ ;
- Antécédent de carcinome lobulaire in situ ;
- Antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose pour maladie de Hodgkin) ;
- Antécédent familial de cancer du sein invasif avec score d'Elseinger d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 ET recherche initiale de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 non informative dans la famille (c'est-à-dire en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2) OU recherche initiale non réalisée ;
- Antécédent personnel de lésions mammaires avec atypie (hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique) ;
- Densité mammaire radiologique après la ménopause supérieure à 75% (classification BI-RADS 4) ;
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause. (12)

Tableau 6. Avis du groupe de travail concernant le classement des facteurs de risque du cancer du sein soit dans le groupe des facteurs de risque pour lesquels aucun dépistage spécifique n'est justifié (en dehors du programme de dépistage organisé) (Groupe 1), soit dans le groupe des facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié du point de vue épidémiologique et pour lesquels l'évaluation devrait être poursuivie pour tenter de définir les modalités de dépistage (Groupe 2). (8)

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Exposition hormonale in utero (androgènes)	Entre 1,1 et 1,3 en fonction des proxys (IC disponibles dans l'argumentaire)	Insuffisant	-	-	Difficile	Groupe 1
Exposition in utero au diéthylstilbestrol	1,8 IC [1,1 ; 3,2]	Insuffisant (études de petite taille)	-	-	-	Groupe 1
Obésité après la ménopause	Entre 1,12 et 1,26 pour les femmes en surpoids et obèses vs. IMC < 25 (IC disponibles dans l'argumentaire)	Suffisant	-	Associée plus souvent à des cancers du sein présentant les récepteurs hormonaux (bon pronostic)	-	Groupe 1
Contraception orale utilisée courante (vs. pas d'utilisation)	1,24 IC [1,15 ; 1,33]	Suffisant	-	-	-	Groupe 1
Diabète de type 2	1,2 IC [1,12 ; 1,28]	Suffisant Données insuffisantes sur les traitements (effet protecteur de la metformine ?) Chronologie diabète puis cancer du sein pas toujours vérifiée	-	-	-	Groupe 1
Catégorie socioprofessionnelle élevée	Augmentation modeste (entre 1,1 et 2 dans la classification retenue dans l'argumentaire)	-	-	-	Résume probablement un profil de facteurs de risque (pas forcément tous connus) Problème de définition entre les études Mesure difficile et critère difficilement acceptable	Groupe 1

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Traitement hormonal substitutif chez la femme péri-post-ménopausée	Entre 1,2 et 2 selon les études Risque augmente avec la dose et la durée d'exposition Risque varie avec le type de traitement Risque persiste jusqu'à un an après l'arrêt du traitement	Suffisant	-	Associé plus souvent à des cancers lobulaires infiltrants (plus difficiles à diagnostiquer à la mammographie)	-	Groupe 2
Alcool	0,07 par 10 g d'alcool par jour Risque augmente avec la dose (1,55 pour 50 g par jour) Cohorte E3N retrouve une association avec le cancer uniquement après la ménopause	-	-	-	Difficile Aucun seuil fixé	Groupe 1
Lésions mammaires avec atypie (catégorie B3 et B4) Y compris carcinome lobulaire in situ	> 2, jusqu'à 6 selon les lésions concernées	-	-	-	Difficile Double lecture des lames serait nécessaire Repérage difficile dans la population Découverte sur signes d'appel cliniques ou suite au dépistage individuel ou organisé	Groupe 2
Graisse dans les viandes	Augmentation modérée (entre 2 et 4 dans la classification retenue dans l'argumentaire) Revoir l'estimation du risque (cf. cohorte E3N)	Insuffisant Résultats contradictoires	-	-	Difficile Résumé probablement un profil de facteurs de risque	Groupe 1
Hormones endogènes chez la femme post-ménopausée (œstrogène, androgène)	2 à 2,6 (dernier quintile vs. premier)	-	-	-	Difficile (variation physiologique, reproductibilité de la mesure)	Groupe 1

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
	Problème de catégorie de référence (concentration normale préférable mais difficile à définir)				Comment définir l'exposition normale ? Quelle concentration d'hormone dans chaque quintile ? Ce facteur est-il un marqueur de risque ou un facteur de risque ?	Hormones endogènes chez la femme pré-ménopausée : pas d'association (groupe 1)
Densité mammaire radiologique après la ménopause Densité > 75 % (classification de BI-RADS)	Entre 2 et 6 (densité élevée vs. densité faible) Problème de catégorie de référence dans les études (densité normale préférable mais difficile à définir)	-	-	-	Difficile (absence de standardisation de la mesure) La nature même de facteur de risque est discutée Repérage difficile dans la population	Groupe 2 (Ce facteur a fait l'objet de nombreuses discussions au sein du groupe de travail dans le cadre des travaux du volet 1. Il a été considéré in fine comme ne nécessitant pas un dépistage spécifique.)
Densité mammaire avant la ménopause	Niveau de risque à compléter	Insuffisant	-	-	Difficile (variation au cours du temps et au cours du cycle menstruel)	Groupe 1
Irradiation thoracique médicale (dont antécédent de maladie de Hodgkin)	Entre 2 et 4 en fonction de l'âge de survenue de la maladie de Hodgkin	-	Le cancer du sein surviendrait le plus souvent dans les 10 ans après l'irradiation	-	-	Groupe 2

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Antécédents familiaux : score d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 (cf. recommandation de l'INCa 2010)	Exemple RR > 4 quand 2 parents du 1 ^{er} degré ont présenté un cancer du sein avant 45 ans Cette situation équivaut à un score de 4	-	-	-	-	Groupe 2 Score d'indication de la consultation d'oncogénétique ≤ 2 : groupe 1
Antécédent personnel de cancer du sein Y compris carcinome canalaire in situ	Entre 2,8 et 7 selon les études	-	-	-	-	Groupe 2
DDT dichlorodiphényltrichloroéthane (pesticide organochloré)	> 5	Insuffisant (une seule étude cas-témoin)	-	-	Difficile (durée d'exposition, dose)	Groupe 1 ou groupe 2 ?

Concernant le cumul de facteurs de risque et l'utilisation des modèles de calcul du risque, aucune recommandation n'a pu être formulée car ces situations ne sont pas suffisamment étudiées et ne peuvent pas l'être de manière exhaustive dans les études épidémiologiques du fait du nombre important de combinaisons possibles de facteurs de risques. Dans les cas où un facteur de risque ne l'emporte pas sur les autres, il revient aux professionnels d'évaluer la situation de cumul de facteurs de risque au cas par cas pour déterminer la meilleure stratégie de dépistage possible. (12)

Enfin, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi l'HAS pour une éventuelle extension du programme de dépistage organisé aux femmes de 40 à 49 ans d'une part et au-delà de 74 ans d'autre part. (26) (51)

2. Le bilan initial et le diagnostic du cancer du sein

Un cancer du sein peut être évoqué en présence d'une anomalie clinique constatée par la patiente elle-même ou par un médecin lors d'un examen clinique ou radiologique.

a. Les symptômes

Parmi les symptômes mammaires et généraux évoquant un cancer du sein on retrouve fréquemment :

- Un nodule dans le sein,
En général cette masse est indolore, de consistance dure, qui présente souvent des contours non réguliers et apparait comme non mobile dans le sein.
- Un écoulement mamelonnaire,
- Une modification de la peau du sein ou du mamelon,
Le sein peut se déformer et perdre son galbe avec apparition d'une peau capitonnée ou plissée. La peau du sein peut également être rouge, ulcérée et recouverte de croûtes. Le mamelon peut être douloureux et/ou se rétracter.
- Plus rarement et moins évocateurs, un gonflement d'une partie du sein même sans masse distincte ou une adénopathie axillaire indolore peuvent être des signes de cancer du sein.
- Une fatigue ou un amaigrissement sans raison apparente,
- D'autres symptômes non spécifiques et plus tardifs, peuvent également apparaître lorsque le cancer n'est pas diagnostiqué dès l'apparition des premiers symptômes et que la tumeur s'est propagée vers d'autres parties du corps (douleurs osseuses, faiblesse musculaire, nausées, perte d'appétit, jaunisse, essoufflement, toux, épanchement pleural, maux de tête, vision double, etc.). (28) (7) (52)

En cas d'anomalie clinique évoquée par la patiente et lorsqu'un cancer du sein est suspecté, un certain nombre d'examen doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic. Le diagnostic de cancer du sein repose tout d'abord sur l'interrogatoire de la patiente pour mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque, puis un examen clinique et un bilan d'imagerie standard sont nécessaires. Enfin, l'affirmation du diagnostic de cancer du sein repose sur l'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique (28). Aucun autre examen ne doit être réalisé de façon systématique.

Ce bilan initial a plusieurs objectifs, tout d'abord de poser le diagnostic de cancer, puis de préciser le type histologique, le stade et le grade de la tumeur. Ces examens permettent également de recueillir les facteurs prédictifs connus de réponse à certains traitements et d'identifier les contre-indications éventuelles à ces derniers afin de proposer le traitement le plus adapté pour la patiente (52).

b. L'interrogatoire et l'examen clinique

Lorsqu'un cancer du sein est suspecté, la première étape consiste à interroger la patiente pour mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque. Cet interrogatoire est réalisé par un médecin spécialisé dans le traitement des cancers du sein. Il recherche les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, l'existence d'antécédents familiaux de cancer (en particulier de cancer de l'ovaire ou du sein évoquant une mutation BRCA 1/2), les signes permettant d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur à savoir la vitesse de croissance de l'anomalie mammaire et la présence de signes inflammatoires locaux, l'administration de traitements hormonaux (contraceptifs, traitement hormonal substitutif), et le statut gynécologique de la femme (ménopause, âge des premières règles, âge du premier enfant *etc.*). A côté des facteurs de risque, l'ensemble des traitements suivis par la patiente et ses comorbidités sont également évoqués (28) (7).

L'examen clinique comprend un examen précis des seins pour mettre en évidence les caractéristiques de la tumeur, à savoir son caractère palpable ou non, sa taille, sa topographie, sa mobilité et l'état du revêtement cutané du mamelon et de l'aréole. Cet examen clinique inclut également l'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires ainsi que la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique (7).

c. Les examens d'imagerie

Comme dans le cadre d'un dépistage, la mammographie bilatérale est l'examen réalisé en première intention en cas de découverte de signes d'appel cliniques. Elle inclut un minimum de deux incidences par sein.

Les images mammographiques sont classées en six catégories selon le système de classification BIRADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) de l'American College of Radiology (ACR). Elles sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique, mais la classification tient également compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent également modifier la classification d'une image.

ACR 0 signifie que des investigations complémentaires sont nécessaires, ACR 1 et 2 désignent des images probablement bénignes, ACR 3 et 4 signifient des images suspectes et enfin ACR 5 indique l'existence d'une anomalie évocatrice d'un cancer. Ainsi en cas d'image ACR 4 à 5, une vérification histologique par des prélèvements biopsiques percutanées est nécessaire. (7) (50)

Retrouvez dans l'annexe 2, la classification ACR des images mammographiques. (7)

En cas de doute à la mammographie, celle-ci peut être associée à une échographie mammaire bilatérale comprenant l'examen des aires axillaires. De même, en présence de signes d'appel cliniques mais en l'absence de mammographie informative, une échographie mammaire est réalisée. Cet examen complémentaire est surtout indiqué chez les femmes non ménopausées car les seins sont plus denses et l'analyse de la mammographie plus difficile. Les femmes à forte densité mammographique ont un risque considérablement accru de cancer du sein et en raison de cette densité accrue, une plus faible probabilité de le détecter (51). De plus, l'échographie permet de mesurer les dimensions de la masse, sa vascularisation et sa profondeur (28).

En ce qui concerne l'IRM mammaire, bien qu'actuellement il n'y ait pas de données suffisantes pour justifier son utilisation systématique, son indication est discutée dans certaines situations particulières qui sont appréciées en milieu spécialisé. Comme pour les précédents examens d'imagerie, toute image suspecte à l'IRM nécessite systématiquement une vérification histologique.

De la même façon, le dosage des marqueurs tumoraux et tout autre examen biologique ne sont pas systématiquement inclus dans le bilan initial du cancer du sein. La réalisation de ces examens est discutée au cas par cas et ils sont orientés par la présence éventuelle de points d'appel cliniques métastatiques. Enfin, en l'absence de données suffisantes, la tomographie par émission de positons au fluoro-desoxy-glucose (TEP-FDG ou PET SCAN) n'est actuellement pas utilisée dans le cadre du bilan initial de cancer du sein. (7)

d. La confirmation du diagnostic par l'histologie

Après avoir réalisé l'ensemble des examens cliniques et paracliniques du bilan initial précédemment décrit et après avoir mis en évidence une lésion suspecte de malignité, le diagnostic de cancer du sein doit être affirmé par l'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique. Cet examen anatomopathologique est également essentiel pour caractériser la tumeur et apprécier des éléments pronostiques en complément des critères pronostiques précisés par l'examen clinique. En effet, le caractère invasif ou non de la lésion, son histologie, son grade histopronostique sont renseignés par l'examen anatomopathologique. De plus, cet examen permet d'apprécier l'expression des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone, le score Ki-67, le statut du récepteur aux facteurs de croissance épidermiques de type 2 (HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), qui sont également des critères pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements. Ces éléments sont donc déterminants pour guider la décision thérapeutique.

Le prélèvement sur lequel est réalisé l'examen anatomopathologique est obtenu par micro ou macrobiopsie percutanée et ce prélèvement est effectué en ambulatoire. Chez certaines patientes, lorsque la lésion est très petite, non palpable ou peu visible à l'échographie, le radiologue peut s'aider de radiographies afin de guider avec précision le prélèvement jusqu'à la lésion. On parle de biopsie stéréotaxique, si le prélèvement est effectué sous mammographie et de biopsie échoguidée lorsqu'il est réalisé sous échographie (53). Une ponction cytologique sous échographie peut également être réalisée sur des lésions palpables et/ou suspectes à l'échographie, mais cette technique est de moins en moins utilisée, au profit de la biopsie. (7)

e. Le bilan d'extension du cancer du sein

Les examens cliniques et paracliniques décrits précédemment, incluent dans le bilan initial du diagnostic du cancer du sein permettent d'évaluer l'extension locorégionale de la tumeur. Ainsi, chez les patientes où les résultats laissent penser que les cellules cancéreuses ont pu migrer et former des métastases, d'autres examens peuvent être réalisés (7) (53). La recherche de métastases est généralement effectuée par des examens biologiques standard (numération formule sanguine, bilan hépatique, taux de lactate déshydrogénase, calcémie) et quelquefois par le dosage du taux de marqueurs sanguins tels que l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), et le carbohydrate antigen 15-3 (CA15.3). En fonction de la gravité d'atteinte de la maladie, des examens d'imagerie sont également choisis pour évaluer l'extension du cancer. Pour rechercher la présence de métastases au niveau du foie, des poumons et des os, une tomodensitométrie (TDM) thoracoabdominale est réalisée. A cela peut s'ajouter une scintigraphie osseuse. Si le cancer est diagnostiqué comme très avancé ou si la patiente présente des signes neurologiques inquiétants, une IRM sera prescrite (28).

L'ensemble des résultats obtenus lors de la réalisation des examens du bilan initial et d'extension permet d'évaluer le stade cTNM de la tumeur c'est-à-dire l'avancement de la maladie, qui est déterminant pour guider la décision thérapeutique. Voyons à présent les nombreux facteurs pronostiques du cancer du sein et prédictifs de réponse aux traitements, rapidement évoqués précédemment, qui sont également essentiels dans la détermination du traitement.

3. Les facteurs pronostiques du cancer du sein et l'évaluation pré-thérapeutique du patient

L'évaluation des facteurs pronostiques et prédictifs est un moment cardinal dans la prise en charge d'un cancer du sein, le plus fréquemment située à l'issue du traitement chirurgical, en situation « adjuvante ». Ces facteurs pronostiques permettent d'identifier des tumeurs à haut risque de rechute locale ou à distance et d'adapter la thérapeutique et les stratégies de surveillance à la situation clinique. En effet, ils permettent par exemple de déterminer la nécessité d'un traitement adjuvant systémique après traitement locorégional.

Parmi les critères de mauvais pronostic on retrouve :

- Les facteurs cliniques : âge jeune de la patiente (< 35 ans), taille de la tumeur (> 2cm), présence de signes inflammatoires locaux, d'adénopathies axillaires ou susclaviculaires cliniquement suspectes, présence de métastases ;
- Les facteurs anatomopathologiques sur pièce opératoire : type histologique, contingent in situ, taille histologique (risque métastatique proportionnel à la taille), stade du cancer, grade histopronostique d'Elston- Ellis (grade SBR II et III), état des berges après chirurgie conservatrice, présence d'embols vasculaires péri-tumoraux, caractère uni ou multifocal, rapport du nombre de ganglions envahis au nombre de ganglions prélevés (risque métastatique augmente avec le nombre de ganglions envahis) ;

- Les facteurs biologiques : en cas de tumeurs infiltrantes, appréciation du niveau d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, évaluation du statut HER2 et de l'index Ki-67.
 - L'appréciation de la présence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone est réalisée par une étude immunohistochimique de la pièce de biopsie à l'aide d'anticorps monoclonaux. Si plus de 10% des cellules sont marquées, l'étude immunohistochimique est considérée comme positive. Plus de deux tiers des cancers du sein sont dits hormonaux dépendants. La présence de récepteurs hormonaux est de meilleur pronostic que leur absence, car la tumeur répond à l'hormonothérapie. De plus les tumeurs dont les récepteurs sont positifs aux œstrogènes et à la progestérone sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs.
 - L'étude immunohistochimique évalue également le statut HER2 de la tumeur et précise le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage. *(Cf. Score immunohistochimique dans le tableau 7)*
 En cas de doute, l'amplification de l'oncogène HER2 codant ces récepteurs est recherchée par immunofluorescence au niveau des noyaux cellulaires. La présence de copies supplémentaires du gène HER2 est un critère de pronostic défavorable et confère un phénotype agressif, en effet l'activation de ce récepteur stimule la prolifération et la survie des cellules tumorales. Des études montrent que les tumeurs HER2 positives sont souvent associées à un plus haut grade et que la survie sans maladie est plus courte chez les malades dont les tumeurs surexpriment HER2 que chez les malades dont les tumeurs ne présentent pas cette surexpression. (54) (27) Ce statut permet néanmoins aux patients de recevoir un traitement par trastuzumab, spécialement conçu pour se fixer aux protéines HER2 en excès et faire cesser la croissance de la tumeur. Il est estimé que 15 à 25% des cancers du sein présentent une surexpression du récepteur HER2 et que les tumeurs HER2 négatives et hormonosensibles représentent 75% des cancers du sein. De plus il arrive souvent que les cellules du cancer du sein qui présentent une mutation du BRCA1 ne surexpriment pas la protéine HER2. (55)
 - Enfin l'index de prolifération Ki67, qui correspond au pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps anti-Ki67 en immunohistochimie, est un facteur indépendant qui influence la survie sans progression et la survie globale. En effet, la protéine Ki-67 est exprimée dans le noyau au cours des différentes phases du cycle cellulaire et permet ainsi de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. Un index supérieur à 15-20% signifie que les cellules cancéreuses se divisent rapidement (27).

Tableau 7. Score immunohistochimique reconnu pour décider d'un traitement par Herceptin® dans le cadre de l'AMM. (56)

Score	Marquage	Interprétation	Signification clinique
0	Absence de marquage membranaire ou < à 10% des cellules	Négatif	Pas de traitement
1+	Marquage faible et partiel de plus de 10% des cellules	Négatif	Pas de traitement
2+	Marquage membranaire, faible/modéré et complet, de plus de 10% des cellules	Cas douteux	Pas de traitement dans le cadre de l'AMM*
3+	Marquage membranaire, fort et complet de plus de 10% des cellules	Positif	Traitement

**Si une étude complémentaire par FISH met en évidence une amplification du gène HER2, le traitement par Herceptin® peut être proposé. Aux Etats-Unis, les indications du traitement par Herceptin® incluent le score 2+.*

La compilation de ces différents facteurs pronostiques permet de définir trois groupes de patientes selon l'estimation de leur risque d'évolution métastatique : groupe « bon pronostic », groupe « pronostic intermédiaire » et groupe « mauvais pronostic » (13).

Le traitement est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Lors de la proposition du traitement par une hormonothérapie, chimiothérapie et/ou thérapie ciblée, un bilan pré-thérapeutique doit également être réalisé afin de mettre en évidence les comorbidités de la patiente et la faisabilité des différents traitements. Ce bilan suit les recommandations des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des molécules prescrites. Pour exemple, les anthracyclines ou le trastuzumab sont des molécules potentiellement cardiotoxiques, ainsi la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) isotopique ou échographique doit être réalisée (7).

E. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein

La prise en charge doit être globale, elle doit être adaptée au patient et au stade de sa maladie afin de réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques. La qualité de vie du patient ne doit pas être altérée, ainsi des soins de support incluant les médecines complémentaires lui sont proposés. Enfin l'accompagnement et le soutien du patient et de son entourage font partie intégrante du traitement afin qu'ils acquièrent et préservent toutes les compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge (7). En résumé, la prise

en charge vise à guérir le patient, à prolonger et améliorer sa survie en prenant en compte la qualité de vie, à accompagner le patient et son entourage et enfin, à prévenir et minimiser les complications et les séquelles liées au traitement (27).

Parmi les traitements du cancer du sein on retrouve la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie incluant les thérapies ciblées et l'hormonothérapie. Ces traitements peuvent avoir des objectifs distincts, à savoir, supprimer la tumeur ou les métastases, diminuer le risque de récurrence, ralentir le développement de la tumeur ou des métastases et enfin traiter les symptômes de la maladie afin d'améliorer le confort et la qualité de vie du patient. Le choix des traitements prend en compte plusieurs critères et une association de ces traitements est généralement nécessaire pour mieux maîtriser la maladie. (57)

Quel que soit le traitement du cancer du sein, celui-ci doit être réalisé au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer » selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R 6123-87 du code de la santé publique, incluant les critères définis par l'INCa. (7)

1. Chirurgie

a. Les chirurgies du sein : tumorectomie et mastectomie

La chirurgie est habituellement indiquée en première intention dans les formes localisées du cancer du sein et peut être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. Elle est parfois précédée d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie, dite alors « néoadjuvante ». La chirurgie ayant pour objectif d'ôter les tissus cancéreux. (58)

Il existe deux types d'interventions chirurgicales :

- la chirurgie conservatrice, c'est-à-dire la mastectomie partielle ou tumorectomie, qui est proposée en première intention pour l'exérèse de la tumeur. Elle consiste à retirer la tumeur avec une marge de sécurité suffisante de tissu sain autour, d'au moins cinq millimètres, mais en laissant la plus grande partie de la glande mammaire. Cette pratique est toujours complétée d'une radiothérapie.
- la chirurgie tumorale peut également être une chirurgie non conservatrice, on parle alors de mastectomie totale qui consiste à retirer la totalité de la glande mammaire. (7) (58)

Le choix entre les deux types de chirurgie dépend de la tumeur elle-même et de la patiente. Une mastectomie, qui concerne environ un tiers des cas, est habituellement indiquée lorsque la tumeur a une taille conséquente, généralement supérieure à trois centimètres, si elle est bi- ou multifocale, pour une petite tumeur dans un petit volume mammaire avec un résultat esthétique non satisfaisant, ou en cas de rechute après un traitement conservateur (28).

L'obtention d'un résultat esthétique optimal est un des objectifs majeurs du traitement chirurgical conservateur du cancer du sein. Ce résultat esthétique est psychologiquement très important pour les patientes, cependant la tumorectomie expose en théorie à un risque de récurrence locale dont la minimisation passe par des indications rigoureuses (59). La tumorectomie est réservée aux tumeurs unifocales, de diamètre inférieur à trois centimètres, avec un résultat esthétique attendu convenable (28). De plus, le respect d'un protocole

chirurgical strict, d'un contrôle histopathologique des berges et de la glande mammaire restante permet d'éliminer toute répercussion négative sur la survie. Ainsi, dans les cas où une chirurgie mammaire conservatrice est possible, cette dernière accompagnée d'une radiothérapie du sein est aussi efficace et ne présente pas plus de risque de récurrence qu'une chirurgie non conservatrice (7) (59) (60).

En cas de mastectomie partielle la patiente doit être prévenue de l'éventualité d'une nouvelle intervention en cas de berges de résection atteintes ou de marges insuffisantes. Pour guider l'irradiation postopératoire, un ou plusieurs clips radio-opaques sont également laissés en place lors de l'intervention. Si une chirurgie non conservatrice est réalisée, les modalités techniques de reconstruction mammaire sont exposées à la patiente. Dans les cas où une chimiothérapie et/ou une radiothérapie postopératoires sont prescrites, la reconstitution immédiate n'est pas recommandée car elles allongent le temps de cicatrisation. La reconstruction est en général réalisée après un délai d'un an (7) et est prise en charge à 100% par l'assurance maladie.

b. Le traitement chirurgical ganglionnaire de l'aisselle

En cas de diagnostic de carcinome infiltrant mais également en présence d'une lésion palpable ou de suspicion de micro-invasions lors du diagnostic de carcinome in situ, la chirurgie tumorale s'accompagne d'une chirurgie ganglionnaire de l'aisselle. Ce geste chirurgical axillaire homolatéral est soit réalisé par « la technique du ganglion sentinelle » soit par exérèse des ganglions axillaires avec résection d'un minimum de huit à dix ganglions on parle alors de curage axillaire (7). Cette chirurgie a pour objectif de retirer toutes les cellules cancéreuses qui auraient pu se répandre jusqu'aux ganglions lymphatiques et ainsi de réduire le risque de récurrence du cancer. Elle permet de préciser si la maladie progresse au-delà du sein et contribue donc au choix des traitements complémentaires à la chirurgie (61).

La « technique du ganglion sentinelle » consiste à identifier le (ou les) « ganglion(s) sentinelle(s) » c'est-à-dire le (ou les) premier(s) ganglion(s) de la chaîne de drainage lymphatique axillaire du sein et à en faire l'ablation pour vérifier par analyse anatomopathologique s'il contient ou non des cellules cancéreuses (28).

Le principe est simple : il s'agit d'injecter un traceur dans la tumeur primitive et suivre son évacuation, qui emprunte les voies naturelles de drainage de la tumeur. Le premier ganglion relais sera ainsi identifié par une sonde si un traceur radioactif est injecté, à l'œil nu si du bleu de méthylène est injecté. Le ganglion sera disséqué électivement. S'il n'est pas envahi, le risque d'envahissement de ganglions d'aval est très faible et le curage axillaire n'est pas indiqué. A l'inverse si l'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle met en évidence un envahissement de ce dernier, le curage axillaire sera soit immédiatement réalisé si l'analyse du ganglion sentinelle a été réalisée en extemporané c'est-à-dire pendant l'opération, soit l'exérèse des ganglions nécessitera une seconde intervention chirurgicale. Par conséquent, cette « technique du ganglion sentinelle » n'est indiquée que pour les carcinomes in situ ou les tumeurs infiltrantes de petite taille (inférieur à deux centimètres) et en l'absence d'adénopathie axillaire palpable ou suspecte à l'échographie (7). Elle peut être proposée pour certains cas de cancers canalaire in situ étendus ou palpables, traités par mastectomie totale, ou lorsque les médecins suspectent la présence d'une micro-invasion (62). Cette technique

permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent, en cas d'envahissement ganglionnaire (62). Son avantage principal est donc de minimiser la durée d'hospitalisation et le risque de lymphœdème du bras qui est l'effet secondaire le plus fréquent du curage axillaire (28).

Le lymphœdème peut être amélioré par la compression et le drainage lymphatique manuel, par ailleurs, quelques conseils supplémentaires peuvent être donnés par le pharmacien. A savoir après un curage axillaire du côté traité ou en cas de lymphœdème, il convient de prendre les précautions suivantes (7):

- Eviter le port de charges lourdes ou les mouvements répétitifs sur une longue durée, surtout si cela crée une douleur ;
- Eviter les ponctions sanguines, la prise de pression artérielle et les injections au niveau du bras homolatéral au curage ;
- Mettre des gants pour jardiner ;
- En cas de blessure, piqûre, coupure ou brûlure sur ce bras : désinfecter immédiatement ;
- Consulter en présence de signes de lymphangite : majoration de l'œdème, rougeur, chaleur, fièvre.

c. L'examen anatomopathologique

Après l'opération, l'examen anatomopathologique des pièces opératoires permet de déterminer le stade pTNM de la tumeur mais également d'affirmer les critères pronostiques et/ou prédictifs de réponse au traitement, évalués lors du diagnostic avec l'examen anatomopathologique sur pièce biopsique. Ils sont nécessaires à la décision et au choix d'éventuels traitements postopératoires complémentaires :

- Type histologique,
- Contingent in situ,
- Taille histologique,
- Grade histopronostique selon Elston- Ellis,
- Etat des berges après mastectomie partielle,
- Présence d'embolies vasculaires péricancéreuses,
- Caractère uni ou multifocal,
- Rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions prélevés,
- En cas de tumeur infiltrante :
 - o Niveau d'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone,
 - o Niveau d'expression des récepteurs HER2. (7)

2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement qui consiste à diriger précisément des rayonnements ionisants sur la zone à traiter pour détruire les cellules cancéreuses. L'action principale de la radiothérapie est d'induire des lésions sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) que la cellule cancéreuse ne peut réparer et qui induisent donc la mort cellulaire au cours de la mitose ou par apoptose. (63).

Le traitement du cancer du sein par radiothérapie regroupe différents types d'irradiations, avec des indications distinctes. En effet, l'irradiation locale peut être soit une irradiation de la glande mammaire et du lit tumoral après une chirurgie conservatrice, soit une irradiation de la paroi thoracique après une chirurgie non conservatrice. En ce qui concerne l'irradiation ganglionnaire, elle est uniquement indiquée dans le traitement des carcinomes infiltrants (7).

Lorsqu'une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvantes sont prescrites, la radiothérapie est le plus souvent réalisée après la chimiothérapie. Ceci s'explique par le fait que certains médicaments de chimiothérapie entraînent des effets indésirables plus importants lorsqu'ils sont administrés après la radiothérapie (57). Pour les éviter, la radiothérapie doit être débutée au plus tard six mois après la chirurgie et au maximum cinq semaines après la chimiothérapie. Le délai d'initiation de la radiothérapie étant lié au risque de récurrence locorégionale, si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée, le délai maximum d'irradiation après la chirurgie doit être inférieur à 12 semaines (7). Enfin, si une hormonothérapie est indiquée, elle démarre à l'issue de la radiothérapie (64).

L'irradiation locale de la glande mammaire est indiquée après une chirurgie conservatrice pour diminuer le risque de récurrence locale en traitant le reste du sein, elle doit être précédée d'une étape de repérage des volumes cibles et de calculs dosimétriques. D'après le schéma thérapeutique de référence, une dose de 50 Gy doit être délivrée en 25 fractions de 2 Gy, cinq jours par semaine durant cinq semaines. Afin de raccourcir la durée de traitement, d'autres schémas peuvent être réalisés s'ils sont biologiquement équivalents à celui de référence. C'est ce que l'on appelle un schéma dit hypofractionné. Une dose « boost », c'est-à-dire une dose supplémentaire de 10 à 16 Gy peut également être indiquée si la patiente présente des facteurs de risque de récurrence. Cette dose de « surimpression » peut être réalisée soit par irradiation externe, soit par curiethérapie et doit être délivrée en une à deux semaines dans le lit tumoral (7).

Concernant uniquement les tumeurs infiltrantes, l'irradiation de la paroi thoracique est indiquée après mastectomie totale en fonction des facteurs de mauvais pronostic que présente la patiente. En particulier en cas, d'âge jeune, d'envahissement ganglionnaire confirmé, d'une multifocalité, de la présence d'embolies vasculaires, de grade histopronostique élevé ou encore d'après la taille histologique (7).

Comme pour l'irradiation de la paroi thoracique, l'irradiation ganglionnaire n'est pas indiquée dans les carcinomes in situ. L'irradiation du sommet de l'aisselle incluant la région sus-claviculaire peut être envisagée, en cas d'envahissement axillaire et après mastectomie en cas de tumeur T3-T4 ou selon le quadrant atteint et les facteurs pronostiques associés. Sauf cas particuliers, l'irradiation de l'ensemble de l'aisselle n'est pas réalisée en routine (7).

Enfin, la radiothérapie est aussi employée pour traiter les sites métastatiques en cas d'atteinte osseuse, cérébrale ou cutanée (28).

3. Traitement médical néo adjuvant et adjuvant

Les traitements systémiques, en diffusant dans tout le corps, s'opposent aux traitements locorégionaux que sont la chirurgie et la radiothérapie. La chimiothérapie conventionnelle est

le plus ancien des traitements systémiques. Une nouvelle classe de traitement systémique émerge depuis le début des années 2000, les thérapies moléculaires ciblées, dont le mécanisme d'action diffère totalement des agents conventionnels. Il faut désormais distinguer trois classes thérapeutiques au sein des traitements antitumoraux systémiques :

- La chimiothérapie (agents cytotoxiques conventionnels),
- Les thérapies ciblées,
- L'hormonothérapie.

Un traitement systémique néoadjuvant, signifie qu'il est réalisé en préopératoire donc avant la chirurgie. Sa prescription est généralement envisagée en cas de tumeur infiltrante et volumineuse, en cas de formes de cancers rapidement évolutives et/ou inflammatoires, en vue d'une réduction première du volume tumoral pour pouvoir par après réaliser une chirurgie conservatrice. Il n'existe pas de perte de chance en respectant ce traitement de chimiothérapie néoadjuvant et en retardant le geste chirurgical. Enfin, en cas de stade métastatique, le traitement systémique préalable vise à améliorer les symptômes et la survie de la patiente (28).

Le traitement systémique néoadjuvant de référence associe un traitement à base de cytotoxiques et en cas de surexpression de HER2 il nécessite l'adjonction d'une thérapie ciblée. Dans certaines situations il comporte une hormonothérapie, notamment en cas de tumeur hormonosensible chez une patiente âgée (27) mais elle n'est habituellement pas réalisée dans un objectif de conservation mammaire. Le traitement néoadjuvant est poursuivi tant qu'il permet une réduction tumorale amenant à un geste conservateur, généralement durant quatre à six mois (55).

A l'inverse du traitement systémique néoadjuvant, le traitement médical adjuvant est réalisé en postopératoire. Celui-ci a pour objectif de traiter la maladie micrométastatique ; il est indiqué en cas de carcinome infiltrant. La chimiothérapie adjuvante a démontré une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence. Le traitement médical adjuvant comporte également trois modalités, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie (7) (65).

a. La chimiothérapie conventionnelle

Les chimiothérapies dites « conventionnelles », « à large spectre » ou « cytotoxiques » sont des traitements utilisant divers médicaments dont la cible n'est autre que les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire normale ou néoplasique. C'est un traitement dit « général » ou « systémique » car il permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation dans le corps même si elles sont isolées et qu'elles ne sont pas détectables par les examens de diagnostic. (66) Près de 40 ans de chimiothérapie des cancers du sein ont permis de démontrer son utilité en terme de prévention des rechutes, notamment à distance, et d'augmentation de la survie globale. (67)

La chimiothérapie adjuvante, situation la plus fréquente, associée ou non à une thérapie ciblée, doit être débutée dans les trois à six semaines après la chirurgie. Plusieurs molécules peuvent être utilisées dans le traitement du cancer du sein, elles sont généralement prescrites en association. On parle de protocole ou de schéma de chimiothérapie cytotoxique qui associe

des médicaments anticancéreux prescrits à certaines doses et selon un calendrier précis. En effet, selon le protocole de traitement prescrit, le schéma d'administration peut varier. Pour les médicaments administrés par voie intraveineuse, la pose d'une voie veineuse centrale, avec ou sans chambre implantable est généralement nécessaire. (7) (68)

Un bilan standard comprenant un examen clinique de la patiente et la réalisation d'un hémogramme, doit être réalisé avant chaque cure de chimiothérapie. Celui-ci a pour objectif l'ajustement de la cure de chimiothérapie voire le report de celle-ci, en fonction des résultats. En fonction de la chimiothérapie prescrite, des examens spécifiques peuvent être demandés, ceux-ci sont précisés dans le RCP de chaque produit. (69)

b. Les thérapies ciblées

En ce qui concerne les thérapies ciblées, ce sont des médicaments prescrits en association avec les chimiothérapies pour une synergie d'action et donc une meilleure efficacité. Ces thérapeutiques « ciblées » ou « cytostatiques » s'intéressent, en amont, à la cause du cancer. En effet, contrairement aux agents cytotoxiques conventionnels, les thérapies ciblées sont souvent développées après avoir caractérisé une anomalie tumorale. Le terme « thérapies ciblées » fait ainsi référence à un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire qui est impliquée dans le processus de l'oncogenèse : transduction des signaux de prolifération, mort cellulaire et immortalisation, angiogenèse, invasion et dissémination. Du fait de leur spécificité importante pour les cellules cancéreuses, leur toxicité est généralement plus faible et complètement différente de celle des thérapeutiques classiques. (70)

Le trastuzumab (Herceptin®) est la thérapie ciblée la plus connue, il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant de type IgG1 humanisé dirigé contre le domaine extramembranaire du récepteur HER2 (71). Il induit, après fixation au sous domaine IV, des mécanismes de cytotoxicité anticorps-dépendante (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)) et l'inhibition des signaux de transduction empêchant la multiplication cellulaire. (54) Cette thérapie ciblée est indiquée en situation adjuvante et métastatique, en association avec une chimiothérapie en cas de surexpression significative de cette protéine HER2 (28) (72). Ce traitement diminue le risque de rechute de 50% et efface le « surrisque » métastatique dans ce groupe de patiente. Il est également utilisé en traitement néo-adjuvant, avec une chimiothérapie première (13) (28). Le trastuzumab est administré en milieu hospitalier en intraveineuse avec soit une dose de charge à 8mg/kg puis une dose à 6mg/kg toutes les trois semaines pendant 52 semaines au total, soit une dose de charge de 4mg/kg suivi d'une dose hebdomadaire de 2mg/kg pendant 52 semaines au total (65). Il peut être administré parallèlement aux taxanes mais non aux anthracyclines, car il y a un risque de cardiotoxicité dont les mécanismes impliqués sont très peu connus (13) (28).

Le lapatinib (Tyverb®) est également une thérapie ciblant HER2, qui a obtenu son autorisation de mise sur marché (AMM) en situation métastatique. Il inhibe de façon compétitive et réversible l'activité tyrosine kinase des récepteurs HER1 et HER2 au niveau du site intracellulaire de fixation de l'Adénosine Triphosphate (ATP) (72). In vitro, il a été mis en évidence que certaines lignées cellulaires résistantes au trastuzumab conservaient une sensibilité au lapatinib (73).

L'existence d'« interconnexions » entre la voie de transduction médiée par HER2 et la voie médiée par les récepteurs aux œstrogènes semble confirmer l'hypothèse selon laquelle, les patients présentant un cancer du sein HER2 positif et hormonosensible sont résistantes aux thérapies hormonales. Ainsi l'association de l'hormonothérapie à une thérapie ciblée ne se traduit pas par un gain de survie, seule l'association thérapie ciblée-chimiothérapie a démontré un avantage en termes de survie globale chez ces patients. Après ce traitement d'induction, une thérapie anti-HER2-agents hormonaux peut tout de même être indiquée comme traitement de consolidation. (72)

Enfin, l'intérêt des inhibiteurs de l'angiogenèse dans la prise en charge du cancer du sein au stade métastatique a également été confirmé dans les études cliniques évaluant le bevacizumab (Avastin®). La principale stratégie développée pour lutter contre la prolifération vasculaire anarchique de la néoangiogenèse repose sur le ciblage direct du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Le VEGF est un facteur de prolifération, de survie endothéliale et de migration tumorale. Ainsi en inhibant la liaison du VEGF à son récepteur, le bevacizumab, un anticorps monoclonal, stoppe les voies de signalisation de survie des cellules endothéliales de la microcirculation tumorale et par conséquent, prive les cellules cancéreuses de ses nutriments. (73)

c. L'hormonothérapie

Certaines cellules cancéreuses expriment des récepteurs hormonaux. Ces récepteurs, s'ils sont fonctionnels, donnent un signal de croissance positif. En supprimant ce signal de croissance, l'hormonothérapie diminue la prolifération tumorale et certaines cellules entrent en apoptose. Il existe deux principaux moyens de supprimer ce signal de croissance :

- Bloquer la production des hormones,
- Bloquer leur fixation sur le récepteur. (64)

Cette thérapie n'est indiquée qu'en cas de cancer du sein hormonosensible, c'est-à-dire en cas de tumeur exprimant au moins un des deux récepteurs hormonaux. Celle-ci est généralement administrée après la chimiothérapie et la radiothérapie si elles sont indiquées. En cas de cancer du sein hormonosensible évoluant lentement, chez une femme âgée, l'hormonothérapie exclusive peut être indiquée. (7)

Pour le traitement adjuvant d'un cancer du sein micrométastatique, cette thérapie a un rôle de prévention des récurrences loco-régionales et métastatiques. Au stade métastatique, elle améliore les symptômes généraux et est tout autant bénéfique qu'une chimiothérapie en cas de lésions osseuses et/ou cutanées exclusives. (28)

Hormis le statut ménopausique, il n'y a pas actuellement de marqueurs validés pour choisir l'hormonothérapie la mieux adaptée, cela malgré des mécanismes d'actions distincts et une absence de résistance croisée entre les divers médicaments (55) (7) (74).

Pour bloquer la fixation des œstrogènes sur les récepteurs :

Les anti-œstrogènes sont anciens et bien connus, ils agissent donc par inhibition de la fixation des œstrogènes circulants sur leurs récepteurs, bloquant ainsi leur effet stimulant mitogénique sur les cellules cancéreuses. Le plus connu des anti-œstrogènes est le tamoxifène

(Nolvadex®) qui est administré sous forme de comprimés à une dose de 20 mg par jour (75). C'est un agoniste-antagoniste, présentant des effets antagonistes au niveau de certains tissus et en particulier au niveau de l'épithélium mammaire normal ou tumoral, et des effets agonistes au niveau d'autres tissus tels que l'os ou l'endomètre (76). Il est indiqué chez les femmes non ménopausées pour une durée de cinq ans et chez les femmes ménopausées pour une durée de deux à trois ans, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de l'hormonothérapie d'un minimum de cinq ans. Il peut également être prescrit en monothérapie pendant cinq ans chez les femmes ménopausées, lorsqu'il existe une contre-indication ou une intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase (7). Une méta-analyse traitant l'efficacité du tamoxifène, a montré que cinq années de traitement adjuvant par ce médicament réduit les risques annuels de rechute de $41\pm 3\%$ et de décès $34\pm 4\%$ en cas d'expression des récepteurs hormonaux, indépendamment de l'âge, de l'envahissement ganglionnaire ou de l'administration d'une chimiothérapie. Cette diminution du risque de récurrence se prolonge au-delà des cinq ans d'administration du tamoxifène, au minimum jusqu'à la dixième année après la chirurgie. Mais ce bénéfice est probablement très dépendant du niveau d'expression des récepteurs hormonaux. (55) Un autre anti-oestrogène, le torémifène (Fareston®) a une efficacité et un profil de toxicité proches de ceux du tamoxifène. Enfin, le fulvestrant (Faslodex®) est un anti-œstrogène antagoniste pur. Il dispose de l'AMM dans les cancers du sein évolués, hormonosensibles, ayant échappé à un anti-œstrogène de type agoniste-antagoniste, chez les femmes ménopausées uniquement. Le taux de réponse objective en deuxième ligne après échappement au tamoxifène est comparable à celui des anti-aromatases (15-20%).

Pour bloquer la production des oestrogènes :

Chez la femme non ménopausée, la production est assurée par les ovaires. Le blocage passe par une castration chirurgicale, chimique ou radique. La castration chirurgicale est économe, le taux d'œstrogènes est immédiatement effondré. La castration radique est une technique simple, le taux d'œstrogènes diminue progressivement dans les mois suivant la radiothérapie. La castration chimique fait appel à l'administration hors AMM parallèlement au tamoxifène pour une durée de trois à cinq ans d'un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour Luteinizing Hormone Releasing Hormone). L'administration d'un analogue de la LH-RH est tout de même préférable à l'ovariectomie ou à l'irradiation ovarienne car il s'agit d'une méthode non définitive (7). Bien que statistiquement non significative à cause d'un nombre limité de patients, une méta-analyse portant sur les agonistes de la LH-RH, montre que l'adjonction d'un agoniste de la LH-RH au tamoxifène réduit de 15% le risque de rechute et de 16% le risque de décès, suggérant le bénéfice de la suppression ovarienne chez les jeunes patientes qui gardent une activité ovarienne après la chimiothérapie ou en absence de chimiothérapie (77). Les agonistes de la LH-RH stimulent excessivement l'hypophyse ce qui est à l'origine, par retro contrôle négatif, de l'arrêt de la sécrétion de LH et par conséquent, la production d'œstrogènes au niveau des ovaires est bloquée. Le taux d'œstrogènes s'effondre en deux à quatre semaines et les effets secondaires sont ceux de la ménopause. Les médicaments utilisés dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant chez une patiente ménopausée sont la goseréline

(Zoladex®) et la leuproréline (Enantone®, Eligard®), ces traitements coûteux s'administrent par voie sous cutanée ou intramusculaire tous les un à trois mois. (78)

Chez la femme ménopausée, la production d'estrogènes est assurée par certaines aromatasases, enzymes essentiellement présentes dans les cellules adipeuses qui permettent à l'organisme de continuer à produire en faible quantité des œstrogènes, par transformation des androgènes (79). Leur blocage passe par l'utilisation d'anti-aromatases qui agissent par inhibition de la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes par blocage de l'aromatase. Cette hormonothérapie permet de réduire l'activité de l'aromatase périphérique de plus de 97% et est réservée aux femmes ménopausées. En effet, du fait du risque chez la femme plus jeune de l'augmentation de la sécrétion de gonadotrophines liée à la suppression du rétrocontrôle négatif des œstrogènes qu'ils induisent, cette classe de médicaments est donc contre-indiquée chez les femmes non ménopausées (80). Elle est généralement prescrite pour une durée de cinq ans ou comme évoqué précédemment selon un schéma séquentiel, avant ou après le tamoxifène pour une durée totale d'un minimum de cinq ans de l'hormonothérapie (7). Ces inhibiteurs de l'aromatase ont une meilleure efficacité que le tamoxifène, ils permettent une réduction supplémentaire du risque de récurrence locale ou contralatérale par rapport au tamoxifène seul. Mais les données de survie sans maladie et de survie globale, semblent montrer un petit bénéfice pour le schéma séquentiel avec un profil de toxicité et de tolérance plus favorable (81) (80). En effet, en ce qui concerne le profil de tolérance, il est différent mais globalement meilleur que le tamoxifène (13). Compte tenu de l'état actuel des connaissances, en situation adjuvante chez une femme ménopausée, le traitement doit donc comporter un inhibiteur de l'aromatase (55). Les anti-aromatases les plus utilisées en France sont l'anastrozole (Arimidex®) à une dose de 1 mg par jour, le létrozole (Femara®) à une dose de 2,5 mg par jour, toutes les deux sont non stéroïdiennes, et l'exemestane (Aromasine®), anti-aromatase stéroïdienne, à une dose de 25 mg par jour. Ces trois médicaments partagent en commun l'administration par voie orale à raison d'un comprimé par jour.

4. La prise en charge du cancer du sein non métastatique

a. Le carcinome in situ

Un carcinome du sein in situ est caractérisé par la présence de cellules cancéreuses au niveau des canaux ou des lobules du sein sans atteindre les tissus environnants. Ainsi sa prise en charge thérapeutique repose principalement sur un traitement locorégional (57) :

- soit une mastectomie partielle ± geste chirurgical axillaire, associée à une irradiation locale de la glande mammaire et éventuellement du lit tumoral (zone de résection) en fonction des facteurs de risque de récurrence,
- soit une mastectomie totale ± geste chirurgical axillaire.

Si la technique du ganglion sentinelle met en évidence un envahissement du ganglion sentinelle, une exérèse d'au moins huit à dix ganglions sera réalisée. (7)

Quel que soit le traitement, une chirurgie reconstructrice sera proposée à la patiente.

b. Le carcinome infiltrant non métastatique

Malgré l'envahissement par les cellules cancéreuses des tissus qui entourent les lobules ou les canaux où le cancer a pris naissance initialement, le traitement locorégional est tout de même le traitement principal de ce type de cancer du sein. Toutefois, en présence de facteurs de risque de récurrence, ce traitement principal peut être complété par des traitements complémentaires. (57) Ainsi chez un patient atteint d'un cancer du sein infiltrant, hors cancer du sein inflammatoire, le traitement médical comprend :

- Eventuellement un traitement systémique néoadjuvant, en vue d'une réduction première du volume tumoral,
- Une mastectomie partielle ou une chirurgie non conservatrice, associée à un geste chirurgical axillaire homolatéral,
- En post-opératoire, une chimiothérapie adjuvante associée ou non à une thérapie ciblée, peut être indiquée,
- En cas de tumorectomie et après la chimiothérapie si celle-ci est indiquée, le traitement inclut une radiothérapie de la glande mammaire associée à une irradiation du lit tumoral et des ganglions en fonction des facteurs de risque de récurrence et de l'envahissement ganglionnaire,
- En cas de mastectomie totale et après la chimiothérapie si celle-ci est indiquée, la prise en charge peut éventuellement y associer une radiothérapie pariétale et ganglionnaire en fonction des facteurs de risque de récurrence et de l'envahissement ganglionnaire,
- Habituellement, après la chimiothérapie et la radiothérapie, une hormonothérapie peut être indiquée en cas de tumeur hormonosensible. (7)

5. La prise en charge du cancer du sein métastatique

Du fait des agents thérapeutiques disponibles, le cancer du sein métastatique devient une « maladie chronique ». Puisqu'il ne sera pas curatif, le traitement des formes métastatiques doit être le moins toxique possible pour privilégier la qualité de vie (65).

Le traitement associe d'emblée un traitement systémique médical par chimiothérapie et/ou hormonothérapie auquel peut éventuellement être associé, un traitement locorégional de la tumeur et des métastases par chirurgie et/ou radiothérapie (7). Les métastases les plus fréquentes sont les métastases osseuses, hépatiques, pulmonaires, cutanées et cérébrales en fin d'évolution métastatique. La médiane de survie en situation métastatique se situe entre 24 et 30 mois, mais une survie très longue est possible, notamment en cas de métastases osseuses isolées hormonosensibles (13).

a. Les traitements systémiques

Les traitements systémiques du cancer du sein métastatique visent à améliorer la qualité de vie des patients en stabilisant la maladie, voire à obtenir des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le traitement des stades métastatiques est un traitement médical dont le choix se fait en fonction des caractéristiques histologiques de la tumeur, de l'expression ou non par la tumeur de récepteurs hormonaux et/ou de récepteurs à l'HER2, des traitements antérieurs et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique, du délai avant la rechute et des paramètres liés à la patiente. Généralement le traitement associe

plusieurs molécules. Une hormonothérapie sera proposée en cas de tumeur hormonosensible en association ou non à une chimiothérapie, cette dernière pouvant également être associée à une thérapie ciblée. En cas d'ostéolyse maligne, les biphosphonates peuvent être prescrits par voie veineuse ou par voie orale. (7)

b. Les traitements locorégionaux

En période de rémission d'un cancer du sein métastatique, un traitement locorégional du sein est habituellement prescrit si il y a une importante évolution locale, par chirurgie « de propreté » et/ou par radiothérapie. En effet, dans le cas où il existe des métastases, la chirurgie n'est plus la priorité et peut être différée au moment où la pathologie est bien contrôlée par d'autres traitements (28).

En ce qui concerne les traitements locorégionaux des métastases, ils varient en fonction de la localisation de ces dernières. En présence de métastases cérébrales une radiothérapie cérébrale peut-être proposée, en cas de métastases osseuses douloureuses, une irradiation à visée antalgique est indiquée et dans certains cas, la chirurgie palliative est discutée en RCP. Egalement discutée en RCP, la chirurgie curative peut être une option pour le traitement locorégional des métastases hépatiques, pulmonaires ou cérébrales. (7)

6. La prise en charge du cancer du sein chez l'homme

En ce qui concerne le cancer du sein chez l'homme, le diagnostic est en général posé à un stade plus avancé que chez la femme, car les hommes consultent peu pour une symptomatologie mammaire et l'infiltration locorégionale est plus rapide en raison du faible volume de la glande. Mais à stade égal, sa gravité et sa prise en charge est identique à celle du cancer du sein chez la femme, à l'exception des inhibiteurs de l'aromatase et bien sur des méthodes de suppression ovarienne définitives. (7) (27)

F. Surveillance et suivi des patients

Il existe un risque de récurrence locale, de récurrence régionale et d'évolution métastatique. Les récurrences locales sont généralement diagnostiquées les deux-trois premières années et sont source d'évolution métastatique à distance.

De ce fait, même si elle n'évite pas la récurrence, la surveillance permet de détecter le plus tôt possible les signes d'une éventuelle récurrence ou l'apparition précoce d'un cancer au niveau de l'autre glande mammaire (10%). De plus, ce suivi a tout son intérêt car il a pour buts de rassurer les patients, de les accompagner afin de les aider à retrouver un équilibre psychologique, relationnel et professionnel, de s'assurer de la réintégration dans la vie normale, de détecter et de prendre en charge d'éventuels effets indésirables tardifs ou séquelles et d'organiser les soins de support nécessaires.

La surveillance repose sur une consultation tous les six mois pendant les cinq ans de rémission, puis une fois par an à vie. Ce calendrier de surveillance doit être adapté pour chaque patiente, notamment selon les critères de gravité et le risque de rechute. Ce suivi inclut un examen clinique complet et une mammographie annuelle éventuellement associée à une échographie, la première devant être réalisée un an après la mammographie initiale et au moins six mois

après la radiothérapie. Une surveillance gynécologique par échographie pelvienne annuelle est nécessaire en cas de traitement par tamoxifène du fait du risque de cancer de l'endomètre.

L'absence de bénéfice d'une surveillance clinique, biologique et radiologique intensive est prouvée (82), il n'y a donc pas d'autres examens complémentaires (dosage des marqueurs tumoraux, scanners, scintigraphies, etc.) à réaliser de manière systématique. Ces derniers ne sont réalisés qu'en cas de signes d'appel cliniques. (13) (83)

II. Les principaux protocoles de chimiothérapie

A. Principes thérapeutiques

Comme évoqué préalablement, plusieurs molécules peuvent être utilisées dans le traitement du cancer du sein, elles sont généralement prescrites en association. En effet, la chimiothérapie est souvent plus efficace lorsque plusieurs agents sont utilisés en même temps. On parle de protocole de chimiothérapie qui associe des médicaments anticancéreux prescrits à certaines doses et selon un calendrier précis.

La meilleure combinaison n'est peut-être pas encore découverte, les études sont toujours en cours, mais il existe déjà de très nombreuses combinaisons différentes, utilisées selon le type de cancer.

Le jour de l'administration de la chimiothérapie est considéré comme le « jour n°1 » (J1), il est suivi d'une période de repos sans traitement afin de permettre au corps de se remettre des effets indésirables des médicaments. Le « cycle » de chimiothérapie combine la ou les journée(s) de traitement plus la ou les période(s) de repos, il dure habituellement 21 jours. En général, la chimiothérapie est administrée durant quatre à huit cycles et lorsque les traitements de chimiothérapie sont terminés, il n'y a pas de tests à effectuer dans l'immédiat pour confirmer l'absence de cellules cancéreuses dans le corps.

1. Protocoles de chimiothérapie proposés pour le traitement du cancer du sein non métastatique

Les différents schémas de chimiothérapie indiqués pour le traitement néoadjuvant ou adjuvant du cancer du sein non métastatique sont les suivants (65) (84):

- 3 FEC – 3 TXT

Le protocole FEC associe le 5-fluorouracile (F), l'épirubicine (Farmorubicine®) (E) et le cyclophosphamide (Endoxan®) (C).

	mg/m2	J1	Voie
5-fluorouracile	500	X	iv
Epirubicine	100	X	iv
Cyclophosphamide	500	X	iv

En fonction de la posologie de l'épirubicine, le protocole est nommé FEC 50, FEC 75 ou FEC 100.

Ce premier protocole consiste en un cycle de chimiothérapie toutes les trois semaines, soit trois FEC suivie de trois docétaxel (Taxotere®)(TXT). Chaque cure correspond à une séance de perfusion et chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

- 6 FEC 100

	mg/m2	J1	Voie
5-fluorouracile	500	X	iv
Epirubicine	100	X	iv
Cyclophosphamide	500	X	iv

Malgré que des méta-analyses soient en faveur d'une supériorité d'un schéma utilisant des taxanes, ce protocole n'associe pas le protocole FEC au docétaxel mais consiste en six cures de FEC, toutes les trois semaines.

Comme précédemment, chaque cure correspond à une séance de perfusion et chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

- 4 AC – 4 TXT

Le protocole AC associe la doxorubicine (Adriamycine®) (A) et le cyclophosphamide (C).

	mg/m ²	J1	Voie
Doxorubicine	60	X	iv
Cyclophosphamide	600	X	iv

Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines, soit quatre AC suivies de quatre docétaxel. Pour ce protocole aussi, chaque cure correspond à une séance de perfusion et chaque séance est suivie de trois semaines de repos avant la séance suivante.

- 4 AC – 12 TXL hebdomadaire

	mg/m ²	J1	Voie
Doxorubicine	60	X	iv
Cyclophosphamide	600	X	iv

Ce protocole utilise également la doxorubicine (A) et le cyclophosphamide (C), qui sont administrés toutes les trois semaines quatre fois de suite. Mais contrairement au protocole précédent, les quatre cures de docétaxel sont remplacées par 12 cures de paclitaxel (Taxol®)(TXL) administrées toutes les semaines pendant trois mois.

- 4 TC

Ce protocole associe le docétaxel (T) avec le cyclophosphamide (C).

	mg/m ²	J1	Voie
Docétaxel	75	X	iv
Cyclophosphamide	600	X	iv

Cette cure de chimiothérapie est répétée toutes les trois semaines pendant trois mois.

- 6 TAC

Ce protocole de chimiothérapie associe le docétaxel (T), la doxorubicine (A) et le cyclophosphamide (C).

	mg/m ²	J1	Voie
Docétaxel	75	X	Iv en 1h
Doxorubicine	50	X	iv
Cyclophosphamide	500	X	iv

Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois semaines, six fois de suite. Chaque cure correspond à une séance de perfusion et trois semaines séparent chaque séance.

- **CMF**

Le protocole de chimiothérapie CMF associe le cyclophosphamide (C), le méthotrexate (M) et le 5-fluorouracile (F).

	mg/m ²	J1 à J14	J1 et J8	Voie
Cyclophosphamide	100	X		Per os
Méthotrexate	40		X	iv 30 minutes
5-fluorouracile	600		X	iv 30 minutes

Cette cure de chimiothérapie est administrée tous les quatre semaines, durant six cycles.

- **FAC**

Le protocole FAC est une alternative du protocole FEC, il associe également le 5-fluorouracile (F) et le cyclophosphamide mais l'épirubicine est remplacée par une autre anthracycline : la doxorubicine (A).

	mg/m ²	J1	Voie
5-fluorouracile	500	X	iv
Doxorubicine	50	X	iv
Cyclophosphamide	500	X	iv

La séance de perfusion de J1 est renouvelée à J21, c'est-à-dire toutes les trois semaines, pendant six cycles.

- **TCH**

En cas de surexpression HER2, la chimiothérapie doit contenir un taxane et doit être associée à un traitement par trastuzumab (Herceptin®). Il n'y a pas d'indication de traitement par trastuzumab sans chimiothérapie associée.

Le protocole TCH associe le trastuzumab (H) au carboplatine (C) et au docétaxel (T).

Cycle n°1

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	4	2	2	iv
Docétaxel mg/m ²	75			iv
Carboplatine	AUC 6			iv

Cycle n°2 et suivants

	J22	J29	J36	Voie
Trastuzumab mg/kg	2	2	2	iv
Docétaxel mg/m ²	75			iv
Carboplatine	AUC 6			iv

Chaque cycle est espacé de trois semaines.

- **Trastuzumab – docétaxel ou TH**

Ce protocole de chimiothérapie est également proposé en présence d'un cancer du sein HER2 positif adjuvant ou métastasé. Il associe un taxane, le docétaxel (T), à un traitement par trastuzumab (H).

	mg/m ² /sem	J1	Voie
Docétaxel	40	X	iv en 1h
Trastuzumab	4mg/kg/sem puis 2mg/kg/sem	X	iv

Pour ce protocole de chimiothérapie, les cures peuvent être espacées d'une ou de trois semaines.

- **Trastuzumab – paclitaxel**

Ce traitement chimiothérapique associe également un taxane, le paclitaxel, à une thérapie ciblée, le trastuzumab, pour la prise en charge d'un cancer du sein HER positif.

Cycle n°1

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	4	2	2	iv
Paclitaxel mg/m²	175			iv

Cycle n°2 et suivants

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	2	2	2	iv
Paclitaxel mg/m²	175			iv

Rythme du protocole : J1= J21, c'est-à-dire que la séance de perfusion de J1 est renouvelée à J21, donc toutes les trois semaines.

2. Protocoles proposés pour le traitement du cancer du sein métastatique

Les principes thérapeutiques actuels du cancer du sein métastatique indiquent qu'en l'absence de facteurs de mauvais pronostic si la tumeur est hormonosensible une hormonothérapie première est indiquée et qu'en présence de facteurs de mauvais pronostic une chimiothérapie première est indiquée.

Les polychimiothérapies efficaces sont des associations (taxanes + bévacizumab (Avastin®) ou taxanes + anthracyclines ou capécitabine (Xéroda®) ou vinorelbine (Navelbine®) ou gemcitabine (Gemzar®) ou les sels de platine (triple négatif). Les anthracyclines liposomales comme la doxorubicine pegylées (Caelyx®) ou non pegylées (Myocet®) ont leur place en première ligne métastatique), cependant aucun essai ayant associé plus de deux drogues n'a montré de bénéfice sur la survie et la toxicité est nettement supérieure. De plus, les monochimiothérapies séquentielles donnent souvent des résultats équivalents à des polychimiothérapies et plusieurs études ont montré qu'un taxane seul donne de meilleurs résultats en durée de rémission que certaines associations sans taxanes ni anthracyclines.

Les agents les plus efficaces sont :

- Les anthracyclines classiques ou liposomales,
- Le cyclophosphamide en administration prolongée à faible dose,
- Les taxanes administrées éventuellement de façon hebdomadaire notamment pour le paclitaxel,
- La vinorelbine,
- La gemcitabine,
- La capécitabine,
- Les sels de platine,
- Le 5-fluoro-uracile notamment en perfusion continue.

a. En l'absence de facteurs de mauvais pronostic

Si le délai entre le traitement adjuvant et métastatique est supérieur à un an, si la métastase et/ou la tumeur primitive est hormonosensible et s'il s'agit de métastases uniquement sous cutanées, osseuses ou viscérales limitées, un traitement par hormonothérapie seule sera envisagé. (65)

- Par tamoxifène ± agonistes de la LHRH chez une patiente non ménopausée et en dehors de contre-indications,
- Par inhibiteur de l'aromatase d'emblée chez une patiente ménopausée,
- En cas d'évolution sous tamoxifène, le relais par inhibiteur de l'aromatase est proposé associé à une ovariolyse chimique ou chirurgicale si la patiente est non ménopausée,
- Si du tamoxifène avait été administré en situation adjuvante, le traitement par inhibiteur de l'aromatase est préconisé,
- En cas d'évolution sous inhibiteur de l'aromatase en adjuvant le tamoxifène peut être prescrit,
- A l'inverse, en cas d'évolution sous tamoxifène et sous inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens, il est préconisé d'utiliser des inhibiteurs d'aromatase stéroïdiens et en dernier recours, en cas de progression, le fulvestrant (Faslodex®).

b. En présence de facteurs de mauvais pronostique

En présence de facteurs de mauvais pronostique, une chimiothérapie première est indiquée.

Les protocoles proposés sont les suivants : (65) (84)

- **Paclitaxel – bevacizumab**

	mg/m ²	J1	J8	J15	Voie
Bévacizumab	10mg/kg	X		X	iv
Paclitaxel	80 à 90	X	X	X	iv

Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les quatre semaines.

- **Capecitabine – bevacizumab**

	mg/m2	J1	J1 à J4	Voie
Capécitabine	1250/12h		X	Per os
Bévacizumab	7,5mg/kg	X		iv

Cette cure chimiothérapie est administrée toutes les trois semaines.

- **Capécitabine – docétaxel**

	mg/m2	J1	J1 à J4	Voie
Capécitabine	1000/12h		X	Per os
Docétaxel	75	X		iv

Pour ce protocole de chimiothérapie, J1 = J21.

- **Docétaxel – cyclophosphamide ou TC**

	mg/m2	J1	Voie
Docétaxel	75	X	iv
Cyclophosphamide	600	X	iv

Cette cure de chimiothérapie est répétée toutes les trois semaines et cela quatre fois de suite.

- **Doxorubicine – docétaxel ou AT**

	mg/m2	J1	Voie
Doxorubicine	50	X	iv
Docétaxel	75	X	iv

Pour ce protocole de chimiothérapie, J1 = J21 également.

- **Doxorubicine liposomale – cyclophosphamide**

	mg/m2	J1	Voie
Doxorubicine liposomale	60 à 75	X	iv
Cyclophosphamide	600	X	iv

Cette cure de chimiothérapie est renouvelée tous les trois semaines.

- **Epirubicine – docétaxel ou ET ou EPITAX**

	mg/m2	J1	Voie
Epirubicine	75 (ou 60)	X	iv
Docétaxel	75	X	iv

Rythme d'administration du protocole : J1 = J21

- **5-fluorouracile – vinorelbine ou FUN**

	mg/m2	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
5-fluorouracile	750	X	X	X	X	X	iv continue
Vinorelbine	30	X				X	iv

Cette cure de chimiothérapie est répétée toutes les trois semaines, six fois de suite.

- **Gemcitabine – docétaxel**

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Gemcitabine	1000	X	X	iv
Docétaxel	100		X	iv

Rythme d'administration du protocole : J1 = J21.

- **Vinorelbine – capécitabine**

	mg/m ²	J1	J2 à J15	J8	Voie
Vinorelbine	60	X		X	Per os
Capécitabine	1000/12h		X		Per os

Ce traitement consiste en une cure de chimiothérapie toutes les trois à quatre semaines.

- **Paclitaxel – gemcitabine**

	mg/m ²	J1	J8	Voie
Gemcitabine	1250	X	X	iv
Paclitaxel	175	X		iv

J1 = J21 pour ce protocole de chimiothérapie.

- **Oxaliplatine (Eloxatine®) – gemcitabine**
- **Docétaxel – vinorelbine**

Si la métastase ou la tumeur initiale surexprime HER2 un traitement par trastuzumab ou lapatinib sera débuté :

- **En association avec une monochimiothérapie :**

- o **Lapatinib – capécitabine**

	mg/m ²		Voie
Lapatinib	1250	En continu	Per os
Capécitabine	2000 en deux prises	De J1 à J4	Per os

La capécitabine est administrée sur quatre jours toutes les trois semaines.

- o **Trastuzumab – docétaxel ou TH**

Comme évoqué précédemment, ce protocole de chimiothérapie est également proposé en présence d'un cancer du sein HER2 positif adjuvant ou métastasé. Il associe un taxane, le docétaxel, à un traitement par trastuzumab.

	mg/m ² /sem	J1	Voie
Docétaxel	40	X	iv en 1h
Trastuzumab	4mg/kg/sem puis 2mg/kg/sem	X	iv

Pour ce protocole de chimiothérapie, les cures peuvent être espacées d'une ou de trois semaines.

- **En association avec une polychimiothérapie :**

○ **TCH**

Egalement cité préalablement pour la prise en charge du cancer du sein non métastatique, ce protocole associe le docétaxel (T), le carboplatine (C) et le trastuzumab (H).

Cycle n°1

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	4	2	2	iv
Docétaxel mg/m ²	75			iv
Carboplatine	AUC 6			iv

Cycle n°2 et suivants

	J22	J29	J36	Voie
Trastuzumab mg/kg	2	2	2	iv
Docétaxel mg/m ²	75			iv
Carboplatine	AUC 6			iv

Chaque cycle est espacé de trois semaines.

○ **Trastuzumab – Vinorelbine**

Cycle n°1

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	8			iv
Vinorelbine mg/m ²	25 à 30	25 à 30	25 à 30	iv

Cycle n°2 et suivants

	J1	J8	J15	Voie
Trastuzumab mg/kg	6			iv
Vinorelbine mg/m ²	25 à 30	25 à 30	25 à 30	iv

Rythme du protocole : J1 = J21.

- **En association avec une hormonothérapie** par inhibiteur de l'aromatase si la tumeur est hormonosensible et que la patiente est ménopausée ou par tamoxifène si la patiente est non ménopausée.

Les monochimiothérapies peuvent éventuellement consister en l'administration de :

- Anthracyclines éventuellement liposomales en fonction des doses déjà administrées,
- Taxanes administrés éventuellement de façon hebdomadaire,
- Eribuline (Halaven®),
- Vinorelbine,
- Capécitabine,
- Sels de platine,
- Cyclophosphamide 14 jours par mois au long cours,
- 5-fluorouracile en perfusion continue,
- Everolimus (Afinitor®).

Enfin, si le délai entre le traitement adjuvant et métastatique est supérieur à six mois et/ou :

- Si la métastase ou la tumeur initiale n'est pas hormonosensible,
 - Si les doses maximales cumulées des drogues ne sont pas atteintes,
 - S'il ne persiste pas de toxicité après le traitement adjuvant,
- ⇒ Le même protocole que celui du traitement adjuvant peut être envisagé.

Parmi l'ensemble de ces protocoles, le protocole FEC 100 est celui qui est recommandé en situation adjuvante standard en cas de tumeur mammaire. Je vais ainsi détailler les mécanismes d'action des molécules utilisées dans ce protocole ainsi que leurs principaux effets indésirables.

B. Le protocole FEC 100 et ses effets indésirables

Comme noté précédemment, le protocole FEC 100 comprend l'administration en perfusion intraveineuse de trois médicaments (85):

	mg/m ²	J1	Voie
5-fluorouracile	500	X	iv
Epirubicine	100	X	iv
Cyclophosphamide	500	X	iv

La dose à administrer de chaque médicament est adaptée à la surface corporelle du patient et est susceptible d'être modifiée d'un cycle à l'autre. Cette cure de chimiothérapie est répétée tous les 21 jours (J1 = J21), avec un nombre total de cures variant entre quatre et six selon un protocole consensuel national, voire international (86).

Ce protocole peut être associé à un taxane (docétaxel ou paclitaxel), selon un schéma séquentiel ou concomitant, mais l'utilisation séquentielle des taxanes est mieux supportée (65).

En ce qui concerne les effets indésirables des médicaments cytotoxiques, ils sont la conséquence de leur mécanisme d'action. En effet ils agissent non seulement sur les cellules cancéreuses mais aussi sur toutes les cellules de l'organisme qui se reproduisent rapidement

comme pour exemple, les cellules du système sanguin, du système digestif, des follicules pileux, des cellules de la peau et des cellules de la reproduction, car la cible n'est autre que la prolifération cellulaire elle-même.

Comme pour tous les médicaments, le type d'effets indésirables, la fréquence et l'intensité de ces effets dépendent de la sensibilité individuelle de chacun mais également de la dose administrée ou du schéma de chimiothérapie mis en place.

1. 5-Fluorouracile

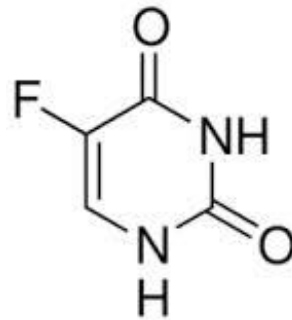


Figure 2. Formule chimique développée du 5-fluorouracile. (87)

a. Mécanisme d'action

Le 5-fluorouracile est un antinéoplasique cytostatique qui appartient à la classe des anti-métabolites. En effet, il s'agit d'une prodrogue, analogue structural des bases pyrimidiques et plus précisément de l'uracile et de la thymine, qui sont indispensables à la synthèse *de novo* des acides nucléiques.

Afin de mieux comprendre son activité, il faut rappeler que l'uracile joue un double rôle fondamental dans les tissus à croissance rapide : d'une part, en étant le précurseur (*via* la thymidilate-synthétase) de la thymine, base nécessaire à la synthèse d'ADN qui préside à la division cellulaire ; d'autre part, en entrant dans la composition des acides ribonucléiques (ARN) qui président à la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires. Ainsi, le 5-fluorouracile exerce plusieurs effets antimétaboliques :

- Tout d'abord, il est métabolisé en 5-fluorodéoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP) qui, en présence de 6-méthylène-tétrahydrofolate, se lie à la thymidilate-synthétase, bloquant la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN qui freine la prolifération cellulaire et entraîne la mort cellulaire ;
- D'autre part, il est phosphorylé et triphosphaté en 5-fluorouridine-triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines ;
- Enfin, le 5-fluorouracile inhibe l'uridine-phosphorylase. (88) (89) (90) (70) (91)

L'étude de la formule chimique de l'uracile, de la thymine et du 5-fluorouracile, permet de comprendre le mécanisme de substitution observé. (Figure 3)

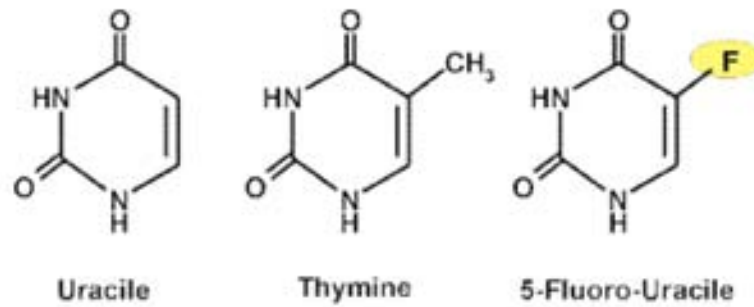


Figure 3. Formules chimiques de l'uracile, de la thymine et du 5-fluorouracile. (87)

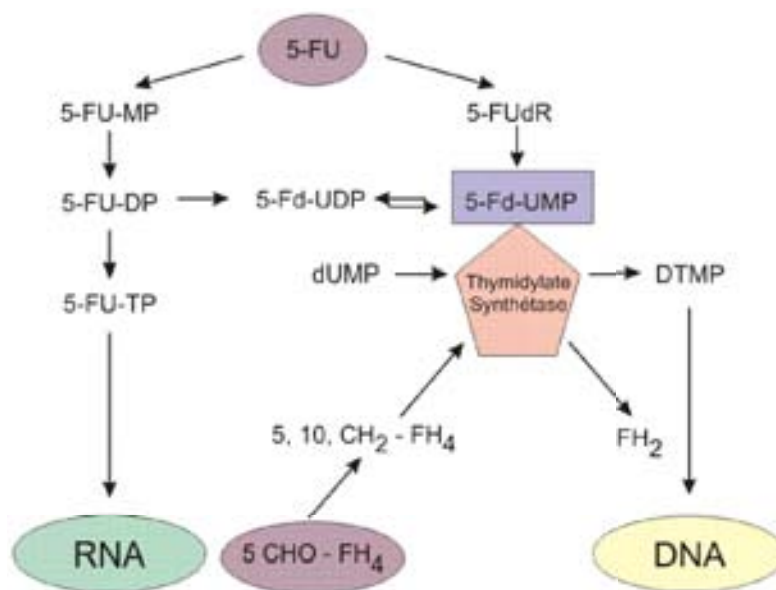


Figure 4. Mécanismes d'action du 5-fluorouracile. (87)

b. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables les plus fréquents du 5-fluorouracile on retrouve (89):

- La leucopénie : cette baisse de globules blancs, en particulier de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes survient généralement entre le 8^{ème} et 12^{ème} jour qui suit la chimiothérapie, entraînant un risque accru d'infection ;
- La thrombopénie avec augmentation du risque d'hémorragie ;
- Les nausées et les vomissements : la toxicité digestive est la plus fréquente, le 5-fluorouracile peut provoquer des nausées et des vomissements dans les heures, voire dans les jours qui suivent la perfusion ;
- La diarrhée : elle est généralement réversible sept à dix jours après le traitement ;
- L'inflammation des muqueuses buccales ou stomatite ;
- L'anorexie ;

- L'alopecie : cette chute de cheveux peut être difficile à vivre car elle est un signe concret et visible de la maladie. Elle est souvent progressive et la plupart du temps, temporaire. Elle commence généralement deux à trois semaines après la première perfusion. Les cheveux commencent à repousser environ six à huit semaines après la fin du traitement. Les cils, les sourcils et les poils pubiens peuvent également tomber provisoirement ; (68)
- La photosensibilité ;
- Le noircissement de la peau et du lit unguéal avec fragilisation des ongles ;
- L'erythrodysesthesie palmo-plantaire ou syndrome « mains-pieds » ;

Moins fréquemment, les patients se plaignent de céphalées, de myalgies ou de courbatures.

Enfin, parmi les effets indésirables rares on retrouve :

- La sclérose veineuse en cas d'injection dans une veine de petit calibre ou dans la même veine à plusieurs reprises ;
- Les irritations oculaires, le larmoiement excessif et la modification du champ de vision ;
- Les troubles cardiaques liés à des spasmes coronariens à fortes doses avec modification de l'électrocardiogramme (ECG), arythmies, angine de poitrine, infarctus du myocarde, œdème aigu du poumon ;
- Le syndrome cérébelleux aigu avec ataxie, dysmétrie, dysarthrie et nystagmus qui peuvent se développer des semaines voire des mois après le début du traitement ;
- Les réactions allergiques sévères.

Tableau 8. Récapitulatif des effets indésirables du 5-fluorouracile [G0, G1, G2, G3, G4 (Cf. cotation OMS)]. (90)

TOXICITE	IMPORTANCE	CARACTERES - SURVEILLANCE - PREVENTION
Hématologique - Leucopénie - Thrombopénie - Anémie	G2	Non cumulative. Augmentation en cas de perfusion continue ou d'association à l'acide folinique. Nadir J10, réversible J21-J28.
Digestive - Nausées, vomissements - Diarrhées, ulcération gastro-intestinale - Stomatite - Hémorragies digestives	Très fréquent G1 - G2 G2 G2 – G3 Rare	Immédiats. Protocole antiémétique éventuel. Réversible 7 à 10 jours après le cycle - Prévention et correction par antidiarrhéiques et antispasmodiques - L'association à l'acide folinique peut potentialiser cet effet toxique - Réhydratation. Dose limitante 7 à 10 jours après le cycle. L'association à l'acide folinique peut potentialiser cet effet. Hygiène buccale. Cryothérapie orale. Bain de bouche avec allopurinol (8mg/mL), efficacité non démontrée dans une étude contrôlée.
Alopécie	G1 – G2	
Locale - Photosensibilisation - Veinite, thrombophlébite		Protéger le bras de la lumière en cas de perfusion en périphérie. Rinçage de veine surtout en cas de perfusion continue.
Neurologique - Naxie cérébelleuse - Encéphalite - Myélopathie		Surtout en cas de fortes doses et de perfusion bolus. Réversible à l'arrêt d'un traitement < 1 semaine. Serait due à un métabolite du 5-fluorouracile.
Oculaire - Conjonctivite - Hypersécrétion lacrymale		Excrétion dans les larmes. Compresses froides avant, pendant et après la perfusion.

TOXICITE	IMPORTANCE	CARACTERES - SURVEILLANCE - PREVENTION
Cutanée <ul style="list-style-type: none"> - Hyperpigmentation - Photosensibilisation - Rash, urticaire 		Jusqu'à 40 jours après le cycle (surtout en cas de perfusion continue). Protection du bras perfusé par un drap ou un champ en tissu. Aggravation si exposition solaire, protection par écran total. Traitement par pyridoxine.
Cardiaque <ul style="list-style-type: none"> - Angor, douleurs angineuses, - Arythmie ventriculaire ou auriculaire - Insuffisance cardiaque - Nécrose myocardique, infarctus 	Fréquent	Surtout en cas de perfusion continue à fortes doses. Il est conseillé de ne pas dépasser 1g/m ² /jour. Récidive possible en cas de réintroduction. ECG. Le plus souvent asymptomatique et apparaissant dans les 72 heures suivant les perfusions.

2. Epirubicine (Farmorubicine®)

L'épirubicine est un antibiotique cytotoxique de la classe des anthracyclines employé avec succès, seul ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, en vue d'obtenir la régression de divers types de tumeurs et notamment des cancers du sein.

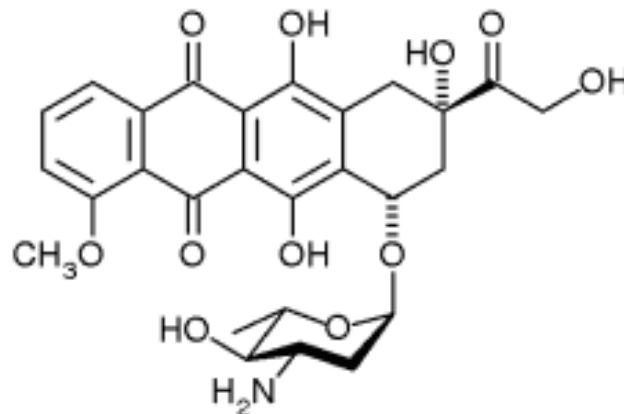


Figure 5. Formule chimique développée de l'épirubicine. (92)

a. Mécanisme d'action

Bien que le mode d'action de l'épirubicine n'ait pas été pleinement élucidé, il semble reposer sur la capacité de cet agent à se lier aux acides nucléiques. En effet, il s'agit d'un agent intercalant dont le noyau plat anthracycline entre dans l'espace entre les paires de bases de l'ADN. De plus, il inhibe l'ADN topoisomérase de type II, enzyme impliquée dans le maintien de la structure tridimensionnelle de l'ADN lors des phénomènes de transcription et de réplication. Il empêche la séparation de l'enzyme et de l'ADN puis créent des complexes de clivage, provoquant des coupures de l'ADN et empêchant ainsi sa réplication.

Les résultats d'études portant sur des cultures cellulaires ont permis de constater que cet agent pénètre rapidement dans les cellules, se lie à la chromatine péri nucléaire, inhibe rapidement l'activité mitotique, a un pouvoir mutagène et cause des aberrations chromosomiques. (93) (94) (95) (96)

b. Effets indésirables

Les effets indésirables causés par l'épirubicine les plus fréquents sont :

- Une alopecie réversible et totale qui touche la plupart des patients. En effet les anthracyclines ainsi que les taxanes sont les classes de cytotoxiques les plus alopeciantes. La repousse des cheveux a généralement lieu dans les trois à quatre semaines suivant la fin du traitement. Des effets toxiques locaux, des éruptions cutanées, des démangeaisons et des altérations cutanées sont également possibles ;
- La dépression médullaire visant surtout les leucocytes, entraînant un risque d'infections
- Les nausées et les vomissements. Des cas de diarrhées ont également été soulevés mais cette manifestation cède généralement à la troisième semaine de traitement ;
- L'asthénie ;
- La stomatite et/ou l'œsophagite qui peuvent survenir de cinq à dix jours après l'administration du médicament. Ces lésions peuvent s'ulcérer et être le point de départ d'infections graves ;
- La coloration des urines en « rouge » durant 24 à 48 heures après l'administration du traitement.

Parmi les effets indésirables rares, on retrouve :

- Les troubles cardiaques : les manifestations de cardiotoxicité sont les effets toxiques limitant les doses d'épirubicine. En effet, tous les traitements par les anthracyclines comportent un risque de cardiotoxicité aiguë ou retardée. La toxicité aiguë des anthracyclines débute dans les 48 heures suivant leur injection. Elle est rare, imprévisible et indépendante de la dose, du mode d'administration et de l'état du malade. La toxicité retardée des anthracyclines se manifeste en deux temps : quelques mois et plusieurs années après la dernière injection.

Les manifestations immédiates de la cardiotoxicité de l'épirubicine sont surtout la tachycardie sinusale et/ou des anomalies de l'ECG. Des tachyarythmies, y compris des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ventriculaire et une bradycardie, ainsi qu'un bloc atrio-ventriculaire et un bloc de branche ont également été signalés. Les manifestations tardives sont une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche et/ou des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive comme la dyspnée, l'œdème pulmonaire, la cardiomégalie, la rétention d'eau avec apparition d'œdème au niveau des chevilles, etc. L'insuffisance cardiaque congestive menace le pronostic vital et constitue ainsi la manifestation de toxicité limitant la dose cumulée pour ce traitement.

En effet, cette cardiotoxicité est cumulative et le plus souvent limitante, le risque ultime d'insuffisance cardiaque augmentant avec la dose cumulée. Chez les patients ayant déjà reçu 540mg/m² d'épirubicine, l'administration de dexrazoxane

(Cardioxane®), un cardioprotecteur, permet de prévenir cette toxicité cardiaque cumulative. Enfin, la dose cumulée d'épirubicine ne doit généralement pas dépasser l'intervalle des 900 à 1000 mg/m². De plus un suivi par ECG, Doppler, échographie, mesure de la FEVG doit régulièrement être réalisé pendant et après le traitement. Le mécanisme de la cardiotoxicité de l'épirubicine n'est pas parfaitement connu, elle résulterait de la formation de radicaux libres superoxydes entraînant une peroxydation et donc une toxicité cellulaire par lésions membranaires. Des anomalies histologiques irréversibles ont été mises en évidence sur des biopsies cardiaques avec vacuoles, nécroses des myocytes et troubles myofibrillaires. Enfin, au vu de cette toxicité et dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein, certaines équipes privilégient l'utilisation de taxanes sans anthracyclines. (97)

- La dépression médullaire : la leucopénie est passagère et atteint son nadir de 10 à 14 jours après le traitement et cède généralement le 28^{ème} jour. La numération plaquettaire peut également diminuer. Ainsi, pour limiter le risque d'infection ou d'hémorragie en cas de dépression médullaire profonde, une diminution de la dose voire un report ou l'arrêt du traitement est nécessaire ; (93) (94)
- Chez moins de 1% des patients traités par des schémas contenant de l'épirubicine, des cas de leucémie aiguë myéloblastique secondaire (LAM), précédés ou non d'une phase préleucémique (syndrome myélodysplasique (SMD)), ont été rapportés. Cet effet indésirable grave peut se développer jusqu'à cinq ans après le traitement par épirubicine ; (94)
- L'extravasation d'épirubicine pendant son administration peut occasionner une cellulite grave, une vésication, une douleur locale et une importante nécrose tissulaire localisée peut survenir.

Tableau 9. Récapitulatif des effets indésirables de l'épirubicine [G0, G1, G2, G3, G4 (Cf. Cotation OMS)]. (98)

TOXICITE	IMPORTANCE	CARACTERES – SURVEILLANCE – PREVENTION
Hématologique - Leucopénie - Thrombopénie	G2 – G3 G1 – G2	Dose-dépendante. Nadir J7-J14. Réversible à J21.
Alopécie	G2 – G3	Constante. Réversible après 3 à 4 semaines. Dose-dépendante – Début à J10 – J20. Eventuellement port du casque réfrigérant.
Digestive - Nausées, vomissements - Mucite	G2 – G3 Très fréquent Fréquent G2	Dose-dépendante. Protocole antiémétique systématique. Hygiène buccale, toxicité limitante à haute dose.
Cardiotoxicité		Ne pas dépasser la dose cumulée de 900mg/m ² – Prévention secondaire par dexrazoxan (Cardioxane®) au-delà de la dose cumulée de 540mg/m ² .
Locale - Veinite		Rinçage de veine indispensable
Leucémogène		Risque secondaire de leucémies aiguës myéloïdes. De période de latence parfois courte (1 à 3 ans). Justifie un diagnostic précoce et un traitement adapté.
Stérilité		Aménorrhée – Azoospermie. Réversible. Inconstante.
Ce médicament colore les urines en rouge pendant 1 à 2 jours.		

3. Cyclophosphamide (Endoxan®)

Ce médicament est une chimiothérapie anticancéreuse apparentée aux alkylants. Il est utilisé seul ou en association avec d'autres chimiothérapies, dans le traitement de nombreux cancers. A faible dose, il est aussi prescrit pour traiter certains rhumatismes inflammatoires et certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde. (99)

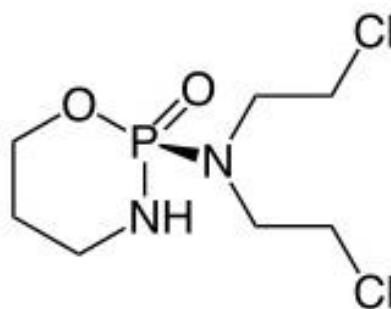


Figure 6. Formule chimique développée du cyclophosphamide. (100)

a. Mécanisme d'action

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine qui appartient à la classe des moutardes azotées. Il s'agit d'une prodrogue qui est transformée en moutarde phosphoramidate au niveau hépatique par un cytochrome P450. C'est ce métabolite actif qui est responsable de la cytotoxicité. En effet, il introduit des groupements alkyles sur des sites nucléophiles des bases puriques et pyrimidiques. Il s'agit d'un alkylant bifonctionnel c'est-à-dire que sa cytotoxicité est corrélée à l'alkylation des deux brins d'ADN, le plus souvent dans des régions voisines qui rendent les réparations difficiles. Cette moutarde phosphoramidate induit donc des pontages bifonctionnels sur l'ADN qui altèrent la croissance, la division, la différenciation cellulaire et provoquent ainsi la mort cellulaire. (88) (101)

b. Effets indésirables

Parmi les effets indésirables causés par le cyclophosphamide, on peut noter :

- La leucopénie : le cyclophosphamide a un effet immunosuppresseur et une toxicité hématologique importante. En effet, une diminution transitoire du nombre de leucocytes, maximale entre le septième et le 14^{ème} jour après la perfusion et spontanément réversible, majore le risque d'infection ;
 - La cystite hémorragique : lors de la production de la forme active, la moutarde phosphoramidate, il se produit l'élimination d'une molécule d'acroléine qui est un résidu toxique responsable de cystites hémorragiques par contact prolongé avec la muqueuse vésicale. Cet effet indésirable dose dépendante peut en partie être corrigé par un traitement préventif par du mesna (Uromitexan®) ;
 - L'alopécie, toujours réversible après l'arrêt du traitement ;
 - Des nausées, des vomissements, des diarrhées dans les heures, voire les jours qui suivent la perfusion ainsi que des stomatites, des ictères et des hépatites avec augmentation des transaminases ;
 - Une toxicité pour les glandes sexuelles, avec risque d'arrêt plus ou moins définitif des règles chez la femme et diminution de la fertilité chez l'homme, ainsi une congélation préventive du sperme peut être proposée ;
 - Une modification de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ;
 - Un risque de tumeurs secondaires ;
 - De rares cas d'allergie et de toxicité pulmonaire (fibrose pulmonaire) ou cardiaques.
- (99) (88)

Tableau 10. Récapitulatif des effets indésirables du cyclophosphamide [G0, G1, G2, G3, G4 (Cf. Cotation OMS)]. (101)

TOXICITE	IMPORTANCE	CARACTERES - SURVEILLANCE - PREVENTION
Hématologique - Leucopénie - Lymphopénie - Thrombopénie	G2 – G3 Fréquent Rare	A fortes doses. Nadir 7-14 jours – Réversibilité spontanée (J18 à J25). Surveillance par NFS hebdomadaire.
Hypersensibilité - Réactions cutanées - Choc anaphylactique	G1 à G4	Prévention par antihistaminiques ou corticoïdes. Réaction croisée avec les autres alkylants. Mais pas avec l'ifosfamide.
Locale - Bouffées de chaleur	G1	Préférer les perfusions lentes
Digestive - Nausées, vomissements - Diarrhées - Stomatite, mucite	Très fréquent G1 à G3 G1 à G4	Retardés de 12 à 24 heures. Prise à distance du repas. Protocole antiémétique maintenu au moins 24h après injection. A fortes doses Dose-dépendance ; Hygiène buccale.
Alopécie	G2 – G3	Inconstante – Réversible Eventuellement port du casque réfrigérant.
Rénale - Cystite hémorragique - Rétention hydrique	G3 – G4 Fréquent	Hydratation importante et alcalinisation urinaire. Prévention par du mesna pour les fortes doses. Syndrome « ADH like » favorisant les cystites hémorragiques.
Cardiaque - Troubles du rythme cardiaque - Insuffisance cardiaque congestive - Myocardite	Rare	A fortes doses : survient entre J1 et J10. ECG avant le traitement à fortes doses. Surveillance du poids.
Acidose métabolique asymptomatique		Ionogramme. Correction du trouble.
Pulmonaire - Pneumopathie interstitielle - Fibrose pulmonaire		Radios pulmonaires. Antibiothérapie et corticothérapie. Favorisée par chimiothérapie multiples, radiothérapie et oxygénothérapie.

TOXICITE	IMPORTANCE	CARACTERES - SURVEILLANCE - PREVENTION
Cutanée <ul style="list-style-type: none"> - Hyperpigmentation (peau, ongles) - Desquamation palmo-plantaire - Syndrome de Stevens Johnson, toxidermie nécrosante 	Rare	Pour les ongles, effet plus fréquent chez les sujets de race noire. Très lentement réversible.
Hépatique	Rare	A doses myélosuppressives dans le conditionnement pour greffe de moelle : maladie veino-occlusive.
Leucémogène		Tumeurs secondaires de la vessie – Syndrome myélodysplasique – leucémie aigüe secondaire
Stérilité	Fréquent	Oligo voir azoospermie. Atrophie testiculaire parfois irréversible. Aménorrhée pendant 1 an, voire définitive à fortes doses et en fonction de l'âge.
Autres : vertiges, troubles de la vision		
Pancréatite		

Tableau 11. Effets toxiques et subaigus des anticancéreux : cotation OMS. (102)

	GRADE 0	GRADE1	GRADE 2
HEMATOLOGIQUE (adulte)			
Hémoglobine	>11,0 g/100 mL (>6,8 mmol/L)	9,5-10,9 g/100 mL (5,6-6,7 mmol/L)	8,0-9,4 g/100 mL (4,95-5,8 mmol/L)
Leucocytes	> 4,0 g/L	3,0-3,9 g/L	2,0-2,9 g/L
Poly-neutrophiles	> 2,0 g/L	1,5-1,9 g/L	1,0-1,4 g/L
Plaquettes	> 100 g/L	75-99 g/L	50-74 g/L
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée
GASTRO-INTESTINAL			
Bilirubinémie	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Phosphatase alcaline	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleur	Erythème
Nausées-vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires
Diarrhée	Absence	Transitoire, < 2 jours	Tolérable, > 2 jours
URINAIRE			
Urémie ou Créatininémie	< 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N
Protéinurie	Sans changement	1+ ou < 3 g/L	2-3+ ou 3-10 g/L
Hématurie	Sans changement	Microscopique	Macroscopique
PULMONAIRE	Sans changement	Léger symptôme	Dyspnée d'effort
FIEVRE / ALLERGIE			
Fièvre	Absence	< 38 °C	38 °C – 40 °C
Réaction allergique	Sans changement	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas une réanimation
CUTANEE / ALOPECIE			
Cutanée	Sans changement	Erythème	Desquamation, vésicules, prurit
Effet alopeciant	Sans changement	Perte de cheveux	Alopécie modérée par plaques
INFECTION	Absence	Mineure	Modérée
NEUROTOXICITE			
Etat de conscience	Vigile	Assoupissement	Somnolence < 50 % des heures d'éveil
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée
DOULEURS (non liées à la maladie)	Absence	Légères	Modérées

	GRADE 3	GRADE 4
HEMATOLOGIQUE (adulte)		
Hémoglobine	6,5-7,9 g/100 mL (4,0-4,9 mmol/L)	< 6,5 g/100 mL (<4,0 mmol/L)
Leucocytes	1,0-1,9 g/L	< 1,0 g/L
Poly-neutrophiles	0,5-0,9 g/L	< 0,5 g/L
Plaquette	25-49 g/L	< 25 g/L
Hémorragie	Moyenne	Importante
GASTRO-INTESTINAL		
Bilirubinémie	5,1-10 x N	> 10 x N
Transaminases	5,1-10 x N	5,1-10 x N
Phosphatase alcaline	5,1-10 x N	5,1-10 x N
Muqueuse buccale	Ulcération, alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées-vomissements	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Intolérable, demandant un traitement	Hémorragique, déshydratation
URINAIRE		
Urémie ou Créatininémie	5-10 x N	> 10 x N
Protéinurie	4+ ou > 10 g/L	Syndrome néphrotique
Hématurie	Macroscopique + caillots	Anurie
PULMONAIRE	Dyspnée d'effort	Repos au lit complet
FIEVRE / ALLERGIE		
Fièvre	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Bronchospasme n'appelant pas une réanimation	Choc anaphylactique
CUTANEE / ALOPECIE		
Cutanée	Suintement, desquamation, ulcération	Fièvre avec hypotension
Effet alopeciant	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
INFECTION	Majeure	Choc infectieux
NEUROTOXICITE		
Etat de conscience	Somnolence > 50 % des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Paresthésies intolérables et/ou baisse importante de la force motrice Météorisme abdominal	Paralyse
DOULEURS (non liées à la maladie)	Sévères	Météorisme et vomissements

4. Résumé des effets indésirables du protocole FEC 100

En tenant compte des effets indésirables de chacune des molécules présentées dans le protocole FEC 100, on s'aperçoit qu'il est à l'origine d'effets secondaires gênants, voire handicapants, mais surtout de complications graves.

Les plus fréquentes surviennent dans les jours ou les semaines qui suivent la cure de chimiothérapie : nausées, vomissements, diarrhées, alopecie, mucite, complications hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie), sensations d'engourdissement ou de fourmillement dans les mains ou les pieds, modification de la couleur et fragilisation des ongles, douleurs musculaires et articulaires, manifestations infectieuses, rénales et métaboliques. D'autres effets indésirables peuvent quant à eux survenir plusieurs semaines, voire plusieurs années après l'administration des médicaments de chimiothérapie comme les complications cardiaques, hématologiques, pulmonaires et neurologiques (103) (104) (105).

Ces effets indésirables ne sont pas systématiques et la présence ou l'absence de ces derniers ne sont pas liées à l'efficacité du traitement. (105)

Les effets indésirables aigus et tardifs pertinents sur le plan clinique du protocole FEC 100 sont résumés dans le tableau 12 et dans le tableau 13.

Tableau 12. Effets indésirables aigus pertinents sur le plan clinique de différents protocoles de chimiothérapie dont le protocole FEC 100, observés chez des patientes traitées pour un cancer du sein peu évolué. (94)

Effet indésirable	Pourcentage de patientes					
	FEC-100/CEF-120 (n=620)		FEC-50 (n=280)		CMF (n=360)	
	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4	Grades 1 à 4	Grades 3 ou 4
Système sanguin						
Leucopénie	80,3	58,6	49,6	1,5	98,1	60,3
Neutropénie	80,3	67,2	53,9	10,5	95,8	78,1
Anémie	72,2	5,8	12,9	0	70,9	0,9
Thrombocytopénie	48,8	5,4	4,6	0	51,4	3,6
Système endocrinien						
Aménorrhée	71,8	0	69,3	0	67,7	0
Bouffées vasomotrices	38,9	4,0	5,4	0	69,1	6,4
Organisme entier						
Léthargie	45,8	1,9	1,1	0	72,7	0,3
Fièvre	5,2	0	1,4	0	4,5	0
Appareil digestif						
Nausées/vomissements	92,4	25,0	83,2	22,1	85,0	6,4
Mucosite	58,5	8,9	9,3	0	52,9	1,9
Diarrhée	24,8	0,8	7,1	0	50,7	2,8
Anorexie	2,9	0	1,8	0	5,8	0,3
Infection						
Infection	21,5	1,6	15,0	0	25,9	0,6
Neutropénie fébrile	n.d.	6,1	0	0	n.d.	1,1
Yeux						
Conjonctivite, kératite	14,8	0	1,1	0	38,4	0
Peau						
Alopécie	95,5	56,6	69,6	19,3	84,4	6,7
Toxicité locale	19,5	0,3	2,5	0,4	8,1	0
Eruption/prurit	8,9	0,3	1,4	0	14,2	0
Changements cutanés	4,7	0	0,7	0	7,2	0
FEC et CEF : associations cyclophosphamide-épirubicine-fluorouracile CMF : associations cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile n.d. : non disponible On a observé des altérations de grade 1 ou 2 quant aux taux des transaminases, mais plus souvent avec le schéma CMF qu'avec le schéma CEF						

Tableau 13. Effets indésirables tardifs de différents protocoles de chimiothérapie dont le protocole FEC 100, observés chez des patientes atteintes de cancer du sein peu évolué (données du suivi de 5 ans)*. (94)

Effet indésirable	Pourcentage de patientes		
	FEC-100/CEF-120 (n=620)	FEC-50 (n=280)	CMF (n=360)
Manifestations cardiaques			
Chute asymptomatique de FEVG	1,8	1,4	0,8
ICC	1,5	0,4	0,3
LAM et SMD			
LAM	0,8	0	0,3
SMD	0	0	0
* Au cours de l'étude MA.5, on a cessé de surveiller la fonction cardiaque après 5 ans. Dans le cas de l'étude GFEA-05 (FASG-05), la surveillance de la fonction cardiaque était facultative.			

Bien que généralement ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement, les patients doivent bénéficier de traitements préventifs, symptomatiques et curatifs. La réduction de la dose de médicaments de chimiothérapie administrés permet le cas échéant une amélioration de la tolérance si ces effets indésirables deviennent trop préoccupants. (103) (104) (105)

Pour une meilleure prise en charge des effets indésirables du protocole de chimiothérapie, en plus des traitements de support allopathiques et des mesures hygiéno-diététiques, des traitements complémentaires homéopathiques peuvent être proposés aux patients. (104)

Partie II.

Prise en charge des effets
indésirables du protocole FEC
100 par l'homéopathie et
conseils associés à la délivrance

Au vu des effets indésirables cités dans la première partie, la prise en charge doit être globale, ainsi en plus des traitements spécifiques du cancer du sein, des soins et soutiens complémentaires peuvent être nécessaires face aux conséquences de la maladie et de ses traitements. Ces soins sont définis en oncologie comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a » (7).

En France une étude réalisée à Strasbourg, sur un groupe de malades en cours de chimiothérapie, a montré que 28,5% de ces patients utilisaient des traitements complémentaires dont 56% l'homéopathie et 37% la phytothérapie (106). D'autres études plus récentes ont été effectuées, montrant une progression continue de l'utilisation de ces médecines (107) (108) (109). De plus, sur les 4000 consultations de soins de support qu'effectue le Docteur Jean-Lionel BAGOT, médecin généraliste homéopathe à Strasbourg, chaque année, les patientes atteintes de cancer du sein représentent à elles seules plus de la moitié des cas (110).

L'homéopathie constitue donc une aide appréciable et espérer des malades, en effet son utilisation en cancérologie a doublé ces quatre dernières années. Elle permet d'accompagner le patient tout au long de son parcours de soins et de soutenir l'organisme de façon naturelle sans perturber les traitements curatifs en cours. En effet, étant dénuée d'effets secondaires et d'interaction médicamenteuse (111) (112) (113), l'homéopathie se classe en première position dans le tableau des médecines complémentaires utilisées par les patients cancéreux.

Tableau 14. Comparaison des différentes études européennes et françaises sur l'évaluation du recours aux médecines complémentaires en cancérologie. (109)

% d'utilisateurs :	des médecines complémentaires	d'homéopathie	de phytothérapie	d'acupuncture
Etude Européenne Malassiotis en 2004 (107)	35,9%	6,3%	15%	3%
Etude Strasbourgeoise Simon L, Bagot JL en 2005 (106)	28,5%	18,4%	10%	7%
Etude parisienne Trâger-Maury S en 2006 (108) ;	34%	14%	9%	7%
Etude Parisienne MAC-AERIO en 2010 (114)	60%	22%		

I. L'homéopathie : la médecine complémentaire la mieux adaptée aux soins de support en cancérologie

Il n'existe pas de médecine alternative en cancérologie, elle est toujours complémentaire. En effet, il est important de faire la distinction entre la médecine complémentaire, utilisée en complément et la médecine alternative, utilisée à la place de la médecine conventionnelle. Ainsi les traitements homéopathiques présentés ci-dessous, sont à utiliser en plus de la chimiothérapie et non à la place, afin d'en atténuer les effets indésirables. (109)

Ces traitements sont une chance, car le patient ayant moins d'effets indésirables supportera mieux les traitements, sera plus observant avec moins de risques d'interruption de traitement. De plus pour le pharmacien, l'accompagnement du patient cancéreux lui permet de faire pleinement partie de l'équipe soignante, ce qui est plutôt gratifiant.

A. Introduction sur l'homéopathie

L'homéopathie a été découverte il y a plus de deux siècles par Samuel Hahnemann un médecin et érudit allemand, elle utilise des principes actifs d'origine minérale, végétale, animale ou chimique à dose ultra faible selon la loi dite de similitude. Cette loi est la suivante : « les substances qui, à doses pondérales, sont capables de provoquer chez des sujets sains et sensibles un tableau symptomatique donné, peuvent guérir les malades qui présentent les mêmes symptômes, si elles sont prescrites à très faibles doses » (115). Elle n'a pas d'action pharmacologique directe mais stimule les processus naturels de guérison de l'organisme. Cette médecine est inscrite à la Pharmacopée Française depuis 1965, ce qui confère au remède homéopathique un statut de médicament justiciable d'une AMM et d'une prise en charge par l'assurance maladie (109).

1. Les étapes de fabrication des médicaments homéopathiques

Les préparations homéopathiques sont obtenues à partir de substances, produits ou de préparations appelés souches selon un procédé de fabrication homéopathique. Une préparation homéopathique est généralement désignée par le nom latin de la souche suivi de l'indication du degré de dilution.

Les quatre étapes de la fabrication des médicaments homéopathiques sont les suivantes :

1. L'approvisionnement des souches
2. La préparation pour la dilution : les teintures mères
3. Les dilutions – dynamisations
4. La mise en formes galéniques

L'homéopathie utilise près de 3500 souches différentes, provenant en quasi-totalité des trois règnes (animal, végétal et fongique, minéral) et de la chimie.

L'approvisionnement :

L'approvisionnement des plantes, y compris celui des algues, des champignons ou des lichens, est cadencé par le rythme naturel des saisons. Chaque plante est identifiée sous sa dénomination internationale après avoir satisfait à tous les tests scientifiques de reconnaissance. Dans leur immense majorité, les plantes sont utilisées fraîches après avoir été récoltées à l'état sauvage dans leur environnement naturel ; les conditions de prélèvement respectent l'équilibre naturel de la flore et de la faune.

Pour les prélèvements sur animaux, ils sont effectués par des vétérinaires. Les laboratoires s'approvisionnent auprès de sociétés spécialisées qui garantissent la qualité, l'identification zoologique, l'origine et le mode d'obtention des souches et qui fournissent chaque souche animale sous forme lyophilisée.

Enfin, pour les produits minéraux et chimiques, leur approvisionnement se fait auprès de sources naturelles et de fournisseurs de produits chimiques. Leurs contrôles se font selon des spécifications des Pharmacopées.

Préparation pour la dilution :

Pour la préparation de la dilution, si la souche est soluble dans l'eau ou dans l'alcool, la souche est mise à macérer dans un mélange eau/alcool ; les proportions de chacun des composants de la préparation sont parfaitement définies. Cette macération est ensuite filtrée pour obtenir une teinture mère (TM). Si la souche est insoluble dans l'eau ou dans l'alcool, comme c'est le cas pour certaines souches minérales, chimiques ou animales, la souche est alors broyée dans du lactose ; les proportions de chacun des composants de la préparation sont également définies. Le produit obtenu s'appelle une trituration. Après plusieurs déconcentrations successives dans du lactose, la trituration obtenue devient soluble dans un mélange d'eau et d'alcool.

La dilution :

La dilution homéopathique est l'une des clés de la qualité du médicament homéopathique. Elle consiste en une série de déconcentrations successives d'une teinture mère ou d'une trituration dans des conditions très précises. Dès que le produit à diluer est soluble, chaque opération de déconcentration est effectuée dans un milieu liquide et le mélange subit une agitation standardisée appelée « dynamisation », spécifique à la fabrication homéopathique. Portant le nom de leurs inventeurs, deux modes de préparations sont utilisés pour diluer les souches à usage homéopathique ; ils permettent d'obtenir des dilutions Hahnemanniennes et des dilutions Korsakoviennes. Les dilutions Korsakoviennes sont autorisées en France mais ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. Les dilutions Hahnemanniennes obtenues après dilutions successives au centièmes, associées chaque fois à une centaine de succussions sont appelées CH (Centésimale Hahnemanienne), il existe également des dilutions au dixièmes appelés DH (Décimale Hahnemanienne).

Le principe de déconcentrations au centième de la souche, selon le procédé inventé par Hahnemann fait intervenir une série d'opérations aujourd'hui mécanisées et standardisées. A partir d'une teinture mère, le principe est le suivant :

- On mélange 1 partie de la teinture mère à 99 parties d'alcool, puis on agite vivement selon le procédé de « dynamisation ». On obtient ainsi la première dilution centésimale hahnemannienne ou 1CH.
- On mélange ensuite 1 partie de cette dilution 1CH à 99 parties d'alcool dans un autre flacon. Après dynamisation, on obtient la 2^{ème} dilution centésimale hahnemannienne ou 2CH.
- Et ainsi de suite pour chaque nouvelle dilution jusqu'à 30CH, hauteur de dilution maximale autorisée en France.

La technique de fabrication diffère légèrement lorsque la souche est insoluble dans l'eau ou dans l'alcool : les premières déconcentrations sont effectuées en remplaçant dans les mêmes proportions l'alcool par du lactose pulvérulent, le mélange subissant alors une longue trituration dans un mortier. Dès que le produit à diluer est soluble (au-delà de 3CH), les opérations de déconcentration suivantes sont effectuées dans un milieu liquide. (116)

L'imprégnation et le conditionnement :

L'imprégnation consiste à incorporer la dilution homéopathique liquide souhaitée dans un support neutre. Deux supports sont spécifiques des médicaments homéopathiques : les granules et les globules. Moins courantes, les autres formes pharmaceutiques habituelles (gouttes buvables, comprimés, pommades, ampoules buvables, suppositoires, etc.) existent également pour les médicaments homéopathiques. (116) (117)

2. Les dilutions homéopathiques

Les hautes et les basses dilutions homéopathiques ont des indications différentes :

- les très basses dilutions en TM, D1 ou D3 sont utilisées pour soutenir une fonction défaillante de l'organisme. Ce sont les propriétés pharmacologiques des plantes qui sont recherchées, en effet les très basses dilutions ont une action proche de la phytothérapie et peuvent présenter des contre-indications, des interactions médicamenteuses et des effets secondaires qu'il faut connaître et respecter.
- Les basses dilutions en 4CH, 5CH ou 7CH, sont utilisées pour traiter des signes physiques principalement.
- Les moyennes dilutions en 9CH ou 12CH, sont utilisées pour leur action sur les signes physiques et psychique.
- Les hautes dilutions en 15CH ou 30CH (maximum autorisé à la délivrance en France), sont essentiellement utilisées pour les traitements de fond, d'action globale, faisant réagir l'organisme dans son ensemble.

Tableau 15. Récapitulatif des dilutions homéopathiques. (118)

	Très basses dilutions	Basses dilutions	Moyennes dilutions	Hautes dilutions	Ultra-hautes dilutions
Décimales	TM, D1 à D3	D6 à D12	D15 à D30	D60	D200 à D1000
Centésimales	TM, 3CH	4CH à 7CH	9CH à 12CH	15CH et 30CH	200CH
Korsakoviennes	TM, 6K	30k	200K	1000K et 10 000K	50 000K et 100 000K

B. Quelques conseils d'utilisation des médicaments homéopathiques

En cancérologie où les organismes sont fatigués et les fonctions vitales perturbées, il est toujours recommandé de débiter avec des dilutions basses ou moyennes pour traiter le symptôme, sans avoir recours à un traitement de fond utilisant de hautes dilutions et d'augmenter progressivement les dosages en fonction des résultats thérapeutiques de chacun. La prise des médicaments homéopathiques est répétée très souvent au début, toutes les heures, voire toutes les 30 minutes pendant 24 heures, puis s'espace et s'arrête selon l'amélioration des symptômes. Ils peuvent être pris à n'importe quel moment de la journée à condition que pour les formes orales, la bouche soit rincée après un repas et que le médicament soit maintenu au contact des muqueuses buccales pendant une trentaine de secondes environ. Selon la loi de similitude, dès lors que le traitement homéopathique correspond bien aux symptômes du patient il guérit très rapidement une pathologie aiguë. En ce qui concerne les pathologies chroniques et profondes, il peut nécessiter plus de temps pour agir. Encore une fois, il est important de prévenir le patient qu'il ne faut pas consommer des quantités démesurées d'homéopathie en espérant atténuer tous les soucis. Au contraire, le patient risquerait d'atteindre les doses pour lesquelles les problèmes empirent. En effet, comme précisé précédemment, l'homéopathie utilise des dosages infinitésimaux, les dépasser exposerait aux effets contraires de ceux recherchés.

Si le pharmacien souhaite conseiller des médicaments homéopathiques, quelques questions incontournables sont à poser au patient :

- Est-ce pour vous ?
- Décrivez-moi ce que vous ressentez...
- Depuis quand ?
- Est-ce que cela vous arrive souvent ?
- Avez-vous déjà pris quelque chose pour ces symptômes ?
- Suivez-vous un autre traitement en ce moment ?

Il est important que le pharmacien fixe un rendez-vous avec le malade, la veille de chaque cure de chimiothérapie pour évaluer et adapter la prise en charge en fonction du bilan biologique, du ressenti des effets indésirables, des succès et des échecs du conseil officinal.

Les conseils types développées ci-dessous sont des boîtes à outils permettant de trouver une réponse aux effets secondaires les plus fréquemment rencontrés chez les patients sous chimiothérapie. Il faut tout de même être vigilant et ne pas conseiller trop de médicaments en même temps, il faut privilégier les besoins les plus importants et le choix des traitements doit se faire en fonction de l'intensité des troubles. Ces besoins peuvent évoluer en fonction des symptômes, ce qui nécessite d'adapter régulièrement le traitement de support. Les indications thérapeutiques apportées ci-dessous, ne remplacent en aucun cas la consultation d'un médecin lorsqu'elle est nécessaire (pas d'amélioration notable chez le patient dans un délai maximal de 48 heures), ni le traitement prescrit par celui-ci. (109)

De plus, il est important que le patient informe ses médecins de la prise de médicaments complémentaires. En cas de conseil officinal, le pharmacien glisse généralement une copie de son conseil dans le classeur de parcours de soins du malade. Enfin, pour le pharmacien en plus de la délivrance des médicaments homéopathiques et des conseils associés, il ne doit pas oublier son rôle principal qui est de favoriser l'observance et améliorer la compliance des traitements conventionnels. (119)

Détaillons à présent les souches homéopathiques utilisées pour soulager les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés par les patients sous chimiothérapie (FEC 100). (109)

II. Prise en charge homéopathique des effets indésirables du protocole FEC 100 et conseils associés à la délivrance

A. Les nausées et les vomissements

Trois classes de nausées-vomissements chimio-induits ont été définies selon leur délai d'apparition :

Les nausées et/ou les vomissements débutant entre une et quelques heures (24 heures maximum) après le début de la chimiothérapie, sont dit aigus. Ils peuvent être parfois immédiats, mais le pic se situe généralement entre cinq à six heures après le traitement. Avec le cyclophosphamide, le délai d'apparition peut être retardé, le pic de vomissements se situe alors entre la 12^{ème} et 24^{ème} heure après le début de la chimiothérapie. Les symptômes persistants au-delà de 24 heures et jusqu'à sept jours sont appelés retardés, le pic se situe entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. Au mécanisme direct d'induction des nausées et vomissements par les anticancéreux, s'ajoutent des vomissements dits d'anticipation. Ils correspondent aux nausées/vomissements apparus avant l'administration de la chimiothérapie et relèvent essentiellement de mécanismes psychologiques lorsque le malade a déjà vomi au cours des cycles précédents. (120)

Bien que les nausées et les vomissements touchent 80% des patients, le risque de vomissements dépend de l'âge (majoré avant 50 ans), du sexe (majoré chez la femme), de l'anxiété, des antécédents de vomissements et du type de cancer. Il varie surtout selon le type de chimiothérapie, en effet le 5-fluorouracile à un potentiel émétisant moyen avec une incidence des vomissements de 10 à 30% alors que le cyclophosphamide et l'épirubicine aux doses prescrites dans le protocole FEC 100 sont hautement émétisants avec une incidence des vomissements de 30 à 90% (104) (Cf. tableau 16). Ainsi le prescripteur prend en compte l'ensemble de ces facteurs afin de définir le traitement antiémétique adapté dès le premier cycle, déterminant essentiel du maintien du contrôle lors de cycles répétés. L'utilisation de polychimiothérapie associant une ou plusieurs anticancéreux à fort potentiel émétisant rend pratiquement systématique l'adjonction d'un traitement antiémétiques (120).

Tableau 16. Cytotoxiques et risque émétisant (selon Hesketh). (104)

Niveau de risque émétisant	Incidence des vomissements	Cytotoxiques incriminés
Risque faible (niveau I)	< 10% des cures	Bléomycine, busulfan, fludarabine, hydroxyurée, méthotrexate (< 50mg/m ²), vinblastine, vincristine, vinorelbine, melphalan (oral), chlorambucil, cladribine, interféron
Risque moyen (niveau II)	10 à 30%	Asparginase, océtaxel, étoposide, gemcitabine, cytarabine (< 1g/m ²), thiotépa, topotécan, mitomycine, méthotrexate (50-250mg/m ²), doxorubicine (< 20mg/m ²), fluorouracile (<1000mg/m²) , paclitaxel
Risque fort (niveau III)	30 à 60%	Cyclophosphamide (< 750 mg/m²) , actinomycine D (< 1,5mg/m ²), doxorubicine (< 60mg/m ²), épirubicine (> 90mg/m²) , hycantin, mitoxantrone (15mg/m ²), méthotrexate (250-1000 mg/m ²), ifosfamide
Risque fort (niveau IV)	60 à 90%	Carboplatine, cisplatine (< 50mg/m ²), cytarabine (> 1g/m ²), procarbazine, cyclophosphamide (750-1500mg/m ²), doxorubicine (> 60mg/m ²), melphalan (IV), méthotrexate (> 1000 mg/m ²), mitoxanthone (15mg/m ²)
Risque fort (niveau V)	> 90%	Cisplatine (> 50mg/m ²) + carmustine (>250mg/m ²) + méchloréthamine, streptozotocine, lomustine, dacarbazine, cyclophosphamide (> 1500mg/m ²)

En ce qui concerne les traitements antiémétiques, les vomissements anticipés sont prévenus par l'administration hors AMM avant la chimiothérapie de benzodiazépines. Pour la prévention et le traitement des vomissements aigus et retardés, les médecins hospitaliers prescrivent l'association d'un sétron (Zophren®, Kytril®) à un corticoïde (Solumedrol®, Solupred®) per os et/ou à l'aprépitant (Emend®) (104) (121). Une explication précise par le pharmacien des schémas d'administration des différents antiémétiques est indispensable.

Malgré que ces traitements conventionnels soient actuellement bien maîtrisés, certains patients ont quand même des nausées, des dégouts alimentaires ou des intolérances aux odeurs qui ont un retentissement important sur leur qualité de vie. Ainsi certaines souches homéopathiques peuvent les soulager. En fonction des symptômes du patient et de leurs modalités, deux ou trois médicaments seront choisis.

1. Prise en charge homéopathique

Deux souches homéopathiques sont indispensables lors de l'initiation du traitement par chimiothérapie :

- **NUX VOMICA** (graine séchée de *Strychnos nux vomica* L. Noix vomique) : souche homéopathique de référence pour traiter les nausées liées à l'administration de médicament de chimiothérapie. En effet, nux vomica est le médicament le plus efficace pour calmer des nausées provoquées par des excès de médicaments et soulagées après avoir vomit. Le patient est hypersensible aux odeurs et aux parfums et présente une langue souvent chargée d'un enduit blanc jaunâtre à l'arrière. Etant un médicament homéopathique de première intention pour les nausées et les vomissements, son administration est conseillée de façon systématique dès la première chimiothérapie. Il est conseillé de l'utiliser en 7CH à une posologie de trois granules trois fois par jour, en débutant le matin même de la chimiothérapie. Par la suite, il est important d'adapter et de choisir un autre médicament en fonction des résultats.
- **IPECA** (racine de *Cephaelis Ipecacuanha*, Ipéca) : comme pour nux vomica, l'ipeca est une souche utilisée en première intention pour traiter les nausées et les vomissements chimio-induits. Il correspond à des nausées permanentes, non calmées par les vomissements, associées à une langue propre, humide et une salivation abondante. Le patient est généralement pâle avec des cernes de couleur bleue. Malgré des caractéristiques différentes, ipeca est conseillée en 9CH, de façon systématique dès la première chimiothérapie en alternance avec le nux vomica et à la même posologie que ce dernier.

Mis à part ces deux souches « indispensables », il y a différents autres médicaments utilisés en alternative ou en complément, selon les symptômes présentés par le patient.

- **COLCHICUM AUTUMNALE** (bulbes frais de *Colchicum autumnale* L., Colchique – safran des près, cueillis à la fin du printemps) : cette souche homéopathique est conseillée à hauteur d'une dose en 15CH par jour, chez un patient épuisé présentant des nausées aggravées par les odeurs, surtout celles de cuisine.
- **SEPIA OFFICINALIS** (Encre de seiche) : là aussi ce sont les odeurs des aliments et le simple fait de les voir qui provoquent des nausées. Ces nausées sont plus importantes le matin à jeun mais s'améliorent après le petit déjeuner. En 7 ou 9CH, trois granules trois à quatre fois par jour ou une dose par jour en 9CH.
- **IGNATIA AMARA** (graine séchée de *Strychnos ignatii* Berg. Fève de Saint-Igance) : associé à des soupirs, un nœud à la gorge et au plexus, les nausées d'anticipation peuvent être soulagées par trois granules d'ignatia en 15CH à débiter la veille de la chimiothérapie et à répéter si besoin. Ces nausées sont également améliorées paradoxalement en mangeant.

- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux) : le patient présente des vomissements violents ne soulageant pas, une soif intense mais ne peut boire qu'en très petite quantité répétée. En effet, les vomissements ont tendance à se renouveler après chaque ingestion de liquide ou de nourriture solide. Si épuisé et son corps si glacé, qu'il ne recherche qu'à se couvrir et se croit mourir. Trois granules deux fois par jour d'arsenicum album en 7CH ou 9CH pourront le soulager. (116)
- **TABACUM** (Tabac) : Trois granules trois fois par jour de tabacum en 5CH, sont conseillées chez un patient épuisé et pâle présentant des nausées avec malaise, sueurs froides et refroidissement glacial de la peau. En ce qui concerne les modalités de ces nausées, elles sont améliorées par le grand air et aggravées par le moindre mouvement.
- **COCCULUS INDICUS** (fruit séché d'*Anamirta cocculus* L. Wight & Arn. Coque du Levant): contrairement aux nausées traitées par tabacum, cocculus est proposé chez des patients ayant des nausées non améliorées au grand air mais associées à des vertiges. Nausée à la vue, à l'odeur des aliments, à l'idée de manger. Enfin, un goût métallique et une salivation anormale, sont également des caractéristiques qui tendent à conseiller trois granules de cocculus en 9CH trois fois par jour.
- **ANTIMONIUM CRUDUM** (Trisulfure d'antimoine) : généralement conseillé chez les gros mangeur en cas d'indigestion, antimonium crudum peut également être proposé chez un patient cancéreux pour qu'il « digère » mieux sa chimiothérapie lorsqu'il présente des nausées avec dégoût de la nourriture et une langue entièrement chargée d'un enduit épais laiteux, crémeux et blanchâtre. En 5CH, trois granules trois fois par jour.
- **SYMPHORICARPUS** (fruit de *Symphoricarpos*, Symphorine ou Argousier d'Amérique) : à une posologie de trois granules trois à quatre fois par jour, le symphoricarpus en 7CH peut soulager des nausées et des vomissements violents, prolongés et aggravés par le moindre mouvement.
- **VERATRUM ALBUM** (Racine fraîche de *Veratrum album* L. Ellébore blanc ou varaire) : en cas de perte de connaissance, de sueurs froides et de diarrhée importante, tout cela en plus des nausées et des vomissements très violents et douloureux, il est important de penser à veratrum album en 5CH, trois granules trois fois par jour.
- **APO MORPHINUM MURIATICUM** (Chlorhydrate d'apomorphine) : si le patient se plaint de vomissements soudains et violents, aggravés par tout repas, trois granules trois fois par jour d'apomorphinum muriaticum en 9CH peut le soulager.
- **PHOSPHORUS** (Phosphore blanc) : soif d'eau froide, qui est vomie dès qu'elle s'est réchauffée dans l'estomac, le patient s'inquiète par la présence de stries de sang dans

ses vomissements. Dans cette situation, trois granules deux fois par jour de phosphorus en 9CH peuvent lui être conseillés.

- Complexe homéopathique disponible en comprimés **COCCULINE®** : COCCULUS INDICUS 4CH/NUX VOMICA 4CH/TABACUM 4CH/PETROLEUM 4CH. Deux comprimés à sucer le matin même de la chimiothérapie et renouveler la prise dès l'apparition de symptômes.

Exemple de conseil homéopathique pour la prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. (119)

	Matin	Midi	soir
Dans tous les cas : COCCULINE® A commencer le matin de la chimiothérapie, pendant 3 jours.	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés
Si nausées améliorées par les vomissements : NUX VOMICA 5CH	3 granules à la demande si nausées		
Si nausées non améliorées par les vomissements : IPECA 5CH	3 granules à la demande si nausées		
Si nausées avec intolérance aux odeurs : COLCHICUM AUTUMNALE 9CH	3 granules à la demande si nausées		

Tableau 17. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de nausées et/ou de vomissements. (109)

Souche homéopathique	Caractéristiques des nausées/vomissements et symptômes associés
NUX VOMICA	Nausées améliorées par les vomissements, langue chargée à l'arrière.
IPECA	Pâleur du visage, salivation abondante, langue propre.
SEPIA OFFICINALIS	Amélioration après le petit déjeuner, sensibilité aux odeurs.
COLCHICUM	Forte aggravation par les odeurs.
ARSENICUM ALBUM	Epuisement, frilosité et désir de petites quantités d'eau fraîche.
IGNATIA	Nausées d'anticipation, paradoxales, améliorées en mangeant.
TABACUM	Pâleur extrême, sueurs froides et besoin d'air frais.
COCCULUS	Vertiges, pâleurs, goût métallique, hypersalivation.
ANTIMINUM CRUDUM	Indigestion médicamenteuse, dégoût de la nourriture, langue chargée avec un enduit blanc.
SYMPHORICARPLUS	Nausées et vomissements au moindre mouvement.
VERATRUM ALBUM	Vomissements violents avec perte de connaissance, pâleur et sueurs froides.
APOMORPHINUM MURIATICUM	Vomissements soudains et brusques après avoir mangé.
PHOSPHORUS	Vomissements striés de sang, vomit l'eau 10 minutes après l'avoir bu.

2. Conseils associés à la délivrance

En complément du traitement homéopathique, le pharmacien peut donner quelques conseils hygiéno-diététiques au patient pour ne pas aggraver les vomissements chimio-induits :

- Ne surtout pas se forcer à manger,
- Manger avant le début des séances de chimiothérapie,
- Fractionner les repas : les nausées peuvent parfois être plus importantes lorsque l'estomac est vide, manger peut ainsi les faire disparaître. De plus, prendre des petites rations, tout au long de la journée est souvent mieux toléré que de consommer trois repas traditionnels,
- Eviter de s'étendre au moins deux heures après avoir mangé,
- De façon générale, en cas de nausées la position assise ou semi-assise est à privilégier,

- Boire lentement, peu pendant les repas et répartir les prises de boissons au cours de la journée,
- Boire des boissons légèrement fraîches ou à température ambiante, éviter les boissons trop froides ou trop chaudes,
- La consommation d'eau gazeuse ou de sodas en cas de nausées peut parfois en diminuer l'intensité,
- En cas de nausées ou d'inconfort à l'estomac, manger des biscuits secs salés comme des biscottes,
- Eviter les aliments qui dégagent une odeur forte et qui peuvent stimuler la sensation nauséuse et les vomissements (café, chou, oignon, poisson, etc.) et préférer les plats froids ou tièdes qui sont moins odorants,
- Eviter les aliments gras, frits et épicés qui sont difficiles à digérer,
- Lorsque des vomissements surviennent, il est conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau froide et d'attendre une à deux heures avant de manger,
- Prévenir le médecin si les nausées et les vomissements persistent malgré les médicaments prescrits, et si le patient présente plus de trois vomissements par 24 heures. (86) (105) (122) (123)

B. La toxicité hépatique

Comme certains autres médicaments allopathiques, la chimiothérapie entraîne une toxicité hépatique car le foie est l'organe qui métabolise la plupart des médicaments anti-cancéreux.

1. Prise en charge homéopathique

Une langue chargée, un goût amer, une mauvaise haleine, une salive pâteuse et un état nauséux traduisent également une fonction hépatique perturbée. Or, cette dernière doit être pleinement efficace pour que la chimiothérapie soit correctement activée et que les métabolites toxiques soit inactivés et éliminés de l'organisme. Des complexes homéopathiques hépato-protecteur peuvent ainsi être conseillés pour améliorer la digestion, soutenir et renforcer la fonction hépatique. (109)

Néanmoins, la prescription systématique de drainage hépatique pendant la chimiothérapie est la plus grande controverse entre oncologues et médecins de traitements complémentaires, les uns accusant les autres de diminuer les chances de guérison en diminuant l'efficacité de la chimiothérapie (réduction de l'aire sous la courbe (AUC)). Il est donc important pour le pharmacien de demander l'avis de l'oncologue et du médecin de traitements complémentaires avant de conseiller de tels drainages. De plus, pour ne pas prendre de risque, certains recommandent de commencer le traitement que 48 heures après la chimiothérapie car la plupart des drogues cytotoxiques ont une durée de vie largement inférieure à 48 heures (119), alors que d'autres praticiens conseillent de le prendre de J-2 à J+3 de chaque cure (109).

Les médicaments homéopathiques de drainage hépatique sont souvent conseillés en basse dilution sous forme de mélange dans des complexes :

- Formule puissante : BOLDO D2/QUASSIA D1/CYNARA D1/TARAXACUM D1 ana 60ml, 15 gouttes deux à trois fois par jour. Cette préparation au goût amer, facilite la

digestion et le transit, elle est donc déconseillée aux patients très nauséux ainsi qu'en cas de diarrhées.

- Formule moyenne : CARDUUS MARIANUS D3/HYDRASTIS D3/SOLIDAGO D3/TARAXACUM D3 ana 60ml, 15 gouttes avant les trois repas.
- Formule douce : CARDUUS MARIANUS D6/CHELIDONIUM D6/HYDRASTIS D6/PULSATILLA D6/SOLIDAGO D6/TARAXACUM D6 ana 60ml, 15 gouttes avant les trois repas. Cette préparation est mieux supportée par les patients ayant une tendance diarrhéique.
- Formule toute prête, **CHELIDONIUM COMPOSE** disponible en pharmacie sous forme de goutte ou sous forme de granules : CHELIDONIUM MAJUS 3DH/TARAXACUM DENS LEONIS 3DH/CARDUUS MARIANUS 3DH/SOLIDAGO VIRGA AUREA 3DH/CHINA RUBRA 3CH/HYDRASTIS CANADENSIS 3CH/MAGNESIA MURIATICA 3CH. Son action est efficace et douce à une posologie de 15 gouttes avant les trois repas ou trois granules toutes les heures pendant la chimiothérapie.

La quantité d'alcool présente dans 15 gouttes de mélange est très faible et n'a aucun impact sur la fonction hépatique, néanmoins en cas d'intolérance à l'alcool ces complexes sont disponibles en solution aqueuse. Les gouttes sont alors directement pris en bouche et la préparation ne se conserve pas plus de 15 jours.

Certaines de ces souches sont également utilisées sous forme unitaire sous forme de granules :

- **CHELIDONIUM MAJUS** (plante entière fleurir fraîche de *Chelidonium majus* L., Grande chélidoine ou herbe aux verrues) : il s'agit d'un draineur hépatovésiculaire complétant souvent l'action de Lycopodium. Chelidonium majus est conseillé lorsque le patient se plaint d'une douleur de l'hypochondre droit majorée par la palpation avec céphalées droites d'origine digestive, langue chargée et nausées. En 5CH, trois granules trois fois par jour.
- **HYDRASTIS CANADENSIS** (rhizome sec et racines d'*Hydrastis canadensis* L., Hydraste du Canada) : généralement proposé chez un patient amaigri dont l'état général s'affaiblit en cas de syndrome hépatovésiculaire accompagné de douleurs du foie irradiant vers l'épaule droite, d'aphtose buccale, de langue chargée et de constipation. En 5CH, trois granules trois fois par jour.
- **LYCOPODIUM CLAVATUM** (spores de *Lycopodium clavatum* L., Patte de loup) : souche homéopathique conseillée chez un patient évoquant des ballonnements sous-ombilical, des dyspepsies, des flatulentes, des pyrosis et des dyskinésies des voies biliaires. Comme pour chélidonium, il présente également des migraines et des céphalées d'origine digestive et son appétit est vite rassasié. Ces symptômes sont aggravés en fin d'après-midi. En 9CH, trois granules trois fois par jour.

- **NUX VOMICA** (graine séchée de *Strychnos nux vomica* L., Noix vomique) : en plus des nausées et vomissements, nux vomica est utilisé en cas de digestion difficile et de somnolence postprandiale, particulièrement si la partie postérieure de la langue est chargée d'un enduit blanchâtre, en cas de constipation avec l'impression de selles incomplètes ou de diarrhée de constipation. En 9CH, trois granules trois fois par jour.
- **PHOSPHORUS** (Phosphore blanc) : médicament homéopathique indiqué si le bilan sanguin hépatique du patient met en évidence une augmentation des constantes hépatiques, traduisant un cas d'ictère ou d'insuffisance hépatique. Trois granules trois fois par jour de phosphorus en 15CH est conseillé.

Tableau 18. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient pour soutenir sa fonction hépatique.

Souche homéopathique	Symptômes
CHELIDONIUM MAJUS	Draineur hépatovésiculaire. Douleurs à l'hypochondre droit, céphalées et nausées.
HYDRASTIS CANADENSIS	Syndromes hépatovésiculaires, aphtose et langue chargée, constipation.
LYCOPODIUM CLAVATUM	Digestion difficile avec ballonnements, flatulences et céphalées.
NUX VOMICA	Somnolence post-prandiale, langue chargée et constipation.
PHOSPHORUS	Perturbations du bilan sanguin hépatique.

2. Conseils associés à la délivrance

Pour soutenir le foie et améliorer la digestion, certains conseils peuvent être donnés aux patients et notamment celui de pratiquer un sport. Cela permet d'augmenter la circulation sanguine hépatique pour « désengorger » et « rincer » le foie. (124)

C. Les diarrhées

Plusieurs agents cytotoxiques, notamment le 5-fluorouracile, peuvent entraîner une diarrhée potentiellement grave. Il existe deux types de diarrhée, les diarrhées dites précoces qui surviennent pendant l'administration du médicament et qui sont prévenues par des injections d'atropine et les diarrhées retardées, qui apparaissent quatre à dix jours après la perfusion et dont le mécanisme est principalement sécrétoire, avec une composante exsudative. Aucun traitement préventif de la diarrhée tardive n'a fait preuve de son efficacité, ainsi en plus du régime et de l'hydratation, il ne reste que les traitements symptomatiques ambulatoires (104). Dans ce contexte, l'homéopathie a donc également toute sa place. Généralement l'oncologue prescrit des pansements intestinaux comme la diosmectine (Smecta®), des antipéristaltiques comme le loperamide (Imodium®) ou des antisécrétoires comme le racécadotril (Tiorfan®).

1. Prise en charge homéopathique

Les médicaments homéopathiques conseillés en cas de diarrhées sont les suivants :

- **PODOPHYLLUM PELTATUM** (rhizome séché de *podophyllum peltatum* L., Podophlle) : diarrhées matinales de selles nauséabondes, jaunâtres, aqueuses, abondantes et jaillissantes. Ces diarrhées sont souvent précédées de bruits hydro-aériques et suivies de faiblesse avec une sensation de vide abdominal améliorée couché sur le ventre ou par la friction. En 5CH, trois granules toutes les deux heures.
- **VERATRUM ALBUM** (racine fraîche de *Veratrum album* L., Ellébore blanc ou varaire) : il s'agit du médicament homéopathique des diarrhées abondantes, subites et impérieuses associées à des sueurs froides, des crampes abdominales et une sensation de froid dans le ventre. On parle de syndrome cholériforme avec déshydratation aiguë par perte liquidienne. Le patient, très fatigué après avoir été aux selles, peut être soulagé par trois granules trois à quatre fois par jour de veratrum album en 4CH.
- **ALOE** (suc concentré desséché issu des feuilles d'*Aloe ferox* Mill., Aloés du Cap) : le patient présente un gros ventre, il est ballonné et se plaint de diarrhée impérieuse au réveil et immédiatement après avoir mangé ou bu quelque chose. De plus s'il dit perdre des selles à l'occasion d'un gaz, ce qui traduit une insécurité sphinctérienne, la prise de trois granules trois fois par jour d'aloé en 5CH est généralement conseillée.
- **NATRUM SULFURICUM** (Sulfate de sodium) : la diarrhée est profuse, en jet, aqueuse, jaunâtre et survient le matin au réveil et surtout après le petit déjeuner. Elle est associée à d'importantes flatulences abdominales et à des coliques. En ce qui concerne ses modalités, elle est aggravée par toutes formes d'humidité : temps humide, excès de boisson ou de fruits aqueux. Une dose en 9CH par semaine.
- **CHINA RUBRA** (écorce séchée de *Cinchona pubescens*, Quinquina rouge) : cette souche homéopathique est indiquée en cas de perte liquidienne organique, que ce soit du sang, des sueurs ou de la diarrhée. En ce qui concerne les diarrhées, elles sont indolores mais épuisantes, associées à des ballonnements, et le patient est fatigué et hypotendu. En 9CH, trois granules après chaque selle. (119)
- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux) : médicament homéopathique indiqué en cas de selles douloureuses, excoriantes et nauséabondes chez un patient à l'état général affaibli. Les diarrhées sont associées à un désir de boissons et d'aliments chauds qui soulagent. En 9CH, trois granules après chaque selle. (119)
- **PHOSPHORICUM ACIDUM** (acide phosphorique concentré) : ce médicament est utilisé chez un sujet épuisé physiquement et psychologiquement présentant des diarrhées aiguës ou chroniques indolores. En 15CH, trois granules au coucher. (119)

Des complexes homéopathiques sont également utilisés pour la prise en charge des diarrhées motrices et infectieuses. Ils ralentissent le transit, diminuent les douleurs abdominales et stimulent les défenses immunitaires :

- **ALOE COMPOSE** : ALOE SOCOTRINA 3CH/COLOCYNTHIS 3CH/PODOPHYLLUM PELTATUM 3CH/BRYONIA DIOICA 3CH/BELLADONNA 3CH/ARSENICUM ALBUM 3CH/DIOSCORA VILLOSA 3CH/MAGNESIA PHOSPHORICA 3CH. Un flacon de 30ml, 15 gouttes trois à six fois par jour dans un peu d'eau ou en granules, trois granules trois fois par jour.
- ANTIMONIUM CRUDUM D6/BELLADONNA D3/CHAMOMILLA D3/CUPRUM SULFURICUM D6/MAGNESIA PHOSPHORICA D6/VERATRUM ALBUM D4 ana 60ml, 15 gouttes trois à six fois par jour.
- Complexe homéopathique **DIARALIA®** disponible sous forme de comprimés : ARSENICUM ALBUM 9CH/CHINA RUBRA 5CH/PODOPHYLLUM PELTATUM 9CH. Un comprimé à sucer, quatre à six fois par jour, pendant trois jours. (119)

En ce qui concerne les coliques, elles sont du ressort de :

- **COLOCYNTHIS** (fruits séchés de *Citrullus Colocynthis* L. Schard., Coloquinte) : médicament homéopathique de première intention en présence de douleurs crampoïdes de l'estomac accompagnées ou non de nausées et de vomissements, et/ou de l'intestin associées ou non de diarrhée. Ces douleurs sont soulagées par la flexion d'une des cuisses sur le bassin ou par application locale de chaleur. En 15CH, trois granules trois fois par jour. (116)
- **CUPRUM METALLICUM** (Cuivre métallique) : souche utilisée pour les douleurs crampoïdes améliorées en buvant de l'eau froide. En 9CH, trois granules trois fois par jour. (116)
- **MAGNESIA PHOSPHORICA** (Phosphate de magnésie) : Lorsque les crampes et les douleurs sont violentes, soudaines, fugaces et qu'elles disparaissent brutalement, le patient peut être soulagé par magnesia phosphorica. Ces douleurs sont généralement améliorées par la flexion des cuisses sur le bassin en se courbant en deux, par la pression locale et par l'application de chaleur. En 15CH, trois granules trois fois par jour.

Conseils homéopathiques types pour le traitement des diarrhées. (109) (119)

Exemple 1

	Matin	Midi	Soir	Au coucher	Si besoin
PODOPHYLLUM 5CH	3 granules	3 granules	3 granules		
NATRUM SULFURICUM 9CH				1 dose de suite	
COMPLEXE GOUTTES					3 fois 15 gouttes

Exemple 2

Dans tous les cas : DIARALIA® pendant 3 jours.		1 comprimé toutes les heures
Si insécurité sphinctérienne : ALOE 5CH		3 granules après chaque selle
Si épuisement : PHOSPHORICUM ACIDUM 15CH		3 granules au coucher
Si diarrhées très fréquentes et douloureuses : VERATRUM ALBUM 9CH		3 granules après chaque selle

Tableau 19. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de diarrhées. (109) (119)

Souche homéopathique	Caractéristiques des diarrhées et symptômes associés
PODOPHYLLUM	Selles fétides, aqueuses, abondantes, jaillissante et jaunâtre.
VERATRUM ALBUM	Diarrhées impérieuses avec des sueurs froides et suivies d'une intense fatigue.
ALOE	Perte de selles à l'occasion d'un gaz.
NATRUM SULFURICUM	Diarrhées profuses, en jet, aqueuses, jaunâtres, associée à des flatulences excessives et survenant surtout après le petit déjeuner.
CHINA RUBRA	Pertes liquidiennes, diarrhées indolores mais épuisantes.
ARSENICUM ALBUM	Selles douloureuses, désirs d'aliments et de boissons chaudes qui soulagent.
PHOSPHORICUM ACIDUM	Diarrhées chez un patient épuisé physiquement et mentalement.

2. Conseils associés à la délivrance

Différents conseils peuvent être donnés au patient, en complément de la délivrance des médicaments homéopathiques contre les diarrhées :

- Boire abondamment pour éviter la déshydratation.
Recette maison pour une solution de réhydratation : 300mL de jus d'orange + 500mL d'eau + une cuillère à café de sel,
- Pour limiter la survenue de diarrhées, une alimentation pauvre en fibres est à privilégier : riz, pâtes, pommes vapeur, bananes bien mûres, gelée de coing, fromage à pâte cuite, biscottes, carottes. Eviter les fruits frais, les légumes crus et privilégier les fruits et les légumes cuits à la vapeur,
- Eviter les aliments qui irritent l'intestin : oignon, chou, ail, noix, épices, friture, café, alcool et boissons gazéifiées,
- Eviter les produits laitiers, ils peuvent aggraver la diarrhée,
- Garder le ventre au chaud avec une bouillotte,
- Il est important de préciser que si la diarrhée persiste sous traitements allopathiques et complémentaires, ainsi qu'en présence de sang dans les selles, de selles noires, de douleurs intolérables au ventre, mais surtout si de la fièvre survient, le patient doit rapidement consulter son médecin. (105)

D. Les mucites

La mucite est une complication fréquente (5-15%) des traitements anticancéreux, en effet les cellules des muqueuses digestives font partie de celles qui se divisent le plus vite dans l'organisme. C'est une toxicité limitante pour certaines associations, notamment à fortes doses. Elle peut entraîner des reports de traitement, une réduction des posologies, une mauvaise alimentation voire être la porte d'entrée d'une infection fongique, virale ou bactérienne si la mucite est contemporaine d'une neutropénie sévère.

Les mucites apparaissent sous forme ulcéraive 7 à 14 jours après le cycle et peuvent durer quelques semaines. Il s'agit d'une atteinte douloureuse de l'épithélium, de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent qui évolue vers une ulcération. En effet, les manifestations cliniques vont d'un érythème déplaisant à un œdème douloureux ou des ulcères. Elles touchent la muqueuse labiale, les surfaces buccales, le plancher de la langue et le palais. Elle siège donc le plus souvent dans la bouche, on parle alors de stomatite. Elles sont associées à une dysphagie parfois totale, qui nécessite d'avoir recours à la nutrition parentérale afin de ne pas aggraver la dénutrition. Le cyclophosphamide, le 5-fluorouracil et l'épirubicine font tous les trois, partie des cytotoxiques les plus souvent incriminés dans la survenue d'une mucite.

A l'heure actuelle aucun consensus n'a été proposé pour le choix des traitements des mucites et en l'absence de traitement curatif, les traitements symptomatiques antalgiques et les mesures d'hygiène buccale, visent à maintenir une qualité de vie en évitant les dysphagies. En préventif, des bains de bouche s'effectuent avec des solutions bicarbonatée (2,5g/100mL), ils sont à répéter plusieurs fois par jours. L'efficacité des antifongiques et des antiseptiques en bain de bouche pour la prévention des stomatites n'est pas démontrée, ainsi les

recommandations actuelles suggèrent de ne pas les utiliser mais des adaptations au cas par cas peuvent être nécessaires. En ce qui concerne le traitement symptomatique il associe l'irrigation locale par du chlorure de sodium 0,9% toutes les quatre heures à l'administration d'antalgiques et fréquemment de morphiniques par voie parentérale (\pm anti-inflammatoires, \pm antifongiques, \pm antibiotiques, \pm antiviraux). (104) (125)

1. Prise en charge homéopathique

De nombreuses souches homéopathiques sont utilisées dans le traitement des inflammations et infections de la cavité buccale :

- **BORAX** (Borate de sodium) : médicament de référence des aphtes provoqués par la chimiothérapie, situés dans toute la bouche et sur la langue, y compris à l'intérieur des joues. Ces aphtes sont généralement très douloureux et brûlants. La mucite est parfois accompagnée de diarrhée et/ou d'herpès péribuccal et de dessèchement des lèvres. A titre systématique, trois granules de borax en 5CH sont à prendre dès les premiers signes et à répéter trois par jour. (3)
- **NATRUM MURIATICUM** (sel provenant des marais salants de Guérande) : cette souche homéopathique est à conseiller en 9CH en complément du borax pour compléter son action, à une posologie de trois granules par jour.
- **RHUS TOXIDENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux) : souvent associé à borax, surtout s'il existe une éruption vésiculaire péribuccale et un goût métallique. En 5CH, trois granules deux à quatre fois par jour. (3)
- **SULFURICUM ACIDUM** (Acide sulfurique officinal) : contrairement à natrum muriaticum, ce médicament se prend à la place de borax lorsque ce dernier n'agit plus et que le patient est très affaibli. La bouche est malodorante avec une salivation abondante et la gorge brûle rendant la déglutition de plus en plus difficile. Cette sensation de brûlure est diminuée en buvant des liquides chauds. En 7CH, trois granules trois fois par jour. (116)
- **KALIUM BICHROMICUM** (bichromate de potassium): cette souche traite les gros aphtes se présentant comme une ulcération arrondie cerclée de rouge avec un fond recouvert d'un enduit de couleur blanc-jaunâtre. En 7CH, trois granules trois fois par jour. En cas d'aggravation des lésions et de la douleur sous traitement par kalium bichromicum, il faut s'orienter vers nitricum acidum.
- **MERCURIUS SOLUBILIS** (Mercure soluble de Hahnemann) : médicament des gingivites et stomatites à liseré blanchâtre. C'est également le médicament des patients qui ont très soif malgré une salivation abondante, épaisse et visqueuse, qui se plaignent d'une haleine fétide avec un goût métallique. Leur langue est généralement très chargée avec un enduit blanchâtre et garde l'empreinte des dents sur les côtés. Les muqueuses buccales sont très inflammées et ulcérées, ce qui est à l'origine d'une adénopathie

sensible au toucher au niveau de la région cervicale et sous la mâchoire. En 9CH, trois granules trois fois par jour. (3)

- **CONDURANGE** (écorce de tige séchée de *Marsdenia condurango*, Condurango) : perlèche, fissures ulcérées des commissures labiales, douleur œsophagienne brûlante, dysphagie sont des symptômes pouvant être pris en charge par trois granules trois à cinq fois par jour de condurange en 5CH. (119)
- **HYDRASTIS CANADENSIS** (rhizome et racines d'*Hydrastis canadensis* L., Hydraste du Canada) : souche homéopathique utilisée pour des aphtoses buccales avec mucosités épaisses, filantes, visqueuses, jaunâtres et langue épaisse, associée à un syndrome dyspeptique et hépatovésiculaire. En 9CH, trois granules trois à cinq fois par jour. (119)
- **KREOSOTUM** (créosote officinale) : destinée à des patients évoquant une sensation de brûlure comme des charbons ardents accompagnée de prurits, d'ulcérations et d'une altération de l'état général. Leurs muqueuses sont irritées, saignant au moindre contact avec sécrétions irritantes, fétides et sanguinolentes. En ce qui concerne les gencives, elles sont douloureuses, gonflées, de couleur rouge sombre et associées à un noircissement des dents. En 9CH, trois granules trois à cinq fois par jour. (119)
- **NITRICUM ACIDUM** (Acide nitrique officinal, purifié) : médicament des ulcérations saignant facilement avec des sécrétions corrosives et des douleurs piquantes comme par une épine ou une écharde. Les aphtes sont irréguliers et le fond saigne au moindre contact, de même que les fissures linéaires des commissures labiales. En 9CH, trois granules trois à cinq fois par jour. (119)
- **MERCURIUS CORROSIVUS** (Chlorure mercurique, sublimé corrosif) : traitement des mucites dues à la chimiothérapie avec aphtes multiples, gingivites et stomatites ulcéreuses pouvant évoluer vers un saignement avec diarrhée et selles séro-sanglantes. En 7CH, trois granules trois à cinq fois par jour. (119)
- **ARGENTUM NITRICUM** (Nitrate d'argent) : Comme pour nitricum acidum, argentum nitricum est conseillé chez un patient présentant une gingivite avec douleur à type d'écharde et chez qui l'extrémité de la langue ulcérée. En 5CH, trois granules deux à quatre fois par jour. (3)
- **CARBO VEGETABILIS** (charbon végétal issu de la combustion du bois blanc exempt de résine comme le peuplier ou le saule) : de façon plus générale, carbo vegetabilis peut être utilisé pour le traitement des gingivites, parodontoses, hémorragies et mauvaise haleine. En 5CH, trois granules deux à quatre fois par jour. (3)
- **PHYTOLACCA** (plante entière fraîche de *Phytolacca decandra* L., y compris les fruits mûrs, Phytolacca) : souche homéopathique conseillée pour des douleurs pharyngées brûlantes, de la base de la langue irradiant vers les oreilles et le cou. Les muqueuses

sont sèches, la pointe de la langue est rouge et la salive a un goût métallique. Enfin, le patient ne supporte pas la déglutition des liquides chauds. En 5CH, trois granules deux à trois fois par jour. (3)

- Complexe homéopathique **HOMEOAFTYL®** : BORAX 5CH/KALIUM BICHROMICUM 5CH/SULFURICUM ACIDUM 5CH. Un comprimé à sucer, quatre à cinq fois par jour. (116)

Exemples de conseils officinaux pour le traitement homéopathique des mucites. (109) (119)

Exemple 1

	Matin	Midi	Soir	Au début	Si besoin
BORAX 5CH	3 granules	3 granules	3 granules		
MERCURIUS SOLUBILIS 9CH				1 dose de suite	
Bains de bouche bicarbonaté au CALENDULA					Après lavage des dents, 3 fois par jour
NATRUM MURIATICUM 9CH					3 granules par jour

Exemple 2

	Matin	Midi	Soir	Au coucher
KALIUM BICHROMICUM 9CH	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules
MERCURIUS CORROSIVUS 7CH	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules

En prévention des troubles buccaux, trois granules de chaque une fois par jour.

Tableau 20. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de mucite. (109) (119)

Souche homéopathique	Caractéristiques de la mucite
BORAX	Aphtes très douloureux dans toute la bouche.
NATRUM MURIATICUM	Pour compléter le traitement par BORAX.
RHUS TOXICODENDRON	Pour compléter le traitement par BORAX en cas d'éruption vésiculaire péribuccale.
SULFURICUM ACIDUM	En cas d'inefficacité du BORAX, chez un patient très affaibli ayant une gorge brûlante rendant la déglutition difficile.
KALIUM BICHROMICUM	Ulcération étendue cerclée de rouge avec un fond recouvert d'une enduit blanc-jaunâtre.
MERCURIUS SOLUBILIS	Muqueuse buccale inflammée présentant des ulcérations à liseré blanchâtre, langue très chargée, gout métallique, haleine fétide, adénopathies sensibles.
CONDURANGE	Perlèche, fissures des commissures labiales, dysphagie.
HYDRASTIS CANADENSIS	Aphthose buccale avec mucosités et troubles digestifs.
KREOSOTUM	Brûlure, prurit, gingivo-stomatite avec irritation et ulcération saignant facilement.
NITRICUM ACIDUM	Aphtes irréguliers saignant au moindre contact, douleurs piquantes, perlèche.
MERCURIUS CORROSIVUS	Aphtes multiples, gingivo-stomatite avec diarrhée séro-sanglante.
ARGENTUM NITRICUM	Langue ulcérée, gingivite, douleur à type d'écharde.
CARBO VEGETABILIS	Gingivite, parodontose, hémorragies et mauvaise haleine.
PHYTOLACCA	Douleur pharyngée brûlante.

2. Conseils associés à la délivrance

Plusieurs conseils sont à donner au patient en complément de l'homéopathie (86) (105) (109) (122) :

- Réaliser après chaque lavage de dents en préventif comme en curatif, des bains de bouche bicarbonatés. 20 gouttes de Calendula en teinture mère peuvent être associées à la préparation précédente.
- Eviter les bains de bouche à base d'alcool car ils dessèchent la muqueuse buccale et provoquent des sensations de brûlure,
- Se gargariser fréquemment la bouche pour la garder propre et exempte de bactéries,

- Se brosser régulièrement les dents avec une brosse à dents à poils souples et éviter les dentifrices mentholés,
- Masser doucement les gencives, ne pas employer de fil dentaire ni de cure dents,
- Bien que son bénéfice reste à démontrer, sucer des glaçons avant l'administration de la chimiothérapie afin de créer une vasoconstriction locale et diminuer le risque de mucite buccale,
- Eviter les plats trop chauds, trop froids, trop salés, trop sucrés, acides et épicés ; ainsi que les aliments favorisant l'apparition d'aphtes comme les noix, le gruyère, l'ananas, etc.
- Privilégier les aliments moelleux ou mixés et éviter les aliments secs, croquants ou durs,
- Boire beaucoup afin de contrer la sécheresse de la bouche et s'hydrater les lèvres en appliquant un lubrifiant gras,
- Utiliser une paille pour éviter que les boissons n'entrent en contact avec les muqueuses lésées,
- Si le fait de sucer les granules devient trop douloureux, les dissoudre dans une petite bouteille d'eau et boire la préparation régulièrement tout au long de la journée.
- Sucer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau ou des bonbons (sans sucre) afin de faciliter la salivation,
- Aviser le médecin, si la douleur et les lésions ne sont pas améliorées par la médication prescrite et qu'elles entraînent une difficulté à boire ou à manger depuis plus de 24 heures. Mais également, en cas de lésions dans la bouche associées à de la fièvre.

Comme on a pu le constater dans les indications des divers médicaments utilisées pour la prise en charge des troubles buccaux, la mucite est souvent associée à des troubles du goût ou dysgueusie, également provoqués par de nombreux protocoles de chimiothérapie.

E. Les troubles du goût

Les cellules du goût qu'on appelle papilles gustatives sont localisées sur la langue et sont utilisées pour analyser la saveur des aliments en bouche. La chimiothérapie peut les endommager temporairement ce qui amène une modification ou une perte du goût. De plus, des perturbations du goût arrivent fréquemment dans les jours qui suivent la chimiothérapie en raison du passage des médicaments dans la salive. Le 5-fluorouracile fait partie des drogues les plus fréquemment incriminées.

Tout ceci peut modifier les habitudes alimentaires des patients qui ont peut-être déjà, un appétit perturbé par les nausées. Certaines souches homéopathiques peuvent ainsi être conseillées au patient pour atténuer ce symptôme très désagréable.

1. Prise en charge homéopathique

- **MERCURIUS SOLUBILIS** (Mercure soluble de Hahnemann) : convient aux patients qui présentent généralement une hypersialie avec inflammations ou infections de la bouche et une haleine malodorante. Ce médicament homéopathique est très efficace en cas de goût métallique, de goût d'œuf pourri ou lorsque tous les aliments et surtout le pain, ont un goût sucré. En 9CH, trois granules deux fois par jour.

- **PULSATILLA** (Fleurs et tige séchés d'*Anemone Pulsatilla* L., Anémone pulsatille) : plutôt indiqué en cas de perte totale du goût, pulsatilla sera tout de même conseillé lorsque les patients décrivent les aliments comme sucrés, pourris, acides ou amers. En 9CH, trois granules deux fois par jour.
- **RHUS TOXICODENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux) : contrairement à mercurius solubilis, le pain est décrit comme amer. Mais il est aussi conseillé chez un patient qui se plaint de goût pourri ou métallique. En 9CH, trois granules deux fois par jour.
- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux) : médicament homéopathique utilisé chez un patient avec un état général affaibli, présentant des nausées fréquentes et une inflammation buccale soulagée par des bains de bouche tièdes et évoquant une perturbation de tous les goûts. En 9CH, trois granules deux fois par jour.

Tableau 21. Résumé des souches homéopathiques utilisées pour la prise en charge des troubles du goût. (109)

	Métallique	Sucré	Amer	Acide	Pourri	Absent
MERCURIUS SOLUBILIS	+++	+++			+++	+
PULSATILLA	+	+++	+	+	+++	+++
RHUS TOXICODENDRON	+++	+	+		++	
ARSENICUM ALBUM	++	++		+	++	+

2. Conseils associés à la délivrance

Une modification ou une perte du goût, risque d'influencer l'appétit des patients, or il est important que le patient maintienne ses réserves d'énergies et son équilibre alimentaire. Pour se faire il est conseillé au patient de (123) :

- Se rincer la bouche avant et après avoir mangé, afin de nettoyer ses papilles. Comme « rince-bouche », il peut utiliser de l'eau salée (1/2 cuillère à café dans une tasse d'eau),
- Boire pendant les repas, pour masquer le mauvais goût,
- Boire de l'eau aromatisée,
- Favoriser les aliments froids ou à température ambiante pour atténuer les odeurs et les goûts prononcés,
- Relever les mets qu'il trouve fades avec des marinades, des condiments, des fines herbes, des sauces, etc.,
- De même, améliorer le goût des viandes, des volailles ou du poisson en les faisant mariner dans du vin ou des jus de fruits,
- Atténuer l'arrière-goût déplaisant des aliments en suçant des bonbons,

- Manger des morceaux de fruits congelés tels que : raisins, oranges, melon, etc.,
- Utiliser des ustensiles en plastique s'il trouve que la nourriture à un goût métallique et privilégier les aliments frais plutôt que les mets en conserve qui peuvent augmenter le goût métallique,
- Opter pour des collations régulières et de petites quantités cela peut être une alternative pour essayer différents saveurs,
- Et bien sûr, garder autant que possible une alimentation équilibrée, riche en protéines et en fibres.

F. Les troubles cutanés et le syndrome main-pied

La peau et les muqueuses, en raison de leur rapide renouvellement cellulaire, sont également la cible de nombreuses toxicités provoquées par les anti-cancéreux. Ces toxicités cutanées sont très fréquentes et leur prise en charge a pris une importance significative ces dernières années. Des formes très variables sont observées : de l'hyperpigmentation au rash parfois généralisé, à l'érythème ou à l'épidermolyse toxique ainsi que des toxicités très spécifiques comme le syndrome main-pied. Elles sont en général réversibles à l'arrêt du traitement et certaines peuvent être traitées ou prévenues efficacement. (126)

Toute chimiothérapie peut provoquer une xérose cutanée souvent responsable de démangeaisons essentiellement nocturnes. En effet, le prurit est le plus souvent lié à la sécheresse cutanée. Les rash cutanés peuvent être d'origine allergique et sont alors constatés pendant la chimiothérapie.

Le 5-fluorouracile fait partie des anticancéreux avec lesquels sont souvent observés ce genre de réactions : peau avec desquamation « en poudre de riz », il s'agit le plus souvent d'une réaction « pseudo-allergique » ne contre-indiquant pas la poursuite du traitement. L'administration concomitante de corticoïdes avec la chimiothérapie diminue la fréquence des rashes et en cas de risque important de rash, l'oncologue prescrit généralement des corticoïdes par voie générale et topique ainsi que des antihistaminiques.

Le syndrome main-pied ou érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) est une toxicité cutanée relativement fréquente (6 à 64%) et assez spécifique de certains anticancéreux. L'étiologie la plus probable est une fragilisation des capillaires. Le 5-fluorouracile est incriminé dans 10 à 30% des syndromes main-pied, suivi de loin par le cyclophosphamide. Cette manifestation semble être dose-dépendante et apparaît rapidement, en général au cours des deux premiers cycles. Il se présente presque toujours comme un érythème, souvent précédé de paresthésies, localisé sur la plante des pieds et sur la paume des mains. En quelques jours, une douleur de type brûlure apparaît contemporaine de l'érythème. L'érythème se manifeste par une rougeur, un œdème, une sécheresse de la peau avec desquamation superficielle. Il est symétrique, touchant plus les mains que les pieds, très rarement d'autres régions peuvent être touchées. Parfois apparaissent des bulles, une hyperkératose et la formation de cals sont aussi observées.

Ces complications sont réversibles en deux à trois semaines et sans séquelle avec une diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. La ré-épithélialisation est complète en quatre à huit semaines. En dehors des diminutions de doses, de l'espacement des cycles ou

finalement de l'arrêt du médicament impliqué, il n'existe pas de traitement spécifique. Quelques traitements symptomatiques comme la prégabaline (Lyrica®) pour soulager la douleur peuvent être prescrits. (126) Des conseils d'hygiène et homéopathique peuvent néanmoins être donnés et améliorent suffisamment l'état cutané pour permettre au patient de continuer sa chimiothérapie.

1. Prise en charge homéopathique

a. Prurit et rash cutané

- **APIS MELLIFICA** (*Apis mellifica* L. entière, Abeille) : médicament de l'éruption prurigineuse sur tout le corps, de l'urticaire, des états inflammatoires érysipélateux avec douleurs piquante, brûlante et œdèmes rosés devenant rouge. Ces symptômes sont améliorés par l'application de froid. En 15CH, en prévention : trois granules une fois par jour ; en aigu : trois granules toutes les 15 minutes pendant une à deux heures puis trois granules toutes les une à deux heures. Attention, les basses dilutions chez les personnes sensibles au venin d'abeille peuvent provoquer des aggravations. (3)
- **DOLICHOS PRURIENS** (poils séchés de la gousse de *Dolichos pruriens* L. DC., pois mascate) : prurit intense essentiel ou sénile, avec ou sans éruption, aggravé la nuit et à la chaleur du lit. Souvent indiqué en cancérologie dans les prurits ictériques avec constipation et intolérances alimentaires, dolichos pruriens est également utilisé en cas d'urticaire, d'œdème de Quincke ou de dermatographe pruriant. En 5CH, trois granules toutes les heures jusqu'à amélioration. (3)
- **POUMON HISTAMINE** (médicament préparé à partir du poumon d'un cobaye soumis à un choc anaphylactique provoqué) : médicament antihistaminique de première intention, utilisé en traitement de fond ou en phase aiguë. Œdème, urticaire, dermatographe, érythème, eczéma sont donc des symptômes cutanés qui peuvent être soulagés par poumon histamine. En 15 CH, en prévention : trois granules une fois par jour ; en aigu : trois granules toutes les 15 minutes pendant une à deux heures puis trois granules toutes les une à deux heures.
- **HISTAMINUM** (histamine) : médicament de l'allergie médicamenteuse provoquant une réaction cutanée avec œdème et urticaire. En 7CH, trois granules trois fois par jour.
- **URTICA URENS** : également un médicament de l'urticaire de contact et de l'allergie médicamenteuse. *Urtica urens* convient pour une urticaire aggravée au contact de l'eau, surtout froide ou trop chlorée. En 5CH ou 7CH, trois granules trois fois par jour. (3)
- **STAPHYSAGRIA** (graine de *Delphinium staphysagria* L., Staphisaigre ou herbe aux poux) : Plus particulier, staphysagria est utilisé en présence d'un prurit psychogène c'est-à-dire pour des démangeaisons en divers points du corps qui changent de place

au grattage. Ces symptômes sont aggravés au toucher. En 9CH, trois granules trois fois par jour.

- **PULSATILLA** (Fleurs et tige séchés d'*Anemone Pulsatilla* L., Anémone pulsatile) : d'indications semblables à staphysagria, pulsatilla est recommandé en cas de prurit et d'urticaire erratiques. En 7CH, trois granules trois fois par jour. (3)
- **RHUS TOXICODENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux) : médicament du prurit de l'eczéma. En 7CH, trois granules trois fois par jour. (3)
- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux): souche homéopathique utilisé pour un prurit soulagé après le saignement dû au grattage et par l'eau très chaude. En 7CH, trois granules trois fois par jour. (3)
- **SULFUR** (Soufre sublimé et lavé): il peut être conseillé pour des prurits avec brûlure, aggravés par la chaleur. En 7CH, trois granules trois fois par jour. (3)
- **MURIATICUM ACIDUM** (Acide chlorhydrique): médicament homéopathique utilisé pour la prévention et le traitement de la photosensibilisation induite par la chimiothérapie, en association avec apis mellifica. En 15CH, trois granules trois fois par jour.

Conseil homéopathique type pour traiter ou prévenir un prurit et/ou un rash cutané. (119)

	En aigu	En prévention
APIS MELLIFICA 15CH	3 granules tous les ¼ heures pendant 1 à 2 heures, puis 3 granules toutes les 1 à 2 heures.	3 granules une fois par jour.
POUMON HISTAMINE 15CH	3 granules tous les ¼ heures pendant 1 à 2 heures, puis 3 granules toutes les 1 à 2 heures.	3 granules une fois par jour.
	Si prurit intense	
DOLICHOS PRURIENS 5CH	5 granules toutes les heures	

b. Syndrome mains-pieds, xérose cutanée et autres troubles dermatologiques

- **PETROLEUM** (Pétrole blanc, mélange d'hydrocarbures) : très efficace sur les fissures des extrémités des doigts, il agit également sur les engelures, gerçures et crevasses,

les eczémas secs vésiculeux ou suintants et la dyshidrose palmo-plantaire. La patiente ressent une chaleur brûlante des paumes et des plantes. En ce qui concerne les modalités des troubles, ils sont aggravés par le froid et par conséquent en hiver. En 7CH ou 9CH, trois granules deux à trois fois par jour.

- **GRAPHITES** (plombagine, Mine de plomb) : que les lésions soient sèches ou suintantes, ce médicament complète l'action de petroleum. En unitaire, il est essentiellement conseillé lorsque la peau est sèche, rêche et épaissie avec fissure et gerçure au bout des doigts, d'autant plus quand les ongles sont abimés et colorés ou que l'eczéma atteint la paume des mains. Graphite est également utilisé pour le traitement des dermatoses prurigineuses et brûlantes avec desquamation prédominante dans les plis et aggravées à la chaleur du lit. En 9CH, trois granules deux fois par jour.
- **CANTHARIS VESICATORIA** (*Lytta vesicatoria* F., Cantharide ou mouche espagnole) : conseillé en cas d'inflammation cutanée prurigineuse et brûlante associée à des vésicules transparentes ou même de phlyctène remplies de sérosités jaune-citron. En 7CH, trois granules deux fois par jour.
- **RHUS TOXIDENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux) : médicament homéopathique des petites vésicules de liquide clair entourées d'une peau rouge et inflammatoire, associées à des démangeaisons brûlantes. Ces démangeaisons sont aggravées par l'eau froide, améliorées par l'eau chaude mais peu soulagées par le grattage. En 7CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux) : la prise de ce médicament est recommandée chez des patients amaigris, affaiblis, frileux et anxieux présentant une peau très sèche qui desquame « en poudre de riz » avec des rides qui donne à la peau un aspect vieillie. C'est également un médicament de l'eczéma de toute sorte qui est améliorée par l'eau très chaude et aggravé par le grattage, le froid et l'hiver. En 9CH, trois granules une fois par jour.
- **MEDORRHINUM** (écoulement urétraux gonococciques recueillis auprès de malades non encore soignés) : si le patient se plaint d'érythème au niveau des plantes des pieds et de la paume des mains, il peut être soulagé par une à trois doses par semaine de medorrhinum en 9CH.
- **NATRUM MURIATICUM** (sel provenant des marais salants de Guérande) : cette souche homéopathique convient à des patients dénutri, déshydraté et dépressif qui présentent des lèvres sèches fissurées en leur milieu, un herpès labial, des dartres du visage ou des plages de peau sèche squameuse voire fissurée alternant avec des plages de peau grasse, huileuse. En 9CH ou 15CH, trois granules une fois par jour. (119)

- **BOVISTA GIGANTEA** (*Bovista gigantea* Bull. frais entier à maturité, Vesse-de-loup géante) : eczéma, urticaire, œdème cutané avec prurit et stase circulatoire en regard des zones affectées sont des symptômes cutanés pouvant être pris en charge par trois granules deux fois par jour de *bovista gigantea* en 5CH. (119)
- **CARBO ANIMALIS** (Charbon animal purifié) : médicament des rougeurs ou cyanose avec œdème cutané, des douleurs cutanées brûlantes, de l'acné rosacée, des ulcérations et suppurations cutanées. En 5CH, trois granules deux fois par jour. (119)
- **LACHESIS MUTUS** (venin de *Lachesis muta* L., Lachésis muet) : cette souche est conseillée chez un malade atteint d'ulcérations ou de rougeurs et d'œdèmes cutanés, dont les zones inflammées sont de teinte pourpre, violacée. Ces lésions sont aggravées par les strictions et sont sensibles au toucher. En 15CH, trois granules deux fois par jour. (119)
- **PHOSPHORUS** (Phosphore blanc) : médicament de la toxicité médicamenteuse avec sensation de brûlure aux paumes des mains. En 15CH, trois granules deux fois par jour. (119)
- **SANGUINARIA CANADENSIS** (rhizome à l'état sec de *Sanguinaria canadensis* L. Sanguinaire du Canada) : comme son nom l'indique, *sanguinaria canadensis* est utilisé pour la prise en charge des rougeurs cutanées circonscrites (joues, mains, pieds), mais également des douleurs cutanées brûlantes (paumes des mains et plantes des pieds). En 9CH, trois granules matin et soir. (119)

Exemples de conseils homéopathiques pour traiter les symptômes du syndrome main-pied et d'autres troubles dermatologiques. (109) (119)

En phase érythémateuse	Matin	Midi	Soir
BOVISTA GIGANTEA 5CH	3 granules		3 granules
CARBO ANIMALIS 5CH	3 granules		3 granules

En phase de desquamation	Matin	Midi	Soir
GRAPHITES 9CH	3 granules		3 granules
PETROLEUM 9CH	3 granules		3 granules

Fissures des doigts	Matin	Midi	Soir
PETROLEUM 7CH	3 granules		3 granules
GRAPHITES 9CH		3 granules	

Vésicules, phlyctènes	Matin	Midi	soir
CANTHARIS 7CH	3 granules		3 granules
PETROLEUM 7CH		3 granules	

Eczéma	Matin	Midi	Soir
GRAPHITES 9CH	3 granules		3 granules
ARSENICUM ALBUM 9CH (frilosité) ou SULFUR 9CH (excès de la chaleur)		3 granules	

Sécheresse cutanée	Matin	Soir	Au coucher
PETROLEUM 9CH	3 granules		3 granules
NATRUM MURIATICUM 9CH OU ARSENICUM ALBUM 9CH			3 granules

Tableau 22. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en fonction des effets indésirables dermatologiques qu'il présente. (3) (109) (119)

Souche homéopathique	Troubles cutanés
APIS MELLIFICA	Œdème rosé amélioré par les applications fraîches.
DOLICHOS PRURIENS	Prurit intense, aggravé la nuit.
POUMON HISTAMINE	Antihistaminique de référence.
HISTAMINUM	Allergie médicamenteuse avec réaction cutanée.
URTICA URENS	Urticaire aggravé au contact de l'eau froide ou trop chlorée.
STAPHYSAGRIA	Prurit psychogène.
PULSATILLA	Prurit et urticaire erratiques.
RHUS TOXICODENDRON	Prurit de l'eczéma.
ARSENICUM ALBUM	Prurit soulagé par le saignement.
SULFUR	Prurit brûlant aggravé par la chaleur.
MURIATICUM ACIDUM	Photosensibilisation.
PETROLEUM	Fissure des extrémités.
GRAPHITES	Coloration et épaissement des ongles, eczéma des paumes des mains, impétigo.
CANTHARIS	Grandes cloques transparentes.
RHUS TOXICODENDRON	Petites vésicules claires entourées de rouge, folliculite.
ARSENICUM ALBUM	Eczéma sec comme de la farine, aggravé par le froid.
MEDORRHINUM	Rougeur des extrémités.
NATRUM MURIATICUM	Lèvres sèches qui fissurent, herpès labial, alternance de plages de peau sèche et grasse.
BOVISTA GIGANTEA	Stase circulatoire en regard des zones affectées.
CARBO ANIMALIS	Rougeur ou cyanose avec œdème et douleurs cutanés.
LACHESIS MUTUS	Teinte pourpre violacée des régions enflammées, sensible aux strictions et au toucher.
PHOSPHORUS	Toxicité médicamenteuse avec brûlure de la paume des mains.
SANGUINARIA CANADENSIS	Rougeurs cutanées circonscrites.

2. Conseils associés à la délivrance

Indispensables et complémentaires du traitement homéopathique, de nombreux conseils d'hygiène doivent être donnés aux patients pour prévenir et/ou traiter les effets indésirables dermatologiques qu'il présente :

- Si les mains et les pieds présentent déjà des zones hyperkératinosiques (cals, corne), réaliser une manucure et une pédicure avant de commencer le traitement,
 - Porter des vêtements amples et des chaussures souples,
 - Eviter de rester trop longtemps debout, la marche prolongée et la course à pied en cas de syndrome mains-pieds. Ainsi que toutes activités qui entraînent un frottement de la peau ou une pression sur les mains (activités ménagères, jardinage, etc.),
 - Eviter les expositions au soleil et une protection solaire maximale doit être appliquée en toute saison,
 - Eviter les bains et les douches très chauds,
 - Eviter les pansements adhésifs ou les bandages serrés ainsi que l'application d'anesthésiques locaux,
 - Augmenter la consommation quotidienne de boissons afin de contrer la sécheresse,
 - Réaliser la toilette avec un pain surgras et appliquer régulièrement et généreusement un agent hydratant-émollient sur la peau pour prévenir la sécheresse cutanée,
 - En cas d'apparition de troubles cutanés et dès les premiers picotements, réaliser une cryothérapie (trempage des mains et des pieds dans l'eau fraîche, vessie à glace ou poche de glace), laisser les mains et les pieds découverts et appliquer des crèmes émoullientes sur les zones atteintes deux fois par jour,
 - Appliquer une à trois fois par jour de la pommade au Calendula 4%TM, elle est composée de vaseline et de calendula en teinture mère. Il s'agit d'une pommade ayant des vertus apaisantes, cicatrisantes, protectrices et désinfectantes. Son application est donc conseillée pour tous les troubles cutanés. Elle est généralement bien tolérée mais chez certains patients à peau extrêmement sensible ou allergique, elle peut causer des irritations, son application doit alors être définitivement arrêtée,
 - Si les lèvres sont sèches appliquer un lubrifiant,
 - Eviter les produits cosmétiques contenant de l'alcool,
 - Une sécheresse vaginale peut également survenir, ainsi lors des rapports sexuels un lubrifiant peut être utilisé.
- (122) (86) (105) (126)

G. Les troubles unguéaux ou onychodystrophie

Au fil du traitement les ongles deviennent épais, se colorent, se déforment et peuvent finir par tomber. Il n'existe pas de traitements médicamenteux allopathiques, il est donc d'autant plus intéressant d'avoir un traitement homéopathique adapté.

1. Prise en charge homéopathique

Très efficaces sur l'aspect des ongles et sur les douleurs sous-unguéales, quatre souches homéopathiques sont conseillées en association ou en alternance, à titre préventif dès les premières chimiothérapies. De plus, tout en améliorant l'état des ongles ils auront une action bénéfique sur le reste de l'organisme (asthénie, appareil digestif, cicatrisation, etc.) (127) :

- **GRAPHITES** (Plombagine, Mine de plomb) : médicament principalement utilisé pour les effets indésirables provoqués par la chimiothérapie sur les ongles. Il est conseillé lorsque les ongles des pieds et des mains deviennent épais, fendus, déformés et se colorent en jaune ou en noir. Mais également lorsque la matrice de l'ongle est

inflammée et que le patient se plaint de douleurs sous l'ongle liées à une excroissance kératosique qui soulève l'ongle. Ce médicament sera d'autant plus indiqué que l'onychodystrophie est accompagnée d'une dermatose distale vésiculaire ou croûteuse sèche ou à exsudat mielleux et/ou d'une excoriation entre les doigts ou les orteils. En 9CH, trois granules une à deux fois par jour ou en 15CH, une dose par semaine en préventif.

- **ANTIMONIUM CRUDUM** (Trisulfure d'antimoine) : conseillé pour les mêmes troubles unguéaux que graphites, ce médicament convient aux patients présentant en plus des troubles digestifs avec une langue chargée d'un enduit blanc épais. En 7CH, trois granules deux fois par jour.
- **SILICEA** (Silice colloïdale anhydre) : une fois de plus, cette souche homéopathique est conseillée pour les ongles épais, fendus, déformés et de couleur jaune mais il s'agit du traitement de première intention en cas de panaris, d'ongles incarnés et de tendance à la suppuration sous l'ongle. En 7CH, trois granules une à deux fois par jour ou en 15CH, une dose par semaine.
- **CAUSTICUM** (Produit inventé par Hahnemann, obtenu par la distillation d'un mélange de chaux fraîchement éteinte et de bisulfate de potassium) : indiqué chez un patient présentant des déformations unguéales et des verrues sous-unguéales. En 9CH, trois granules deux fois par jour. (119)

Conseil homéopathique type pour la prise en charge des onychodystrophies.
(109)

	Matin	Midi	Soir
ANTIMONIUM CRUDUM 7CH	3 granules		3 granules
GRAPHITES 9CH		3 granules	

Tableau 23. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en présence d'effets indésirables unguéaux. (109) (119)

Souche homéopathique	Caractéristiques des troubles unguéaux
GRAPHITES	Coloration, épaissement, déformation des ongles, inflammation de la matrice et excroissance kératosique.
ANTIMONIUM CRUDUM	Douleur et troubles des ongles, langue recouverte d'un enduit blanc.
SILICEA	Ongles cassants, s'effritant avec infection sous et autour de l'ongle.
CAUSTICUM	Onychodystrophie avec verrues sous-unguérales

2. Conseils associés à la délivrance

En complément de l'homéopathie le patient pourra :

- Utiliser un vernis pour protéger les ongles :
 - o La veille ou le jour de la séance de chimiothérapie, appliquer deux couches de vernis au silicium puis deux couches de vernis foncé, qui isolent les ongles des rayonnements UV et évitent qu'ils s'assombrissent. Les vernis riche en silicium ou en oligo-éléments fortifient l'ongle. Le vernis doit être conservé pendant toute la durée du traitement, ainsi s'il s'écaille, il faut le retirer avec un dissolvant sans acétone et renouveler la pose des quatre couches.
- Se couper les ongles courts afin d'éviter qu'ils ne se fissurent ou se soulèvent,
- Porter des chaussures confortables et des gants de protection pour le jardinage et les travaux ménagers.

H. L'alopécie

La chute des cheveux et de tous les poils, totale ou partielle, est un effet indésirable fréquemment rencontrés lors des chimiothérapies anticancéreuses. En effet, les cellules des bulbes pileux étant à division rapide, elles sont très sensibles aux médicaments cytotoxiques, d'où la chute fréquente des cheveux et des poils, pendant la chimiothérapie. Elle doit impérativement être prise en charge car elle est souvent dramatiquement vécue par les malades. La chute des cheveux débute environ 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie, l'effet maximal n'apparaît qu'au bout d'un à deux mois. Elle est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement mais la repousse des cheveux demandent plusieurs semaines à plusieurs mois (environ 1cm par mois).

Le degré d'alopécie est fonction des médicaments employés, de la voie d'administration, de la dose et du schéma d'administration. Dans le cas du protocole FEC100 : les fortes doses, le schéma intermittent ainsi que l'association de différents cytotoxiques augmentent la sévérité de la perte. L'épirubicine est classée comme très alopeciant, alors que le cyclophosphamide apparaît dans la classe des cytotoxiques moyennement alopeciants et que le 5-fluorouracil est

peu alopeciant. En somme, le protocole FEC 100 entrainent une alopecie de grade 3 c'est-à-dire une perte de tous les cheveux et les poils mais elle est réversible.

Tableau 24. Cytotoxiques et risque alopeciant. (104)

Grade reflétant l'alopecie	Cytotoxiques incriminés
Grade 0 : non alopeciant	Bortézomib
Grade 1 : peu alopeciant	Sels de platine, 5-fluorouracile , camustine, gemcitabine
Grade 1-2 : peu à moyennement alopeciant (perte de cheveux diffuse)	Bléomycine, mitoxantrone, méthotrexate
Grade 2 : moyennement alopeciant (perte de cheveux en plaques)	Cytarabine, irinotécan, alcaloïdes
Grade 2-3 : moyennement à très alopeciant (perte de cheveux en plaques, voire alopecie complète)	Phosphamides , topotécan
Grade 3 : très alopeciant (alopecie complète)	Anthracyclines , taxanes

1. Prise en charge homéopathique

L'homéopathie n'a aucune action préventive contre la chute des cheveux. Elle peut néanmoins être utile pour stimuler la repousse une fois la chimiothérapie terminée.

- **THALLIUM SULFURATUM** (Thallium) : excellent médicament de convalescence après les traitements de chimiothérapie, qui stimule la repousse capillaire, permet d'améliorer l'état général du patient et de diminuer les neuropathies périphériques. Son action sur les cheveux est constante et efficace pour les alopecies chimio-induites. En 5CH, trois granules deux fois par jour à titre systématique (109), ou THALLIUM ACETICUM en 15CH, trois granules au coucher (119).
- **EBERHINUM** (lysate de cultures pures de Salmonella typhi) ou PARATHYPHOIDINUM B (lysate de cultures pures de Salmonella paratyphi B) : deux souches utilisées en dermatologie pour les alopecies transitoires, telles qu'on peut les observer au décours des salmonelloses ou des fièvres typhoïdes. En 15CH, une dose par semaine pendant deux mois. (116)
- **FLUORICUM ACIDUM** (Acide fluorhydrique) : convient aux cheveux très secs, s'emmêlant et se cassant facilement avant l'alopecie. En 7CH, trois granules deux fois par jour.
- **SELENIUM METALLICUM** (sélénium): ce médicament est conseillé chez un patient affaibli qui présente une alopecie totale (cheveux, sourcils, poils pubiens). Il aura également un effet positif sur la fatigue physique et sexuelle. En 5CH ou 9CH, trois granules deux fois par jour. (119)

- **ZINCUM METALLICUM** (Zinc) : si le patient se plaint d'une chute de cheveux associée à des impatiences dans les jambes comme le syndrome des « jambes sans repos », il peut être soulagé par la prise de trois granules une à deux fois par jour de zincum metallicum en 7CH.
- **PHOSPHORICUM ACIDUM** (acide phosphorique concentré) : phosphoricum acidum est un médicament homéopathique de la fatigue physique et intellectuelle. Il peut ainsi être conseillé chez un patient asthénique présentant des cheveux grisonnant qui chutent tout comme les sourcils et les poils pubiens. En 7CH, trois granules deux fois par jour ou en échelle 5CH, 7CH, 9CH, 12CH et 15CH, une dose par jour, à renouveler deux ou trois fois par mois dès la réapparition de la fatigue.
- **NATRUM MURIATICUM** (sel marin provenant des marais salants de Guérande) : alopecie avec concomitance de plages de peau grasse huileuse et de plages de peau sèche voire fissurée. En 9CH, trois granules matin et soir. (119)

Exemple de conseil homéopathique pour stimuler la repousse des cheveux une fois la chimiothérapie terminée. (119)

	Matin	Soir	Au coucher
NATRUM MURIATICUM 9CH	3 granules	3 granules	
SELENIUM METALLICUM 9CH	3 granules	3 granules	
THALLIUM ACETICUM 15CH			3 granules

Tableau 25. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient après la chimiothérapie en cas d'alopecie. (109) (119)

Souche homéopathique	Indication thérapeutique
THALLIUM SULFURATUM	A titre systématique pour les alopecies chimio-induites.
EBERHINUM	Alopecie transitoire.
FLUORICUM ACIDUM	Cheveux très secs et abimés avant l'alopecie.
SELENIUM METALLICUM	Alopecie totale chez un patient affaibli.
ZINCUM METALLICUM	Alopecie associée à des impatiences dans les membres inférieurs.
PHOSPHORICUM ACIDUM	Alopecie totale chez un patient fatigué aux cheveux grisonnant.
NATRUM MURIATICUM	Alopecie associés à des plaques cutanées sèches et grasses.

2. Conseils associés à la délivrance

Avant, pendant et après la chute des cheveux, le pharmacien a toute sa place dans le conseil et le soutien du patient sous chimiothérapie. (128)

Quelques mesures générales avant la chimiothérapie :

- Informer le patient sur l'éventualité et la réversibilité/irréversibilité de l'alopecie,
- Préciser que l'atteinte concerne les cheveux mais aussi toutes les zones poilues,
- Si la patiente envisage de porter une prothèse capillaire, il est conseillé de la choisir avant le début de la perte des cheveux, il sera plus facile de respecter la couleur et la texture des cheveux. Celle-ci est en partie remboursée par la sécurité sociale, et certaines assurances défraient une partie des coûts. Si tel est le cas, la patiente peut demander à son médecin une prescription.
- En complément ou à la place d'une perruque, le foulard, chapeau ou turban constitue une solution.
- Se faire couper les cheveux courts avant le début du traitement pour que la chute soit moins spectaculaire et moins douloureuse,
- Pour les sourcils, un tatouage ou maquillage semi-permanent est possible.

Pendant toute la durée de la chimiothérapie et quelques mois après il est conseillé :

- D'éviter la coloration des cheveux. A la fin des traitements de chimiothérapie il est préférable d'attendre six mois avant d'appliquer une teinture habituelle, par contre, il est possible d'utiliser une teinture à base de produits végétaux.
- D'éviter les permanentes,
- D'éviter le séchoir à cheveux, le fer à friser, le fer plat, des rouleaux pour la mise en plis ou de faire des « brushings »,
- D'éviter les pinces à cheveux, les élastiques, les barrettes et les peignes fins,
- D'utiliser une taie d'oreiller de satin pour qu'il y ait moins de friction sur le cuir chevelu : un jupon antistatique par exemple, ou le port d'un bonnet fin en coton pour la nuit,
- De se laver les cheveux avant le cycle et puis seulement deux à trois jours après,
- D'utiliser un shampoing doux, protéiné et revitalisant pour démêler facilement les cheveux, bien rincer et assécher en épongeant doucement avec une serviette.
- En cas d'alopecie totale, de se laver et s'hydrater le cuir chevelu glabre. Il est conseillé de le protéger du froid et du soleil par une protection solaire.

I. Les troubles hématologiques

Sous le terme de « troubles hématologiques » on regroupe l'anémie, la leucopénie et la thrombopénie. Tous les trois sont des effets indésirables retrouvés très fréquemment chez les patients traités par chimiothérapie. En effet, le tissu hématopoïétique, constitué de cellules souches hématopoïétiques à l'origine de toutes les cellules sanguines et se divisant rapidement, est particulièrement sensible à la toxicité des anticancéreux.

La lignée rouge est la lignée la moins souvent touchée. L'anémie est par définition, une baisse du taux d'hémoglobine en-dessous de 12g/dL de sang. Selon une étude, 50% des patients cancéreux sont anémiques avant le traitement et 80% pendant, mais seulement 46% d'entre eux sont traités (129). Or elle altère la réponse au traitement, allonge les intercures et affecte la qualité de vie car la fatigue est la première répercussion de l'anémie. Ainsi, cet effet indésirable, nécessite parfois la prise d'erythropoïétine (EPO) ou de transfusion sanguine. (130)

La production médullaire des polynucléaires neutrophiles nécessite deux semaines et leur durée de vie est très courte (moins de 24 heures), la leucopénie est donc la première toxicité hématologique à apparaître. Elle est définie par une baisse des leucocytes totaux en-dessous de 4000 par millilitre de sang. Cela survient très fréquemment entre le septième et le dixième jour après la chimiothérapie, période que l'on nomme le nadir. Les globules blancs sont composés entre autres par les polynucléaires et les plus nombreux d'entre eux, les polynucléaires neutrophiles, qui interviennent dans les processus de défense de l'organisme. Avant chaque chimiothérapie, la valeur de ces polynucléaires neutrophiles est surveillée, afin d'autoriser ou non la nouvelle cure. Pour éviter de repousser le traitement à cause de la leucopénie et plus précisément de la neutropénie que présente le patient, les oncologues prescrivent souvent des facteurs de croissance granulocytaires comme le lénograstim (Granocyte®) ou le filgrastim (Neupogen®) ou sa forme à libération prolongée (Neulasta®). Ces injections sont extrêmement efficaces mais peuvent malheureusement provoquer des douleurs osseuses et des courbatures.

Enfin, la lignée plaquettaire est la deuxième lignée la plus fréquemment touchée. La thrombopénie est par définition, une baisse du taux de plaquettes en-dessous de 150 000 par millilitres de sang. Comme pour les globules blancs, en dessous de 100 000 par millilitre de sang, la chimiothérapie est le plus souvent retardée et cette diminution du taux de plaquettes augmente le risque d'hémorragie. En cas de réel risque hémorragique ou en cas d'intervention chirurgicale, une transfusion de culots plaquettaires est effectuée car il n'y a pas à l'heure actuelle, de traitement préventif du risque de thrombopénie.

On parle d'agranulocytose, si la neutropénie s'accompagne d'une anémie et d'une thrombopénie.

Ces effets indésirables engendrent donc des conséquences graves, c'est pourquoi les traitements prescrits par l'oncologue peuvent être complétés par les traitements homéopathiques.

1. Prise en charge homéopathique

a. L'anémie

L'homéopathie peut stimuler la fabrication des globules rouges et diminuer la fatigue liée à l'anémie.

- **MEDULLOSS** : organothérapie de moelle osseuse, conseillée de façon systématique dès qu'il y a une baisse d'une des trois lignées sanguines pour en stimuler la fabrication. Son efficacité sur la formule sanguine est remarquable et régulièrement observée. En

D8, 60ml, 15 gouttes deux à trois fois par jour ou en 4CH, une à deux ampoules buvables par jour.

- **CHINA RUBRA** (écorce séchée de *Cinchona pubescens*, Quinquina rouge) : déjà cité à plusieurs reprises, cette souche homéopathique est indiquée en cas de perte liquidienne organique, que ce soit du sang, des sueurs ou de la diarrhée. En cas d'anémie, c'est la perte de sang liée à la destruction des globules rouges par les médicaments de chimiothérapie qui le concerne. La soif, l'importante faiblesse, les bourdonnements d'oreille, les sueurs profuses et évidemment un visage très pâle, des cernes bleuâtre et des muqueuses décolorées sont des signes qui confirment le recours à cette souche homéopathique. Les symptômes du patient sont aggravés par la transpiration comme par toute perte de liquide supplémentaire. En 9CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **FERRUM MURIATICUM** (chlorure ferrique) : médicament de l'anémie par suite de pertes sanguines, de malnutrition ou de maladie chronique avec déficience de l'état général, il est indiqué dans les hémopathies malignes associant splénomégalie et anémie. Le patient présente une alternance de pâleur et de cyanose de la face, en effet, il est pâle, très émotif et rougit à la moindre excitation. Il signale des bouffées de chaleur et des céphalées battantes. En 7CH, trois granules deux fois par jour.
- **KALIUM CARBONICUM** (Carbonate dipotassique) : convient à un patient épuisé, pâle, amaigri, se plaignant de dyspnée et de douleurs dans le bas du dos et présentant un signe caractéristique : œdème des angles internes des paupières supérieures. En 4CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **NATRUM MURIATICUM** (sel provenant des marais salants de Guérande) : indiqué en cas d'anémie avec pâleur, frilosité et grande soif, signe d'une déshydratation. Le patient est dépressif et amaigri malgré un appétit conservé. En 7CH, trois granules par jour.

Conseil officinal type pour la prise en charge homéopathique de l'anémie provoquée par la chimiothérapie. (109)

	Matin	Midi	Soir	Dimanche
MEDULLOSS D8	15 gouttes		15 gouttes	
FERRUM MURIATICUM 7CH		3 granules		
CHINA 9CH				3 granules

b. La leucopénie

- **MEDULLOSS** : comme précisé précédemment, meduloss est un médicament conseillé de façon systématique dès qu'il y a une baisse d'une des trois lignées sanguines pour en stimuler la fabrication. En D8, 60ml, 15 gouttes deux à trois fois par jour ou en 4CH, une à deux ampoules buvables par jour.
- **NATRUM MURIATICUM** (sel provenant des marais salants de Guérande) : indiqué dans les leucopénies chimio-induites. En 7CH, trois granules par jour.
- **SILICEA** (Silice colloïdale anhydre): indiqué dans les hypo-gammaglobulinémies et dans la leucopénie. Il stimule l'immunité chez un patient maigre et frileux avec tendance aux infections répétées et aux phénomènes suppuratifs. En 9CH, trois granules une à deux fois par jour.

Exemple de conseil homéopathique pour la prise en charge de la leucopénie chimio-induite. (109)

	Matin	Midi	Soir	Au coucher
MEDULLOSS D8	15 gouttes		15 gouttes	
NATRUM MURIATICUM 7CH		3 granules		
SILICEA 9CH				3 granules

c. La thrombopénie

L'homéopathie est très utile en cas de thrombopénie car il n'existe pas à l'heure actuelle de facteur de croissance des plaquettes.

- **MEDULLOSS** : une fois de plus, méduloss est un médicament organothérapeutique de moelle osseuse, conseillé de façon systématique dès qu'il y a une baisse d'une des trois lignées sanguines pour en stimuler la fabrication. En D8, 60ml, 15 gouttes deux à trois fois par jour ou en 4CH, une à deux ampoules buvables par jour.
- **CROTALUS HORRIDUS** (venin de *Crotalus horridus* L., Crotale des bois) : médicament homéopathique fabriqué à partir de venin de crotale, connu pour être un puissant activateur plaquettaire. Utilisé pour les épistaxis persistantes et les hémorragies, son efficacité sur la formule sanguine est remarquable et régulièrement observée. En 7CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **BOTHROPS LANCEOLATUS** (venin de *Bothrops lanceolatus*, Lacépède Bothrops fer de lance) : lorsque crotalus n'agit plus suffisamment, il peut être remplacé par bothrops

qui est également un activateur plaquettaire fabriqué à partir d'un venin de serpent. Aussi utilisé dans les suites de thrombose vasculaire, en présence de pétéchies ou d'ecchymoses. En 9CH, trois granules une à deux fois par jour.

- **VIPERA TORVA** (venin de *Vipera berus* L., Vipère péliade) : également obtenu à partir d'un venin de serpent et plus précisément de vipère, il est indiqué dans le purpura, les pétéchies et les ecchymoses spontanées. Autant de signes qui traduisent une baisse importante des plaquettes. C'est également un bon médicament de l'insuffisance veineuse lorsque les jambes sont lourdes et améliorées surélevées. En 5CH, trois granules deux fois par jour.
- **HIRUDO OFFICINALIS** (*Hirudo officinalis*, Sangsue officinale) : souche homéopathique indiqué pour divers symptômes reflétant une hypocoagulabilité sanguine ou une thrombopénie. A savoir : hémorragie gingivales, ulcération saignante de la luette et du voile du palais, crachats hémoptoïques, épistaxis, saignement hémorroïdaire, purpura, pétéchies, ecchymoses spontanées. En 5CH, trois granules trois fois par jour. (3)
- **PHOPHORUS** (Phosphore blanc) : médicament utilisé en prévention des saignements à répétition et de la baisse des plaquettes. En 15CH, une dose par semaine.

Conseil homéopathique type pour la prise en charge de la thrombopénie provoquée par la chimiothérapie. (109)

	Matin	Midi	Soir	Au coucher	Dimanche
MEDULLOSS D8	15 gouttes		15 gouttes		
CROTALUS 7CH ou BOTHROPS 9CH		3 granules		3 granules	
PHOSPHORUS 15CH					1 dose

Tableau 26. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas d'effets indésirables hématologiques. (109)

Souche homéopathique	Troubles hématologiques
MEDULLOSA	Stimule la fabrication des globules et des plaquettes.
CHINA	Contribue à lutter contre l'anémie.
FERRUM MURIATICUM	Anémie par suite de pertes sanguines, de malnutrition ou de maladie chronique.
KALIUM CARBONICUM	Anémie avec œdème caractéristique de l'angle interne des paupières.
NATRUM MURIATICUM	Leucopénies chimio-induites.
SLILICEA	Contribue à lutter contre la leucopénie.
CROTALUS HORRIDUS	Contribue à lutter contre la thrombopénie.
BOTHROPS	Activateur plaquettaire en cas d'échappement thérapeutique avec CROTALUS.
VIPERA TORVA	Signes de thrombopénie : purpura, pétéchies, ecchymoses spontanées.
HIRUDO OFFICINALIS	Hypocoagulabilité sanguine, signes de thrombopénie.
PHOSPHORUS	Prévention des saignements à répétition.

2. Conseils associés à la délivrance

Certaines mesures de prévention doivent être transmises au patient pour diminuer les risques d'infection en cas de leucopénie :

- Avoir une bonne hygiène : douche quotidienne, se laver les mains plusieurs fois par jour, après chaque passage aux toilettes et avant les repas. Demander à l'entourage de le faire également,
- Eviter le contact avec des personnes atteintes de maladie contagieuse (rhume, grippe, rougeole, varicelle, diarrhée, etc.) et, d'une manière générale, les lieux publics, les transports en commun, surtout la deuxième semaine suivant le traitement,
- Protéger ses mains des coupures et brûlures, ne pas marcher pieds nus, privilégier le rasoir électrique plutôt qu'une lame de rasoir,
- Enlever les prothèses dentaires pour la nuit,
- Eviter les fromages au lait cru, les crustacés, les tartares, la charcuterie à la coupe, les sushis, les œufs crus et les aliments qui demeurent longtemps à la température de la pièce comme lors d'un buffet par exemple,
- Manipuler la litière des chats ou des oiseaux avec des gants,
- Contrôler régulièrement sa température surtout entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour suivant le traitement de chimiothérapie ou en présence de frissons ou de sensation fiévreuse. Mais éviter une prise rectale car elle exposerait à un risque local hémorragique et infectieux,

- Ne pas prendre d'analgésiques/antipyrétiques comme le paracétamol en continu car ils pourraient masquer la fièvre.

Il est important que le patient connaisse les signes d'infection qui peuvent être : fièvre supérieure à 38°C, frissons ou sueurs, pâleur, maux de gorge ou toux, rougeur ou boursoufflement autour d'une plaie ou d'un cathéter, sensation de brûlure au moment d'uriner, démangeaisons ou écoulements vaginaux anormaux. La présence de ces symptômes impose une consultation médicale. Le patient devra aussi immédiatement prévenir son médecin lorsqu'il a été en contact avec une personne atteinte de la varicelle ou de la rougeole. (105) Si le patient est fatigué et qu'il présente des problèmes de respiration qui sont signes d'anémie, une consultation médicale est également recommandée.

Enfin, les zones du corps les plus souvent touchées par la baisse des plaquettes sont les muqueuses de la bouche, la peau, l'estomac, les intestins, les voies respiratoires, l'appareil génital et urinaire et la région cérébrale, c'est pourquoi il faut :

- Eviter la constipation (boire beaucoup d'eau, avoir une alimentation riche en fibres, faire de l'exercice physique, ne pas se retenir et se prendre le temps d'aller aux toilettes)
- Eviter d'utiliser des laxatifs puissants, des suppositoires ou des lavements ainsi que la prise de température par voie rectale,
- Prévenir le médecin s'il existe des saignements de nez ou de gencive ou s'il apparaît des tâches bleutées ou violacées qui ne s'effacent pas lorsqu'on appuie dessus (pétéchies). Mais également s'il y a du sang dans les urines, les selles ou les crachats.
- Enfin si le patient présente un saignement du nez qui persiste pendant 10 minutes malgré une pression, s'il présente du sang dans les vomissements, il est important de l'orienter vers les urgences. (123)

J. L'asthénie

En dehors de la fatigue causée par la maladie elle-même, par l'appréhension des examens ou encore par les déplacements fréquents, la fatigue peut être liée à la chimiothérapie (105). Chez les cancéreux, la fatigue est l'effet indésirable de la chimiothérapie le plus fréquemment rapporté. Selon une étude, 77% des patients en sont atteints, 33% se déclarent fatigués tous les jours, 37% placent ce symptôme en première position des problèmes affectant le plus leur vie quotidienne et 75% estiment cette fatigue intense ou très intense. (109) (131)

La fatigue est plus ou moins importante, elle peut varier entre deux cycles et s'accumuler au fil des traitements. L'asthénie se définit comme une sensation désagréable accompagnée de difficultés à effectuer des efforts intellectuels ou physiques, de difficultés à effectuer les simples tâches de la vie quotidienne associées à des changements d'humeur et des périodes d'irritabilité. (122) De plus, il est fréquent qu'elle se prolonge bien après que le traitement du cancer du sein soit terminé.

Il n'y a pas de traitement allopathique de l'asthénie, voyons donc les remèdes homéopathiques qui peuvent améliorer cet état de fatigue.

1. Prise en charge homéopathique

Les médicaments homéopathiques de la fatigue sont les suivants (109) :

- **PHOSPHORICUM ACIDUM** (acide phosphorique concentré) : il s'agit de la souche homéopathique antiasthénique la plus prescrite en oncologie. Elle est indiquée en cas de fatigue provoquant un état d'obnubilation avec indifférence générale, perte d'intérêt, lenteur intellectuelle, besoin d'isolement et de repos. Le moindre effort cérébral ou la moindre activité physique aggrave l'état général du patient qui a froid, ne supporte plus le statut debout et recherche le silence et le sommeil réparateur. Ce médicament est préconisé en dose échelle c'est-à-dire une dose en 5CH le premier jour, une dose en 7CH le deuxième jour, une dose en 9CH le troisième jour, une dose en 12CH le quatrième jour et une dose en 15CH le cinquième jour. Cette cure peut être renouvelée tous les dix jours si le patient en ressent le besoin. L'alternative à ce protocole en échelle est de prendre phosphoricum acidum en 7CH, trois granules trois fois par jour.
- **ACETICUM ACIDUM** (acide acétique) : également prescrit en pratique oncologique pour son action fidèle sur la fatigue. Le patient très pâle est épuisé, frileux et amaigri, il présente également un œdème blanc indolore au niveau des chevilles. Sa soif est intense accompagnée d'urines claires et abondantes. Cette souche homéopathique peut être administrée en dose échelle journalière de 5CH à 15CH comme pour le phosphoricum acidum ou en 7CH, trois granules deux fois par jour.
- **ALFALFA** (*Medicago Sativa*, Luzerne) et **AVENA SATIVA** (*Avena Sativa*, Avoine fourragère) : ces deux médicaments agissent comme fortifiant, stimulant et reminéralisant, ils diminuent l'asthénie psychique et physique. Ils sont conseillés chez un patient triste, nerveux et insomniaque à doses pondérales, en D1, à une posologie de 15 gouttes trois fois par jour.
- **KALIUM PHOSPHORICUM** (phosphate dipotassique) : généralement utilisé en cas de fatigue physique musculaire, le kalium phosphoricum est particulièrement conseillé aux patients découragés par leur maladie, anxieux à propos de leur évolution et de leur pronostic. L'asthénie est associée à des céphalées, des troubles de la mémoire, une insomnie et des peurs nocturnes. En ce qui concerne les modalités de la fatigue, elle est améliorée en mangeant, par une promenade ou par la compagnie joyeuse et calme. La posologie est la même que pour les souches décrites précédemment : en 7CH, trois granules trois fois par jour ou en dose échelle journalière de 5CH à 15CH.
- **SELENIUM METALLICUM** (Sélénium) : Le patient transpire au moindre effort et ne supporte pas le soleil qu'il considère comme une agression supplémentaire. Il se plaint d'une peau grasse, brillante avec des lésions d'acné au niveau du visage et de cheveux qui se graissent anormalement vite. L'impression de vieillissement après chaque chimiothérapie est accompagnée d'un sentiment d'inquiétude lorsque le patient pense aux obligations familiales ou professionnelles. La posologie est toujours la

même : en 5CH, trois granules trois fois par jour ou en dose échelle journalière de 5CH à 15CH.

- **PICRICUM ACIDUM** (Acide picrique) : lorsqu'un patient anémique, hypotendu et frileux se plaint de pieds glacés avec sensation de lourdeur et de faiblesse dans les jambes, il peut être soulagé par trois granules trois fois par jour de picricum acidum en 5CH ou en dose échelle de 5CH à 15CH.
- **SILICEA** (Silice colloïdale anhydre) : ce médicament convient à un patient sans énergie, très affaibli, amaigri et frileux qui s'allonge constamment et s'endort facilement. La sensibilité au froid est extrême et le patient est toujours chaudement couvert ; il n'ose pas se dévêtir même la nuit où il dort avec des chaussettes. De plus le malade se décourage très rapidement, tressaille au moindre bruit et ne supporte rien ni personne. Dans ce cas il est conseillé de prendre silicea en 7CH, trois granules une fois par jour ou une dose en 9CH ou 15CH par semaine. (3)
- **CHINA RUBRA** (écorce séchée de *Cinchona pubescens*, Quinquina rouge) : comme évoqué précédemment, cette souche homéopathique est indiquée en cas de perte liquidienne organique, que ce soit du sang, des sueurs ou de la diarrhée. Si en plus de l'anémie, caractérisée par un visage très pâle, des cernes bleuâtre et des muqueuses décolorées, le patient présente des bourdonnements d'oreilles, une sensation de froid et une hypotension avec besoin d'air, il pourra être soulagé par une dose de china en 9CH deux fois par semaine ou en 5CH ou 7CH, trois granules deux fois par jour.
- **NATRUM MURIATICUM** (sel provenant des marais salants de Guérande) : ressemble à aceticum acidum auquel il peut être associé, pour la maigreur, la soif et la faiblesse. Le patient est moins pâle que pour aceticum acidum mais présente une bouche sèche par déshydratation. Malgré un fort appétit, un amaigrissement du haut du corps est visible: cou, bras, thorax, seins. Le patient est frileux, surtout au niveau des extrémités avec crainte de la chaleur. Natrum muriaticum est également conseillé en cas de fatigue liée aux anémies microcytaires hypochromes, avec pâleur, frilosité et grande soif. En 9CH, trois granules deux fois par jour. (119) (3)
- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux): médicament destiné à un patient épuisé mais plus agité, avec moins de sueurs, moins d'œdèmes, moins d'appétit que pour natrum muriaticum et aceticum acidum. Médicament de l'aggravation, de la complication, des rechutes. Le patient est amaigri, affaibli, très frileux avec une agitation anxieuse. Le patient a un désir de boissons et d'aliments chauds, voire très chauds, avec une soif de petites quantités fréquemment répétées. L'aggravation générale se situe vers une heure du matin, avec réveil anxieux du malade qui redoute de mourir quand il est seul au lit. En 7CH ou 9CH, trois granules deux fois par jour. (3)
- **HYDRASTIS CANADENSIS** (rhizome sec accompagné des racines d'*Hydrastis canadensis* L., Hydraste du Canada): Autre médicament spécifique de la dégradation

de l'état général des cancéreux. Dépression irritable et asthénie intense avec désintérêt. Indiqué particulièrement dans les cancers du sein avec ulcération et rétractation. En 5CH ou 7CH, trois granules deux fois par jour. (3)

- **CARBO ANIMALIS** (Charbon animal purifié): principal médicament dans les cancers cachectisants avec atteinte ganglionnaire. L'état général est très mauvais : grande faiblesse, douleur diffuse, sueurs nocturnes avec gastrite, douleurs crampoïdes, dyspnée, distension, éructations brûlantes ou de stase. Le patient est soulagé temporairement en mangeant. En 5CH à 7CH, trois granules deux fois par jour. (3)
- **NITRICUM ACIDUM** (Acide nitrique officinal, purifié) : médicament de la cachexie cancéreuse avec manque de chaleur vitale, maigre et asthénie permanente. Nitricum acidum est recommandé chez un patient pâle, jaunâtre, ridé, d'aspect maladif, qui évoque une sensation de froid général avec une froideur glacée des pieds surtout la nuit. Il est dépressif avec une indifférence à tout sauf à la maladie, irritable obstiné et refuse d'être consolé. En 7CH, trois granules deux fois par jour. (3)
- **VERATRUM ALBUM** (racine fraîche de *Veratrum album* L., Ellébore blanc) : souche homéopathique des états d'extrême faiblesse avec tendance lipothymique, syncope, sueurs froides, froid objectif du corps et froid glacial du visage et de l'extrémité du nez, avec cyanose. Malgré cet état de frilosité, le patient se plaint d'une sensation de brûlure interne. En 4CH ou 5CH, trois granules deux fois par jour. (3)
- **ALUMINA** (Oxyde d'aluminium) : médicament homéopathique indiqué dans les maladies longues et chroniques, aux nombreuses récurrences épuisantes. Le patient est épuisé, à ne pas tenir debout, ses mouvements et ses réactions sont lents (marche lente à petits pas, ataxie, incoordination, tremblements). Des perturbations de la conscience du temps qui paraît passer trop lentement sont observées chez le malade. Enfin, ses symptômes sont aggravés par une alimentation et des conditions de vie trop artificielles. En 7CH, trois granules deux fois par jour. (3)

Exemples de conseils homéopathiques pour la prise en charge de la fatigue.

(109) (119)

Exemple 1

	Matin	Midi	Soir	Au coucher	Mercredi	Dimanche
PHOSPHORICUM ACIDUM 7CH	3 granules	3 granules	3 granules			
ALFALFA D1/AVENA SATINA D1 ana 60ml				15 gouttes		
CHINA 9CH					1 dose	
SILICEA 9CH						1 dose

Exemple 2

	Matin	Midi	Soir
ACETICUM ACIDUM 15CH	3 granules		3 granules
CHINA RUBRA 9CH	3 granules		3 granules
PHOSPHORICUM ACIDUM 30CH	3 granules		3 granules

Tableau 27. Résumé des souches homéopathiques proposées à un patient asthénique. (109)

Souche homéopathique	Caractéristiques de la fatigue
PHOSPHORICUM ACIDUM	Le plus souvent utilisé : fatigue physique et intellectuelle.
ACETICUM ACIDUM	Epuisement, amaigrissement et frilosité ; œdème des extrémités.
KALIUM PHOSPHORICUM	Fatigue avec découragement et anxiété, améliorée en mangeant.
ALFALFA – AVENA SATIVA	Asthénie physique et psychique, chez un patient triste, nerveux et insomniaque.
SELENIUM METALLICUM	Impression de vieillissement, peur des obligations, faiblesse sexuelle.
PICRICUM ACIDUM	Epuisement avec faiblesse dans les jambes, anémie, hypotension et frilosité.
SILICEA	S'allonge constamment et s'endort facilement. Amaigrissement et frilosité importante.
CHINA	Suite d'anémie ou de diarrhées ; visage très pâle, bourdonnements d'oreilles et sueurs nocturnes.
NATRUM MURIATICUM	Asthénie physique et psychique avec troubles de la nutrition ; anémies microcytaires hypochromes.
ARSENICUM ALBUM	Patient épuisé mais très agité et anxieux, avec aggravation générale vers 1h du matin
HYDRASTIS	Dégradation de l'état général, dépression irritable et asthénie intense avec désintérêt.
CARBO ANIMALIS	Cancers cachectisants avec atteinte ganglionnaire. Grande faiblesse chez un patient à l'état général très défavorable.
NITRICUM ACIDUM	Asthénie chez une patient cancéreux cachectique, frileux, dépressif et irritable.
VERATRUM ALBUM	Extrême faiblesse avec syncope et sueurs froides.
ALUMINA	Epuisement lié aux récives, lenteur des mouvements et des réactions.

2. Conseils associés à la délivrance

Bien que ces traitements homéopathiques soient des réponses possibles pour se défatiguer, plusieurs conseils indispensables sont à donner aux patients :

- Essayer de maintenir ou de pratiquer une activité physique régulière,

« Une journée couchée, c'est deux jours à récupérer ». En effet, l'activité physique est la première solution pour améliorer la fatigue. Il est important d'alterner des moments de repos et des moments d'exercices avec un sport adapté à ses possibilités physiques. Une demi-heure d'activité est conseillée chaque jour. Une méta-analyse publiée en 2008, confirme l'intérêt de l'activité physique pendant et après les traitements afin de lutter contre la fatigue (132). De la même manière, Docteur Jean-Lionel Bagot a pu observer des résultats exceptionnels de tolérance à la chimiothérapie et de lutte contre la fatigue chez ses patients qui ont continué de pratiquer du sport quotidiennement (109). Ainsi, des centres de réentraînement à l'effort ont été développés afin d'aider les patients à conserver une bonne condition physique (133).

- Se fixer des priorités et se faire plaisir,
- S'octroyer des temps de repos, particulièrement dès que la fatigue se fait sentir mais éviter les siestes de plus de 20 minutes,
- Se coucher et se lever à heure fixe, rituel du coucher,
- Déléguer certaines tâches (travaux ménagers et entretien de la maison) à l'entourage ou aux professionnels d'aide à domicile, (122)
- Eviter le surmenage,
- Avoir un régime alimentaire équilibré et varié.

K. Les troubles du sommeil

L'anxiété, les troubles hépatiques, la fatigue, les sueurs nocturnes, etc. sont à l'origine d'une perturbation du sommeil des patients cancéreux sous chimiothérapie. En attendant que la cause soit prise en charge, des médicaments homéopathiques peuvent aider les patients à retrouver un sommeil réparateur.

1. Prise en charge homéopathique

En homéopathie, différentes souches sont connues pour leurs vertus sur le sommeil, elles sont généralement à prendre le soir avant le coucher.

Pour les insomnies d'endormissement :

- **AMBRA GRISEA** (Ambre gris) : si le patient explique qu'il ne trouve plus le sommeil une fois qu'il pose la tête sur l'oreiller, il s'agit d'une insomnie après excitation nerveuse qui peut être soulagée par trois granules au coucher d'ambra grisea en 5CH.
- **COFFEA CRUDA** (graines de café vert non torréfiées) : lorsque le patient n'arrive pas à s'endormir car il a un afflux de pensées (hyperidéation) qu'il n'arrive pas à interrompre lorsqu'il se couche, trois granules de coffea cruda en 9CH au coucher sont conseillés. Généralement ce patient est intolérant à la moindre excitation sensorielle comme le bruit, la lumière, le mouvement ou le contact.
- **ACONITUM NAPELLUS** (*Aconitum napellus* L., Aconit napel ou Char de Vénus) : Certains malades sont angoissés par la mort et cette anxiété se manifeste surtout avant minuit. En effet, le patient ressent une angoisse qu'il décrit habituellement « comme une impression de mort imminente », qui l'empêche de trouver le sommeil

ou qui se traduit par un réveil brutal accompagné de palpitations au décours d'un cauchemar. Ce sommeil aussi appelé la « petite mort » peut être amélioré par trois granules d'aconitum napellus en 9CH au coucher. (116)

- **ARNICA MONTANA** (*Arnica montana* L., Arnica des montagnes) : l'arnica est utilisée en cas de sensation de courbatures et de fatigue musculaire sensibles au toucher et aux secousses. Le lit paraît trop dur au patient, qui n'arrive pas à dormir ne trouvant pas de position le soulageant. En 9CH, trois granules au coucher. (134)
- **GELSEMIUM SEMPERVIRENS** (*Gelsemium sempervirens* L. Ait., Jasmin jaune ou jasmin de Caroline) : remède homéopathique conseillé pour soulager les symptômes associés au trac, à l'anxiété et à l'insomnie chez un patient présentant une appréhension des événements à venir. Il convient essentiellement à des patients éprouvant une grande fatigue physique et/ou nerveuse. En 9CH, trois granules au coucher. (134)
- **STRAMONIUM** (*Datura Stramonium* L., Datura officinal ou Stramoine) : souche homéopathique conseillée pour rétablir le sommeil d'un patient qui fait souvent des cauchemars, qui a peur de la solitude et du noir. En 9CH, trois granules au coucher. (134)
- Complexe **PASSIFLORA COMPOSE** : PASSIFLORA INCARNATA 3DH/IGNATIA AMARA 4CH/COFFEA CRUDA 5CH/NYCTERINIA CAPENSIS 4CH/TELLURIUM METALLICUM 5CH/PHOSPHORICUM ACIDUM 7CH/PALLADIUM METALLICUM 5CH/MAGNESIUM METALLICUM 5CH. Utilisé de façon générale pour l'angoisse, la nervosité et l'insomnie. Trois granules au coucher. (134)
- Complexe **SEDATIF PC®** : ABRUS PRECATORIUS 6CH/ACONITUM NAPELLUS 6CH/ATROPA BELLADONNA 6CH/CALENDULA OFFICINALIS 6CH/CHELIDONUM MAJUS 6CH/VIBURNUM OPULUS 6CH. Complexe homéopathique associant des composants à visée sédatif et antispasmodique, utilisé en cas de troubles mineurs du sommeil associés à de l'anxiété, une nervosité, une irritabilité et/ou un état émotif. Deux comprimés au coucher.
- Complexe : AMBRA GRISEA D8/COFFEA D6/ZINCUM VALERIANICUM D6 ana 60ml, 15 gouttes avant le coucher à reprendre la nuit en cas d'insomnie.

Pour les insomnies du milieu de nuit :

- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux) : convient à un patient amaigri, affaibli, frileux qui se croit condamner et qui se plaint d'une agitation anxieuse dans le lit par peur de la mort associée à un réveil vers une heure du matin. On observe fréquemment une soif vive de petites quantités d'eau froide, fréquemment répétées. En 9CH, trois granules au coucher.

- **KALIUM CARBONICUM** (Carbonate dipotassique) : réveil également anxieux vers deux à trois heures du matin chez un sujet fatigué présentant des lombalgies, une anémie et un œdème caractéristique de l'angle interne des paupières. Ses difficultés respiratoires à trois heures du matin, l'obligent à s'asseoir les mains sur les genoux pour mieux respirer. Enfin, effrayé par ses problèmes de santé, il ne pense plus qu'à lui et à sa maladie. En 9CH, trois granules au coucher.
- **NUX VOMICA** (graine séchée de *Strychnos nux vomica* L., Noix vomique) : réveil vers trois – quatre heures du matin en pensant à ses soucis professionnels avec soif et bouche pâteuse. Le patient a des difficultés à se ré-endormir et s'il y arrive, cela survient juste avant que le réveil sonne. Ce qui s'explique qui se plaint généralement d'être plus fatigué en se levant qu'au coucher. En 9CH, trois granules au coucher.
- **SULFUR** (Soufre sublimé et lavé) : médicament utilisé chez un patient qui cherche des endroits frais, sort les pieds du lit car il a toujours trop chaud et dont des bouffées de chaleur nocturnes le réveille. En 9CH, trois granules au coucher.
- Complexe : AVENA SATIVA D1/CALCAREA CARBONICA D8/PHOSPHORUS D25/VALERIANA D3 ana 60ml, 15 gouttes au coucher et la nuit si besoin.

Exemple de conseil officinal pour la prise en charge homéopathique des troubles du sommeil.

Au coucher	
Dans tous les cas : SEDATIF PC®	2 comprimés
Si afflux de pensées : COFFEA CRUDA 9CH	3 granules
Si cauchemars : STRAMONIUM 9CH	3 granules

Tableau 28. Résumé des souches homéopathiques conseillées à un patient insomniaque. (109)

Souche homéopathique	Troubles du sommeil
AMBRA GRISEA	Insomnie d'endormissement après excitation nerveuse.
COFFEA CRUDA	Insomnie d'endormissement avec afflux de pensées.
ACONITM NAPELLUS	Insomnie d'endormissement avec anxiété.
ARNICA MONTANA	Insomnie liée à une douleur/fatigue musculaire.
GELSEMIUM SEMPEVIRENS	Insomnie lié à un trac d'anticipation.
STRAMONIUM	Cauchemars et peur du noir.
PASSIFLORA COMPOSE	Insomnie avec angoisse, nervosité.
ARSENICUM ALBUM	Réveil anxieux vers 1h du matin chez un malade amaigri, affaibli et frileux.
KALIUM CARBONICUM	Réveil anxieux vers 2 à 3 heures du matin avec difficultés respiratoires.
NUX VOMICA	Réveil vers 3-4 heures du matin en pensant à ses soucis professionnels, avec soif et bouche pâteuse.
SULFUR	Réveil lié à des bouffées de chaleur nocturne, sort les pieds du lit.

2. Conseils associés à la délivrance

En complément de l'homéopathie, différents conseils peuvent être donnés au patient pour améliorer son sommeil :

- Dormir dans une bonne literie, un lieu calme aéré et obscur pour un sommeil réparateur,
- Se coucher et se lever à heures fixes tant que possible,
- Limiter les siestes de plus de 20 minutes dans la journée,
- Ne pas pratiquer d'activités physiques ou intellectuelles avant de dormir,
- Opter pour de la relaxation,
- Manger équilibré et prendre un repas léger, facile à digérer le soir,
- Eviter les excitants (vitamine C, alcool, café, thé etc.) après 16 heures.

L. Les troubles de la mémoire

Les patients sous chimiothérapie se plaignent fréquemment de troubles de la mémoire et du raisonnement. En effet, la chimiothérapie perturbe la mémoire récente mais ce phénomène est heureusement réversible. En effet, une étude a montré qu'un an après l'instauration d'une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein, les aires cérébrales des zones cognitives étaient diminuées de taille à l'IRM avec un retour à la normale deux ans après (3) (135) (136).

1. Prise en charge homéopathique

Ces pertes de mémoire sont très mal vécues par les patients, l'homéopathie constitue ainsi une aide appréciable et espérée des malades.

- **CORTEX CEREBRAL** : en préventif comme en curatif, ce médicament d'organothérapie permet de soutenir efficacement la mémoire pendant les chimiothérapies. En 4CH, une ampoule buvable une à trois fois par jour.
- **SULFUR** (Soufre sublimé et lavé) : lorsque le patient se plaint de ne plus retenir les noms propres ni les prénoms, il est conseillé de prendre une dose par semaine de sulfure en 15CH.
- **BARYTA CARBONICA** (Carbonate de baryum) : une lenteur intellectuelle et motrice accompagnée d'une perte importante de la mémoire récente et d'une désorientation dans le temps et l'espace, peut être soulagée par une dose par semaine de baryta carbonica en 15CH.

Exemple de conseil homéopathique pour soulager les troubles de la mémoire.

(109)

	Matin	Midi	Soir	Mercredi	dimanche
CORTEX CEREBRAL 4CH	1 ampoule buvable		1 ampoule buvable		
BARYTA CARBONICA 15CH					1 dose
SULFUR 15CH				1 dose	

Tableau 29. Résumé des souches homéopathiques conseillées en cas de troubles de la mémoire.

Souche homéopathique	Troubles de la mémoire
CORTEX CEREBRAL	Organothérapie de soutien de la mémoire.
SULFUR	Difficultés pour retenir les noms et les prénoms.
BARYTA CARBONICA	Lenteur intellectuel et motrice, désorientation dans le temps et l'espace.

2. Conseils associés à la délivrance

La mémoire s'use d'autant plus si l'on ne s'en sert pas. Il est donc important que le patient la fasse travailler :

- En jouant à des jeux de logique ou de stratégie
- En essayant d'apprendre par cœur les numéros de téléphone que le patient utilise ou en mémorisant sa liste des courses avant de partir au supermarché par exemple.

De plus, il est conseillé d'avoir une alimentation saine et équilibrée pour apporter au cerveau tous les nutriments nécessaires à son bon fonctionnement, notamment un apport régulier en aliments riches en oméga-3 (poissons gras, huile de colza, de noix ou de cameline). Enfin, se reposer et avoir un sommeil réparateur améliore la mémoire, car le cerveau profite de la nuit pour trier et classer les souvenirs de la journée.

M. Les douleurs

Les douleurs aiguës qui surviennent dans les jours qui suivent la chimiothérapie sont le plus souvent liées à la corticothérapie prescrite à visée antiémétique, mais surtout à l'administration des facteurs de croissance de la lignée médullaire blanche. Cependant, les agents chimiothérapeutiques administrés pour traiter le cancer du sein provoquent également des douleurs aux muscles et aux articulations. De plus, ces douleurs se prolongent pendant un certain temps après le traitement.

1. Prise en charge homéopathique

L'homéopathie permet dans un premier temps de limiter la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires, puis si elle n'est pas insuffisante pour traiter les douleurs, de potentialiser l'action de ces médicaments et d'en diminuer les effets indésirables. Une ou deux souches sont à choisir en fonction des symptômes que présente le patient et il faudra progressivement augmenter les dilutions de 7CH à 30CH. En effet, les hautes dilutions sont souvent plus efficaces pour la prise en charge de la douleur.

a. Les douleurs articulaires

Les patients sous chimiothérapie se plaignent fréquemment de douleurs articulaires, ainsi les principaux médicaments homéopathiques utilisés dans cette indication sont par ordre de fréquence de prescription :

- **RHUS TOXICODENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux) : médicament de première intention pour les douleurs et les raideurs articulaires. Les modalités de ces symptômes sont caractéristiques : améliorés par le mouvement, par le temps chaud et sec, la chaleur locale, la friction et le massage ; aggravés par l'humidité atmosphérique ou locale, la sueur qui refroidit, l'immobilité, la fatigue physique et le repos. En 7CH, trois granules trois fois par jour.
- **RADIUM BROMATUM** (bromure de radium) : ce médicament est indiqué pour les mêmes symptômes que rhus toxicodendron à une exception, ils ne sont pas aggravés par temps froid et humide. Il convient essentiellement au patient avec antécédent de radiothérapie, lorsqu'il existe une recrudescence nocturne des douleurs et un soulagement par des douches très chaudes. En 9CH, une dose par semaine.

- **BRYONIA ALBA** (racine fraîche de *Bryonia alba* L., Bryone blanche) : mêmes indications que thus toxicodendron, mais avec la modalité inverse d'amélioration par le repos et l'immobilité. L'articulation est inflammée, chaude, gonflée et sensible au toucher. En 5CH, trois granules trois fois par jour.

- **DULCAMARA** (parties aériennes de *Solanum Dulcamara* L., Douce-amère) : souche homéopathique indiquée pour des arthralgies aggravées par le temps froid et l'humidité. En 9CH, trois granules par jour. (116)

- **SANGUINARIA CANADENSIS** (Rhizome à l'état sec de *Sanguinaria canadensis* L., Sanguinaire du Canada) : médicament de la périarthrite scapulo-humérale droite, il est très utile pour les douleurs de l'épaule après la chirurgie du sein, surtout s'il y a des bouffées de chaleur associées. Les rhumatismes ou névralgies de l'épaule sont aggravés en position couchée, la nuit et par le mouvement. En 5CH ou 7CH, trois granules trois fois par jour.

- **CAUSTICUM** (Produit inventé par Hahnemann, obtenu par la distillation d'un mélange de chaux fraîchement éteinte et de bisulfate de potassium) : douleurs déchirantes, tiraillantes avec sensation de brûlure comme par de la chaux vive, au niveau des muscles, des articulations et des nerfs. Le patient évoque des raideurs articulaires et musculaires, il est difficile voire impossible pour lui, de bouger le muscle ou l'articulation malade, de lever le bras ou de déplier le coude. Les douleurs sont améliorées par la chaleur humide et aggravées par le froid sec et la nuit. Sur le plan psychique, le patient apaise le sentiment de peur de rechute. C'est un tableau clinique qui est souvent rencontré après les traitements du cancer du sein. En 7CH, trois granules trois fois par jour ou en 15CH, une dose par semaine en cas de symptômes psychiques associés. (3)

- **TUBERCULINUM RESIDUUM** (Tuberculine résiduelle obtenue uniquement à partir de cellules lysées par des congélations successives de solutions glycinées de *Mycobacterium tuberculosis*, bacille de tuberculose) : indiqué pour des douleurs et des raideurs articulaires aggravés par le repos et les premiers mouvements, mais non aggravés par temps humide. En 9CH, une dose par semaine.

- **NATRUM SULFURICUM** (Sulfate de sodium) : inversement à la souche précédente, natrum sulfuricum est utilisé pour des douleurs et des raideurs aggravées par temps humide, avec tendance aux selles molles ou à la diarrhée matinale. En 9CH, une dose par semaine.

- **CARTILAGE** : organothérapie de soutien du cartilage, elle est utilisée en complément des médicaments symptomatiques pour des douleurs articulaires chroniques. En 4CH, une ampoule buvable par jour pendant au moins un mois.

- Complexe homéopathique **URARTHONE®** : COLCHICUM D1/BRYONIA TM /DULCAMARA TM/VISCUM ALBUM TM/KALIUM IODATUM D2/AURUM MURIATICUM NATRONATUM D8/AQUA SILICATA D2/SULFUR D4/RUBIA TM/NATRUM SALICYLICUM D3/BETULA TM/MERCURIUS CORROSIVUS D4. Une cuillère à soupe deux fois par jour, le matin à jeun et le soir au coucher dans une infusion chaude.

Conseil homéopathique type pour traiter les douleurs articulaires. (109)

	Matin	Midi	Soir	Mercredi	Dimanche
RHUS TOXICODENDRON 9CH	3 granules		3 granules		
CARTILAGE 4CH		1 ampoule buvable			
RADIUM BROMATUM 15CH				1 dose	
NATRUM SULFURICUM 9CH					1 dose

Tableau 30. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de douleurs articulaires. (109)

Souches homéopathiques	Indications thérapeutiques
RHUS TOXICODENDRON	Douleurs et raideurs améliorées par le mouvement et le temps chaud et sec.
RADIUM BROMATUM	Douleurs et raideurs non aggravées par le temps froid et humide.
BRYONIA	Douleurs aggravées par le mouvement et améliorées par la pression forte.
DULCAMARA	Douleurs aggravées par l'humidité.
SANGUINARIA CANADENSIS	Douleurs de l'épaule droite, aggravée la nuit et par le mouvement.
CAUSTICUM	Douleurs déchirantes, tiraillantes avec sensation de brûlure comme par de la chaux vive.
TUBERCULINUM RESIDUUM	Raideurs articulaires très marquées.
NATRUM SULFURICUM	Douleurs et raideurs, nettement aggravées par le temps humide. Tendance aux selles molles.
CARTILAGE	Organothérapie de soutien du cartilage, en complément des médicaments symptomatiques.

b. Les douleurs musculaires et courbatures

Les agents chimiothérapeutiques ainsi que les facteurs de croissance des globules blancs prescrits par l'oncologue, provoquent dans les heures qui suivent leur injection, un syndrome pseudo-grippal avec myalgie, fièvre et asthénie. Le traitement homéopathique pourra souvent prévenir et soulager ces symptômes.

Pour le syndrome grippal :

- **EUPATORIUM PERFOLIATUM** (*Eupatorium perfoliatum* L., Eupatoire à feuilles perfoliées) : médicament spécifique de la grippe. Le patient se plaint de courbatures musculaires généralisées avec douleurs articulaires et osseuses à type de brisure, de céphalées avec douleurs des globes oculaires en bougeant les yeux. Il présente également de la fièvre accompagnée de frissons, de tremblement et de fatigue. Ce médicament est très utile pour traiter les douleurs après injection de facteurs de croissance pour les globules blancs. En 5CH, trois granules trois à quatre fois par jour ou trois granules toutes les deux heures en cas de douleurs après injection de facteur de croissance.
- **BRYONIA** (racine fraîche de *Bryonia alba* L., Bryone blanche) : fièvre, douleurs et courbatures aggravées par le moindre mouvement, obligeant le patient à ne pas bouger dans le lit s'il veut obtenir un soulagement, peuvent être améliorées par la prise de bryonia. Le patient a également soif de grandes quantités d'eau fraîche. En 5CH, trois granules trois à quatre fois par jour ou en 9CH, trois granules toutes les deux heures en alternance avec eupatorium en cas de douleurs après injection de facteur de croissance.
- **RHUS TOXICODENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux) : déjà cité précédemment, il est indiqué pour les mêmes symptômes que bryonia avec des modalités inverses. Fièvre, douleurs et courbatures obligeant le malade à bouger dans le lit s'il veut obtenir un soulagement. En 5CH, trois granules trois à quatre fois par jour.
- **GELSEMIUM SEMPERVIRENS** (*Gelsemium sempervirens* L. Ait., Jasmin jaune ou jasmin de Caroline) : courbatures, abattement et tremblements chez un patient qui n'a pas soif. En 5CH, trois granules trois à quatre fois par jour.
- **PHYTOLACCA** (plante entière fraîche de *Phytolacca decandra* L., y compris les fruits mûrs, Phytolacca) : conseillé pour un syndrome pseudo-grippal très douloureux. Le patient ressent le besoin de bouger mais le mouvement aggrave sa douleur. Quelques soit le type de douleurs, elles sont toujours aggravées la nuit, par le temps froid et humide. En 5CH, trois granules trois à quatre fois par jour.

Néanmoins, avant d'individualiser la prescription, les homéopathes prescrivent souvent le complexe suivant :

- ACONITUM NAPELLUS D4/BRYONIA D3/CHINA D6/EUPATORIUM D3/FERRUM PHOSPHORICUM D6/GELSEMIUM D4 ana 60ml, 15 gouttes toutes les deux heures à partir de l'injection du produit responsable du syndrome grippal.

Exemple de conseil homéopathique pour traiter les douleurs après injection de facteur de croissance. (109)

	Matin	Midi	Soir	Au coucher
BRYONIA 9CH	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules
EUPATORIUM PERFOLIATUM 5CH	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules

Tableau 31. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de syndrome pseudo-grippal. (109)

Souche homéopathique	Caractéristique
BRYONIA	Courbatures améliorées par le repos, soif de grande quantité d'eau.
RHUS TOXICODENDRON	Courbatures améliorées par le mouvement et la chaleur.
GELSEMIUM	Courbatures avec abattement, tremblement et absence de soir.
EUPATORIUM PERFOLIATUM	Courbature à type de brisure musculaire et osseuse, douleur des globes oculaires en les bougeant.
PHYTOLACCA	Courbatures musculaires, tendineuses et osseuses aggravées la nuit et par le mouvement.

Pour les douleurs musculaires :

- **SARCOLACTICUM ACIDUM** (Acide sarcolactique) : souche homéopathique indiquée chez un malade présentant des myalgies avec raideur, courbatures et sensation de contusion aggravée par le mouvement. En 7CH, trois granules trois fois par jour.
- **ARNICA MONTANA** (*Arnica montana* L., Arnica des montagnes) : une des souches homéopathiques la plus connue, l'arnica est utilisée en cas de sensation de courbatures et de meurtrissures musculaires sensibles au toucher et aux secousses. Le lit paraît trop dur au patient, qui n'arrive pas à dormir ne trouvant pas de position le soulageant. En 7CH, trois granules trois fois par jour.

- **RHUS TOXICODENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux): encore une fois, rhus toxicodendron est recommandé pour des douleurs musculaires ou ligamentaires aggravées par le repos ou l'immobilité, mais également en cas de raideur en se levant d'un fauteuil ou du lit. Les douleurs sont nettement soulagées une fois le muscle chaud et les articulations en mouvement. En 7CH, trois granules trois fois par jour.
- **MUSCLE STRIE** : médicament organothérapeutique destiné à rétablir une fonction musculaire normale. En 4CH, une ampoule buvable deux fois par jour.
- **ANGUSTURA VERA** (écorce de tige sèche de *Galipea cusparia* St. Hil., Angusture vraie) : ce médicament est préconisé pour des douleurs tendino-musculaires des membres inférieurs avec crampes musculaires et douleurs osseuses. En 9CH, trois granules le matin. (119)
- **RUTA GRAVEOLENS** (sommités fleuries de *Ruta graveolens* L., Rue fétide) : cette souche est utilisée pour des douleurs musculo-tendineuses localisées principalement aux poignets, aux chevilles et à la colonne vertébrale. Ces douleurs sont aggravées par le repos et le froid humide, à l'inverse elles sont améliorées par la chaleur et le mouvement. En 9CH, trois granules tous les matins. (119)

Conseil type pour la prise en charge homéopathique des douleurs musculaires.
(109)

	Matin	Midi	Soir	Au coucher	Dimanche
MUSCLE STRIE 4CH	1 ampoule buvable		1 ampoule buvable		
SARCOLACTICUM ACIDUM 7CH		3 granules		3 granules	
ARNICA 15CH					1 dose

Tableau 32. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de myalgies. (109) (119)

Souche homéopathique	Caractéristiques des douleurs musculaires
SARCOLACTICUM ACIDUM	Raideurs, courbatures, sensation de contusion aggravées par le mouvement.
ARNICA	Courbatures ou douleurs musculaires sensibles au toucher et aux secousses.
RHUS TOXICODENDRON	Douleurs et raideurs améliorées par le mouvement et le temps chaud et sec.
MUSCLE STRIE	Organothérapie visant à rétablir la fonction musculaire.
ANGUSTURA VERA	Douleurs tendino-musculaires.
RUTA GRAVEOLENS	Douleurs musculo-tendineuses, améliorées par le mouvement et la chaleur.

2. Conseils associés à la délivrance

Pour limiter les douleurs, quelques conseils peuvent être donnés au patient en plus du traitement homéopathique :

- Ne pas rester alité mais pratiquer régulièrement une activité physique d'endurance qui permet de désintoxifier et de tonifier les muscles pour soulager les douleurs musculaires,
- Eviter les sports violents,
- Pour les douleurs lombaires, il faut adopter une bonne posture :
 - o Toujours avoir le dos bien droit,
 - o Pour soulever une charge, plier les genoux et tenir l'objet le plus près possible du corps,
 - o S'asseoir au bord du lit avant de se lever,
 - o S'asseoir pour mettre ses chaussures/chaussettes,
 - o Pour rentrer dans une voiture, s'asseoir d'abord et rentrer les deux jambes jointes. L'inverse pour sortir.

N. Les neuropathies périphériques

Certaines chimiothérapies sont agressives pour le système nerveux, provoquant des fourmillements ou des picotements, accompagnés ou non de crampes et souvent déclenchés par le moindres contact avec le froid. Heureusement dans 90% des cas, cette neuropathie sensitive périphérique disparaît dans l'année qui suit l'arrêt du traitement. Certains traitements comme la gabapentine (Neurontin®) ou prégabaline (Lyrica®) peuvent diminuer la douleur. (109)

1. Prise en charge homéopathique

Le traitement homéopathique sera surtout actif au début des manifestations, d'où l'importance de le commencer dès les premières séances de chimiothérapie. En cas de

neuropathie bien installée, il est important de préciser au patient que les traitements doivent être poursuivis plusieurs mois pour obtenir la guérison.

En préventif :

- **NERFS** : médicament d'organothérapie très efficace pour protéger le tissu nerveux. En 4CH, une ampoule buvable en solution aqueuse ou alcoolique deux à trois fois par jour. A prendre le jour de la chimiothérapie et pendant trois à cinq jours après, le temps nécessaire à la disparition des fourmillements.
- **CUPRUM METALLICUM** (Cuivre métallique) : médicament des douleurs crampoïdes des mâchoires et du cou aggravées par le froid, donnant l'impression au patient de ne plus pouvoir mâcher ou avaler. Une dose en 15CH.

En cas de fourmillement :

- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux) : indiqué dans les paralysies sensitivomotrices bilatérales et ascendantes progressives des mains et des pieds, précédées d'engourdissements et de fourmillements. Chez ces patients, les extrémités sont froides, les réflexes ostéo-tendineux sont diminués puis abolis, la musculature s'affaiblit et les crampes sont fréquentes surtout la nuit au lit. L'ensemble de ces symptômes est aggravé par le froid. En 9CH, trois granules deux fois par jour ou une dose par semaine en 15CH.
- **RHUS TOXIDENDRON** (Jeunes rameaux feuillés frais de *Rhus toxicodendron* L., Sumac vénéneux) : également un médicament des fourmillements et des picotements aggravés par le froid. Si le patient évoque une sensation d'engourdissement lorsqu'il saisit quelque chose avec ses doigts et décrit l'air frais comme douloureux, il peut être soulagé par trois granules deux à trois fois par jour de rhus toxicodendron en 5CH.
- **PETROLEUM** (Pétrole blanc, mélange d'hydrocarbures) : médicament utilisé pour des douleurs piquantes au bout des doigts, aggravées en hiver et par le froid et qui sont accompagnées de fissures, d'eczéma, de rougeurs. En 5CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **SECALE CORNUTUM** (*Secale cornutum*, Ergot de seigle) : contrairement aux souches précédentes, secale cornutum est un médicament des fourmillements des extrémités qui sont aggravés par la chaleur. Le patient a une sensation de doigts et d'orteils morts, sa démarche est chancelante, tremblante et il écarte les jambes pour ne pas tomber. En 5CH ou 7CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **ZINCUM METALLICUM** (Zinc) : comme évoqué pour le traitement des insomnies, zincum metallicum est conseillé en cas de sensations d'impatiences dans les jambes et de syndrome des jambes sans repos, qui empêchent le sommeil et nécessitent d'étirer les muscles. Le patient décrit des fourmillements et des sensations d'insectes en

mouvement sous la peau, associés à des tremblements, des contractures et des spasmes musculaires. En 9CH, trois granules deux fois par jour.

En cas de douleur :

- **HYPERICUM PERFORATUM** (*Hypericum perforatum*, Millepertuis) : souche utilisée pour des douleurs caractéristiques c'est-à-dire des douleurs centripètes, remontant le trajet nerveux des extrémités vers la base des membres. *Hypericum perforatum* est ainsi utilisé pour des douleurs aiguës, lancinantes, déchirantes, insupportables des terminaisons nerveuses. En 9CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **ACONITUM NAPELLUS** (*Aconit napellus* L., Aconit napel ou Char de Vénus) : médicaments des névralgies d'apparition récente par exposition au froid sec qui sont suivies de paresthésies, de fourmillements puis de sensations d'engourdissement. En ce qui concerne les modalités de la douleur, elle est aggravée le soir et précisément vers minuit. En 7CH ou 9CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **MEZEREUM** (*Daphne mezereum* L., Bois gentil) : également conseillé pour des névralgies brûlantes aggravées par le froid et l'humidité. En 9CH ou 15CH, trois granules trois fois par jour.
- **RANONCULUS BULBOSUS** (*Ranunculus bulbosus* L., Renoncule bulbeuse) : encore une souche préconisée en cas de douleurs névralgiques, mais lorsque celles-ci sont aggravées par le moindre effleurement. En 9CH ou 15CH, trois granules trois fois par jour.
- **PHOSPHORUS** (Phosphore blanc) : médicament de la toxicité neurologique des médicaments et notamment des névrites et polynévrites induites par la chimiothérapie. Le patient se plaint d'une sensation de brûlure aux paumes, entre les omoplates et le long de l'épine dorsale. En 15CH, trois granules le matin. (119)
- Complexe : SELENIUM METALLICUM 4CH/ CHROMIUM 4CH/ ZINCUM METALLICUM 4CH/ CALCAREA CARBONICA 4CH/ NERFS 4CH, trois granules matin et soir. Ces médicaments stimulent la cicatrisation des nerfs en favorisant la repousse de la gaine de myéline et diminuent les fourmillements une fois les lésions installées.

Conseils homéopathiques types pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques périphériques. (109)

En prévention, à prendre de J1 à J5 de chaque séance de chimiothérapie :

	Matin	Midi	Soir
NERFS 4CH	1 ampoule buvable	1 ampoule buvable	1 ampoule buvable

Pour le traitement des fourmillements des extrémités :

	Matin	Midi	Soir	Au coucher
NERFS 4CH	1 ampoule buvable		1 ampoule buvable	
ARSENICUM ALBUM 9CH		3 granules		
ZINCUM METALLICUM 9CH				3 granules

Pour la prise en charge des douleurs des nerfs :

	Matin	Midi	Soir	Au coucher
NERFS 4CH	1 ampoule buvable		1 ampoule buvable	
HYPERICUM 9CH		3 granules		3 granules

Tableau 33. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de neuropathies périphériques. (109) (119)

Souche homéopathique	Caractéristiques des neuropathies périphériques
NERFS	L'organothérapie protectrice du tissu nerveux.
CUPRUM METALLICUM	Douleurs crampoïdes des mâchoires aggravés par le froid.
ARSENICUM ALBUM	Le fourmillement des extrémités, aggravé par le froid.
RHUS TOXIDENDRON	Le fourmillement et l'engourdissement aggravé par le froid.
PETROLEUM	Le fourmillement et les fissures des extrémités aggravés par le froid.
SECALE CORNUTUM	Le fourmillement des extrémités aggravé par le chaud.
ZINCUM METALLICUM	Les mouvements d'impatience dans les jambes.
HYPERICUM PERFORATUM	La douleur des nerfs.
ACONITUM NAPELLUS	La paralysie nerveuse aiguë par froid sec.
MEZEREUM	Les douleurs nerveuses brûlantes.
RANONCULUS BULBOSUS	Les douleurs névralgiques aggravées par le moindre effleurement.
PHOSPHORUS	Toxicité neurologique des médicaments, avec sensation de brûlure aux paumes, entre les omoplates.

2. Conseils associés à la délivrance

Pour améliorer les neuropathies périphériques, le patient devra également éviter tout ce qui peut comprimer les zones atteintes (bas de contention, chaussures trop serrées, massages, etc.) car la pression des nerfs aggrave les douleurs. La prise de complément alimentaire à base de magnésium peut prévenir légèrement les symptômes.

O. Les bouffées de chaleur et les troubles de la sexualité

Certaines chimiothérapies, dont le protocole FEC 100, peuvent réduire le fonctionnement des ovaires de façon définitive ou temporaire. C'est pourquoi la patiente peut ressentir des symptômes de la ménopause, à savoir : bouffées de chaleur, cycle menstruel irrégulier ou absent, sécheresse vaginale, etc. En effet, chez la femme non ménopausée initialement la chimiothérapie induit dans 90% des cas un arrêt des règles ; plus la femme est proche de la ménopause moins la probabilité de reprise de cycles normaux est grande. Il est globalement de 80% dans l'année qui suit la fin de la chimiothérapie chez une femme de 30 ans, 50% chez une femme de 40 ans et 25% chez une femme de plus de 45 ans. (119) Ces symptômes surviennent souvent après un ou deux cycles de chimiothérapie.

Il n'est pas évident de trouver un traitement qui soulage rapidement, mais certaines souches homéopathiques peuvent améliorer ces symptômes.

1. Prise en charge homéopathique

Il est important de ne pas choisir plus de deux médicaments homéopathiques pour la prise en charge de ces troubles. S'ils n'agissent pas suffisamment au bout de 15 jours, il faut changer de souche jusqu'à obtention de résultats satisfaisants. (109)

a. Les bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleurs sont considérées comme l'un des symptômes particulièrement gênants chez les femmes qui en sont atteintes au moment de la ménopause, heureusement, les médicaments homéopathiques constituent un traitement de choix, sans contre-indication.

- **LACHESIS MUTUS** (venin de *Lachesis muta* L., Lachésis muet) : principal médicament des bouffées de chaleur. Il est indiqué chez une patiente présentant une rougeur brutale de la face avec transpiration chaude du visage, extrémités brûlantes et bas du corps froid. Il est possible que les bouffées de chaleur se manifestent sans transpiration. En ce qui concerne les modalités de ces symptômes, ils sont aggravés dans une pièce fermée et chaude, par des vêtements trop serrés, les émotions ou l'alcool. Le comportement des patientes peut également changer avec un besoin de parler sans arrêt, des soupirs fréquents, un désir d'alcool, de l'autoritarisme, de la méfiance et de la jalousie. En 9CH, trois granules deux à trois fois par jour.
- **SEPIA** (Encre de seiche) : bouffées de chaleur survenant la nuit ou déclenchées au moindre effort ou par de l'anxiété. Non apparentes par une rougeur, elles commencent dans le bas ventre et remonte vers la tête, se terminant par une crise de transpiration et parfois un épuisement. Le tempérament de la patiente est plus dépressif. En 9CH, trois granules deux à trois fois par jour.

- **SULFUR** (Souffre sublimé et lavé) : convient particulièrement aux personnes qui ont habituellement trop chaud et sortent les pieds du lit en dormant. Les bouffées de chaleur partent de la poitrine, montent jusqu'au visage qui devient rouge, brûlant et couvert de sueurs. Il s'ensuit généralement de la fatigue. L'état général des patientes est aggravé par la chaleur du lit et la transpiration chaude les réveille. En 15CH, trois granules au coucher.
- **AMYLUM NITROSUM** (nitrite d'amyle): utilisé pour des bouffées de chaleur intenses à la moindre émotion avec une sensation de froid, d'angoisse et de fatigue après la crise. La tête devient rapidement rouge et chaude avec une sensation de battement de cœur au niveau du cou qui rend les vêtements serrés intolérables. En 5CH, trois granules trois fois par jour puis en 7CH, 9CH voir 15CH au fil des semaines.
- **AURUM METALLICUM** (Or métallique) : conseillé pour la prise en charge des troubles cardiaques, aurum metallicum est également conseillé pour les bouffées de chaleur brutales qui les accompagnent et qui sont associées à une sensation de congestion céphalique. Le patient, plutôt dépressif, se plaint de douleurs osseuses la nuit et évoque un désir de boissons alcoolisées. En 9CH, trois granules deux à trois fois par jour. (119)
- **GLONOÏNUM** (trinitrine) : souche homéopathique des bouffées de chaleur congestives et violentes. En effet, les patientes ont la sensation qu'elles montent du cœur ou de la poitrine pour arriver brutalement dans la tête. Le visage devient rouge mais les extrémités restent froides. Certaines patientes présentent aussi des palpitations et des poussées hypertensives. De façon générale, glonoïnum est une souche homéopathique qui convient aux personnes qui ne supportent mal le soleil sur la tête. En ce qui concerne les modalités des symptômes, ils sont aggravés par la moindre consommation d'alcool, à l'inverse, seul le grand air frais les améliore. En 7CH, trois granules trois fois par jour.
- **BELLADONA** (plante entière fleurie fraîche d'*Atropa belladonna* L., Belladone): comme pour sulfur, les bouffées de chaleur réveillent la patiente la nuit provoquant des insomnies. Lorsqu'une bouffée de chaleur se déclenche, les extrémités restent froides mais le visage devient rouge vif, chaud et moite. En 9CH, trois granules trois fois par jour.
- **PHOSPHORUS** (Phosphore blanc): comme pour belladonna, le visage devient rouge écarlate accompagnées d'une forte transpiration la nuit qui réveillent la patiente mais pour cette souche, les mains sont également brûlante. Les bouffées de chaleur sont déclenchées à la moindre émotion. En 15CH, trois granules au coucher.
- **GRAPHITES** (Plombagine, Mine de plomb) : convient aux patientes en surpoids, frileuses, présentant des troubles cutanés et unguéaux. Les bouffées semblent aussi

monter du bas vers le haut avec rougeur de la face et anxiété. En 9CH, trois granules une à deux fois par jour.

- **SANGUINARIA CANADENSIS** (rhizome à l'état sec de *Sanguinaria canadensis* L. Sanguinaire du Canada): médicament homéopathie des bouffées de chaleur sèches provoquant de fortes rougeurs des joues. La patiente est irritable et nerveuse avec hypersensibilité au bruit, à la lumière et aux odeurs. Elle présente une sensation de brûlure de la face, ainsi que des paumes des mains et des plantes des pieds qui sont chauds et secs. Enfin les bouffées de chaleur peuvent être accompagnées de palpitations et de céphalées et sont améliorées au grand air. En 9CH, trois granules trois fois par jour.
- **ACONITUM NAPELLUS** (*Aconitum napellus* L., Aconit napel ou Char de Vénus): utilisé pour la prise en charge des évènements d'apparition brutale, aconitum napellus est conseillé pour des bouffées de chaleur brûlantes, intenses et soudaines, atteignant toute les parties du corps et accompagnées d'anxiété. En 7CH ou 9CH, trois granules trois fois par jour.
- Complexe : CALCAREA CARBONICA D8/IGNATIA D5/SEPIA D8 ana 60mL, 15 gouttes avant les trois repas.
- Complexe **ACTHEANE®** : ACTEA RACEMOSA 4CH/ARNICA MONTANA 4CH/GLONOÏNUM 4CH/LACHESIS MUTUS 5CH/SANGUINARIA CANADENSIS 4CH, un comprimé deux à quatre fois par jour.

Exemple de conseil officinal pour la prise en charge homéopathique des bouffées de chaleur chimio induites. (109)

	Matin	Midi	Soir	Au coucher	Si bouffées
CALCAREA CARBONICA D8/IGNATIA D5/SEPIA D8 ana 60mL	15 gouttes	15 gouttes	15 gouttes		
SULFUR 15 CH				3 granules	
LACHESIS 9 CH ou AMYLIUM NITROSUM 7CH ou GLONOÏNUM 7CH					3 granules une à trois fois par jour

Tableau 34. Résumé des médicaments homéopathiques conseillés pour la prise en charge des bouffées de chaleur. (109)

Caractéristiques de la bouffée de chaleur	Brutale	Visage rouge	Sueurs fortes	Pas de sueurs	Nocturnes	Mains froides	Mains chaudes	Pieds froids	Pieds chauds	Palpitations	Fatigue	Nervosité	Anxiété
LACHESIS	+	+	+	+			+	+		+		++	
SEPIA			+		+						+		
SULFUR		+	+		++		+		+		+		
BELLADONA	++	++	+		++					+			
AMYLIIUM NITROSUM	++	++	+	+						+			+
AURUM METALLICUM	++									++	+	+	
SANGUINARIA		+		+			+		+	+		+	
GLONOÏNUM	++	++	+			+		+		++			
PHOSPHORUS		+	+		++		++					+	+
GRAPHIYES		+	+		+						+		+
ACONITUM NAPELLUS	+	+		+						+			++

b. Les troubles de la sexualité chez la femme

La sexualité peut être perturbée par les conséquences psychologiques que la maladie entraîne ou par les traitements. De façon générale, la libido est modifiée durant tout le traitement de chimiothérapie et quelques temps après. Toutefois, à la fin du traitement de chimiothérapie, dès que le patient se sent mieux et que les effets indésirables disparaissent, le désir redevient souvent à son niveau habituel. Il est important que les patientes en parlent car il existe des solutions et la prise de médicaments homéopathiques peut les aider à retrouver une sexualité satisfaisante.

- **SEPIA** (Encre de seiche): médicament du découragement, du désintérêt et du repli sur soi affectant la libido. La patiente est frigide et ne présente pas de désir sexuel, de plus la sécheresse vaginale rend les rapports douloureux. En 9CH, trois granules une fois par jour ou en 15CH, une à deux doses par semaine.
- **NATRUM MURIATICUM** (sel provenant des marais salants de Guérande): utilisé chez une patiente qui présente un désintérêt pour la sexualité avec pourtant une recherche de contact et une sentimentalité exacerbée. Comme pour sepia, une sécheresse vaginale persiste pendant les rapports avec une tendance à la frigidité. En 9CH, trois granules une fois par jour ou en 15CH, une à deux doses par semaine.

- **GRAPHITES** (Plombagine, Mine de plomb): aversion pour les rapports sexuels et baisse du désir avec sécheresse vaginale et frigidité. La patiente est frileuse et prend facilement du poids. En 9CH, trois granules une fois par jour ou en 15CH, une à deux doses par semaine.

Conseil homéopathique type pour la prise en charge de la baisse du désir féminin par la chimiothérapie. (109)

	Matin jours pairs	Matin jours impairs
SEPIA 15CH	3 granules	
NATRUM MURIATICUM 15CH (femme maigre)		3 granules
GRAPHITES 9CH (femme frileuse et forte)		3 granules

Tableau 35. Résumé des souches homéopathiques conseillées en cas de bouffées de chaleur et de baisse de la libido. (109)

Souches homéopathiques	Caractéristiques des bouffées de chaleur et des troubles sexuels
LACHESIS	Principal médicament des bouffées de chaleur.
SEPIA	Bouffées de chaleur du bas du ventre vers la tête, se terminant par une crise de transpiration. Baisse de la libido.
SULFUR	Bouffées de chaleur nocturnes aggravées par la chaleur du lit.
AMYLUM NITROSUM	Bouffées de chaleur intenses aux émotions ; froid et fatigue après la crise.
GLONOÏNUM	Bouffées de chaleur congestives et violentes : intolérance au soleil.
BELLADONA	Bouffées de chaleur avec visage rouge vif et réveillant la patiente la nuit.
PHOSPHORUS	Bouffées de chaleur avec transpiration nocturne importante, mains brûlantes et visage écarlate.
GRAPHITES	Bouffées de chaleur avec rougeur intense
SANGUINARIA	Bouffées de chaleur avec rougeur des joues et absence de transpiration.
ACONITUM NAPELLUS	Bouffées de chaleur intense et soudaine, dans tout le corps.
NATRUM MURIATICUM	Désintérêt pour la sexualité ; sécheresse vaginale.

2. Conseils associés à la délivrance

En ce qui concerne les bouffées de chaleur il est conseillé de :

- Se rafraîchir avec un brumisateuse ou une douche,
- Faire de l'exercice physique régulièrement mais éviter les efforts physiques intenses,
- Pratiquer la relaxation pour gérer sa respiration,
- Eviter les situations de précipitation, de stress et d'émotions,
- Ne pas trop se couvrir,
- Dormir dans une chambre fraîche,
- Privilégier les vêtements en coton et éviter les vêtements trop serrés,
- Eviter l'alcool, le café, le tabac, les épices et les plats difficiles à digérer,
- Eviter les boissons trop chaudes,
- Eviter le soleil et les changements de température.

Les muqueuses vaginales sont plus sèches, la lubrification est plus tardive et moins abondante. Il est donc conseillé à la patiente d'avoir recours à un lubrifiant au moment des rapports. Il est également possible d'appliquer tous les jours de la pommade au Calendula pour entretenir la souplesse des muqueuses.

Il est important d'expliquer à la patiente qu'elle peut vivre sa sexualité différemment, en donnant davantage de place à la tendresse, aux caresses, en attendant qu'elle se sente prête pour des rapports complets.

Enfin, les femmes ne doivent pas avoir de grossesse pendant la chimiothérapie, il faut donc utiliser une contraception appropriée car même si le cycle menstruel est interrompu, une grossesse est possible. De plus, lorsque l'on reçoit une chimiothérapie, le sang et les liquides biologiques (vomissements, urines, selles, sécrétions vaginales et spermatozoïdes) deviennent « cytotoxiques », le port du préservatif est ainsi fortement suggéré lors des relations sexuelles, essentiellement les quatre jours qui suivent la chimiothérapie. (123)

P. Les troubles ophtalmologiques

Comme précisé dans la seconde partie, certaines chimiothérapies peuvent être à l'origine d'effets indésirables ophtalmologiques et notamment le 5-fluorouracile que l'on retrouve dans le protocole FEC. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont les rougeurs, la sécheresse oculaire et le larmoiement. De nombreuses souches homéopathiques peuvent être utilisées pour soulager ces symptômes.

1. Prise en charge homéopathique

- **SULFUR** (Soufre sublimé et lavé) : très efficace dans les conjonctivites secondaires aux traitements. La rougeur et la brûlure des yeux sont très proches d'euphrasia qu'il complètera et permettra d'agir beaucoup mieux. En 15CH, trois granules trois fois par jour.
- **MERCURIUS SOLUBILIS** (Mercure soluble de Hahnemann) : utilisé en cas de larmoiement abondant et irritant, surtout le soir avec une tendance évolutive vers la suppuration. Le patient présente des yeux rouges, gonflés et enflammés avec une

sensation de brûlure. Les symptômes s'aggravent près d'une source de chaleur, au grand air et à la lumière, surtout artificielle. En 7CH, trois granules trois fois par jour.

- **EUPHRASIA OFFICINALIS** (plante entière fleurie fraîche d'*Euphrasia officinalis* L., Euphrase) : médicament homéopathique de l'inflammation des conjonctives, de la cornée ou des paupières avec sensation de cuisson provoquant un important larmoiement irritant, qui brouille la vision. En ce qui concerne les modalités des troubles, ils sont aggravés par la lumière et le vent frais. En 9CH, trois granules quatre fois par jour. Ce médicament existe aussi sous forme de collyre homéopathique. (109)
- **AMBROSIA** (*Ambrosia artemisiifolia* L., Ambroise à feuilles d'armoise) : en cas d'échec d'euphrasia et en présence de brûlure des yeux avec sécheresse et rougeur des conjonctives, le patient peut être soulagé avec trois granules trois fois par jour d'ambrosia en 5CH.
- **APIS MELLIFICA** (*Apis mellifica* L., Abeille entière) : souche conseillée chez un patient présentant une conjonctivite avec œdème des paupières rose rouge, piquant, brûlant et amélioré par des applications froides. En 15CH, trois granules toutes les deux heures. Attention, les basses dilutions chez les personnes sensibles au venin d'abeille peuvent provoquer des aggravations. (119)
- **BELLADONA** (plante entière fleurie fraîche d'*Atropa belladonna* L., Belladone) : De façon générale, belladonna est une souche de la triade inflammatoire (chaleur, rougeur, douleur, œdème) et de la sécheresse des muqueuses. Elle est ainsi conseillée pour la prise en charge d'un œil rouge et sec, aggravé à la lumière. En 9CH, trois granules toutes les deux heures. (119)
- **KREOSOTUM** (créosote officinale): médicament homéopathique de l'inflammation de la conjonctive et des paupières avec sensation de brûlure, de prurit intense avec larmoiement brûlant et corrosif. En 5CH, trois granules trois fois par jour.
- Complexe homéopathique disponible en collyre (récipient unidose) **HOMEOPTIC®** : EUPHRASIA OFFICINALIS 3DH/CALENDULA OFFICINALIS 3DH/MAGNESIA CARBONICA 5CH. Une à deux gouttes dans chaque œil, deux à six fois par jour, puis cesser dès disparition des symptômes. (119)

Exemple de conseil homéopathique pour la prise en charge d'un patient présentant une conjonctivite. (119)

	Matin	10 heures	Midi	16 heures	Soir	Au coucher
APIS MELLIFICA 15CH	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules
EUPHRASIA OFFICINALIS 9CH (larmolement) ou BELLADONA 9CH (œil sec)	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules	3 granules
Homéoptic®	2 gouttes	2 gouttes	2 gouttes	2 gouttes	2 gouttes	2 gouttes

Tableau 36. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en fonction des effets indésirables oculaires qu'il présente. (109) (119)

Souches homéopathique	Troubles oculaires
SULFUR	Conjonctivites secondaires à la chimiothérapie avec brûlure et rougeur des yeux.
MERCURIUS SOLUBILIS	Larmolement abondant et irritant après brûlure et suppuration, aggravé près d'une source de chaleur.
EUPHRASIA OFFICINALIS	Larmolement abondant et irritant, brouillant la vision ; aggravation par la lumière et le vent froid.
AMBROSIA	Larmolement avec sensation de brûlure et très forte démangeaison des paupières.
APIS MELLIFICA	Conjonctivite avec œdème des paupières, améliorée par l'application de froid.
BELLADONA	Œil rouge et sec, aggravation à la lumière.
KREOSOTUM	Inflammation chronique avec sensation de brûlure et prurit intense.

2. Conseils associés à la délivrance

En complément des remèdes homéopathiques :

- Eviter le contact des yeux avec les mains et les embouts des collyres,
- Respecter des mesures d'hygiène rigoureuses comme le lavage régulier des mains, l'utilisation de compresses différentes pour chaque œil,

- Hydrater la cornée avec des larmes artificielles et des gels ophtalmologiques à base de carbomère ou de hyaluronate de sodium (Lacryvisc®, Visméd®, etc.) qui forment un film protecteur sur la cornée.

Q. La toxicité rénale

Certaines chimiothérapies, comme le cyclophosphamide que l'on retrouve dans le protocole FEC, sont toxiques pour le rein. Ainsi certains médicaments homéopathiques sont conseillés pour soutenir et drainer la fonction rénale.

La prescription systématique de drainage rénal pendant la chimiothérapie est comme pour le drainage hépatique, la plus grande controverse entre oncologues et médecins de traitements complémentaires, les uns accusant les autres de diminuer les chances de guérison en diminuant l'efficacité de la chimiothérapie (réduction de l'AUC). Il est donc important pour le pharmacien de demander l'aval du médecin avant de conseiller de tels drainages. De plus, comme pour le drainage hépatique pour ne pas prendre de risque, certains recommandent de commencer le traitement que 48 heures après la chimiothérapie car la plupart des drogues cytotoxiques ont une durée de vie largement inférieure à 48 heures, alors que d'autres praticiens conseillent de le prendre de J-2 à J+3 de chaque cure. (119)

1. Prise en charge homéopathique

- **RENINE** : également indiquée en cas d'insuffisance rénale, rénine est un médicament organothérapique qui permet de soutenir et de protéger la fonction rénale pendant la chimiothérapie. En 4CH, une à trois ampoules buvables par jour.
- **BERBERIS VULGARIS** (écorce sèche de racines de *Berberis vulgaris* L., Epine vinette) : généralement conseillé pour protéger la fonction rénale chez un patient où les urines sont insuffisantes et qui se plaint de douleurs rénales ou urétérales. Ses douleurs sont plutôt localisées à gauche, elles sont vives, aggravées par la moindre secousse et sensibles au toucher. En 4CH, trois granules trois à quatre fois par jour.
- **SOLIDAGO** (*Solidago virgaurea* L., Verge d'or) : souche homéopathique utilisée pour soutenir le rein et le foie, mais inversement à berberis, solidago est un médicament utilisé pour des douleurs des angles costaux-lombaires prédominantes à droite. Ces douleurs sont améliorées par une diurèse importante. En 4CH, trois granules trois fois par jour ou en D1, 15 gouttes trois fois par jour.
- **EQUISETUM ARVENSE** (*Equisetum arvense* L., Prêle des champs) : comme pour la souche précédente, ce médicament est préconisé chez un patient présentant une douleur sourde et profonde dans la région rénale droite, mais cette fois-ci lorsqu'elle est accompagnée de besoins importants d'uriner. En 5CH, trois granules trois fois par jour.
- **ARSENICUM ALBUM** (Anhydride arsénieux) : indiqué dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique chez un patient frileux, amaigri avec atteinte de l'état général. En 9CH, trois granules trois fois par jour. (119)

- **PHOSPHORUS** (Phosphore blanc) : médicament utilisé chez un patient insuffisant rénal chronique, dont le bilan biologique met en évidence une augmentation des taux d'urée et de créatine ainsi qu'une oligurie associée à une hématurie. En 15CH trois granules trois fois par jour. (119)
- Complexe homéopathique pour drainer la fonction rénale : BERBERIS D3/EQUISETUM D3/RENINE D8/SARSAPARILLA D3/SOLIDAGO D1 ana 60ml, 15 gouttes deux à trois fois par jour ou toutes les deux heures pendant et après la chimiothérapie.

Conseil homéopathique type pour protéger la fonction rénale, à prendre de J-1 à J+3 de chaque séance de chimiothérapie. (109)

	Matin	Midi	Soir
RENINE 4CH	1 ampoule buvable	1 ampoule buvable	1 ampoule buvable
BERBERIS 4CH	3 granules	3 granules	3 granules

Tableau 37. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient pour soutenir et protéger sa fonction rénale. (109) (119)

Souche homéopathique	Caractéristiques des troubles
RENINE	Organothérapie de soutien de la fonction rénale.
BERBERIS	Douleurs rénales gauches ; le meilleur draineur rénal.
SOLIDAGO	Douleurs rénales droites ; soutient le rein et le foie.
EQUISETUM ARVENSE	Douleur sourde rénale droite ; sensation de vessie toujours pleine.
ARSENICUM ALBUM	Insuffisance rénale chronique avec déficience de l'état général.
PHOSPHORUS	Insuffisance rénale chronique, oligurie, hématurie.

2. Conseils associés à la délivrance

Pour soutenir sa fonction rénale, en plus des médicaments homéopathiques, le pharmacien peut conseiller à son patient de :

- Boire beaucoup la veille et les jours qui suivent la chimiothérapie,
- Manger moins salé,
- Boire de l'eau peu minéralisée, du thé vert ou des tisanes,
- Pratiquer une activité physique, pour augmenter la filtration rénale du sang et ainsi compléter le drainage rénal.

R. La toxicité cardiaque

La toxicité cardiaque des anticancéreux est très spécifique de certains médicaments. En effet, elle concerne essentiellement les anthracyclines dont l'épirubicine, mais également le trastuzumab, le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile, la capécitabine et le paclitaxel. On retrouve donc les trois cytotoxiques utilisés dans le protocole FEC 100.

On distingue différentes atteintes et formes cliniques, comme l'insuffisance cardiaque avec atteinte ventriculaire gauche, les troubles du rythme cardiaque avec allongement de l'espace QT, l'angor, l'ischémie, etc. Certains facteurs préexistants peuvent aggraver la cardiotoxicité comme l'hypertension, les antécédents cardiaques, l'irradiation médiastinale et l'âge.

1. Prise en charge homéopathique

En homéopathie des cardioprotecteurs peuvent ainsi être utiles pour protéger la fonction cardiaque. Ils peuvent être pris en prévention ou en complément du traitement cardiotonique prescrits par le cardiologue.

- **CARDINE** : médicament organothérapique qui permet de soutenir et de protéger efficacement la fonction cardiaque pendant la chimiothérapie. En 4CH, une ampoule buvable une à trois fois par jour.
- **AURUM METALLICUM** (Or métallique) : convient surtout aux patients hypertendus, aurum metallicum est le médicament homéopathique de référence pour soutenir la sphère cardio-vasculaire. En 7CH, trois granules deux fois par jour ou en 9CH, 1 dose deux fois par semaine.
- **CRATAEGUS OXYCANTHA** (*Crataegus oxycantha*, Aubépine) : médicament homéopathique cardiotonique, indiqué dans l'insuffisance cardiaque légère et réversible, avec hypotension, œdème et baisse de l'élimination urinaire. Le patient présente également des troubles du rythme en cas d'émotion et se plaint d'insomnie. Convient plutôt aux jeunes patients. En 4CH, trois granules trois fois par jour.
- **STROPHANTUS KOMBE** (Graine de Strophantus) : médicament tonicardiaque utilisé en cas de baisse de la fraction d'éjection ventriculaire chez le sujet plus âgé et hypertendu avec troubles du rythme. Sa modalité d'aggravation par tous les toxiques en fait un traitement de choix en cancérologie. En 4CH, trois granules trois fois par jour.
- **ARSENICUM IODATUM** (triiodure d'Arsenic): souvent complémentaire de strophantus, arsenicum iodatum est utilisé dans l'insuffisance cardiaque légère, avec troubles du rythme, chez des sujets vieillissants et anxieux. En 5CH, trois granules trois fois par jour.

Dans la pratique, les homéopathes conseillent peu les unitaires et associent souvent à tout traitement cardiotoxique l'un des complexes suivants :

- Complexe tonocardiaque : AURUM METALLICUM D10/CARDINE D8/CRATAEGUS D3/STROPHANTUS D1 ana 60ml, 15 gouttes trois fois par jour.
- Complexe cardioprotecteur : AURUM METALLICUM D15/CACTUS GRANDIFLORUS D4/CARDINE ACANTHIUM D8/CRATAEGUS D3/HYOSCYAMUS NIGER D3/ONOPORDON ACANTHIUM D1/PRIMULA OFFICINALIS D1 ana 60ml, 15 gouttes trois fois par jour.

Exemple de conseil homéopathique pour la prise en charge d'un patient présentant une insuffisance cardiaque débutante. (109)

	Matin	Midi	Soir	Au coucher	Mer. Et Dim.
CRATAEGUS 4CH	3 granules		3 granules		
STROPHANTUS 4CH	3 granules		3 granules		
CARDINE 4CH		1 ampoule buvable		1 ampoule buvable	
AURUM METALLICUM 9CH					1 dose

Tableau 38. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient pour protéger sa fonction cardiaque. (109)

Souche homéopathique	Troubles cardiaques
CARDINE	Organothérapie de soutien du cœur.
AURUM METALLICUM	Médicament principal de soutien et de la sphère cardio-vasculaire. Hypertension.
CRATAEGUS	Insuffisance cardiaque légère, troubles du rythme et insomnie.
STROPHANTUS	Tonicardiaque.
ARSENICUM IODATUM	Complémentaire de strophantus, insuffisance cardiaque chez des sujets âgés et anxieux.

2. Conseils associés à la délivrance

Le fait de pratiquer une activité physique d'endurance permet d'améliorer le travail du cœur.

S. Utilisation des hétéro-isothérapies

L'hétéro-isothérapie consiste en la prise de dilutions homéopathiques de la chimiothérapie reçue par le patient, dès le lendemain de la perfusion. Depuis une dizaine d'années, son utilisation dans le cadre des soins de support en cancérologie marque une évolution de la pratique de l'homéopathie.

En effet, différents travaux effectués sur l'augmentation de l'élimination fécale et urinaire de l'arsenic chez des cobayes intoxiqués par de l'arsenic, grâce à l'utilisation de dilutions dynamisées d'arsenic, a donné l'idée aux homéopathes de prescrire des dilutions de chimiothérapie. (3) (137) (138) (139)

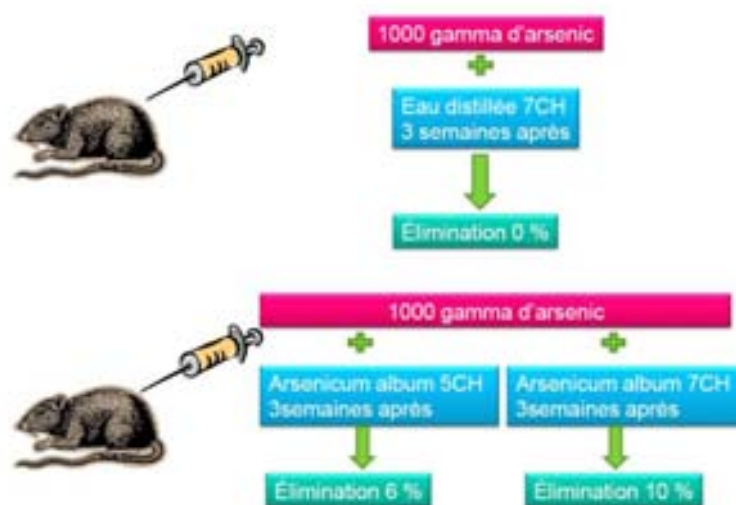


Figure 7. Expériences de Wurmser L. à Strasbourg en 1955, montrant l'influence des doses infinitésimales de toxique sur la cinétique des éliminations et mis en évidence de la variation de l'excrétion en fonction de la dilution. (140)



Figure 8. Expériences de Cambar J. montrant l'effet protecteur des doses infinitésimales de toxique vis-à-vis d'une intoxication à doses pondérales. (140) (141)

Des travaux sur l'utilisation de dilutions de sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) en 9CH et 15CH avant l'utilisation de sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bactrim®) en pondérale chez vingt patients séropositifs auparavant intolérants à ce traitement confirment également que la prescription des hétéro-isothérapies permet une meilleure tolérance à ce médicament. (142)

Enfin, des travaux sur la potentialisation de l'activité de la chimiothérapie sur des lignées cellulaires cancéreuses par des dilutions homéopathiques, ont amenés à utiliser des basses dilutions avant la chimiothérapie en cas de résistance à celle-ci. L'activité du TNF- α (tumor necrosis factor- α), du cisplatine, de la doxorubicine, du fluorouracile et de l'étoposide à des concentrations 10^{-4} et 10^{-5} sur des lignées cellulaires cancéreuses a été étudiée. Les résultats ont montré qu'il était possible d'obtenir une activité cytotoxique synergique, *in vitro*, en associant ces différents produits à dose 10 000 et 100 000 fois plus faible que celles nécessaires pour qu'apparaissent leur toxicité. De plus, il a observé que certaines cellules cancéreuses résistantes devenaient sensibles à l'association de hautes dilutions de TNF- α et de chimiothérapie alors qu'il y avait chimiorésistance auparavant. (143) (144) (145)

L'objectif de ce traitement hétéro-isothérapique est donc multiple : aider l'organisme à se désintoxiquer, prévenir une intolérance médicamenteuse, améliorer la qualité de vie du patient, optimiser le traitement en cours et améliorer son observance (146). Mais un certain nombre de règles d'utilisation doivent être connues afin de ne pas provoquer de réactions trop fortes chez le patient et ne pas perturber l'action de la chimiothérapie.

- **Toujours commencer par de basses dilutions :**

Ce sont les dilutions d'ARSENICUM ALBUM 5CH et 7CH qui se sont montrées les plus actives chez le cobaye pour augmenter la clairance de l'arsenic.

- **Augmenter progressivement la dilution en échelle :**
L'expérience des homéopathes a montré que l'augmentation progressive des dilutions, de la 5CH jusqu'à la 15CH, voire la 30CH, permettait d'obtenir une meilleure action et était mieux toléré par le patient.
- **Espacer les prises au fur et à mesure que les dilutions augmentent :**
Plus les dilutions seront basses, plus les prises seront rapprochées ; plus les dilutions seront hautes, plus les prises seront espacées.
- **Tenir compte de la demi-vie des produits et éviter l'utilisation d'une isothérapie juste avant ou pendant l'administration de la chimiothérapie à dose pondérale :**
La plupart des chimiothérapies ont une demi-vie courte, de l'ordre de quelques heures. De plus, ce sont souvent les métabolites inactifs qui persistent et qui sont les plus toxiques. Les homéopathes prescrivent donc le plus souvent la prise de l'hétéro-isothérapie 24 à 48 heures après la fin de la chimiothérapie.
Par sécurité, toute administration d'isothérapie est également suspendue 24 heures avant chaque chimiothérapie. Dans le cas de la prise d'une chimiothérapie *per os* quotidienne pendant plusieurs jours, l'hétéro-isothérapie devra commencer le lendemain de la dernière prise et sera arrêtée 24 heures avant la reprise.
Enfin, la prise d'hétéro-isothérapie d'inhibiteur de l'aromatase ou de tamoxifène pendant les années de prise est « déconseillée », de même pour les thérapies ciblées qui ont des longues demi-vies. Exceptionnellement, en cas d'intolérance telle que le traitement à dose pondérale risque d'être interrompu, une prescription d'hétéro-isothérapies en 7CH journalière pendant un à deux mois, puis en 9CH une à trois fois par semaine sera envisageable.
- **Toujours séparer les prises d'isothérapeutiques dans la journée :**
Par exemple, dans le cas du protocole FEC, la prise de l'hétéro-isothérapie de fluorouracile est conseillée le matin, la prise de l'hétéro-isothérapie d'épirubicine est conseillée le midi et la prise de l'hétéro-isothérapie de cyclophosphamide est conseillée le soir. C'est pour cette raison, qu'on ne délivrera pas d'hétéro-isothérapie FEC.
- **Tenir compte de la réaction du patient au traitement :**
Certains patients, très sensibles, réagissent fortement aux dilutions supérieures à la 9CH. Dans ce cas, il faut espacer les prises, éviter les dilutions hautes (15CH et 30CH) et ne pas dépasser la dernière dilution supportée. En effet, chez des patients très fatigués, des manifestations d'aggravation des symptômes ont parfois été observées.
(147)

Au vu de ces nombreuses règles d'administration, l'utilisation d'hétéro-isothérapies requière les compétences d'un médecin, ainsi pour les patients intéressés une consultation chez un homéopathe sera nécessaire.

Exemple d'hétéro-isothérapie prescrite pour un patient traité par FEC 100 pour un cancer du sein. (3) (147)

Souche homéopathique	Dilution	Jour (le 1 ^{er} jour étant le lendemain de chaque cure de chimiothérapie)	Moment de prise dans la journée
Fluorouracile	5CH	1 ^{er}	Matin
	7CH	2 ^{ème}	Matin
	9CH	3 ^{ème}	Matin
	12CH	6 ^{ème}	Matin
	15CH	9 ^{ème}	Matin
	30CH	12 ^{ème}	Matin
Epirubicine	5CH	1 ^{er}	Matin
	7CH	2 ^{ème}	Midi
	9CH	4 ^{ème}	Midi
	12CH	7 ^{ème}	Matin
	15CH	10 ^{ème}	Matin
	30CH	14 ^{ème}	Matin
Cyclophosphamide	5CH	1 ^{er}	Soir
	7CH	2 ^{ème}	Soir
	9CH	5 ^{ème}	Matin
	12CH	8 ^{ème}	Matin
	15CH	11 ^{ème}	Matin
	30CH	16 ^{ème}	Matin

Uniquement six souches sont disponibles dans toutes les pharmacies, à savoir : cisplatine, fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide, chlorambucil. Ainsi pour le protocole FEC 100 par exemple, l'hétéro-isothérapie de l'épirubicine ne sera disponible que dans les rares officines possédant un préparatoire homéopathique respectant les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Heureusement, de nombreuses officines sous-traitent leurs préparations, pour répondre à la demande des patients.

CONCLUSION

Avec plus de 48 000 nouveaux cas estimés en 2012 en France et 11 900 décès, le cancer du sein se situe au premier rang de l'incidence et de la mortalité par cancer chez la femme. Heureusement, son taux global de survie relative à cinq ans après le diagnostic est actuellement estimé à près de 89% tous types confondus. Ces bons résultats sont dus non seulement à l'amélioration de la prise en charge du cancer mais aussi à l'amélioration de l'accompagnement du patient dans le cadre de ce que l'on appelle les soins oncologiques de support.

En effet, la prise en charge du cancer du sein a été profondément bouleversée depuis 20 ans, grâce à des efforts majeurs de l'ensemble des acteurs du système de santé. Citons la mise en place du dépistage organisé, la mammographie numérique et l'IRM, la technique du ganglion sentinelle, les chimiothérapies, les thérapies ciblées et hormonothérapie de troisième génération, les progrès techniques en radiothérapie, etc. Ces progrès thérapeutiques permettent donc l'allongement de la survie et le cancer est maintenant considéré et traité comme une maladie chronique. Ainsi, si l'espérance de vie se prolonge, la qualité de vie est devenue une composante importante dans la stratégie thérapeutique, ce qui explique en partie, la généralisation des soins de support.

L'homéopathie, représente une des médecines complémentaires les mieux adaptées aux soins de support en cancérologie, en effet elle est dénuée d'interaction médicamenteuse avec les traitements conventionnels du cancer, ce qui permet une grande sécurité d'emploi. De plus, son efficacité, sa rapidité d'action, l'absence d'effet secondaire, de surdosage et son faible coût, sont autant de critères qui la classent en première position des médecines complémentaires utilisées par les patients cancéreux. Cette médecine accorde également une grande importance à la relation thérapeutique et au dialogue et favorise l'intimité entre le malade et son thérapeute et notamment avec son pharmacien. Ces traitements permettent en effet au pharmacien, de faire pleinement partie de l'équipe soignante, ce qui est plutôt gratifiant. L'homéopathie apporte donc un soutien à la fois relationnel, psychologique et actionnel aux patients, afin de leur apporter un gain réel en termes de santé et de qualité de vie dans leur parcours pour guérir.

Pour terminer, pendant la chimiothérapie, en plus de la prise en charge des effets indésirables par l'homéopathie, une bonne hygiène alimentaire, un exercice physique régulier et un moral d'acier sont indispensables pour surmonter les épreuves de la maladie cancéreuse. (67) (148) (149)

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomopathologique postchirurgical noté « pTNM »

Tumeur Primaire T

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1 mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détectés sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastases à distance

Annexe 2 : Classification ACR des images mammographiques

Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) – correspondance avec le système BIRADS de l'*American College of Radiology* (ACR)

ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ;
- Ganglion intramammaire ;
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie ;
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) ;
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ;
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ;
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques¹ ;
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcification rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ;

- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ;
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ;
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales ;
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses ;
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuse ;
- Image(s) spiculées(s) sans centre dense ;
- Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume ;
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable ;
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice de cancer :

- Microcalcifications vermiculaire arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées ;
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ;
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ;
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ;
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ;
- Opacité spiculée à centre dense.

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peuvent être reclassée ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Anatomie du sein et détail d'un lobe	38
Figure 2. Formule chimique développée du 5-fluorouracile	78
Figure 3. Formules chimiques de l'uracile, de la thymine et du 5-fluorouracile	79
Figure 4. Mécanisme d'action du 5-fluorouracile	79
Figure 5. Formule chimique développée de l'épirubicine	82
Figure 6. Formule chimique développée du cyclophosphamide	85
Figure 7. Expériences de Wurmser L. à Strasbourg en 1955, montrant l'influence des doses infinitésimales de toxique sur la cinétique des éliminations et mis en évidence de la variation de l'excrétion en fonction de la dilution	171
Figure 8. Expériences de Cambar J. montrant l'effet protecteur des doses infinitésimales de toxique vis-à-vis d'une intoxication à doses pondérales	172

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Incidence du cancer du sein par tranche d'âge en 2005	23
Tableau 2. Mortalité du cancer du sein par tranche d'âge en 2006	24
Tableau 3. Indication d'une consultation d'oncogénétique	27
Tableau 4. Caractéristiques des facteurs de risque du cancer du sein (risque relatif*)	33
Tableau 5. Stadification de l'UICC – Cancer du sein	41
Tableau 6. Avis du groupe de travail concernant le classement des facteurs de risque du cancer du sein soit dans le groupe des facteurs de risque pour lesquels aucun dépistage spécifique n'est justifié (en dehors du dépistage organisé) (Groupe 1), soit dans le groupe des facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié du point de vue épidémiologique et pour lesquels l'évaluation devrait être poursuivie pour tenter de définir les modalités de dépistage (Groupe 2)	47
Tableau 7. Score immunohistochimique reconnu pour décider d'un traitement par Herceptin® dans le cadre de l'AMM	56
Tableau 8. Récapitulatif des effets indésirables du 5-fluorouracile [G0, G1, G2, G3, G4 (Cf. cotation OMS)]	81
Tableau 9. Récapitulatif des effets indésirables de l'épirubicine [G0, G1, G2, G3, G4 (Cf. cotation OMS)]	85
Tableau 10. Récapitulatif des effets indésirables du cyclophosphamide [G0, G1, G2, G3, G4 (Cf. cotation OMS)]	87
Tableau 11. Effets toxiques et subaigus des anticancéreux : cotation OMS	89
Tableau 12. Effets indésirables aigus pertinents sur le plan clinique de différents protocoles de chimiothérapie dont FEC 100, observés chez des patientes traitées pour un cancer du sein peu évolué	91
Tableau 13. Effets indésirables tardifs de différents protocoles de chimiothérapie dont le protocole FEC 100, observés chez des patientes atteintes de cancer du sein peu évolué (données du suivi de 5ans)*	93
Tableau 14. Comparaison des différentes études européennes et françaises sur l'évaluation du recours aux médecines complémentaires en cancérologie	95
Tableau 15. Récapitulatif des dilutions homéopathiques	99
Tableau 16. Cytotoxiques et risque émétisant (selon Hesketh)	102
Tableau 17. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de nausées et/ou de vomissements	106

Tableau 18. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient pour soutenir sa fonction hépatique	109
Tableau 19. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de diarrhées	112
Tableau 20. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de mucite	117
Tableau 21. Résumé des souches homéopathiques utilisées pour la prise en charge des troubles du goût	119
Tableau 22. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en fonction des effets indésirables dermatologiques qu'il présente	126
Tableau 23. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en présence d'effets indésirables unguéaux	129
Tableau 24. Cytotoxiques et risque alopeciant	130
Tableau 25. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient après la chimiothérapie en cas d'alopecie	131
Tableau 26. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas d'effets indésirables hématologiques	137
Tableau 27. Résumé des souches homéopathiques proposées à un patient asthénique	143
Tableau 28. Résumé des souches homéopathiques conseillées en cas d'insomnies	147
Tableau 29. Résumé des souches homéopathiques conseillées en cas de troubles de la mémoire	148
Tableau 30. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de douleurs articulaires	151
Tableau 31. Résumé des souches homéopathique proposées au patient en cas de syndrome pseudo-grippal	153
Tableau 32. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de myalgies	154
Tableau 33. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en cas de neuropathies périphériques	158
Tableau 34. Résumé des médicaments homéopathiques conseillés pour la prise en charge des bouffées de chaleur	162
Tableau 35. Résumé des souches homéopathiques conseillées en cas de bouffées de chaleur et de baisse de la libido	163
Tableau 36. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient en fonction des effets indésirables oculaires qu'il présente	166
	184

Tableau 37. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient pour soutenir et protéger sa fonction rénale	168
Tableau 38. Résumé des souches homéopathiques proposées au patient pour protéger sa fonction cardiaque	170

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Classification TNM du cancer du sein, 7 ^e édition 2010	176
Annexe 2. Classification ACR des images mammographiques	179

BIBLIOGRAPHIE

1. Krakowski I, Wagner J-P, et al. Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves : proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés. *Oncologie*. Springer, Février 2004, Vol. 6, 1.
2. Dauchy S, Marx G. Les soins de support, état de la réflexion en France. *Oncologie*. 2005, Vol. 5, 3 p189-194.
3. Jean-Lionel Bagot. *L'Homéopathie dans les soins de support en cancérologie*. Paris : CEDH, Mars 2007. 9782915668264.
4. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *Journal of thoracic disease*. 2013, Vol. 5.
5. Centre d'épidémiologie sur causes médicales de décès. Interrogatoire des données sur les causes de décès de 1979 à 2010 - Effectifs de décès - Tumeur maligne du sein. [En ligne] 2011. [Citation : 21 01 2014.] <http://cepidc.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>.
6. Bouée S, Grosclaude P, Alfonsi A, Florentin V, Clavel-Chapelon F, Fagnani F. Projection de l'incidence du cancer du sein en 2018 en France. *Bulletin du Cancer*. Mars 2010, Vol. 97, 3.
7. Haute autorité de santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoiétique - Cancer du sein. *Guide-Affection longue durée*. Janvier 2010.
8. Haute Autorité de Santé. Recommandations de santé publique. *Dépistage du cancer du sein en France : identification des femme à haut risque et modalités de dépistage (Volet 1)*. Mai 2012.
9. Institut national du cancer. Quelques chiffres sur le cancer du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/quelques-chiffres>.
10. Paula-Maria Curado. Breast cancer in the world : Incidence and mortality. *Salud Publica de Mexico*. 2011, Vol. 53, 5.
11. Institut national du cancer. Les facteurs de risque du cancer du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque>.
12. Haute Autorité de Santé. Questions/Réponses - Cancer du sein : quel dépistage selon vos facteurs de risque ?. Mai 2014.
13. Célia Roemer-becuwe. D.U pharmacie oncologique 2006/2007, . *Le cancer du sein*. 28 mars 2007.
14. Institut national du cancer. Les facteurs de risque du cancer du sein : l'âge. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/lage>.
15. Horn-Ross PL. Multiple primary cancers involving the breast. *Epidermiol Rev*. 1993, Vol. 15, 1 p169-176.
16. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003, Vol. 25, 12 p1489-1497.

17. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, Purushotham A. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol.* 2003, Vol. 4, 4 p207-214.
18. Institut national du cancer. Les facteurs de risque du cancer du sein : les antécédents personnels. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/les-antecedents-personnels>.
19. Académie nationale de médecine, Académie des Sciences, Institut de France, Centre International de recherche sur le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer, et al. *Les causes du cancer du sein*. Lyon : IARC, 2007.
20. Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Franceschi S. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol.* 1997, Vol. 90, 3 p453-456.
21. Institut national du cancer. Les facteurs de risque du cancer du sein : les antécédents familiaux. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 1 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/les-antecedents-familiaux>.
22. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D. Le risque familial et génétique de cancer du sein. *Soins.* 2013, 776.
23. Julian-Reynier Claire. Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire : importance des résultats des tests. *Médecine/sciences.* Juin-juillet 2011, Vol. 27, 6-7.
24. Institut national du cancer. Les facteurs de risque du cancer du sein : les prédispositions génétiques. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/les-predispositions-genetiques>.
25. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer.* 2004, Vol. 91, 4 p219-237.
26. Institut national du cancer. Le programme de dépistage organisé. [En ligne] 17 Septembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-du-cancer-du-sein/espace-professionnels-de-sante/le-programme-de-depistage-organise>.
27. VIDAL Hoptimal. Cancer du sein. *VIDAL recos.* [En ligne] 188 Avril 2013. [Citation : 8 Juillet 2013.] <http://curie:8012/showReco.html?recold=4034>.
28. Jean-François Geay. Physiopathologie, diagnostic et thérapeutique du cancer du sein. *Soins.* Juin 2013, Vol. 776.
29. Rohani-Rasaf M, Abdollahi M, Jazayeri S, Kalantari N, Asadi-Lari M. Correlation of cancer incidence with diet, smoking and socio-economic position across 22 districts of Tehran in 2008. *Asian pacific journal of cancer prevention.* 2013, Vol. 14, 3 p1669-1676.
30. Espié M, Gorins A. *Contraception oestroprogestative et cancer du sein. In: collectif. Le sein.* Paris : Eska, 1997. p664.
31. Bieche I, Liderau R. *Altérations génétiques somatiques dans le cancer du sein. In : Collectif. Le sein.* Paris : Eska, 1997. p534.
32. Raphaëlle Ancellin. Fiche repère "Activité physique et cancers". *Institut national du cancer.* [En ligne] 30 Janvier 2012. [Citation : 22 Février 2013.] <http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/415-activite-physique-et-cancer>.

33. WCRF, AICR. *Continuous update project report summary. Food, nutrition, physical activity and the prevention of breast cancer*. 2010.
34. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. Janvier 2007, Vol. 18, 1 p137-157.
35. Friedenreich CM, Cust AE,. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British journal of sports medicine*. Août 2008, Vol. 42, 8 p636-647.
36. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010, Vol. 121, 2 p469-477.
37. National Breast and Ovarian Cancer Centre. *Breast cancer risk factors a review of the evidence*. Sydney : NBOCC, 2009.
38. White VM, English DR, Coates BVD. The association between stressful life events and breast cancer risk : a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2003, Vol. 107, 3 p1023-1029.
39. Butow PN, Hiller JE, Price MA, Thackway SV, Krickler A, Tennant CC. Epidemiological evidence for relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. *J Psychosom Res*. 2000, Vol. 49, 3 p169-181.
40. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. *Cancers et environnement*. Inserm Paris : s.n., 2008.
41. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women : new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect*. 2007, Vol. 115, 10 p1406-1414.
42. Association Française de Chirurgie. *Cancer du sein. Rapport présenté au 109ème congrès français de chirurgie. Paris 3-10 octobre 2007*. Paris : Arnette, 2007.
43. Haute Autorité de Santé. Recommandations de santé publique. *Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage - Volet 1*. Mai 2012. p54-56.
44. Institut national du cancer. Le sein. [En ligne] 24 Novembre 2010. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/le-sein>.
45. Programme québécois du dépistage du cancer du sein. Anatomie du sein. [En ligne] 13 Juin 2014. [Citation : 201' Décembre 2014.] <http://www.depistagesein.ca/anatomie-du-sein/>.
46. Jean-Yves Blay, Alain Puissieux. La cellule cancéreuse. *La revue du praticien*. 15 mai 2000, Vol. 50, 10 p1135-1144.
47. Institut national du cancer. Les cancers du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-maladies-du-sein/les-cancers-du-sein>.
48. —. Les stades et les grades d'un cancer du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/stades-et-grades>.
49. Société Canadienne du cancer. *Cancer du sein - Stadification*. [En ligne] 2015. [Citation : 2015 Février 8.] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/staging/?region=qc>.

50. VIDAL Hoptimal . Cancers : dépistages organisés. *VIDAL recos*. [En ligne] 18 Avril 2013. [Citation : 8 Juillet 2013.] <http://curie:8012/showReco.html?recold=2575>.
51. Hall P, Easton D. Breast cancer screening : time to target women at risk. *British journal of cancer*. 2013, 108 p 2202-2204.
52. Institut national du cancer. Les symptômes des cancers du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-symptomes>.
53. —. Le diagnostic des cancers du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/le-diagnostic>.
54. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Monographies*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p471-474.
55. Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain E. Traitements médicamenteux des cancers du sein RH+ Her2- . *Bulletin du cancer*. Juin 2011, Vol. 98, 6 p655-670.
56. Penault-Llorca, F. Détection de la surexpression de erb-B2 par immunohistochimie : pourquoi, quand, comment ? *La lettre du Cancérologue*. Janvier-février 2002, Vol. 11, 1.
57. Institut national du cancer. Les différents traitements possibles du cancer du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/traitements-possibles>.
58. —. La chirurgie des cancers du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chirurgie>.
59. Tebra S, Bouguizene S, Bibi M, Boussen H, Khairi H, Bouaouina N. Le traitement conservateur du cancer du sein. *La tunisie médicale*. 2010, Vol. 88, 7 p453-458.
60. Institut national du cancer. Chirurgie mammaire conservatrice ou non conservatrice ? [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chirurgie/chirurgie-conservatrice-ou-non-conservatrice->.
61. —. Le curage axillaire. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chirurgie/curage-axillaire>.
62. —. L'exérèse du ganglion sentinelle. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chirurgie/exerese-du-ganglion-sentinelle>.
63. —. La radiothérapie du cancer du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/radiotherapie>.
64. —. L'hormonothérapie du cancer du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie>.
65. Oncolor - Réseau régional de cancérologie de lorraine. *Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein*. Alsace, Bourgogne, Franche-Comté, Lorraine : s.n., 2012.
66. Institut national du cancer. La chimiothérapie du cancer du sein et ses indications. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chimiotherapie>.

67. Cottu Paul H, Zelek Laurent, Diéras véronique. Traitements médicaux du cancer du sein.
68. Institut national du cancer. Quels sont les médicaments de chimiothérapie utilisés ? . [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/en/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chimiotherapie/medicaments-utilises>.
69. Haute autorité de santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoiétique - Cancer du sein. *Guide-Affection longue durée*. Janvier 2010.
70. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Principes des traitements anticancéreux*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p66-82.
71. Institut national du cancer. Les thérapies ciblées. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 3 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/therapies-ciblees>.
72. Campone M, Berton-Rigaud D, Bourbouloux E, Sophie S, Zanetti A, Frenel J. Les cancers du sein HER2 : que devons-nous retenir dans notre pratique clinique quotidienne ? *Bulletin du cancer*. Février 2011, Vol. 98, 2 p154-163.
73. Magné N, Chargari C, Conforti R, Toillon R, Bauduceau O, Védrine L, Khayat D, Spano J. Mécanismes de résistance aux thérapeutiques moléculaires ciblées dans le cancer du sein : constats et perspectives. *Bulletin du cancer*. mars 2010, Vol. 97, 3 p385-395.
74. Institut national du cancer. Les différents types d'hormonothérapie du cancer du sein. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/differents-types-dhormonotherapie>.
75. Institut national du cancer. Les anti-oestrogènes. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/anti-strogenes>.
76. Bergerat, Pr. Module 10 : cancérologie - oncohématologie. *Hormonothérapie des cancers*. Faculté de médecine de Strasbourg : s.n., 2005-2006.
77. Adjuvant breast cancer trials collaborative group. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer : results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007, Vol. 99, p516-525.
78. Institut national du cancer. Les agonistes de la LH-RH. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/agonistes-de-la-lh-rh>.
79. —. Les anti-aromatases. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/anti-aromatases>.
80. Afrit M, Laabidi S, Meddeb K, Skhiri H, Zayane A, Boussen H. Les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant du cancer du sein de la femme ménopausée. *La tunisie médicale*. 2013, Vol. 91, 1 p6-11.
81. Dowselt M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2009, Vol. 28, p509-518.
82. Classe J, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre-Lacoeuille C, Dejobe M, Catala L, Bordes V, Dravet F, Deschamps P. Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Décembre 2010, Vol. 39, 8 p85-88.

83. Azria D, Jacot W, Gligorov J, Belkacémi Y, Zaman K, Romieu G, Ozsahin M. Hormono-radiothérapie adjuvante des cancers du sein. *Bulletion du cancer*. Mars 2009, Vol. 96, 3 p285-289.
84. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : protocoles*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p500-567.
85. —. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Protocoles*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p529.
86. Groupe pharmacien du réseau Oncauvergne. *Fiche information patient : Protocole FEC*.
87. Professeur J-F Heron. Chapitre : chimiothérapie des cancers - 5-fluoro-uracile. *Oncoprof*. [En ligne] 25 Août 2010. [Citation : 05 Septembre 2014.] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp11.php.
88. Cours de cancérologie de 4ème année de pharmacie. Les anticancéreux. Strasbourg : s.n., Année universitaire 2011-2012.
89. BC Cancer Agency. Fluorouracil. *Cancer Drug Manual*. May 2012.
90. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Monographies*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p320-323.
91. VIDAL. Fluorouracil. *VIDAL*. [En ligne] 5 Juin 2014. [Citation : 13 Janvier 2015.] <http://www.vidal.fr/substances/4138/fluorouracil/>.
92. Wikipedia. Epirubicine. *Wikipedia*. [En ligne] 8 Août 2014. [Citation : 13 Janvier 2015.] <http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pirubicine>.
93. Pharmaceutical partners of canada inc. Chlorhydrate d'épirubicine . Août 2010.
94. Pfizer canada inc. Monographie de produit : pharmorubicin pfs. Kirkland (Québec) : s.n., Novembre 2011.
95. Dictionnaire VIDAL. *Monographie : farmorubicine*. Paris : s.n., 2013. p855-856.
96. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Monographies*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p300-303.
97. —. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Prévention et traitement des effets indésirables*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p140-143.
98. —. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Annexes*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p581-582.
99. EurekaSané. Endoxan. [En ligne] 22 Juillet 2014. [Citation : 5 Septembre 2014.] <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp968-ENDOXAN.html>.
100. Lecancerdusein-TPE. Les traitements généraux du cancer du sein. *Le cancer du sein TPE*. [En ligne] 12 Janvier 2012. [Citation : 13 Janvier 2015.] <http://lecancerdusein-tpe.blogspot.fr/2012/01/les-cancers-invasifs-et-leurs.html>.
101. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Monographies*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p262-265.
102. —. Dossier du CNHIM. *Effets toxiques aigus et subaigus des anticancéreux : cotation OMS*. s.l. : 7ème édition. Vol. 34, 5-6, p581-582.

103. Oncolor - réseau régional de cancérologie de lorraine. Information pour les patients : le protocole FEC. 17 juin 2011.
104. VIDAL Hoptimal. Cancers : complications des chimiothérapies. *Vidal Recos*. [En ligne] 18 Avril 2013. [Citation : 8 Juillet 2013.] <http://curie:8012/showReco.html?recold=2746>.
105. Institut national du cancer. Quels sont les effets secondaires possibles de la chimiothérapie du cancer du sein ? [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/en/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chimiotherapie/effets-secondaires>.
106. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A,. Mémoire de diplôme d'état de docteur en pharmacie. *Places des médecines complémentaires et alternatives dans la qualité de vie des patients soignés en oncologie*. ULP Strasbourg : s.n., 14 décembre 2005.
107. Molassiotis A, Fernandez-Orrtega P, Margulies A et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients : a European survey. *Ann Oncol*. Avril 2005, Vol. 16, 4 p655-663.
108. Träger-Maury S, Tournigand C, Louvet C et al. Utilisation de médecine complémentaire chez les patients atteints de cancer dans un service de cancérologie français. *Bull Cancer* 2007. 2007, Vol. 94, 11 p1017-1025.
109. Jean-Lionel Bagot. *Cancer et homéopathie - Guide pratique*. Kandern, Allemagne : Unimedica/Editions Narayana, 2012. ISBN 978-3-944125-03-9.
110. Cancer du sein et homéopathie. *Passeport santé*. [En ligne] 30 Septembre 2014. [Citation : 02 Octobre 2014.] <http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/nouvelles/Fiche.aspx?doc=cancer-du-sein-homeopathie>.
111. Dantas F, Rampes H. Do homeopathic medicines provoke adverse effects ? A systemetic review. *Br Homeopath J*. 2000, Vol. 89, suppl 1 pS35-S38.
112. Kassab S, Cummings M, Fischer P, and al. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Databse Syst Rev*. 14 avril 2009, 2.
113. Barrière J. Risques et complications potentiels des médecines complémentaires en cancérologie. Paris : John Libbey Eurotext, Eurocancer 2010. p91-94.
114. Rodrigues M. *Utilisation des médecines alternatives et complémentaires par les patients en cancérologie : résultats de l'étude MAC-AERIO EUROCANCER 2010*. Paris : John Libbey Eurotext, 2010. p95-96.
115. Demarque D. *Historique de l'homéopathie*. Paris : EMC, 1981. Homéopathie 3800 5A10 4.6.05.
116. Jean-louis Masson. *L'homéopathie de A à Z*. s.l. : Marabout, Février 2012. 3010000019152/01.
117. Cours d'homéopathie de 5ème année de pharmacie. Les médicaments homéopathiques - procédés industriels de fabrication. Université de Strasbourg : s.n., Année universitaire 2012-2013.
118. Bagot Jean-Lionel. Le conseil homéopathique à l'officine. *Cours n°1*. Faculté de pharmacie Strasbourg : s.n., Novembre 2012.
119. Boiron M, Roux F, Wagner J-P,. *Accompagnement en oncologie*. Courbevoie : Newsmed, Mars 2014. 979-10-90018-46-4.
120. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Prévention et traitement des effets indésirables*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p168-171.

121. Slimane K, Perez A, Ruffié P, Di Palma M . Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux. *Bulletin du cancer*. mai 2004, Vol. 91, 5 pp.403-408.
122. Oncomip - Réseau de cancérologie de Midi-pyrénées. FEC 100 : Troubles et effets indésirables.
123. Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. Guide d'enseignement. *Hématologie - Clientèle recevant de la chimiothérapie*.
124. E, Menat. Apport des médecines naturelles pour limiter les effets secondaires des chimiothérapies et radiothérapies. *Phytothérapie clinique*. Springer, 2004, 5 p149-152.
125. CNHIM. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : Prévention et traitement des effets indésirables*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p161-163.
126. —. Dossier du CNHIM. *Anticancéreux : prévention et traitement des effets indésirables*. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p179-181.
127. J-L Bagot. Utilisation de l'homéopathie dans les soins de support en cancérologie : les effets secondaires dermatologiques. *Cahier du CEDH*. Décembre 2006, 2.
128. CNHIM. Anticancéreux : Prévention et traitement des effets indésirables. s.l. : 7ème édition, 2013. Vol. 34, 5-6 p138-139.
129. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS) : a large multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004, Vol. 40, p2293-2306.
130. Jean-Claude Karp. La fatigue en cancérologie : une problème majeur. *La revue d'Homéopathie*. 2013, Vol. 4, p51-55.
131. Colin P, Maloiseil F, Mitry E, Zelek L, Chouaïd C, Le Calvé P,. Regard croisés 2009 : perceptions croisées des patients atteints de cancer et des professionnels de santé sur les conséquences de la fatigue et de l'anémie chimio-induite sur la vie quotidienne. *Oncologie*. 2010, Vol. 12, p375-381.
132. Cramp F, Daniel J,. Cochrane Database Syst Rev. *Exercice for the management of cancer-related fatigue in adults*. Avril 2008. 2. CD006145.
133. Lonsdorfer J, Dufour L, Sonntag M, Dufour C, Botsa D, Wagner J-P, Bagot J-L,. Un programme d'activité physique personnalisé. *Cahiers de biothérapie*. Octobre 2011, Vol. 228, p48-52.
134. Etudiants de 5ème année Officine. Fiches comptoirs - Conseils à l'officine. Université de Strasbourg : s.n., Année universitaire 2012-2013.
135. Inagaki M, Yoshikawa E, Uchitomi et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 1 janvier 2007, Vol. 109, 1 p146-156.
136. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y,. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 1 janvier 2007, Vol. 109, 1 p146-156.
137. Bagot J-L. Cancérologie : traitements actuels et accompagnement homéopathique. *Bases théoriques pour l'utilisation des hétéro-isothérapeutiques dans le traitement adjuvant des cancers*. Strasbourg : Journée de l'institut homéopathique scientifique, 2002.

138. Lapp Ch, Wurmser L. Thérapie. *Mobilisation de l'arsenic fixé chez le cobaye sous l'influence de doses infinitésimales d'arséniat de sodium*. s.l. : Springer, 1955. p625-638.
139. Cazin J-C, Cazin M, Papapanayotou C. A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of arsenic on the retention and mobilisation of arsenic in the rat. *Human Toxicology*. Juillet 1987, p315-320.
140. Bagot J-L. Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur... l'homéopathie ! *Cours d'homéopathie de 5ème année de pharmacie*. Université de Strasbourg : s.n., Année universitaire 2012/2013.
141. Cambar J, et al. Effets protecteur de Mercurius corrosivus vis-à-vis d'une intoxication mercurielle. *Cahier de Bioth*. 1984, Vol. 81, p27-34.
142. Trepo C, Crapanne J-B, Bissuel F, Cotte L, Rougier P, Schlienger I,. Trimethoprim-sulphamethoxazole rechallenge in 20 previously allergic HIV-infected patients after homeopathic desensitisation. *AIDS*. 1995, Vol. 9, 4 p407-408.
143. Tsuchitani T, Zigelboim J, Berek J, Bonavida B,. Potentiation of cytotoxicity against human ovarian cell-lines with combinations of subtoxic concentrations of tumor necrosis factor and adriamycin or cisplatinum. *J. Cell. Pharmacol*. 1991, Vol. 2, p1-11.
144. Uslu R, Bonavida B,. Involvement of the mitochondrion respiratory chain in the synergy achieved treatment of human ovarian carcinoma cell lines with both tumor necrosis factor-alpha and cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer*. 1996, Vol. 77, p725-732.
145. Bonavida B, Safrit G, Tsuchitani T et al. Doutrepuich C. Ultra-low doses. *Overcoming tumor cell drugs resistance by low doses of recombinant TNF and drug*. Washington : s.n., 1991. p23-43.
146. Trepo C, Crapanne J-B, Schlienger I et al. Trimethoprim-sulphamethoxazole rechallenge in 20 previously allergic HIV-infected patients after homeopathic desensitisation. *AIDS*. 1995, Vol. 9, 4 p407-408.
147. Bagot J-L. Utilisation des hétéro-isothérapies en cancérologie. *La revue d'homéopathie*. Juin 2010, Vol. 1, 2 p14-19.
148. —. L'homéopathie dans les soins de support pour le cancer du sein. *Cahiers de biothérapie*. Octobre 2011, Vol. 228, p30-38.
149. Schmitz O. Les points d'articulation entre homéopathie et oncologie conventionnelle. *Anthropologie & santé*. [En ligne] 15 Avril 2011. [Citation : 02 Octobre 2014.] <http://anthropologiesante.revues.org/701>.
150. Institut national du cancer. La chirurgie mammaire conservatrice. [En ligne] 17 Décembre 2013. [Citation : 6 Janvier 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/chirurgie/chirurgie-conservatrice>.
151. Bagot J-L. Utilisation des hétéro-isothérapies en cancérologie. *La revue d'homéopathie*. Juin 2001, Vol. 1, 2 p14-19.
152. Karp J-C, Roux F,. *Traitements de support homéopathiques en Cancérologie*. Saint-Etienne : CEDH, Février 2013. 978-2-915668-58-2.
153. [En ligne] <http://www.inpes.sante.fr/index2.asp?page=7000/cp/10/cp101130.asp>.

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : STAUDER

PRENOM : Angie

Née le 5 juillet 1990 à Sarreguemines (57)

CANCER DU SEIN ET PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES DU PROTOCOLE FEC 100 PAR L'HOMÉOPATHIE

Date et lieu de la soutenance : 26 juin 2015
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
N° d'ordre : 00000

RESUME

Malgré les réels progrès réalisés dans le domaine de la prévention, du dépistage et du traitement, le cancer du sein reste le plus fréquent des cancers chez la femme et la première cause de décès par cancer. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle dont la prise en charge prend en compte plusieurs critères relatifs au patient et à sa maladie. Parmi les traitements on retrouve la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie incluant les thérapies ciblées et l'hormonothérapie. De nombreux protocoles de chimiothérapie différents sont indiqués pour le traitement du cancer du sein, dont le protocole FEC 100 qui est recommandé en situation adjuvante standard. Malgré son efficacité, la chimiothérapie est toujours encore à l'origine de nombreux effets indésirables qui peuvent compromettre la poursuite du traitement. Ainsi, des soins de support peuvent être proposés au patient pour qu'il supporte mieux les traitements avec moins de risque d'interruption de traitement.

L'homéopathie, représente une des médecines complémentaires les mieux adaptées aux soins de support en oncologie, elle est dénuée d'interaction médicamenteuse avec les traitements conventionnels du cancer, ce qui permet une grande sécurité d'emploi. De plus, son efficacité, sa rapidité d'action, l'absence d'effet secondaire, de surdosage et son faible coût, sont autant de critères qui la classent en première position des médecines complémentaires utilisées par les patients cancéreux. Cette médecine accorde une grande importance au dialogue et favorise ainsi l'intimité entre le malade et son thérapeute et notamment avec son pharmacien. Ces traitements permettent donc au pharmacien, de faire pleinement partie de l'équipe soignante, ce qui est plutôt gratifiant.

Mots clés

Cancer du sein, chimiothérapie, effets indésirables, médecine complémentaire, homéopathie

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Laure JOBARD-FERRARESE