

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021-2022

N° 107

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

CARLIER Sébastien, né le 10/06/1996 à Montmorency

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 9 DECEMBRE 2021

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2+ et le potentiel de nouvelles molécules : tucatinib (Tukysa®), fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) et les inhibiteurs de points de contrôle

JURY

PRÉSIDENT :

Mr Nicolas AUBREY, Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, Tours

MEMBRES :

Mme Caroline DENEVAULT-SABOURIN, Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, Tours

Mr Nicolas JOUBERT, Maître de Conférences, UFR des Sciences et Techniques, Tours

Mr Philippe PARESSANT, Pharmacien d'officine et Maître de stage, Sorigny

LISTE DES ENSEIGNANTS

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITE

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITE ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES &
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-

2 PROFESSEURS EMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES

37 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE &
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE &
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFERENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-

1 ATER (ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGES DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

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

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 09/12/2021

L'étudiant
Mr CARLIER Sébastien

Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil

Remerciements

À Mr Nicolas AUBREY, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Tours, merci de me faire l'honneur de présider ma thèse.

À Madame Caroline DENEVAULT-SABOURIN, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Tours. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, mais également pour votre rigueur scientifique et votre expertise qui m'ont permis de progresser.

À Monsieur Nicolas JOUBERT, Ingénieur chimiste de formation et Maître de conférences à la faculté des Sciences et Techniques de Tours. Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse, d'avoir été aussi disponible, agréable, compétent, merci pour vos conseils et votre investissement.

À Monsieur Philippe PARESSANT, Pharmacien d'officine et maître de stage, merci de m'avoir accueilli pour mon stage de 6^è année, de m'avoir accompagné et fait confiance, jusqu'à siéger dans ce jury.

À Madame Marie-Agnes BY, Médecin oncologue au Centre Hospitalier Universitaire de Bretonneau, merci de m'avoir aidé à trouver ce sujet, à le développer, merci également pour l'investissement que vous avez eu lors de mon stage d'externat au sein de votre service.

À mes parents, merci de m'avoir donné l'éducation que vous m'avez donné, merci pour vos sacrifices et votre soutien permanent tout au long de mes études que je n'aurais pu assumer seul, et qui, je l'espère, vous rendront fier de moi.

À ma sœur, merci d'avoir toujours été aussi bienveillante envers ton petit frère, merci pour ta gentillesse et ta générosité sans faille.

À Lise, merci d'être à mes côtés et d'égayer mon quotidien, merci pour ton soutien indéfectible.

À mes amis Bastien, Enguerrand, Fanny, Fleur, Manon, Pauline L, Pauline B, nos retrouvailles sont toujours aussi délicieuses.

À mes amies Clara et Loubna, je n'oublierais jamais tous ces moments passés avec vous entre fous rires, révisions, soirées, repas.

À mes maîtres de stage, Fabrice, Anne-Sophie ainsi qu'à vos équipes, merci de m'avoir tant appris et pour votre investissement dans ma formation officinale.

À mes collègues et copains de fac, merci pour ces moments avec vous que ce soit sur les terrains de rugby avec l'équipe Pharm'athlet ou encore en soirée avec la bande de l'ATRP.

Table des matières :

Introduction	12
1. Le cancer du sein.....	12
1.1. Epidémiologie	12
1.2. Sujet à risque et facteurs de risque	13
1.2.1. Facteurs de risque reconnus.....	13
1.2.2. Facteurs protecteurs.....	15
1.3. Physiopathologie.....	16
1.4. Prévention et dépistage.....	16
2. Les différents types et sous-types de cancers du sein.....	19
2.1. Les différents types.....	19
2.1.1. Carcinome canalaire in situ (CCIS)	20
2.1.2. Carcinome lobulaire in situ (CLIS)	22
2.1.3. Carcinome canalaire infiltrant (CCI).....	22
2.1.4. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI).....	23
2.1.5. Le carcinome métaplasique	23
2.2. Connaître les sous types grâce à la biologie moléculaire	25
2.2.1. Les cancers dits luminaux	26
2.2.1.1. Luminal A.....	26
2.2.1.2. Luminal B.....	26
2.2.2. Les cancers HER2+.....	27
2.2.3. Les cancers triple négatifs.....	29
3. La prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2+.....	30
3.1. Introduction	30
3.2. Prise en charge thérapeutique globale.....	31
3.2.1. Première ligne de traitement.....	31
3.2.2. Deuxième ligne de traitement	33
3.2.3. Troisième ligne de traitement.....	36
3.3. Soins de support et accompagnement	39
3.3.1. Prise en charge des effets secondaires les plus fréquents des différents traitements	39

3.3.1.1.	Alopécie.....	39
3.3.1.2.	Asthénie	41
3.3.1.3.	Diarrhée	44
3.3.1.4.	Dépression	46
3.3.1.5.	Mucites.....	47
3.3.1.6.	Nausées et vomissements chimio-induits	49
3.3.2.	Prise en charge de la douleur.....	52
3.3.2.1.	Traitements médicamenteux.....	53
3.3.2.2.	Mode d'administration du médicament	54
3.3.2.3.	Hypnose et psychothérapie	55
3.3.2.4.	Autres traitements.....	56
3.3.2.4.1.	La neurostimulation transcutanée (TENS)	56
3.3.2.4.2.	L'acupuncture	56
3.3.3.	L'activité physique adaptée (l'APA)	57
3.3.4.	Socio-esthétique	62
3.3.5.	Diététique et nutrition	63
3.3.6.	L'accompagnement possible en officine en collaboration avec les oncologues	64
3.3.6.1.	Phytothérapie	65
3.3.6.2.	Aromathérapie.....	66
4.	Le potentiel de nouvelles molécules : le tucatinib (Tukysa®), le fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) et les inhibiteurs de points de contrôle.....	68
4.1.	Le tucatinib (Tukysa®)	68
4.1.1.	Pharmacodynamie	69
4.1.2.	Pharmacocinétique	70
4.1.2.1.	Absorption.....	70
4.1.2.2.	Distribution	70
4.1.2.3.	Biotransformation.....	70
4.1.2.4.	Élimination	71
4.1.3.	Interactions médicamenteuses.....	71
4.1.4.	Données cliniques	71
4.1.5.	Principaux effets indésirables	72
4.2.	Le fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)	73

4.2.1.	Pharmacodynamie	73
4.2.2.	Pharmacocinétique	74
4.2.2.1.	Absorption.....	74
4.2.2.2.	Distribution	74
4.2.2.3.	Biotransformation.....	74
4.2.2.4.	Elimination	74
4.2.3.	Interactions médicamenteuses.....	74
4.2.4.	Données cliniques	75
4.2.5.	Principaux effets indésirables	76
4.3.	Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	77
4.3.1.	Les anti-PD-1	79
4.3.2.	Les anti-PD-L1.....	79
4.3.3.	Les anti-CTLA-4.....	81
4.3.4.	Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.....	82
4.3.5.	Potentiel de la combinaison ADC/inhibiteurs de points de contrôle	83
Conclusion.....		85

Liste des figures :

Figure 1. Schéma illustrant le déroulement d'une mammographie. ²⁴	17
Figure 2. Illustration utilisée lors d'une campagne française "octobre rose".	18
Figure 3. Schéma représentant les différentes structures touchées lors d'un cancer du sein. ²⁴	19
Figure 4. Mammographie mettant en évidence des calcifications ramifiées dans le cadre d'un carcinome canalaire in situ. ²⁷	20
Figure 5. Mammographie montrant des calcifications pléomorphes étendues dans le cadre d'un carcinome canalaire in situ. ²⁷	21
Figure 6. Mammographies présentant des calcifications généralisées dans le cadre de carcinomes canaux in situ. ²⁷	21
Figure 7. Mammographie mettant en évidence un nodule chez une patiente présentant un carcinome canalaire in situ. ²⁷	22
Figure 8. Schéma représentant un CCIS et un CCI comparés à un canal mammaire sain	23
Figure 9. Photo d'une tuméfaction mammaire associée à une	24
Figure 10. Schéma explicatif de la technologie par puce à ADN utilisant l'hybridation génomique comparative. ³¹	25
Figure 11. Schéma illustrant la famille de récepteurs ErbB. ³⁴	28
Figure 12. Schéma illustrant le mécanisme d'action du trastuzumab et du pertuzumab. ³⁷	32
Figure 13. Schéma représentant la structure et le mécanisme d'action du T-DM1. ³⁸	33
Figure 14. Schéma représentant le mécanisme d'action du lapatinib. ⁴⁰	36
Figure 15. Schéma représentant l'arbre décisionnel des traitements d'un cancer du sein métastatique HER2+. ³⁵	38
Figure 16. Logigramme représentant la prise en charge des diarrhées sous chimiothérapie. ⁴³	45
Figure 17. Schéma représentant les différentes zones neuronales impliquées dans le contrôle des nausées et vomissements. ⁵²	49
Figure 18. Page numéro 1 du guide du médecin de l'APA dans le cadre du programme prescri'form. ⁵⁹	58
Figure 19. Page numéro 2 du guide du médecin de l'APA dans le cadre du programme prescri'form. ⁵⁹	59
Figure 20. Page numéro 1 du guide du patient de l'APA dans le cadre du programme prescri'form. ⁵⁹	60
Figure 21. Page numéro 2 du guide du patient de l'APA dans le cadre du programme prescri'form. ⁵⁹	61
Figure 22. Schéma représentant le mécanisme d'action du tucatinib. ⁶⁸	69
Figure 23. Schéma représentant le mécanisme d'action de l'Enhertu®. ⁷²	73
Figure 24. Schéma illustrant le système "clé-cadenas" du point de contrôle inhibiteur PD-1. ⁷⁵	77
Figure 25. Schéma représentant le mécanisme moléculaire des inhibiteurs de points de contrôle dans l'immunothérapie cancéreuse. ⁷⁶	78
Figure 26. Schéma représentant le mécanisme d'action des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1. ⁸⁴	80
Figure 27. Schéma représentant les fonctions immunorégulatrices de CTLA-4 et la stratégie d'« inhibition des inhibiteurs ». ⁸⁵	81

Figure 28. Schéma représentant le spectre des effets secondaires immunologiques des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. ⁸⁷	82
Figure 29. Schéma illustrant les différents mécanismes par lesquels les ADCs activent la réponse cellulaire adaptative. ⁸⁹	84

Liste des tableaux :

Tableau 1. Tableau explicatif des modifications des doses de trastuzumab-emtansine dans le cancer du sein métastatique en fonction des effets indésirables. ³⁹	35
Tableau 2. Tableau mettant en parallèle les échelles de Karnofsky et de l'OMS. ⁴⁴	42
Tableau 3. Tableau explicitant les mesures non pharmacologiques de prévention concernant l'asthénie. ⁴⁴	43
Tableau 4. Tableau représentant les différents grades de classification de la diarrhée selon l'OMS. ⁴⁵	44
Tableau 5. Tableau de classification des chimiothérapies en fonction de leur pouvoir émétisant. ⁵⁴ ..	51

Introduction

La multitude et la complexité des pathologies en oncologie font que ce domaine est en pleine expansion. Les cancers dans notre monde contemporain sont un réel défi car il est, à l'heure actuelle, encore très difficile de prévenir l'apparition d'un cancer ou de le traiter, bien que de nouvelles méthodes diagnostiques et de nouveaux traitements émergent chaque année.

Le cancer du sein métastatique HER2+ fait partie de ces pathologies pour lesquelles de nouveaux traitements se développent constamment grâce à la recherche remettant en question régulièrement les prises en charge et les lignes de traitement. Bien que la physiopathologie de cette maladie soit bien connue, les nouvelles découvertes scientifiques amènent toujours de nouvelles pistes de réflexion concernant notamment les nouveaux traitements en devenir, afin d'être continuellement plus spécifiques, efficaces et avec le moins d'effets indésirables possibles.

Dans cette thèse nous verrons premièrement le cancer du sein de façon générale en revenant sur la physiopathologie, les différents facteurs de risque mais également sur les différents types de cancer du sein.

Dans un deuxième temps, nous verrons plus spécifiquement la prise en charge actuelle du cancer du sein métastatique HER2+, qu'elle soit étiologique ou symptomatique.

Enfin, nous nous intéresserons à de nouvelles pistes de traitements récentes et innovantes venant d'intégrer l'arsenal thérapeutique avec le tucatinib (Tukysa®) et le fam-trastuzumab deruxtecane (Enhertu®). Nous discuterons également dans cette dernière partie d'une classe de médicaments non représentée dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2+ mais qui pourrait dans un futur proche rejoindre l'arsenal thérapeutique.

1. Le cancer du sein

1.1. Epidémiologie

Le cancer le plus fréquent chez les femmes est le cancer du sein. En effet, selon les statistiques, près d'une femme sur huit¹ se retrouvera confrontée à un cancer du sein lors de son existence. Après avoir considérablement augmenté entre 1980 et 2005, son incidence tend à diminuer depuis.² Toutefois, le cancer du sein reste malheureusement bien accroché à sa place de dauphin des cancers les plus fréquents tous sexes confondus, avec une incidence de 59 000 nouveaux cas par an (estimation pour l'année 2017) en France, laissant la première place au cancer de la prostate. Côté mortalité, une diminution de 1,5 % entre 2005 et 2012 peut être en partie imputée à l'amélioration des thérapeutiques ainsi qu'à la précocité des diagnostics notamment à l'aide des campagnes de

dépistage organisées. Avec environ 12 000 décès estimés en 2015, le cancer du sein reste tout de même le cancer le plus meurtrier chez la femme, ce qui peut paraître paradoxal lorsque l'on sait que c'est un cancer de bon pronostic s'il est détecté précocement avec 9 guérisons sur 10.

Pour revenir sur le dépistage organisé, ce dernier vise à détecter de façon la plus précoce possible un cancer chez une personne à priori non malade pour la traiter le plus rapidement et offrir une meilleure chance de guérison. En 2015, un groupe d'expert a conclu,³ à nouveau, que dans un cadre de dépistage pour réduire la mortalité par cancer du sein, les avantages de la mammographie l'emportent sur ses effets indésirables, chez les femmes entre 50 et 74 ans.

Cependant, il semble intéressant de noter qu'à aucun moment le groupe d'expert n'a évoqué le côté psychologique. Il s'est en effet majoritairement penché sur les possibilités de faux résultats positifs ; de surdiagnostic ; et de cancers du sein radio-induits, en termes d'effets indésirables que pourrait représenter une mammographie chez une femme. Or, il semble évident qu'un tel examen pour une personne non-initiée entraîne des conséquences psychologiques liées au stress pré-acte mais également à l'appréhension des périodes d'attentes des résultats et de l'inquiétude lorsque des examens complémentaires sont nécessaires.

1.2. Sujet à risque et facteurs de risque

1.2.1. Facteurs de risque reconnus

Si pour une grande majorité des femmes présentant un cancer du sein il est quasi impossible d'identifier parfaitement des facteurs de risques particuliers, certains d'entre eux ont pu être mis clairement en évidence.

Outre le sexe (les cancers du sein touchant les hommes représentent moins de 1 % de tous les cancers du sein),⁴ l'âge représente un des facteurs de risque les plus importants puisque l'on sait que l'incidence augmente avec l'âge, en effet près de 80 % des cancers du sein se développent après 50 ans.⁵

Les antécédents familiaux de cancer du sein quant à eux majorent le risque d'un facteur deux ou trois, sachant que cela est d'autant plus vrai chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère fille, sœur), avant l'âge de 50 ans.⁶ Concernant les mutations génétiques, certaines entraînent un risque très élevé de cancer du sein (notamment les mutations des gènes BRCA1, BRCA2 et p53). Les personnes porteuses de ces mutations présenteraient un risque accru comparé à la population générale estimé à plus de 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet atteint les 70 ans.^{7,8} Ce risque accru associé à l'histoire familiale et aux mutations génétiques pourrait en partie s'expliquer par le fait d'avoir le même environnement, un style de vie et un patrimoine génétique commun, ainsi que pour l'instabilité génomique en rapport avec les mutations. Cependant, dans la population générale, ces mutations génétiques sont rares et ne représentent qu'un faible pourcentage des cas de cancer du sein.

D'un autre côté, on peut parler des facteurs génésiques qui se révèlent être parmi les facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. Parmi eux, on peut identifier la puberté et l'âge précoce des premières menstruations. Le fondement biologique de cette association est lié à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale existante lors de la période d'activité ovarienne, qui est considérable avec des cycles menstruels réguliers, d'autant plus que les femmes ayant eu leurs menstruations précocement présentent des taux d'œstrogènes après les règles élevés.⁹ D'un autre côté, les femmes ayant eu une ménopause après 50 ans présentent également un risque plus élevé de cancer du sein en comparaison avec celle ayant une ménopause précoce. Ce risque augmenterait d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause et serait lié à la production prolongée des hormones ovariennes.¹⁰ Une première gestation tardive menée à terme est également un facteur connu, plus la première grossesse est tardive et plus le risque de cancer du sein s'accroît.¹¹

Les facteurs hormonaux exogènes, par exemple une contraception orale ou un traitement hormonal substitutif, accentuent également le risque de cancer du sein par rapport aux femmes qui n'en utilisent pas. En effet, les femmes sous contraceptif oral voient leur risque de cancer du sein augmenter d'environ 25 %. Cependant, ce dernier chute dès qu'un arrêt de la contraception a lieu, de manière à ce que 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, il n'y a plus aucun signe d'augmentation significative de risque manifeste.¹² Tandis que les femmes se voyant prescrire un traitement hormonal substitutif pour pallier la diminution du taux des hormones ovariennes circulantes présentent un risque augmenté de 26 à 35 % si elles l'ont suivi pendant cinq ans ou plus. De la même manière, le risque diminue après l'arrêt du traitement.¹⁰

Jusqu'alors la multiparité était avancée comme un facteur protecteur face au cancer du sein. Cependant, des études récentes ont conclu que comparativement à des femmes nullipares, les femmes multipares présentaient un risque accru de cancer du sein. Ce risque serait maximal les 5 ans suivant l'accouchement puis diminuerait progressivement les 20 années suivantes pour revenir au même risque que les femmes nullipares. De plus, ce risque serait d'autant plus important que les femmes sont âgées lors de l'accouchement, ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou un nombre de grossesse élevé.¹³

Le mode de vie est également imputable dans certains cancers du sein, notamment la consommation d'alcool, le surpoids, l'obésité et l'absence d'exercice physique, qui représentent tous des facteurs de risque.¹⁴

1.2.2. Facteurs protecteurs

Même si en l'état des connaissances actuelles il semble exister beaucoup moins de facteurs protecteurs dans le cas du cancer du sein que de facteurs de risque, nous allons ici détailler les principaux avérés.

Celui qui est le plus cité est l'allaitement, pourtant il est discuté et controversé. Il apparaît que pour les femmes ayant allaité sur une durée totale d'au moins 25 mois, le risque de cancer du sein serait réduit de 33 % comparé à celles n'ayant jamais allaité. Par ailleurs, une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois.¹⁵ Plus récemment, une méta-analyse sur 65 études publiées entre 2005 et 2015 confirme cette tendance en concluant que le risque de cancer du sein était diminué de 28 % (SRR = 0.72) chez les femmes ayant exclusivement allaité par rapport aux femmes ne l'ayant pas fait.¹⁶

D'une manière générale, plus le temps d'allaitement est long, plus l'effet protecteur est fort. De plus, il semblerait que l'effet protecteur soit plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes âgées de plus de 50 ans.⁹ Il semble toutefois important de rappeler que le fondement biologique d'une telle association n'est toujours pas connu, même si plusieurs mécanismes sont plausibles. Par exemple : la lactation produit des changements hormonaux endogènes, une réduction d'œstrogène et une augmentation de la production de prolactine notamment, qui sont supposés limiter l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme, ce qui amène à conclure que la lactation limiterait l'apparition et le développement du cancer du sein.¹⁷ Le rôle de l'allaitement dans le décalage du rétablissement de l'ovulation pourrait également expliquer cet effet protecteur.

Du côté du mode de vie, l'activité physique représente un facteur protecteur non négligeable, puisque le fait d'augmenter son activité physique est associé à un risque réduit de cancer du sein. Toutefois, chez les femmes qui ont déjà utilisé un traitement hormonal substitutif, l'effet préventif semble être annulé.¹⁸

L'alimentation fait également l'objet de beaucoup d'études, et certains résultats suggèrent que les régimes alimentaires qui incluent des légumes et limitent les graisses saturées ainsi que les viandes rouges et transformées peuvent réduire le risque de cancer du sein.¹⁹

La consommation d'algues intéresse aussi la recherche, car elle permettrait de jouer un rôle important dans la prévention du cancer du sein. Notamment à travers différents mécanismes tels que la réduction des taux de cholestérol plasmatique, avec une probabilité que la diminution de la disponibilité du cholestérol pour la conversion périphérique en hormones pourrait avoir un effet profond sur l'aspect promoteur de tumeur des hormones dans les cancers du sein hormono-dépendants. Par ailleurs, d'autres mécanismes sont évoqués comme la liaison des stéroïdes biliaires, une activité antioxydante, la capacité à fixer des éléments toxiques, polluants possiblement impliqués dans des processus cancérogènes ou l'apport d'importants oligo-éléments à l'alimentation. Il est en effet acquis que les personnes déficientes en oligo-éléments, notamment en cuivre et en zinc qui jouent un rôle antioxydant, sont plus sensibles aux agents cancérogènes. Ainsi il est suggéré qu'en

mangeant des algues, le cancer du sein peut être prévenu, ou du moins le risque d'en développer un est diminué, et que cette habitude alimentaire très présente chez les Japonais pourrait en partie expliquer leur taux de cancer inférieur.²⁰ En partie seulement, car il ne faut pas oublier que cette habitude s'inscrit dans une alimentation japonaise fondamentalement différente de ce que nous pouvons connaître dans les pays occidentaux, et que cette alimentation japonaise notamment riche en soja, tantôt avancé comme un facteur protecteur²¹ tantôt décrié²², ne permet pas d'expliquer à elle seule cette différence. On peut par exemple penser aux différences métaboliques et génétiques.

1.3. Physiopathologie

Le cancer du sein prend naissance dans les cellules du sein au travers d'une cellule normale altérée par un certain nombre d'anomalies (des mutations) qui ne sont pas réparées par les processus habituels de réparation cellulaire. Ces mutations surviennent lors des divisions successives de la cellule selon le hasard mais peuvent également être influencées par l'exposition à des facteurs de risque. La cellule devient alors anormale, et elle va pouvoir se multiplier (si elle n'est pas détruite), se développer et former une tumeur. La tumeur maligne sera donc un groupe de cellules cancéreuses ayant les capacités d'envahir et détruire le tissu voisin ou encore de se propager à d'autres parties du corps *via* des métastases.

Les cellules du sein peuvent subir des changements rendant leur mode de croissance ou leur comportement anormal. Cependant, cela ne se traduit pas toujours par une finalité cancéreuse. En effet, il peut survenir des affections tels que des hyperplasies atypiques ou encore des kystes qui sont des affections non cancéreuses.

1.4. Prévention et dépistage

En rappelant que le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes, il semble évident que la prévention et le dépistage prennent une place inégalable dans la prise en charge, car plus les femmes seront sensibilisées, plus les diagnostics pourront être précoces et les thérapeutiques débutées rapidement.

Dans les années 90, cette maladie était encore taboue, et le ruban rose apparaît, sous l'action d'Evelyn Lauder alors vice-présidente de la marque cosmétique Estée Lauder, aux Etats-Unis, comme emblème fédérateur de la lutte contre le cancer du sein afin de la rendre visible. En France, le groupe Estée Lauder et le magazine Marie Claire lancent ensemble la première campagne de sensibilisation et l'association « Le cancer du Sein, parlons-en ! » est créée dès 1994 avec la double mission d'informer le grand public et de récolter des fonds pour la recherche. En 2020, comme un symbole, l'association change de nom pour devenir « Ruban rose ». Au fil de ces décennies, tout un écosystème a vu le jour, et en France, « Octobre rose » (Figure 2) est la campagne annuelle de sensibilisation.

Durant tout le mois d'octobre, les rubans roses sont largement mis en valeur par tous les partenaires de la campagne ainsi que dans les médias afin de promouvoir la recherche autour de cette maladie *via* des financements ciblés, mais également d'insister sur l'importance du dépistage précoce.

Le taux de participation de la population cible du dépistage du cancer du sein sur la période 2016-2017 atteignait 50,3 %. Ce chiffre pourrait paraître séduisant, cependant il semblerait qu'il soit en décroissance après une progression importante dans les premières années (jusqu'aux années 2011-2012). Toutefois, il existe des disparités régionales avec des taux atteignant 60 % de participation pour certaines régions tandis que d'autres sont à moins de 40 %. Il faut ajouter également un taux estimé de 10 à 15 % de femmes de 50 à 74 ans se faisant dépister dans une démarche de détection individuelle. Pour rappel, l'objectif européen est de parvenir à dépister au moins 70 % de la population cible.²³

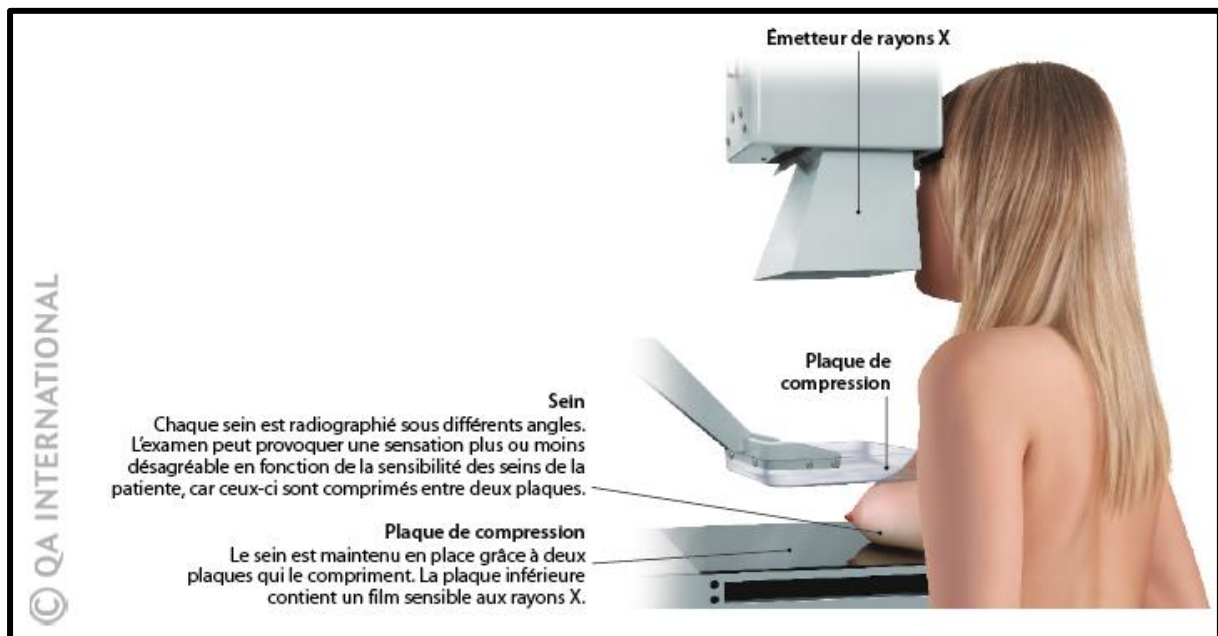


Figure 1. Schéma illustrant le déroulement d'une mammographie.²⁴

Ce programme de dépistage organisé cible des femmes sans symptômes apparent ni facteur de risque particulier âgées de 50 à 74 ans. Tous les deux ans, elles seront invitées *via* un courrier des centres régionaux de coordination des dépistages (CRCDC) à réaliser une mammographie (Figure 1) et un examen clinique auprès d'un radiologue agréé. Les clichés réalisés sont automatiquement sujets à une double lecture par un second radiologue expert même si aucune anomalie n'est détectée. Toutefois, si une anomalie est décelée, le premier radiologue expert entame un bilan diagnostique ayant pour but de diminuer le délai d'une éventuelle prise en charge afin d'éviter une attente angoissante pour la patiente. La procédure est prise en charge à 100 % par l'assurance maladie sans avance de frais.

Cependant comme indiqué précédemment, les femmes à risque élevé et très élevé de cancer du sein ne font pas partie de la population cible, car ces femmes doivent pouvoir bénéficier d'un suivi

bien plus spécifique, notamment avec une mammographie annuelle, ou encore dans certains cas une consultation oncogénétique.

Une éventuelle extension de la tranche d'âge invitée au programme de dépistage organisé est en discussion, concernant les femmes entre 40 et 49 ans et celles au-delà de 74 ans.²³



Figure 2. Illustration utilisée lors d'une campagne française "octobre rose"

2. Les différents types et sous-types de cancers du sein

2.1. Les différents types

Le sein est un organe glandulaire permettant la sécrétion de lait chez la femme. C'est lors de la puberté qu'il se développe et peut également augmenter de volume lors d'une grossesse. Lorsque cet organe est victime de tumeurs, ces dernières se développent à 95 % dans les canaux galactophores ou dans les lobules mammaires. (Figure 3)

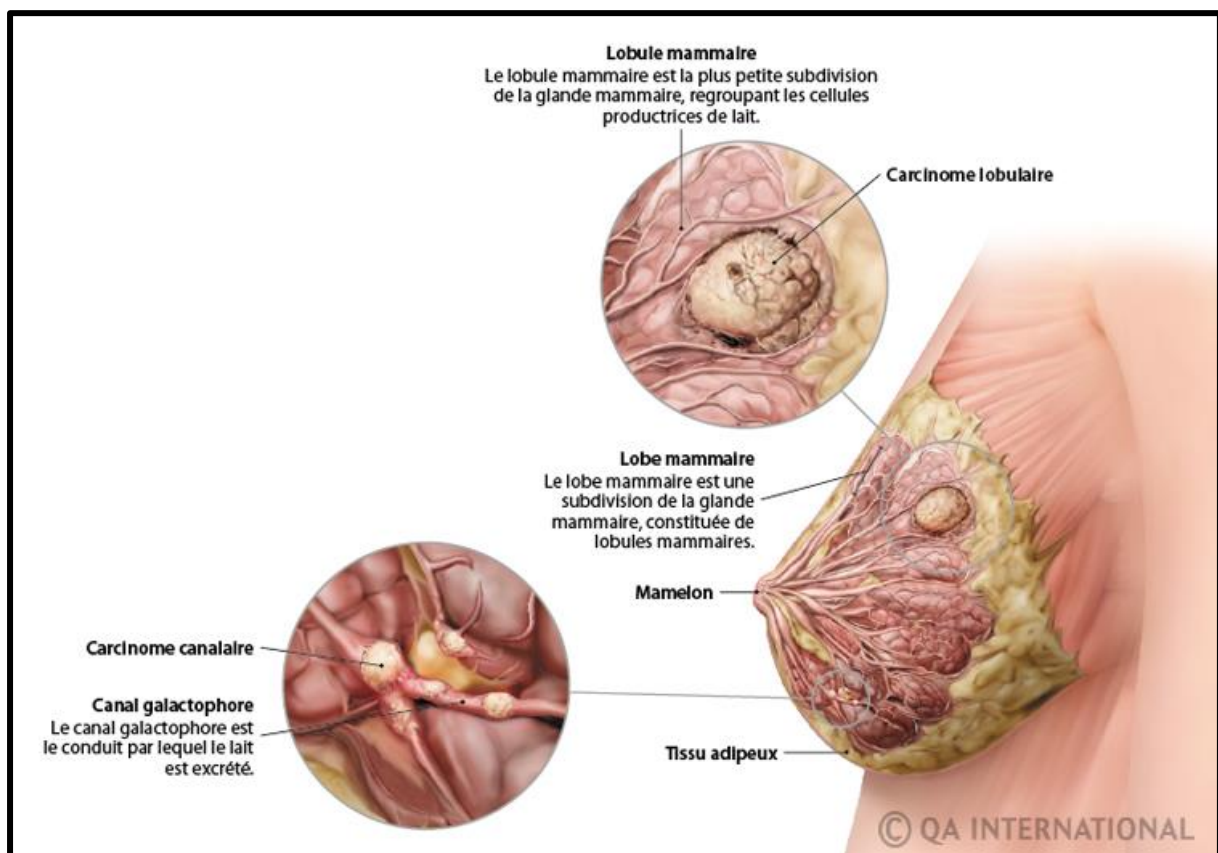


Figure 3. Schéma représentant les différentes structures touchées lors d'un cancer du sein.²⁴

2.1.1. Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Cette forme de cancer va se développer dans les canaux de lactation du sein. Les cellules cancéreuses ne sont pas encore migrantes dans les tissus environnants, il y a donc très peu de risques que le cancer migre vers les ganglions lymphatiques ou vers d'autres régions du corps. Il s'agit d'une forme précoce de cancer du sein. Cependant, il est important d'avoir une prise en charge à ce stade afin d'éviter qu'il ne devienne invasif.²⁵ Le carcinome canalaire *in situ* représente environ 85 % des carcinomes *in situ*,²⁶ et est généralement détecté par mammographie, sur laquelle on identifie dans la plupart des cas des calcifications hétérogènes (calcifications ramifiées, calcifications pléomorphes...) (Figure 4, Figure 6 et Figure 5). Toutefois, il arrive dans certains cas que l'on détecte des nodules. (Figure 7)

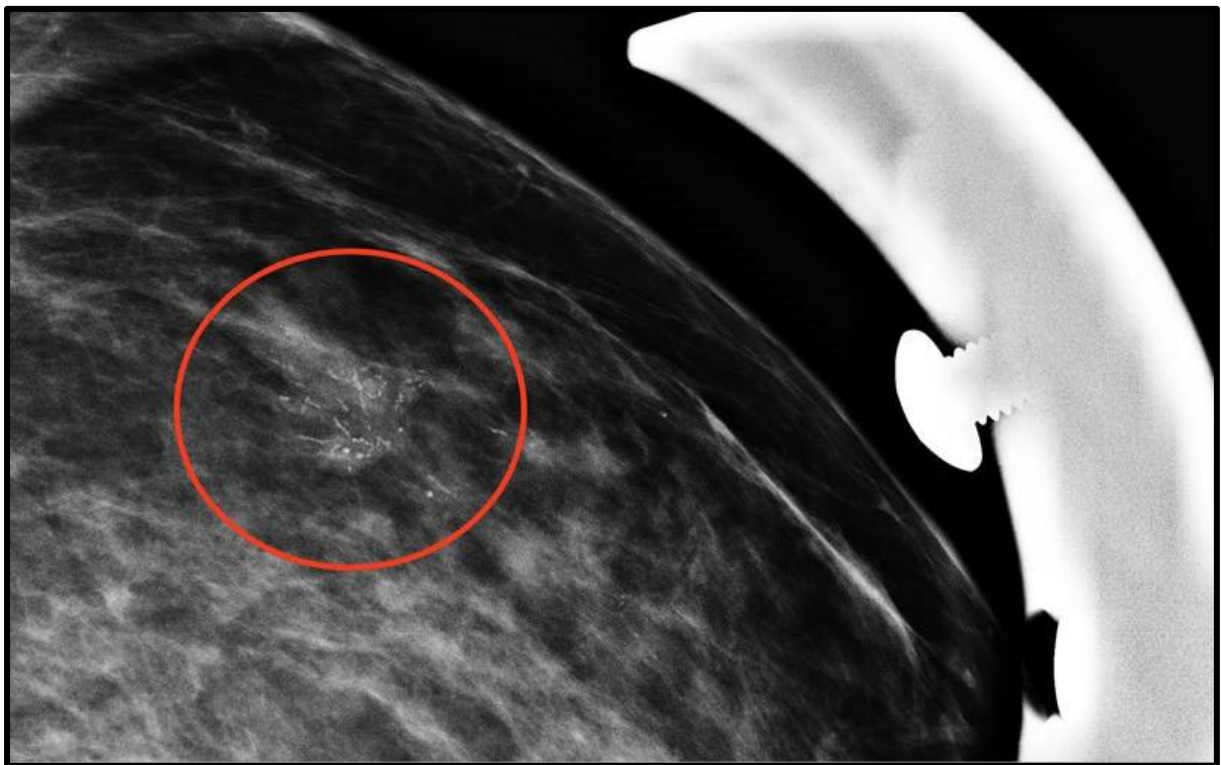


Figure 4. Mammographie mettant en évidence des calcifications ramifiées dans le cadre d'un carcinome canalaire in situ.²⁷

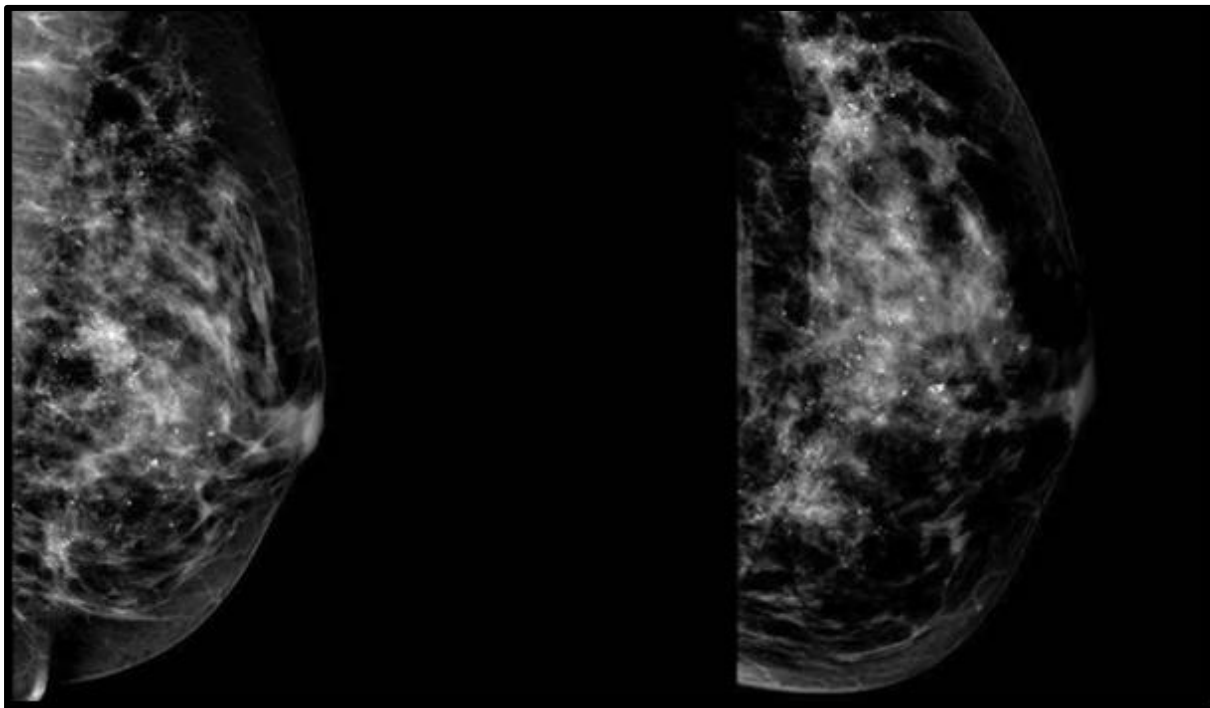


Figure 6. Mammographies présentant des calcifications généralisées dans le cadre de carcinomes canauxaires in situ.²⁷

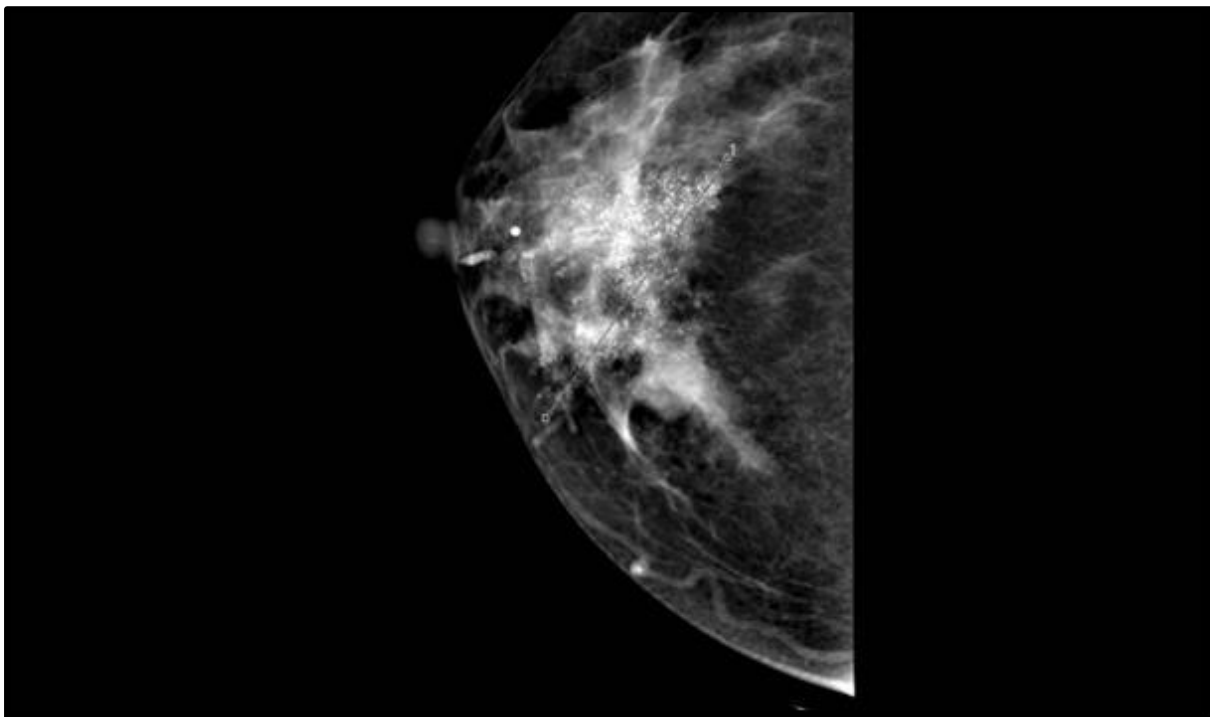


Figure 5. Mammographie montrant des calcifications pléomorphes étendues dans le cadre d'un carcinome canalaire in situ.²⁷

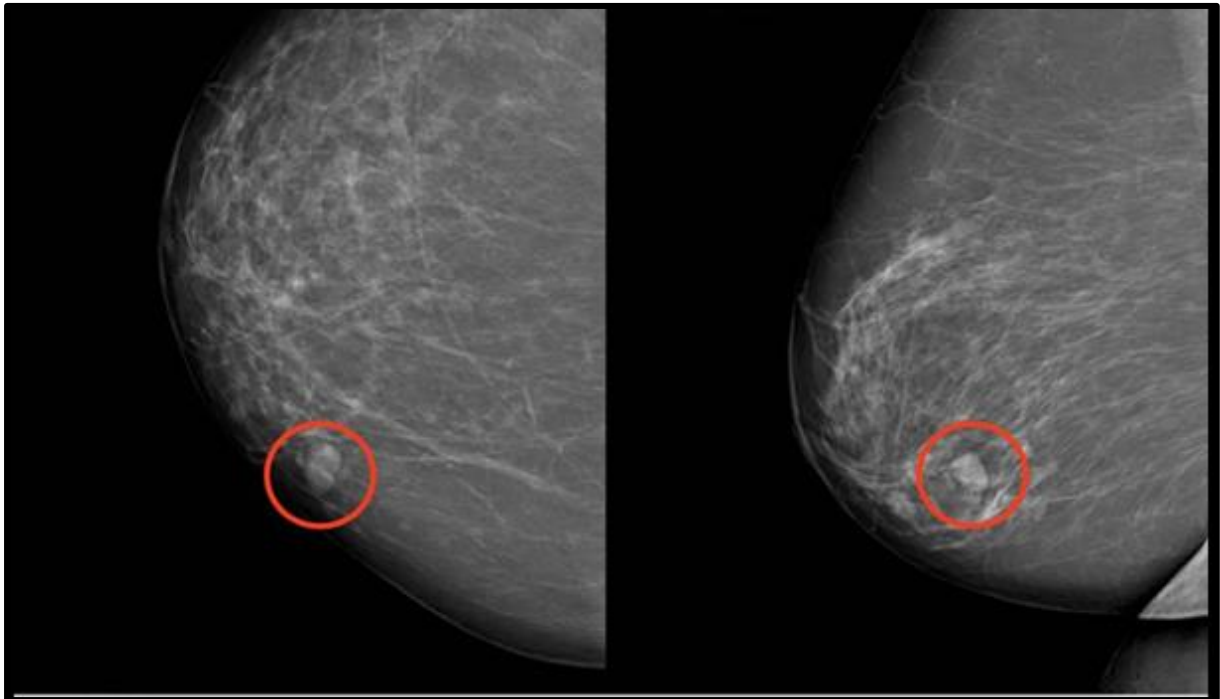


Figure 7. Mammographie mettant en évidence un nodule chez une patiente présentant un carcinome canalaire *in situ*.²⁷

2.1.2. Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)

Le carcinome lobulaire *in situ* est souvent bilatéral et multifocal, il en existe 2 types : classique et polymorphe.

Le carcinome lobulaire *in situ* classique n'est pas à proprement parler un cancer, il n'est pas malin. En effet, les cellules anormales s'accumulent à l'intérieur de lobules du sein et augmentent le risque de développer un carcinome invasif dans les deux seins. Cela se traduit par une lésion non palpable le plus souvent détecté fortuitement par biopsie pour une plainte tout à fait indépendante. Il est rarement visualisé par mammographie.

Le carcinome lobulaire *in situ* polymorphe se comporte plutôt comme un carcinome canalaire *in situ*, et doit être excisé jusqu'à des marges négatives pour prévenir d'éventuelles récives.²⁶

2.1.3. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Le carcinome canalaire infiltrant est le cancer du sein le plus fréquent, représentant 70 à 80 % des diagnostics. Il prend naissance dans les canaux mammaires, puis va traverser leurs parois afin d'envahir les tissus mammaires voisins environnants risquant alors de se propager aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties ou organes de l'organisme.

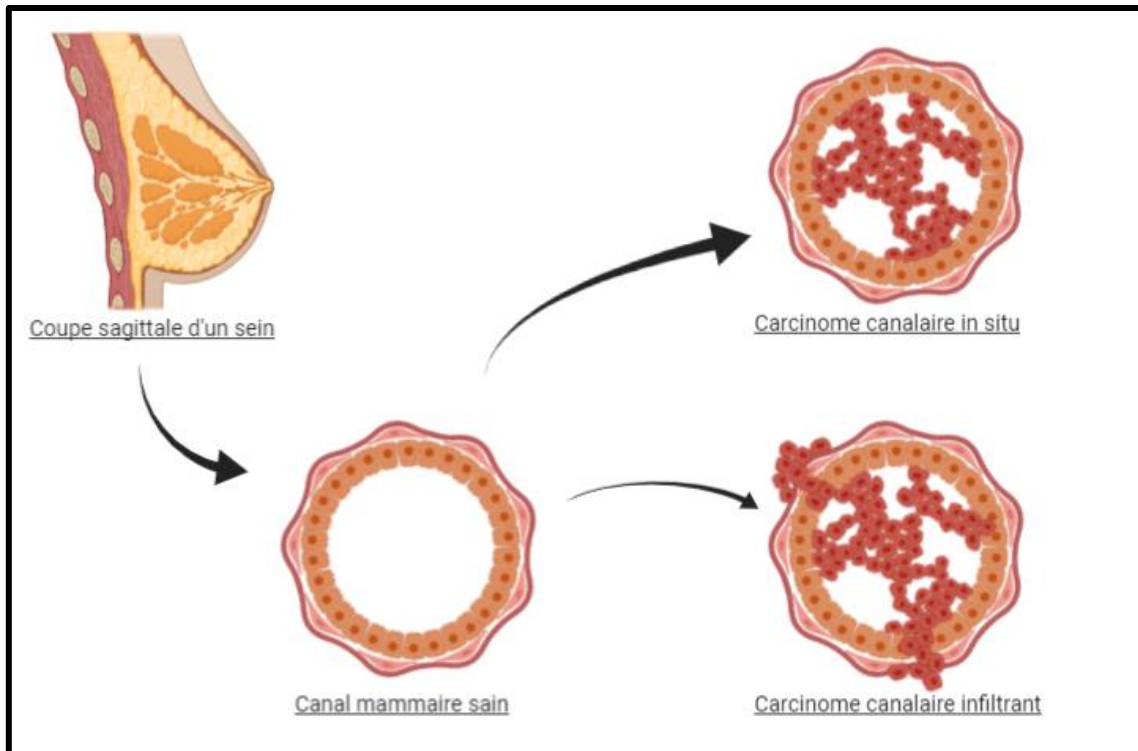


Figure 8. Schéma représentant un CCIS et un CCI comparés à un canal mammaire sain

2.1.4. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Le carcinome lobulaire infiltrant quant à lui représente 10 à 15 % des cancers diagnostiqués, essentiellement chez des femmes entre 45 et 55 ans. Il prend naissance dans les lobules du sein mais traverse ces glandes et se propage au tissu mammaire voisin. Il peut dès lors se propager également aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps ou organes.

2.1.5. Le carcinome métaplasique

Le carcinome métaplasique du sein est défini comme étant un sous-type rare (moins de 1 % des cancers invasifs du sein) et agressif du carcinome invasif du sein. La croissance est rapide et la tumeur, relativement large, a tendance à métastaser dans les organes périphériques, notamment les poumons. Les ganglions lymphatiques restent, eux, très rarement atteints. D'un point de vue histologique, la tumeur est très hétérogène. Cliniquement, on retrouve une masse large et mobile,

bien définie, située au niveau du sein et grandissant rapidement chez les patients. Cette masse peut devenir douloureuse et impliquer la paroi thoracique, la peau, ce qui peut conduire à une ulcération.²⁸



Figure 9. Photo d'une tuméfaction mammaire associée à une rétractation mammaire dans le cadre d'un carcinome métaplasique avec différenciation osseuse chez un homme.²⁹

2.2. Connaître les sous types grâce à la biologie moléculaire

Grâce aux nouvelles technologies, et aux nouvelles techniques d'analyse, notamment à l'utilisation de puces à ADN ou microarrays, plusieurs milliers de gènes ainsi que leurs expressions en ARN ont pu être étudiés. Une puce à ADN est un ensemble de molécules d'ADN fixées en rangées sur une surface généralement en verre, silicium ou encore plastique, qui permet d'analyser dans une cellule, un tissu, un organisme ou encore un mélange complexe, le niveau d'expression des gènes à un moment donné dans un état donné (transcriptome) en comparaison avec un échantillon de référence. Ce genre d'analyse *via* les puces à ADN donne donc la possibilité d'observer l'ensemble du génome et de mettre en évidence des réarrangements génétiques de petites tailles non décelés par les techniques classiques (caryotypes et hybridation *in situ* fluorescente). Ces recherches ont débouché sur une nouvelle classification moléculaire des cancers du sein. Par ailleurs l'immuno-marquage de cytokératines spécifiques des cellules basales et luminales a permis de valider cette nouvelle approche et la combinaison de ces différentes méthodes a abouti à l'identification d'au moins 4 sous-classes moléculaires de cancers du sein invasifs pouvant correspondre à des pronostics et des traitements différents.³⁰ Ces classifications génomiques ont été faites directement à partir du matériel génétique des cellules tumorales ce qui a permis de classer les tumeurs en 3 sous-types moléculaires principaux : les cancers du seins luminaux (A et B), les cancers du sein HER2-like et les cancers du sein triple négatifs.

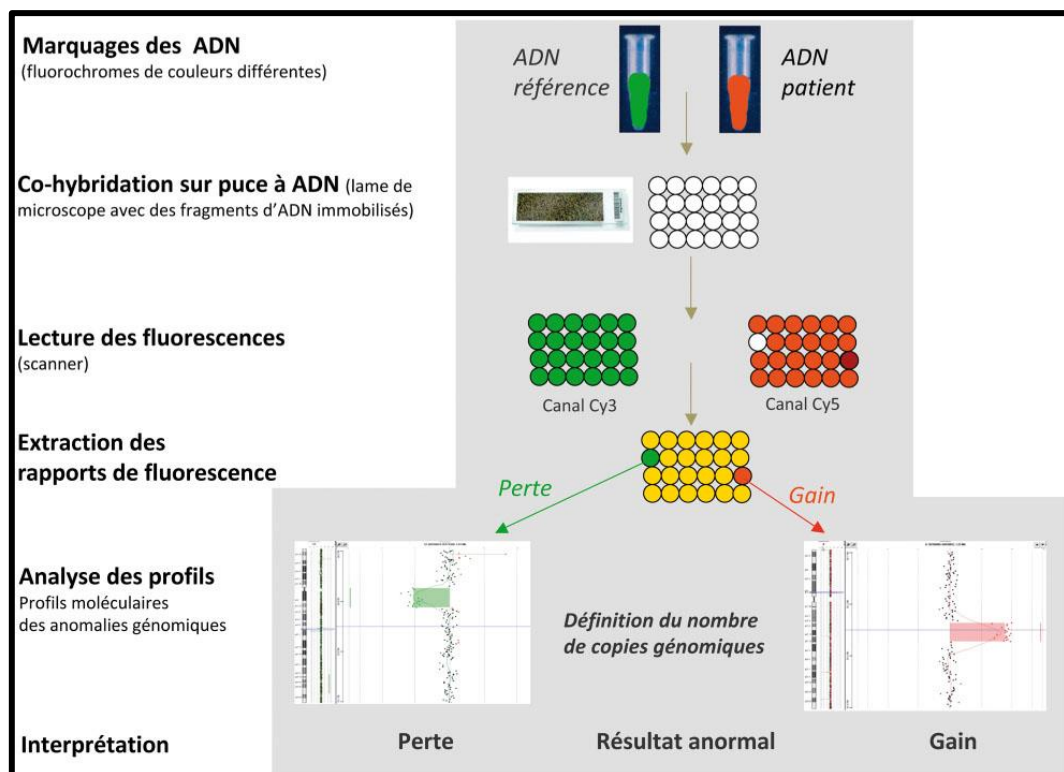


Figure 10. Schéma explicatif de la technologie par puce à ADN utilisant l'hybridation génomique comparative.³¹

2.2.1. Les cancers dits luminaux

Dans les tumeurs de type luminal, le terme luminal fait référence au nom donné à un des deux types cellulaires du tissu mammaire normal. On appelle ces tumeurs ainsi car leurs gènes codent les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux galactophores ou des lobules de sein. Dans ce type de tumeur, les récepteurs hormonaux sont exprimés. Il existe par ailleurs deux sous types, représentant les formes les plus fréquentes des cancers du sein avec près de deux tiers des cas. Ce sont les sous-groupes A et B.

2.2.1.1. Luminal A

Le sous-type luminal A est caractérisé par une forte expression des récepteurs aux œstrogènes (RE+) et/ou à la progestérone (RP+), l'absence de surexpression de gène HER2, un taux de mutation p53 faible ainsi qu'un bas niveau d'expression du marqueur Ki67. Pour le sous-type luminal A, les tumeurs sont généralement de bas grade histologique. Elles se développent à partir des cellules épithéliales des canaux ou des lobules.³⁰

Pour rappel, le gène p53 est un facteur de transcription intervenant dans la régulation de multiples fonctions cellulaires notamment le cycle cellulaire, l'autophagie ou l'apoptose. Chez l'homme, il est situé sur le chromosome 17p13.1 et code la protéine p53. Il fait partie de ce que l'on appelle couramment les gènes suppresseurs de tumeurs, car ce sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire. Par exemple, lorsque la protéine p53 est activée on peut observer un arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S afin de permettre à la cellule soit de réparer l'ADN avant la synthèse de ce dernier soit d'induire la mort cellulaire par phénomène d'apoptose si la réparation de l'ADN n'est pas possible. Ce gène est inactivé par mutation génétique dans près de 50 % des cancers humains.³²

2.2.1.2. Luminal B

Concernant le sous type luminal B, il a la même caractéristique en ce qui concerne les récepteurs hormonaux (RE+ et/ou RP+), toutefois il existe plus fréquemment une surexpression du gène HER2, et le niveau d'expression du marqueur Ki67 est plus haut. C'est surtout ce dernier point qui permet de différencier les sous types A et B. Pour le sous type A, ce niveau d'expression est inférieur à 15-20 % tandis que pour le sous type B, il est supérieur à 15-20 %.³⁰ Les tumeurs de sous type luminal B sont souvent de haut grade histologique.

2.2.2. Les cancers HER2+

HER2 est une protéine transmembranaire qui est impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire. Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, cette dernière peut parfois présenter un nombre accru de ces récepteurs HER2 à sa surface. Ceci est une anomalie et favorise la croissance des cellules tumorales. On dit donc que ces cellules sont HER2 positives ou qu'elles surexpriment HER2. Cette surexpression est présente chez 12 à 20 % des femmes atteintes d'un cancer du sein.³³

Pour l'instant, l'état des connaissances actuelles ne permet pas d'expliquer pourquoi cette surexpression intervient chez certaines femmes et pas chez d'autres. Cependant, la recherche du statut HER2 est devenue systématique, pour ces femmes atteintes d'un cancer du sein, afin de déterminer si oui ou non une thérapie ciblée anti-HER2 peut leur être proposée. Ce dépistage est possible à partir d'une biopsie tumorale par l'étude anatomopathologique de celle-ci. Si ce test HER2 est positif, alors une thérapie ciblée anti-HER2 peut être proposée. Ces thérapies ont considérablement amélioré le pronostic des personnes atteintes d'un cancer HER2+.

HER2 fait partie de la famille des récepteurs ErbB, ils sont au nombre de quatre : HER1 (= EGFR), HER2, HER3 et HER4. Tous ces récepteurs membranaires sont impliqués dans des mécanismes de signalisation cellulaire régulant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation cellulaire. Ces récepteurs sont très souvent surexprimés dans certains cancers. Pour activer les voies de signalisation cellulaire, ces récepteurs peuvent se dimériser, après fixation du ligand, de façon homologue ou hétérologue. Parmi ces dimérisations, l'hétérodimère HER3-HER2 est considéré comme le plus oncogénique. Cet hétérodimère vient ensuite activer deux voies de signalisations prépondérantes dans la prolifération et la différenciation cellulaire, les voies MAPK et PI3K/Akt.³⁴ (Figure 11)

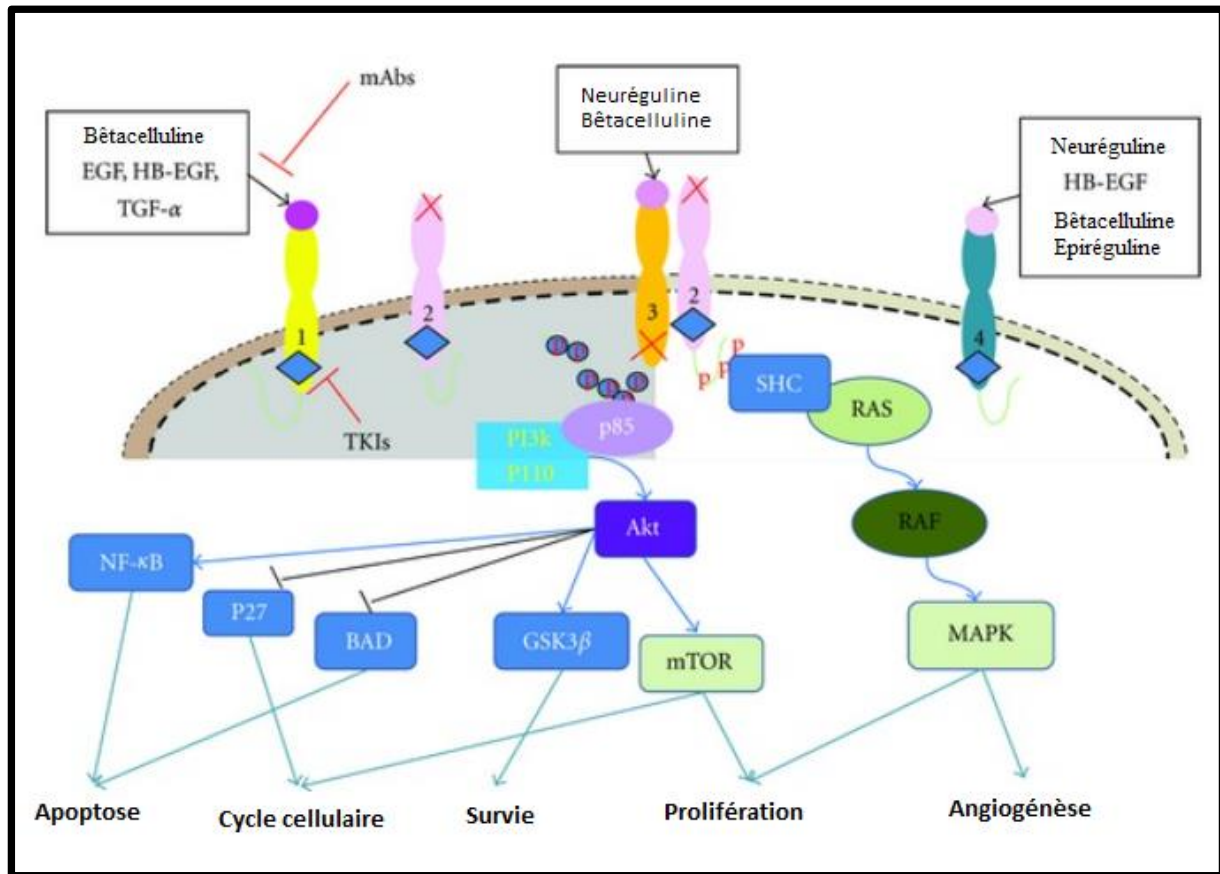


Figure 11. Schéma illustrant la famille de récepteurs ErbB.³⁴

2.2.3. Les cancers triple négatifs

Les cancers triple négatifs sont des tumeurs qui ont la particularité de ne pas présenter de récepteurs hormonaux (progestérone et œstrogènes) et de protéines HER2 à la surface de leurs cellules. Cela entraîne donc une inéligibilité aux traitements ciblant ces trois types de marqueurs. Toutefois, il existe tout de même en plus de la chimiothérapie de nouvelles options thérapeutiques comme l'immunothérapie par exemple, qui peut être mis en œuvre en fonction de la nature de la tumeur. La plupart des cancers du sein triple négatifs sont des tumeurs de haut grade ou agressives. Cela induit que leur développement et leur propagation est rapide. De plus, beaucoup de ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé, lorsque le cancer est déjà métastasé. Ces tumeurs se propagent généralement plus fréquemment dans la circulation sanguine, au niveau du cerveau ou aux poumons que les cancers du sein qui ne sont pas triple négatifs.

La détermination d'un statut triple négatif repose sur une étude anatomopathologique du tissu tumoral. Un cancer du sein triple négatif est généralement associé à un jeune âge et un risque de réapparition plus élevé au cours des cinq années qui suivent le traitement. Son principal facteur de risque réside dans les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, qui sont présentes dans environ 30 % des cas. Actuellement, une nouvelle approche thérapeutique avec les médicaments inhibiteurs de PARP ouvre de manière positive une nouvelle perspective.

3. La prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2+

3.1. Introduction

L'arsenal thérapeutique à disposition des équipes médicales est considérable. Bien que l'innovation soit omniprésente on retrouve également dans les recommandations actuelles des molécules utilisées depuis des décennies. Les plus anciennes sont des molécules généralement extraites initialement de plantes (ex. taxanes, vincristine...) et qui ont une action sur toutes les cellules à renouvellement rapide. Les plus récentes sont issues du génie pharmaceutique avec la volonté d'être toujours plus spécifique sur les cellules cibles afin de limiter les effets indésirables.

Les chimiothérapies font appel à des molécules assez peu spécifiques qui agissent en grande majorité sur la division cellulaire. En effet, lors d'une cure, le produit va intervenir sur toutes les cellules en division sans réelle distinction. Les cellules tumorales représentant les cellules cibles de la chimiothérapie sont alors détruites en partie. Cependant, à côté de cela, d'autres cellules, saines cette fois-ci, vont également être détruites, entraînant des effets indésirables parfois graves. Cette balance est difficile à évaluer, et indépendante pour chaque personne. C'est pourquoi la recherche tente sans cesse d'innover afin d'augmenter la spécificité des agents anticancéreux contre les cellules tumorales.

Plus spécifique que les chimiothérapies, et également plus récentes, les thérapies ciblées vont venir cibler un récepteur ou de façon plus générale des processus moléculaires devenus prépondérant dans la cellule tumorale. Ces molécules ont révolutionné les traitements contre le cancer. Il existe deux grandes familles de thérapies ciblées : les anticorps qui vont venir cibler une partie précise de la cellule cancéreuse au niveau de sa surface, et les petites molécules qui vont plutôt se rendre à l'intérieur de la cellule afin d'agir sur un mécanisme de la machinerie cellulaire impliqué par exemple dans la prolifération ou l'apoptose.

Encore plus récents, les anticorps armés ou ADC (pour *Antibody-Drug Conjugate*), en français littéral les conjugués anticorps-médicament, sont des molécules extrêmement complexes composées d'un anticorps conjugué à une molécule chimique (généralement un agent cytotoxique puissant) ayant la capacité de cibler spécifiquement des cellules cancéreuses. L'anticorps, qui cible spécifiquement un antigène de la cellule tumorale, va venir se fixer à sa surface, entraînant une internalisation du complexe anticorps/antigène par la cellule, ce qui va ensuite permettre au cytotoxique lié à l'anticorps de se libérer dans la cellule tumorale et de tuer cette dernière.

Bien que les deux dernières catégories de médicaments anticancéreux semblent conçues pour être dépourvues d'effets indésirables, ce n'est pas forcément le cas. En effet, bien que spécifiques, ils peuvent conduire à certaines toxicités. Par exemple, il peut arriver que la protéine cible soit parfois présente sur des cellules saines dans d'autres tissus que le tissu tumoral, ce qui entraîne une action de destruction de ces cellules saines par la thérapie ciblée et l'apparition d'effets indésirables. On

pense notamment à la cardiotoxicité du trastuzumab. Pour les ADCs, le principal risque d'effet indésirable réside dans le fait que l'anticorps et l'agent actif sont liés par ce que l'on appelle un « linker ». Or, ce *linker* peut parfois se rompre et libérer la substance cytotoxique dans un tissu sain et le détériorer. C'est pour cela que le choix du *linker* représente un défi majeur dans la stabilité de ces médicaments.

3.2. Prise en charge thérapeutique globale

Le cancer du sein peut devenir une maladie chronique. C'est notamment le cas pour les cancers métastatiques. Le traitement devra donc être le moins toxique possible puisqu'il ne sera pas curatif. Il faut donc privilégier la qualité de vie et essayer d'orienter les patients vers des essais cliniques. De plus, le traitement sera décidé en adéquation avec l'avis des patients toujours en considérant la balance bénéfice-risque.

La prise en charge thérapeutique globale actuelle est régie par les recommandations émises lors de différents séminaires où les différents spécialistes peuvent se rencontrer afin d'établir un référentiel de prise en charge. Depuis la crise sanitaire Covid, cela est devenu plus compliqué et les dernières recommandations sur lesquelles nous allons nous appuyer pour les cancers du sein métastatiques HER2+ datent de 2019.³⁵ Le schéma récapitulatif est le suivant, nous allons le détailler par la suite.

Bien évidemment, le blocage HER2 est primordial, et cela grâce à un traitement anti-HER2 en fonction de l'AMM et toujours au cas par cas.

3.2.1. Première ligne de traitement

En première ligne, le traitement standard sera un double blocage par pertuzumab-trastuzumab associé à un taxane (docétaxel, paclitaxel hebdomadaire) (essai CLEOPATRA et PERUSE). En effet, les résultats de fin d'étude de l'essai de phase III CLEOPATRA ont permis d'observer que cette triple association [trastuzumab + pertuzumab + docétaxel] offre un avantage en termes de survie globale puisque comparativement à l'association [trastuzumab + docétaxel], la survie globale était améliorée de 16,3 mois. Ces résultats ont donc appuyé le statut du pertuzumab comme traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ en association avec le trastuzumab et le docétaxel. Il faudra tout de même rester vigilant, un événement indésirable grave est survenu dans le groupe pertuzumab, évocateur d'une insuffisance cardiaque congestive.³⁶

Le trastuzumab et le pertuzumab sont tous les deux des anticorps monoclonaux humanisés recombinants de classe IgG1 anti-HER2. Ils vont se lier à des sous-domaines de HER2 distincts sans entrer en compétition et possédant des mécanismes complémentaires d'inhibition de la signalisation HER2 (Figure 12) :

- Le pertuzumab cible spécifiquement un domaine de dimérisation extra-cellulaire qui est le sous domaine II de HER2, et bloque ainsi l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER, dont le facteur de croissance épidermique (« *epidermal growth factor* » ou EGFR), HER3 et HER4. En découle une inhibition de l'activation des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes : la voie *mitogen-activated-protein kinase* (MAPK) et la voie phosphoinositide 3-kinase (P13K). L'inhibition de ces voies d'activation conduit respectivement à un arrêt de la prolifération cellulaire et à l'apoptose.
- Le trastuzumab, quant à lui, vient se lier sur le sous domaine IV du domaine extracellulaire de la protéine HER2 pour inhiber les signaux de prolifération et de survie médiés par HER2 indépendamment d'un ligand dans les cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2.

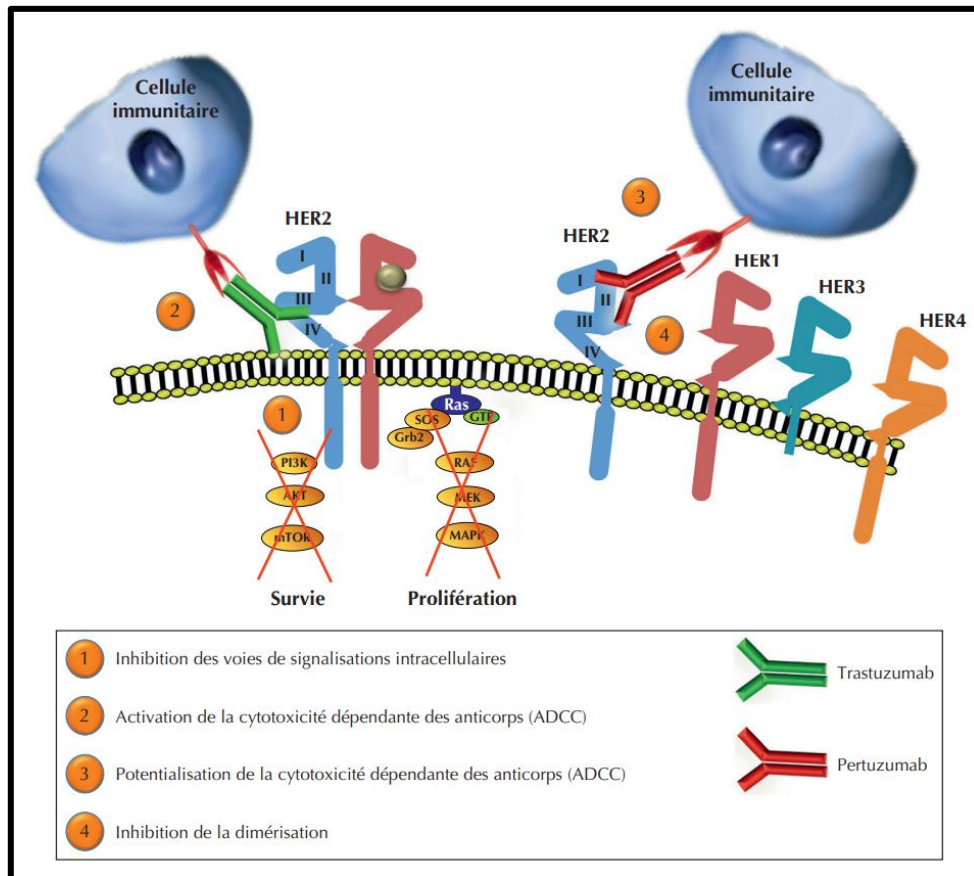


Figure 12. Schéma illustrant le mécanisme d'action du trastuzumab et du pertuzumab.³⁷

Toutefois il existe également une alternative. Si le traitement par trastuzumab est terminé depuis moins de 6 mois et qu'il y a une rechute, on parlera de résistance au trastuzumab, et on pourra alors utiliser l'ado-trastuzumab-emtansine ou T-DM1 (Kadcycla®).

3.2.2. Deuxième ligne de traitement

La deuxième ligne de traitement est représentée par l'ADC ado-trastuzumab emtansine ou T-DM1.

Ce médicament est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 qui contient le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules (dérivé de la maytansine), grâce au bras espaceur thioéther stable MCC (4-[N-maleimidométhyl] cyclohexane-1-carboxylate). La conjugaison du DM1 au trastuzumab confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2. L'ADC T-DM1 reconnaît HER2 à la surface de la cellule, puis le complexe ADC-antigène est internalisé et se dirige vers le lysosome. La libération intracellulaire se produit après digestion lysosomale complète de l'ADC pour donner un métabolite du DM1 (lys-MCC-DM1) qui permet de détruire les cellules malignes. (Figure 13)

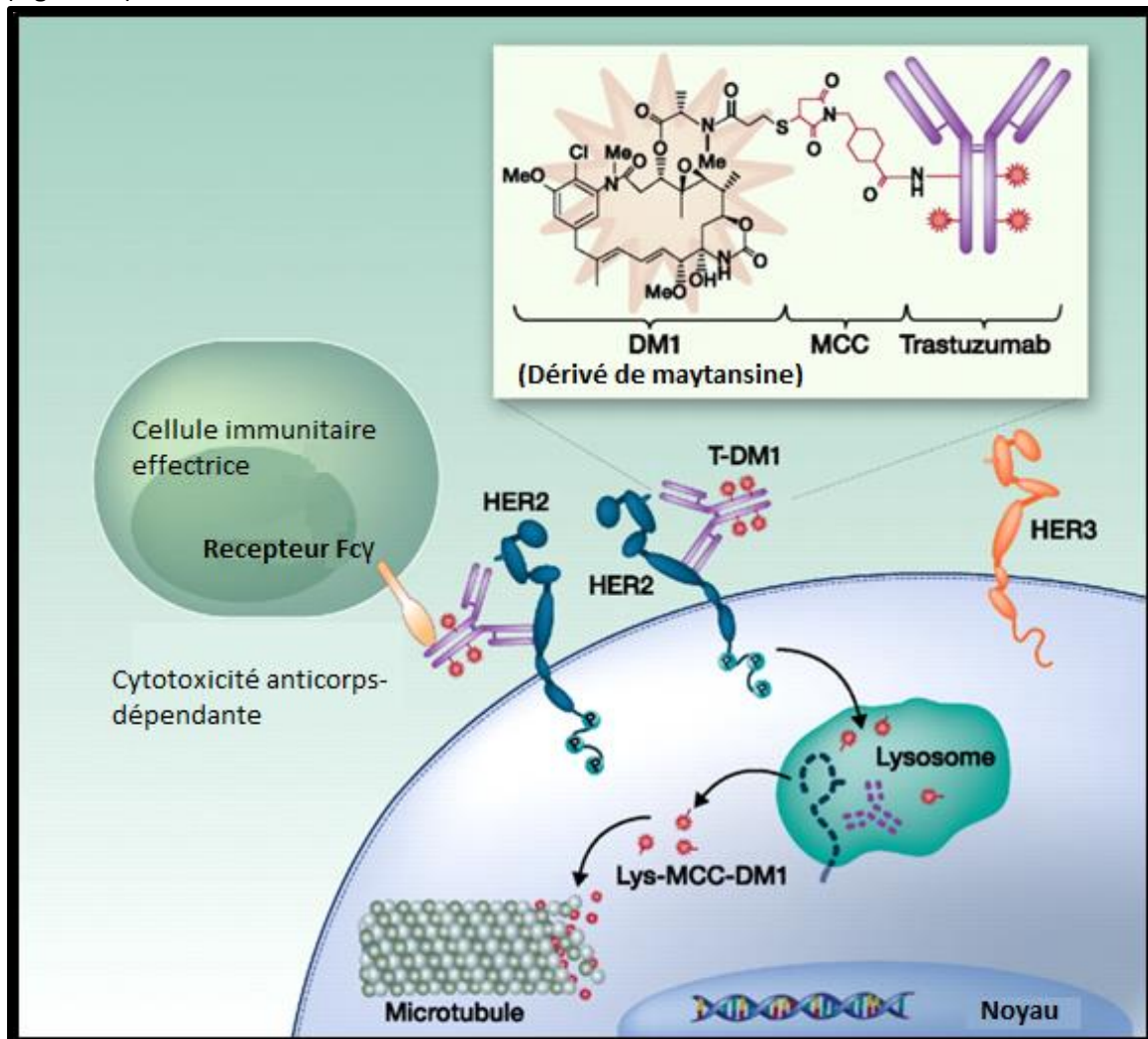


Figure 13. Schéma représentant la structure et le mécanisme d'action du T-DM1.³⁸

Pour la mise en place de ce traitement, la dose initiale est administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients sont bien évidemment surveillés pendant et 90 minutes après la fin de la perfusion initiale afin de surveiller l'apparition éventuelle d'effets indésirables (fièvre, frisson) liés à la perfusion. Le site de perfusion sera également étroitement surveillé pour détecter une possible extravasation. Ensuite la dose recommandée de T-DM1 est de 3,6 mg/kg de poids corporel toujours administrée en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Ici, dans le cadre du cancer du sein métastatique HER2+, le traitement doit être administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Une modification de la dose voire un arrêt du traitement est toutefois possible en cas apparition d'effets indésirables symptomatiques.

Modification des doses dans le cancer du sein métastatique		
Effets indésirables	Sévérité	Modification de traitement
Thrombocytopénie	Grade 3 (25 000 à < 50 000/mm ³)	Ne pas administrer l'ado-trastuzumab emtansine avant que le taux de plaquettes ne revienne à un grade ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$), puis reprendre le traitement au même niveau de dose.
	Grade 4 (< 25 000/mm ³)	
Augmentation des transaminases (ALAT/ASAT)	Grade 2 (> 2,5 à ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale = LSN)	Continuer le traitement au même niveau de dose.
	Grade 3 (> 5 à ≤ 20 fois la LSN)	Ne pas administrer l'ado-trastuzumab emtansine avant que le taux d'ASAT/ALAT ne revienne à un grade < 2, puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 4 (> 20 fois la LSN)	Arrêter le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine.
Hyperbilirubinémie	Grade 2 (> 1,5 à ≤ 3 fois la LSN)	Ne pas administrer l'ado-trastuzumab emtansine avant que le taux de bilirubine totale ne revienne à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement en réduisant la dose d'un niveau.
	Grade 3 (> 3 à ≤ 10 fois la LSN)	
	Grade 4 (> 10 fois la LSN)	Arrêter le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine.

Atteinte hépatique médicamenteuse (DILI)	Transaminases sérique > 3 fois la LSN et bilirubine totale concomitante > 2 fois la LSN	Arrêter définitivement le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine en l'absence d'autres causes probables de l'élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine (par exemple métastases ou médicament concomitant).
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	ICC symptomatique	Arrêter le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine.
	FEVG (Fonction d'éjection ventriculaire gauche) < 40 %	Ne pas administrer l'ado-trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si une FEVG < 40 % est confirmée, arrêter le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine.
	FEVG 40 % à 45 % et diminution ≥ 10 % de la valeur initiale	Ne pas administrer l'ado-trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG n'est pas revenue à < 10 % de la valeur initiale, arrêter le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine.
	FEVG 40 % à 45 % et diminution < 10 % de la valeur initiale	Continuer le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG > 45 %	Continuer le traitement avec l'ado-trastuzumab emtansine.

Tableau 1. Tableau explicatif des modifications des doses de trastuzumab-emtansine dans le cancer du sein métastatique en fonction des effets indésirables.³⁹

Les effets indésirables les plus fréquents avec ce traitement seront les infections urinaires, les thrombocytopénies, les anémies, les insomnies, les neuropathies périphériques, les céphalées, les hémorragies, les épistaxis, la toux, les dyspnées, les stomatites, les diarrhées, les vomissements, les nausées, la constipation, la sécheresse buccale, les douleurs abdominales, les douleurs musculosquelettiques, l'augmentation des transaminases, les myalgies, les arthralgies, la fatigue, l'asthénie et la fièvre.³⁹

3.2.3. Troisième ligne de traitement

En troisième ligne de traitement bien que les recommandations ne soient actuellement pas clairement définies, en cas de progression de la maladie, on peut poursuivre le trastuzumab en changeant la chimiothérapie (trastuzumab/capécitabine, trastuzumab/naelbine, trastuzumab/éribuline) ou bien passer au lapatinib associé à la capécitabine (une chimiothérapie orale anti-pyrimidique), ou encore évaluer l'association du trastuzumab et du lapatinib pour les tumeurs RH-. L'utilisation des anthracyclines seules peut également être envisagée.³⁵

Le lapatinib est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2). Le lapatinib inhibe donc la croissance des cellules tumorales dépendantes des récepteurs ErbB (Figure 14).

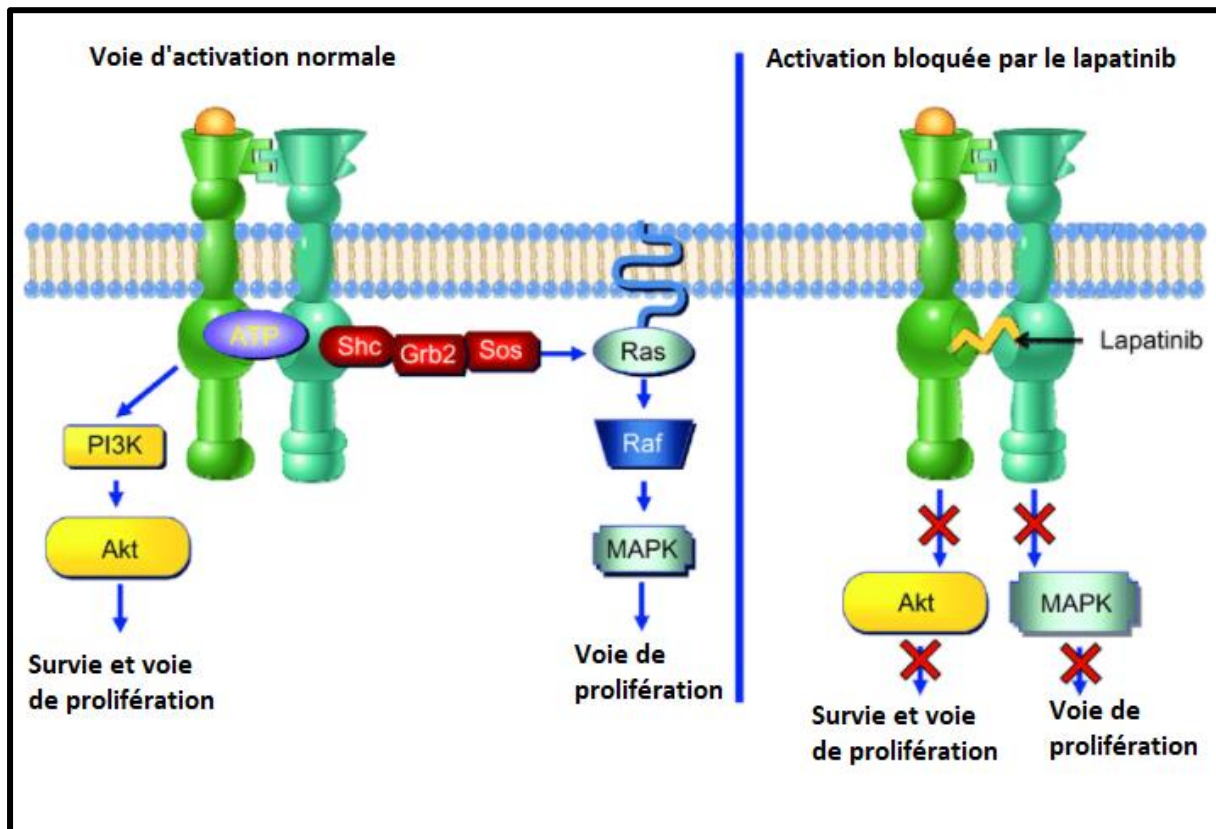


Figure 14. Schéma représentant le mécanisme d'action du lapatinib.⁴⁰

Le lapatinib et le trastuzumab ayant chacun un mécanisme d'action différent, ils sont complémentaires, ce qui permet d'exercer un double blocage provoquant un effet synergique sur les cellules tumorales ciblées, potentiellement sans mécanismes de résistances croisées. L'effet inhibiteur de croissance du lapatinib a été testé sur des lignées cellulaires conditionnées avec du trastuzumab. *In vitro*, le lapatinib maintient une activité significative sur des lignées cellulaires de tumeurs du sein avec

surexpression HER2, sélectionnées pour avoir une croissance à long terme sur un milieu contenant du trastuzumab et il est synergique en association avec le trastuzumab sur ces mêmes cellules.⁴¹

C'est un médicament administré par voie orale, dont la dose quotidienne ne doit pas être divisée. Le lapatinib doit être pris au moins une heure avant ou après un repas de façon standardisée par rapport à la prise de nourriture. En cas d'oubli d'une prise, le patient ne devra pas remplacer la dose oubliée et continuer le traitement normalement avec la prise du lendemain.

Dans le cadre d'une association lapatinib et trastuzumab la posologie recommandée de lapatinib est de 1000 mg (soit quatre comprimés) en une prise par jour, en continu. Le trastuzumab quant à lui sera administré à la dose recommandée de 4 mg/kg en dose de charge suivi de 2 mg/kg une fois par semaine, par voie intraveineuse.

Dans le cadre d'une association lapatinib et capécitabine, la posologie recommandée de lapatinib est de 1250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu. Tandis que la dose recommandée de capécitabine est de 2000 mg/m², en deux prises à 12 h d'intervalle du jours J1 à J14 d'un cycle de 21 jours. La capécitabine doit être prise au cours d'un repas ou dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire.

Ce traitement peut parfois être interrompu, reporté ou encore réduit en termes de posologie en fonction de différents effets indésirables pouvant survenir :

- Évènements cardiaques : le traitement par lapatinib doit être interrompu en cas de diminution symptomatique de la FEVG, constituant un évènement de grade 3 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE (*National Cancer Institute – Common Terminology Criteria Adverse Events*), ou si la valeur de la FEVG décroît à une valeur inférieure à la limite normale. Le traitement pourra tout de même être réintroduit, mais à une posologie réduite et en fonction de son association, à savoir 750 mg/j avec le trastuzumab et 1000 mg/j avec la capécitabine. Toutefois, avant cette réintroduction, il faudra observer une période d'interruption de 2 semaines et à condition que la FEVG soit revenue à une valeur normale et que le patient soit asymptomatique. En effet, ce traitement est associé à un risque de diminution de la FEVG ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT.
- Atteintes pulmonaires/pneumopathies interstitielles : le traitement par lapatinib devra être stoppé chez les patients présentant des symptômes pulmonaires de grade 3 ou plus selon la classification NCI-CTCAE.
- Diarrhée : un arrêt du traitement par lapatinib doit être envisagé en cas de survenue de diarrhée sévère ou de diarrhée légère à modérée mais associé à des complications. Il faudra être très vigilant lors de l'association lapatinib/capécitabine car ces deux molécules sont très pourvoyeuses de troubles digestifs et notamment de diarrhées. Après interruption, Le traitement pourra tout de même être réintroduit, mais à une posologie réduite et en fonction de son association, à savoir 750 mg/j avec le trastuzumab et 1000 mg/j avec la capécitabine. Toutefois, avant cette réintroduction, il faudra que le patient soit revenu à un grade 1 ou moins. Pour les patients ayant une diarrhée de grade 4 selon la classification de NCI-CTCAE le traitement par lapatinib sera définitivement arrêté.

- **Insuffisance hépatique** : en cas d'altération sévère de la fonction hépatique, le traitement par lapatinib sera arrêté définitivement. Dans les cas d'altération modérée, le traitement pourra être réintroduit mais avec prudence en raison de l'augmentation de l'exposition systémique au médicament.⁴¹

A côté de cela, les principaux effets indésirables avec le lapatinib seul seront l'anorexie, les diarrhées, les nausées, les vomissements, les rashes cutanés, l'alopécie.⁴¹

Il est également important de noter que grâce à la recherche qui est omniprésente, de nouvelles molécules émergent régulièrement dans les recommandations en fonction des résultats des différentes études menées. Par exemple, on peut citer le tucatinib qui depuis le 11 février 2021 a reçu une AMM (= Autorisation de Mise sur le Marché) à la suite des résultats de l'étude HER2CLIMB dans l'indication : en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique et ayant reçu au moins deux traitements anti-HER2. Ces résultats ont montré une amélioration de la survie chez les patients traités avec l'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine.⁴²

De façon similaire, le fam-trastuzumab deruxtecan se trouve actuellement en post ATU en 3^{ème} ligne de traitement et est utilisé en cas de résistance au T-DM1, consécutivement aux résultats de l'étude Destiny Breast 02. Ces traitements novateurs seront détaillés dans le chapitre 4 de cette thèse.

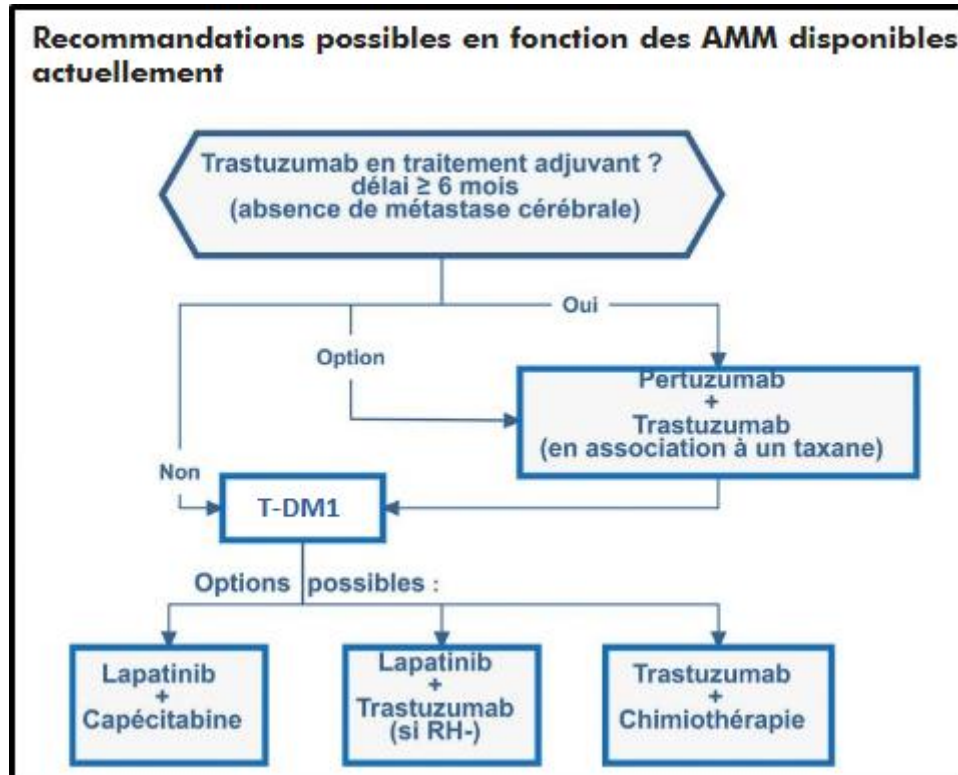


Figure 15. Schéma représentant l'arbre décisionnel des traitements d'un cancer du sein métastatique HER2+.³⁵

3.3. Soins de support et accompagnement

Traduit de l'anglais "*supportive care*", les soins de support peuvent être définis comme l'intégralité des soins et soutiens nécessaires aux malades pendant et après la maladie. Ils font partie intégrante du traitement d'un cancer, ni optionnels, ni secondaires, et sont complètement mis en place en association avec les traitements contre le cancer. Leur but est d'essayer d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients que ce soit d'un point de vue psychologique, physique et social. Ils ne prennent pas uniquement en compte les besoins du malade mais également ceux de l'entourage.

3.3.1. Prise en charge des effets secondaires les plus fréquents des différents traitements

3.3.1.1. Alopécie

L'alopécie est un trouble caractérisé par la diminution de la densité des cheveux comparée à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée. L'OMS classe selon 4 différents grades l'alopécie. Le grade 1 correspond à une perte de cheveux, le grade 2 à une alopécie modérée en plaque, le grade 3 à une alopécie complète mais réversible et le grade 4 à une alopécie complète mais irréversible.

Bien heureusement, toutes les chimiothérapies ne sont pas alopeciantes. Toutefois, lorsque c'est le cas, c'est toute la pilosité qui est impactée (poils, cheveux, barbe, cils...).

Dans les traitements les plus fréquemment rencontrés dans les cancers du sein HER2+ métastatiques, les molécules les plus fortement alopeciantes sont les taxanes (paclitaxel = Abraxane®, docétaxel = Taxotere®) et dans la plupart des cas, une perruque est prévue d'emblée après discussion avec les patients. La capécitabine (= Xeloda®), molécule également retrouvée de façon récurrente, n'est pas ou peu alopeciante ne nécessitant pas de perruques en principe.

Selon le type de chimiothérapie, la chute de cheveux intervient environ deux à quatre semaines après la première cure. Les cils qui sont généralement les derniers à tomber chutent quatre à six semaines après la première cure. Il est également important de noter que fréquemment sont rapportées par les patients des douleurs situées au niveau du cuir chevelu les jours précédant la chute.

Concernant la repousse, il est important de prévenir le patient de l'aspect réversible de l'alopécie chimio-induite contrairement à certaines alopecies radio-induites et à de très rares cas après utilisation des taxanes. La croissance des cheveux se fait à raison d'1 cm/mois, ce qui correspond à environ 3 mois pour retrouver une coupe courte. Cependant, dans certaines cas la repousse n'est toujours pas enclenchée après 6 à 12 mois et il faut donc réaliser un bilan d'alopécie avant de conclure à une alopécie permanente. De plus il est impératif de prévenir les patients que la repousse peut se

faire avec des changements en texture et en couleur des cheveux. Pour les patients souhaitant réaliser des colorations, ce qui ne représente aucune contre-indication, on orientera préférentiellement vers une coloration non permanente naturelle sans ammoniaque ni parabène dans un soucis de limitation du risque d'irritation du cuir chevelu.

Pour la prévention, le seul outil à disposition est le casque réfrigérant et son efficacité est malheureusement incertaine et très variable selon le type de chimiothérapie. Ils sont contre indiqués en cas de métastases du cuir chevelu, de tumeurs cérébrales ou de risque de localisation cérébrale (tumeur pulmonaire à petites cellules, maladie hématologique). Les casques réfrigérants sont parfois source d'inconfort.

Pour la repousse, seul le Minoxidil 2 % a montré une efficacité en l'accélérant.

Pour l'hygiène, il est très recommandé d'utiliser un shampoing doux, sans savon, au pH neutre. Si toutefois une folliculite du cuir chevelu se déclarait, un traitement dermatologique à base d'antibiotiques locaux ou généraux en fonction de la sévérité peut être initié, et éventuellement des dermocorticoïdes.

Pour les prothèses capillaires (perruques, turbans...), la prise en charge de l'assurance maladie est de 125 € sur ordonnance, le complément est variable en fonction des mutuelles. Cependant il est possible de faire appel à certaines associations.

Au vu de tout cela, il est très important de prévenir le patient des risques d'alopécie, et au-delà, en tant que pharmacien, il nous revient de l'aiguiller un peu et de lui prodiguer certains conseils pour qu'il puisse traverser cette épreuve de la meilleure manière possible. On peut donc lui conseiller de se couper les cheveux courts avant la mise en œuvre de la chimiothérapie, de ne pas hésiter à se faire accompagner par une socio-esthéticienne, de se laver les cheveux la veille ou le matin de la chimiothérapie puis d'attendre quelques jours après la cure avant de les mouiller de nouveau en utilisant bien évidemment un produit d'hygiène doux, sans savon et au pH neutre. De même, il est important d'éviter de les sécher avec un appareil trop chaud. Il faut également les mouiller à l'eau froide, et utiliser une brosse souple pour se coiffer. Enfin, il est conseillé de bien se protéger du soleil.⁴³

3.3.1.2. Asthénie

L'asthénie est définie comme la sensation subjective de fatigue anormale généralement chronique, sans cause immédiate (absence d'effort ou effort minime), non améliorée par le repos et cliniquement significative. En cancérologie, l'asthénie est très fréquente et souvent sous-estimée. En effet, 60 à 96% des patients cancéreux l'éprouvent, dont 50 % dès le diagnostic, et ce symptôme peut persister après l'arrêt des traitements.

Les causes sont bien entendues multifactorielles et multidimensionnelles. On pense bien évidemment à la progression de la maladie, l'anémie, la cachexie et la dénutrition, les nausées et vomissements, les douleurs, les troubles neuro-musculaire. De même, les effets indésirables jouent un rôle important. Par ailleurs, les traitements comme les opioïdes peuvent se révéler sédatifs selon les classes utilisées et renforcer le sentiment de fatigue persistante. Mais à côté de cela, les comorbidités avec l'insuffisance cardiaque/rénale/hépatique/pulmonaire, les désordres neurologiques, les infections ainsi que les causes endocriniennes notamment l'hypothyroïdie, le diabète, l'hypogonadisme et l'insuffisance surrénalienne ne sont pas en reste, tout comme le stress, l'anxiété, la dépression et l'insomnie d'origines psychiques.

Pour évaluer cette asthénie, il existe des échelles. Nous allons nous intéresser principalement à celle de Karnofsky et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces deux échelles évaluent l'état général, tandis que d'autres plus simples à utiliser sont unidimensionnelles.

Karnofsky	Etat général	OMS	Etat général
100	Normal, pas de plainte.	0	Activité normale, sans restriction.
90	Activité normale. Symptômes mineurs de la maladie.	1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.
80	Activité normale avec efforts.		
70	Capable de se prendre en charge, mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler.	2	Ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps.
60	Nécessite occasionnellement de l'aide, mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins.		

50	Nécessite aide et soins médicaux fréquents.	3	Capable d'une prise en charge plus limitée. Passe plus de 50 % du temps dans son lit ou couché.
40	Nécessite soins médicaux et aide importante.		
30	Sévèrement limité, grabataire. Indication d'hospitalisation, quoique la mort ne soit pas imminente.	4	Patient grabataire. Incapable de se prendre en charge. Patient passant tout son temps au lit ou couché.
20	Gravement atteint. Hospitalisation nécessaire. Traitement symptomatique nécessaire.		

Tableau 2. Tableau mettant en parallèle les échelles de Karnofsky et de l'OMS.⁴⁴

Lors de la chimiothérapie, l'asthénie touche entre 75 et 95 % des patients, et est maximale dans les 4-5 jours suivants la chimiothérapie. On dit qu'elle est maximale pendant le nadir de globules blancs, c'est-à-dire le taux le plus bas atteint par les globules blancs. On observe ensuite une diminution de cette asthénie relative à l'éloignement dans le temps de la chimiothérapie jusqu'à la prochaine cure.

Parmi les molécules utilisées dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+, les plus impliquées dans l'asthénie, on peut citer les taxanes et le trastuzumab.

Pour la prise en charge, la prévention est un élément incontournable. En effet, elle doit intervenir à tous les stades de la maladie afin de limiter au plus les retentissements sur la vie quotidienne des patients. Cela peut paraître contradictoire mais parmi ce programme de prévention intervient le maintien d'une activité physique adaptée dès le début de la maladie y compris pendant les cures.

Techniques d'économie d'énergie	Activité physique adaptée (APA)
<ul style="list-style-type: none"> - Etablir ses priorités - Organiser sa journée - Déléguer - Eliminer les tâches non essentielles - Limiter ses activités à 20-30 min - Concentrer ses activités au moment de la journée où la fatigue est la moins importante - Conserver son énergie pour les tâches les plus essentielles - Ne pas empiéter sur son temps de sommeil - Se limiter à une activité à la fois - Conserver des distractions 	<ul style="list-style-type: none"> - Activité physique modérée, progressive, adaptée à l'état du patient - Séance de 30 min progressivement atteintes - 2 à 5 séances par semaine - Encadrée par un professionnel formé à l'APA

Tableau 3. Tableau explicitant les mesures non pharmacologiques de prévention concernant l'asthénie.⁴⁴

De même, il est indispensable de prendre en charge de façon concomitante d'autres penchants de la maladie pour ne pas observer de dégradation de l'état général. Dans ces prises en charge parallèles, on note la prise en charge de la douleur, la prévention de la dénutrition et la prévention ainsi que le traitement des troubles psychologiques.

Bien évidemment l'asthénie peut prendre plusieurs formes et ne pas être constante. L'asthénie physique sera prédominante le soir tandis que l'asthénie psychologique prédominera le matin en étant associée à des signes psycho-pathologiques.

Pour les traitements pharmacologiques, malheureusement, ces derniers sont assez limités. Il n'existe pas de traitement symptomatique pharmacologique qui puisse être recommandé hormis les érythropoïétines lorsqu'une anémie génère de l'asthénie. C'est pourquoi il est important que le patient soit inclus dans une prise en charge globale, suivie par l'intermédiaire de psychologues afin de permettre au patient de verbaliser sa fatigue, éviter le repli sur soi et la dépression qui peut en découler et que les mesures non pharmacologiques soit omniprésentes dès le début de la maladie.⁴⁴

3.3.1.3. Diarrhée

En cancérologie tout comme en phase palliative, la diarrhée est un trouble beaucoup moins fréquent que la constipation, toutefois selon les molécules utilisées cela peut être un trouble quasi inévitable (ex : Xeloda® = capécitabine et Taxotere® = docétaxel). En pratique, on parle de diarrhée lorsque la fréquence d'émission des selles est supérieure à 3 fois par jour, et que ce sont des selles non moulées. Tout comme la constipation, on la considère chronique si elle dure plus de 4 semaines.

Grade	Grade (OMS)
0	Pas de diarrhées
1	De 2 à 3 selles/jour en plus du nombre de selles avant traitement
2	Augmentation de 4 à 6 selles ou selles nocturnes
3	Augmentation de plus de 7 selles/jour ou incontinence, ou nécessité de support parentéral pour déshydratation
4	Nécessité de prise en charge en soins intensifs ou collapsus

Tableau 4. Tableau représentant les différents grades de classification de la diarrhée selon l'OMS.⁴⁵

En cas de diarrhées graves chimio-induites, un traitement étiologique doit être démarré dès que possible en association avec des mesures non pharmacologiques (conseils diététiques et réhydratation) (Figure 16). On préférera les anti-diarrhéiques classiques comme le lopéramide. Cependant, en cas d'échec, l'octréotide (= Sandostatine®) peut être utilisé hors AMM à une dose optimale à déterminer. Les conseils diététiques ne sont pas à négliger malgré l'utilisation d'un traitement pharmacologique, notamment le maintien d'une hydratation importante pour limiter le risque de déshydratation, ainsi qu'une alimentation à base de féculents pour réduire la part de fibre.⁴⁵

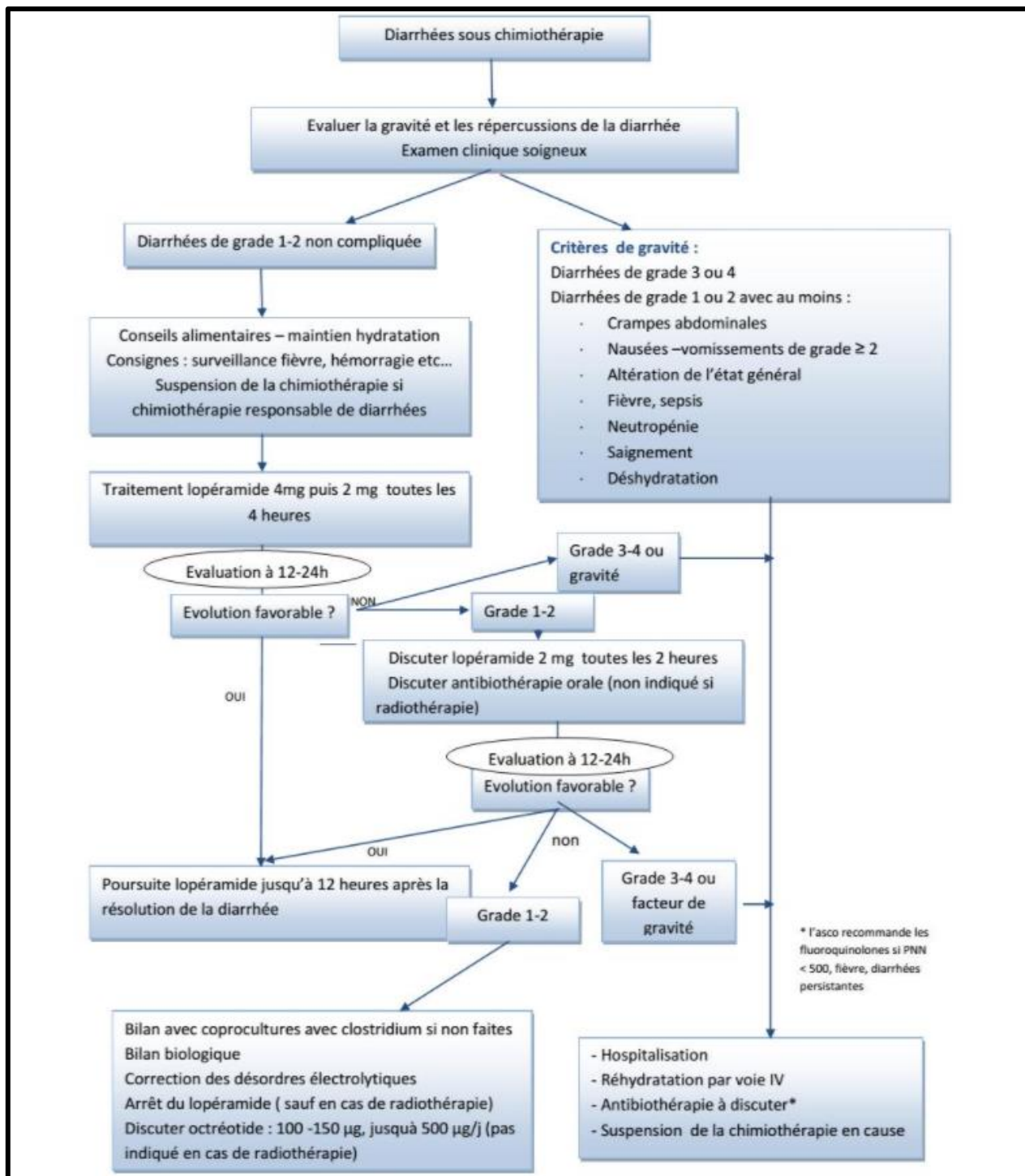


Figure 16. Logigramme représentant la prise en charge des diarrhées sous chimiothérapie.⁴³

3.3.1.4. Dépression

D'après la définition de l'OMS, la dépression est un trouble mental courant se caractérisant par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration.⁴⁶

Par ailleurs, la dépression est un trouble qui peut durer et devenir chronique, entraînant alors un retentissement négatif important sur la vie quotidienne de l'individu, notamment au travail ou à l'école. Dans les périodes les plus sombres, la dépression peut conduire au suicide, mais lorsqu'elle est légère, les patients peuvent être traités sans traitements pharmacologiques. Ces derniers deviennent incontournables dans certains cas de dépressions modérées à sévères mais doivent toujours être associés à une psychothérapie menée par un professionnel.

Bien évidemment, les causes et facteurs de risque sont multiples, mais la maladie en fait partie et particulièrement les cancers. En effet, les études révèlent que la fréquence des troubles anxiodépressifs chez les patients en cancérologie est quatre fois celle de la population générale, quel que soit le stade de la maladie. Un trouble anxiodépressif peut apparaître lors de l'annonce, au début des traitements ou même plusieurs années après l'annonce de la rémission. C'est un trouble qu'il convient de prendre au sérieux et à ne pas négliger, car il peut en résulter une altération de la qualité de vie ainsi qu'une moins bonne adhésion au traitement, et dans les cas les plus extrêmes un risque de suicide. Ce dernier est maximal dans la première année suivant le diagnostic qui intervient à un stade avancé de la maladie et lorsqu'il y a la présence de symptômes physiques non contrôlés chez des patients dans le contrôle avec des antécédents personnels ou familiaux de suicide, de tentative de suicide, d'addiction ou de troubles de la personnalité.

Dans le cas précis du cancer du sein, la prévalence de la dépression chez les femmes ayant un diagnostic précoce est le double par rapport à la population des femmes en général. De plus, il semblerait que cela soit un vrai problème vis-à-vis des thérapeutiques conventionnelles, puisque ces personnes ont tendance à rechercher plutôt une utilisation des thérapeutiques dites alternatives tout en tournant le dos à la médecine conventionnelle. Or cela pose un vrai problème de prise en charge.⁴⁷

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de certains symptômes pendant un certain temps.⁴⁸

- Pour la dépression de forme mineure, on estime qu'elle est présente si 2 à 4 des 9 symptômes pour la dépression majeure sont présents pendant au moins deux semaines.
- Pour la dépression de forme majeure, on estime qu'elle est présente s'il y a coexistence d'au moins 1 symptôme majeur sur 2, de plus de 5 symptômes associés sur 9, d'une évolution depuis 2 semaines et de l'existence d'un changement par rapport au fonctionnement antérieur.

Les symptômes majeurs sont une humeur dépressive, la perte d'intérêt, la perte de plaisir, tandis que les symptômes associés sont une humeur dépressive signalée par le sujet, une diminution marquée de l'intérêt ou de plaisir pour toutes ses activités ou presque, une variation de poids significative, des troubles du sommeil, une modification de l'activité psychomotrice, une fatigue, un

sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, une diminution de la faculté de penser ou de se concentrer, des idées morbides.

Une fois le diagnostic posé, la prise en charge doit se mettre en place le plus précocement possible afin de limiter l'intensification des troubles et leur chronicisation. Le traitement associera une prise en charge pharmacologique et une psychothérapie. La première intention des traitements antidépresseurs médicamenteux sont les ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) ou IRSNa (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) par voie orale, la voie intraveineuse étant uniquement réservée aux patients atteints de mucite. Comme pour toute dépression, le traitement doit durer au minimum 6 mois. Toutefois, il est important de prévenir le patient que l'efficacité n'est pas immédiate et qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement sans jamais l'arrêter brutalement même en cas de survenue d'effets indésirables. Le taux de réponse, quant à lui, est maximal dans les 6 à 12 premières semaines, avec une diminution de quasiment 50 à 60 % des troubles anxiodépressifs *via* un traitement pharmacologique. Après trois semaines, une augmentation de la dose peut avoir lieu si la tolérance est bonne et que l'efficacité n'est que partielle. Cependant, si après augmentation de la dose l'inefficacité persiste, un avis spécialisé (notamment émanant d'un psychiatre) sera intéressant. Un changement de molécule peut également opérer.

Tout au long de ce traitement, une surveillance biologique, de la natrémie, et des fonctions rénale et hépatique est recommandée chez les patients en cancérologie, tout comme la réalisation d'électrocardiogramme avec étude du segment ST régulier chez les patients sous imipraminiques.⁴⁸

3.3.1.5. Mucites

La mucite est le terme correspondant aux inflammations de la muqueuse recouvrant l'intérieur des cavités et des viscères. La stomatite, quant à elle, renvoie à l'inflammation des muqueuses de la bouche et inclut par ailleurs les altérations du goût, la xérostomie, ainsi que les douleurs associées ou non à des lésions orales.

La mucite peut toucher l'intégrité du tractus digestif de la bouche à l'anus mais, la plupart du temps, le terme est employé pour les lésions inflammatoires ou ulcérées de l'épithélium oropharyngé.

On considère que 32 % des patients traités par chimiothérapie conventionnelle seront touchés par une mucite. Cette dernière est particulièrement fréquente lors de l'utilisation de capécitabine et des taxanes.

La mucite peut être classée avec un score en fonction de critères établis par l'OMS :

- Grade 0 : absence de mucite.
- Grade 1 : érythème.
- Grade 2 : douleur n'empêchant pas l'alimentation.
- Grade 3 : douleur rendant l'ingestion de solide impossible.
- Grade 4 : douleur entraînant une impossibilité de boire et de manger.

Ce phénomène peut être expliqué par deux mécanismes principaux, l'action directe de la chimiothérapie sur la muqueuse faite de cellules à renouvellement rapide, et le phénomène inflammatoire local majoré par la neutropénie et la présence d'infections locales (virales, bactériennes ou fongiques).

Bien évidemment, certains facteurs de risque viennent rentrer en ligne de compte, avec notamment la récurrence des traitements. En effet, un patient ayant eu une mucite lors de leur première cure de chimiothérapie voit son risque de récurrence multiplié par 4 lors de la cure suivante. D'autres facteurs de risque inhérents au patient sont également identifiés comme l'âge, l'exposition au tabac, à l'alcool une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la présence d'un diabète et la corticothérapie.⁴⁹

Concernant la prévention, il existe un certain nombre de pistes sérieuses ayant fait l'objet de recherche clinique. On pense notamment à l'utilisation locale de cryothérapie avec l'application de glaçons pendant 30 min après la chimiothérapie, ou encore le laser basse énergie. Le laser basse énergie permettrait d'accélérer la vitesse ainsi que la qualité de cicatrisation des tissus lésés, et son mécanisme serait basé sur l'augmentation de l'ATP et la diminution du stress oxydatif. La LLLT pour *Low Level Laser Therapy* consiste en l'utilisation *via* un applicateur transcutané et/ou intra-buccal d'une lumière infrarouge à une longueur d'onde proche de celle de la lumière visible. Cela produit une réaction dans les cellules, appelée photo-réaction biochimique.⁵⁰ Pour l'heure, cette pratique bien que prometteuse n'est pas encore très démocratisée mais reste recommandée dans la prévention et le traitement des mucites radio-induites.

Toutefois, au vu de l'insuffisance de preuve, il ne peut être donné de recommandations fortes concernant les soins locaux en prévention de la mucite buccale liée à la radiothérapie ou à la chimiothérapie. L'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) recommande aux patients des bains de bouche à l'eau plate (mieux supportée par les patients). La prévention des mucites repose donc essentiellement sur des soins bucco-dentaires avant l'instauration des traitements ainsi que sur le maintien d'une hygiène bucco-dentaire pendant le traitement associée à une alimentation adaptée, l'arrêt du tabac et de l'alcool. Cependant, ces mesures ne dispensent pas d'une consultation régulière chez le dentiste.

En pratique, les bains de bouche seront le plus souvent réalisés avec une solution de bicarbonate de sodium à 1,4 % autant que nécessaire dans la journée avec un minimum de 3 fois par jour, soit après chaque repas. Concernant le brossage des dents, il devra être réalisé après chaque repas et avant le bain de bouche à l'aide d'une brosse à dent à poils très souples ainsi qu'avec un dentifrice non-abrasif, peu fluoré et sans additif et sans compléter le brossage par un fil dentaire.⁵¹

3.3.1.6. Nausées et vomissements chimio-induits

Le contrôle des nausées et vomissements est basé sur une organisation de différentes zones neuronales interconnectées au niveau du rhombencéphale et plus communément appelées CPG pour *Central Pattern Generator*. L'activation du CPG est possible *via* deux voies principales que sont les neurones vagues abdominaux d'une part et les neurones issus de l'area postrema, au niveau de la trigger zone dans le plancher du 4^{ème} ventricule (CTZ pour *Chemoreceptive Trigger Zone*) d'autre part. (Figure 17)

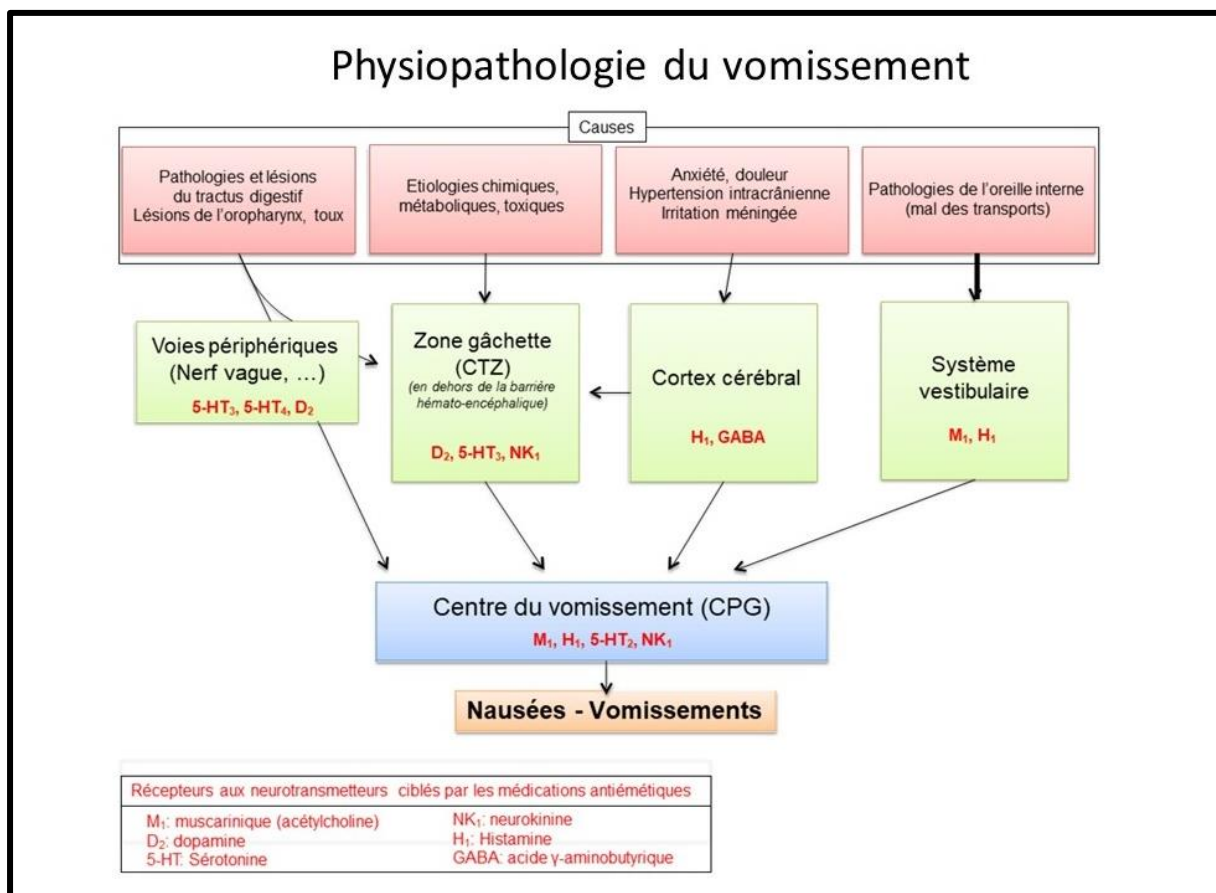


Figure 17. Schéma représentant les différentes zones neuronales impliquées dans le contrôle des nausées et vomissements.⁵²

Dans le cadre de chimiothérapie avec utilisation de substances cytotoxiques, ces dernières vont entraîner une libération de médiateurs (sérotonine et substance P) *via* les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur. Et ces médiateurs vont par l'intermédiaire de leurs récepteurs activer le noyau du tractus solitaire qui lui-même active le CPG ce qui entraîne *in fine* des nausées et des vomissements.

Ce mécanisme est omniprésent dans les phases aiguës des nausées et vomissements chimio-induits, avec un rôle important de la sérotonine et des récepteurs sérotoninergiques.

Les agents anticancéreux vont également pouvoir directement stimuler les neurones de la CTZ au sein de l'area postrema, située en dehors de la barrière hémato-encéphalique (BHE) induisant des nausées et des vomissements.

Il existe également des nausées et des vomissements chimio-induits liés au système limbique et faisant intervenir notamment les émotions, et les différents sens tels que le goût et l'odorat.

On peut classer les nausées et vomissement chimio-induits (NVCI) en trois grands types. Les NVCI anticipés apparaissent 24 à 48 heures avant l'administration de la cure de chimiothérapie, ils sont d'autant plus présents que les vomissements lors des cures précédentes ont été sévères, et que le patient est anxieux. Les NVCI aigus sont directement liés aux molécules utilisées pendant la chimiothérapie et apparaissent dans les 24 premières heures après le début de la chimiothérapie, tandis que les NVCI retardés sont présents au-delà des 24 premières heures de la chimiothérapie. Bien évidemment, chaque personne réagira différemment. Cependant on peut évaluer les facteurs de risques individuels mais également le potentiel émétisant de la chimiothérapie prescrite, ce qui aboutira à des protocoles de prévention et de prise en charge des NVCI différents.⁵³

Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin, un âge > 55 ans, les sujets anxieux, les patients avec des antécédents de mal des transports, les vomissements lors des chimiothérapies précédentes.⁵³

Les vomissements anticipés pourront être prévenus avec une prise la veille de la cure de chimiothérapie de médicaments à visée anxiolytique, 1 comprimé d'alprazolam 0,5 mg ou de lorazépam 1 mg.

Dans le cadre de vomissements aigus, les médicaments utilisés seront principalement des sétrons (ondansétron ou palonosétron) qui sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine. Les corticoïdes à haute dose peuvent également être utilisés en association aux sétrons ou non, selon le protocole antiémétique utilisé.

Concernant les vomissements retardés, l'aprépitant est une molécule efficace dans la prévention. En effet, cette molécule est un antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P, NK₁, et nous savons que la substance P joue un rôle important dans ce type de vomissement. Cependant, si cela s'avère insuffisant, il est possible d'utiliser du métoclopramide 10 mg per os (30 mg/jour max).

Les molécules ont été classées en fonction de leur pouvoir émétisant et en cas de polychimiothérapie c'est la molécule la plus émétisante qui définit le pouvoir émétisant de la cure. On remarque que les molécules les plus utilisées dans le traitement des cancers du sein métastatique HER2+ possèdent un potentiel émétisant faible (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, T-DM1, taxanes, capecitabine).⁵⁴

**THERAPEUTIQUES ANTIEMETIQUES CHEZ
 L'ADULTE ASSOCIEES A LA
 CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE**

Validation Comité stratégique : Juin 2010

Mise à jour : Septembre 2018

POTENTIEL ÉMÉTISANT DES ANTICANCÉREUX

Les médicaments anticancéreux ont un potentiel émétisant variable, sur le plan de la sévérité des délais d'apparition et de la durée des nausées et vomissements. Les polychimiothérapies anticancéreuses rendent pratiquement systématique un traitement antiémétique.

Le traitement antiémétique devra prendre en compte : 1°) **le potentiel émétisant de chaque anticancéreux**
 2°) **les facteurs de risque personnel du patient**

L'efficacité du traitement devra être évaluée au cours des différentes cures. Adapter le traitement en fonction des résultats.

POTENTIEL HAUTEMENT ÉMÉTISANT GROUPE IV : fréquence vomissements > 90%		POTENTIEL MOYENNEMENT ÉMÉTISANT GROUPE III : fréquence vomissements 30 à 90%		
Altrétamine Carmustine ≥ 250 mg/m ² Cisplatine Cyclophosphamide ≥ 1,5 g/m ² Dacarbazine Méchloréthamine Melphalan haute dose Procarbazine Streptozocine		Aldesleukine ≥ 12-15 MUB/m ² Alemtuzumab Amifostine > 300 mg Amsacrine Azacitidine Bendamustine Bosutinib Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m ² Ceritinib Crizotinib Cytarabine > 1g/m ²	Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide per os Fotemustine Idarubicine i.v. et per os Ifosfamide Imatinib Irinotécan Lomustine Melphalan i.v. ≥ 50 mg/m ²	Méthotrexate 250-1 000 mg/m ² Mitoguanone Oxaliplatine Pentostatine Raltitrexed Romidepsine Témoxolomide IV et per os Thiotépa Trabectedine Trétinoïne Trioxyde d'arsenic Vinorelbine per os
POTENTIEL ÉMÉTISANT FAIBLE GROUPE II : fréquence vomissements 10 à 30%		POTENTIEL ÉMÉTISANT TRÈS FAIBLE GROUPE I : fréquence vomissements < 10%		
5-fluorouracile Afatinib Aflibercept Amifostine ≤ 300 mg/m ² Atezolizumab Axitinib Bexarotène Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Capécitabine Carfilzomib Catumoxumab Cetuximab Cobimetinib Cytarabine < 1g /m ² Dabrafénib Dasatinib Dexaméthasone Docétaxel Doxorubicine liposomale Éribuline		Estramustine Étoposide i.v. Étoposide Phosphate Everolimus Floxuridine Fludarabine per os Gemcitabine Ibrutinib Idelalisib Ipilimumab Ixazomib Lapatinib Lenalidomide Mercaptopurine Méthotrexate Mitomycine C Mitoxantrone Nilotinib Olaparib Osimertinib Paclitaxel Paclitaxel albumine	Palbociclib Panitumumab Panobinostat Pazopanib Pemétréxed Pertuzumab Ponatinib Regorafenib Sonidegib Sunitinib Tamoxifène Temsirolimus Trametinib Trastuzumab emtansine Thalidomide Topotécan i.v. et per os Vandetanib Venetoclax Vindesine Vinflunine Vorinostat	Asparaginase Bévaccizumab Bléomycine Busulfan < 4 mg/j Chlorambucil Cladribine Cytarabine < 100 mg/m ² Daratumumab Décitabine Denileukin diftitox Erlotinib Fludarabine i.v. Gefitinib Gemtuzumab Hydroxyurée Inotuzumab ozogamicine Interféron alpha Melphalan per os Nivolumab Nélarabine Obinutuzumab Ofatumumab
				Panitumumab Pegaspargase Peginterféron Pembrolizumab Pentostatine Pixantrone Pomalidomide Ponatinib Pralatrexate Ramucirumab Rituximab Ruxolitinib Sorafenib Thioguanine Trastuzumab Valrubicine Vemurafenib Vinblastine Vincristine Vinorelbine i.v. Vismodegib

Tableau 5. Tableau de classification des chimiothérapies en fonction de leur pouvoir émétisant.⁵⁴

3.3.2. Prise en charge de la douleur

Chez un patient cancéreux, la prise en charge de la douleur est incluse dans les soins oncologiques de support. Ces douleurs peuvent être causées par :

- La tumeur elle-même car elle peut grossir et comprimer un organe, ou encore envahir un tissu sensible. La tumeur peut également se retrouver près d'un nerf, et être responsable de douleurs neuropathiques.
- Les traitements comme la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie qui vont aggraver des tissus sains.
- Les soins et examens médicaux nécessaires au diagnostic et/ou au suivi de la maladie.

Quoiqu'il arrive, il est important que ces douleurs ne soient pas minimisées par le patient ou l'équipe de soin, même si elles se révèlent peu intenses. Les douleurs doivent être traitées peu importe la cause et l'intensité.

Il faut alors différencier deux grands types de douleurs, les douleurs aiguës et les douleurs chroniques. Les douleurs aiguës ont une cause précise, qui n'est pas toujours identifiable, et elles disparaissent en quelques heures ou quelques semaines en fonction de la disparition de la cause. Il est donc primordial de repérer ces douleurs le plus rapidement possible ainsi que la cause afin de la traiter car plus une douleur dure, plus le risque qu'elle s'installe et devienne permanente augmente ; on parlera alors de douleur chronique.

La douleur chronique est une douleur avec certaines caractéristiques :

- Elle dure depuis plusieurs mois (au moins 3), malgré un traitement antalgique.
- Elle persiste malgré une disparition de la cause.
- Elle peut être difficile à comprendre du fait qu'elle n'ait pas toujours de cause visible. Elle peut augmenter, disparaître, réapparaître et fluctuer sans forcément d'explication.
- Elle devient envahissante tant moralement que physiquement.

Les douleurs chroniques peuvent entraîner des répercussions très négatives sur la vie quotidienne des patients, c'est pourquoi il ne faut pas les laisser sans traitement et viser une prise en charge pluridisciplinaire.⁵⁵

Si l'on se concentre sur l'aspect intrinsèque des types de douleurs, on peut encore différencier deux grands types, à savoir les douleurs nociceptives et les douleurs neuropathiques. La douleur nociceptive est la plus fréquente. Elle peut être perçue comme une tension, une lourdeur, une compression et ressemble à ce que l'on peut ressentir lors de traumatismes physiques, par exemple lors d'une fracture. Elle est consécutive à l'agression ou la lésion d'un tissu, d'un organe. Ce sont les voies sensitives du système nerveux capables de discerner la douleur qui vont se retrouver activées, et le stimulus sera acheminé par les nerfs périphériques jusqu'à la moëlle épinière, puis au cortex cérébral, avant d'être interprété par le cerveau comme une douleur dans les zones somesthésiques.

Une fois que la douleur est identifiée, le cerveau réagit. Il va tenter de maîtriser cette douleur *via* la voie descendante, en activant les réflexes de défense et en sécrétant des endorphines.

La douleur neuropathique provient comme son nom l'indique du système nerveux lui-même. Elle est généralement issue de la lésion ou de la compression d'un nerf. La sensation ressentie est alors plus proche de fourmillements, brûlures, décharges électriques. Ce sont des douleurs qui peuvent persister malgré la disparition de la cause et sont considérées comme séquellaires. Pour ce type de douleur, les antalgiques classiques ne sont généralement pas d'une grande efficacité.

Parfois les deux types de douleurs peuvent coexister, on parle alors de douleurs mixtes. Elles sont plus fréquentes dans les stades avancés des cancers.

Le cancer peut également être à l'origine de douleurs spécifiques telles que les accès douloureux paroxystiques et les douleurs rebelles. Les accès douloureux paroxystiques sont des exacerbations ponctuelles, de courte durée de la douleur mais pouvant atteindre des intensités élevées et apparaître sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort. Ils sont généralement imprévisibles, mais peuvent également être déclenchés par des soins.

Les douleurs rebelles, quant à elle, surviennent lorsque les traitements habituels n'atténuent pas la douleur et ne permettent pas un soulagement constant de cette dernière.

3.3.2.1. Traitements médicamenteux

Les médicaments utilisés seront différents selon le type de douleur. En effet, pour les douleurs neuropathiques, les traitements antalgiques habituels ne sont que très peu efficaces, il faut donc se tourner vers des médicaments initialement indiqués contre l'épilepsie ou la dépression mais qui ont démontré leur efficacité sur les douleurs neuropathiques aux cours d'essais thérapeutiques. Parmi eux les plus utilisés par voie orale, on retrouve la prégabaline, la gabapentine et la duloxétine. Par voie locale, on retrouvera les patchs de capsaïcine (molécule extraite du piment rouge), et de lidocaïne (un anesthésique local) qui peuvent soulager les douleurs. Bien évidemment, au cours de la maladie la douleur et le ressenti peuvent évoluer, il faudra alors parfois modifier les traitements et/ou les modes d'administration.

Concernant les douleurs nociceptives, l'éventail thérapeutique est un peu plus large. Toutefois, dans le cadre de douleurs très intenses et rebelles, il n'est pas toujours suffisant. Les antalgiques sont classés selon différents paliers : 1, 2 et 3 relatifs à la classification de l'OMS. Pour savoir quel pallier utiliser en fonction de la douleur, il est important de pouvoir évaluer l'intensité de la douleur *via* l'anamnèse, l'examen clinique et d'autres examens complémentaires.

Le pallier 1 représente les traitements dits « non opioïdes » avec le paracétamol, les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) et le néfopam. Ils vont être utilisés pour des douleurs légères à modérées. Leur action est principalement périphérique.

Le pallier 2 représente les traitements dits « opioïdes faibles » avec le tramadol, la codéine et le paracétamol associé à de la poudre d'opium. Ils vont être utilisés pour des douleurs modérées à sévères en agissant au niveau central.

Le pallier 3 représente les traitements dits « opioïdes forts » avec la morphine et les molécules apparentées. Ces derniers sont utilisés dans le cadre de douleurs sévères ainsi que dans les douleurs cancéreuses, qui ne sont pas soulagées avec des molécules de pallier inférieurs. Leur action sera centrale et dose-dépendante.

Dans le cas des accès aigus paroxystiques, bien souvent il faut avoir recours au fentanyl en transmuqueux pour obtenir un soulagement rapide et efficace. Le fentanyl est un opioïde possédant un effet antalgique environ cent fois supérieur à celui de la morphine.

Concernant les douleurs rebelles, il n'existe actuellement aucun consensus, et il est primordial de faire appel à une équipe spécialisée dans l'évaluation et le traitement de la douleur. La réflexion sera pluridisciplinaire afin de prendre en compte tous les paramètres influant sur la dimension du syndrome douloureux chronique. Les protocoles utilisent généralement des molécules hors-AMM, comme la kétamine, la méthadone et certains anesthésiques locaux.⁵⁶

3.3.2.2. Mode d'administration du médicament

La voie d'administration la plus fréquente et souvent utilisée en première intention est la voie orale. Les formes galéniques sont multiples et permettent de s'adapter à chaque patient : comprimés, gélules, gouttes...

La voie locale est également très prisée avec l'utilisation de crème ou de patch. Ces derniers, contenant notamment de la morphine, auront bien une action systémique et non locale.

Les injections sous-cutanées permettent une action plus rapide que la voie orale mais cela reste assez invasif.

La perfusion intra-veineuse permet également une action très rapide. On retrouve aussi la possibilité d'une administration continue ou à la demande du patient avec le dispositif de type PCA (Analgésie Contrôlée par le Patient) qui permet au patient de gérer les doses de morphine en fonction de ses besoins.

La voie inhalée reste quasi-exclusivement utilisée dans le cadre de douleurs provoquées par les soins. Pour cela, les équipes de soins utilisent notamment un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote, qui permet une action antalgique, anxiolytique et amnésiante rapide. Le patient est alors toujours conscient mais dans un état lui permettant d'évacuer les appréhensions, et de ne pas garder de souvenirs aigus des soins.

Dans le cas des douleurs rebelles, la voie intrathécale peut être utilisée. En effet, lorsque les douleurs résistent aux morphiniques à dose élevée, ce « pallier 4 » permet d'administrer directement

le médicament dans le liquide céphalo-rachidien, au contact de la moëlle épinière, et de diviser les doses de morphiniques d'un facteur 100 par rapport à la voie intraveineuse. Toutefois, c'est une technique très invasive qui nécessite un appareillage et des compétences spécifiques de la part de l'équipe médicale.⁵⁷

3.3.2.3. Hypnose et psychothérapie

Un soignant formé peut modifier l'état de conscience d'un patient pour le placer entre l'éveil et le sommeil, c'est ce que l'on nomme l'hypnose médicale. Dans cet état, le cerveau va réduire ses connections aux nerfs périphériques impliqués dans la perception de la douleur afin de procurer chez le patient un état d'éveil, de détente et d'attention particulier. Cela est rendu possible car certaines zones spécifiques du cerveau vont se retrouver modulées, permettant au soignant d'induire chez le patient un état d'abstraction de ce qui l'entoure pour qu'il concentre son esprit sur certaines sensations, images et idées à vocation thérapeutique.

Pour réduire les douleurs liées aux soins, les douleurs aiguës et les douleurs chroniques, l'hypnose médicale peut se révéler très utile, notamment en permettant de diminuer sensiblement les doses d'antalgiques. Pour cela, le patient va se détacher des perceptions du moment en se focalisant sur la parole du soignant, ce qui l'aide à s'installer dans un imaginaire de sensations plus confortables.

Il est également possible d'utiliser l'hypnosédation, c'est une technique qui associe l'hypnose médicale et de faibles doses de sédatifs (ou une anesthésie locale) comme alternative à l'anesthésie générale lors d'interventions, notamment dans les chirurgies du sein. L'hypnose permet ainsi de sensiblement diminuer les douleurs post-opératoires mais également de réduire la consommation d'antalgiques.

Un nouvel élan est proposé aux patients avec l'autohypnose dans le but de les aider à gérer leurs douleurs chroniques, en apprenant à « reprogrammer » le cerveau pour qu'il élimine certains réflexes gênants et réinstalle un bien-être physique et mental.

La psychothérapie sera, quant à elle, présente tout au long de la prise en charge du patient. Le soutien psychologique vient de la part de tous les soignants, mais, dans certaines structures spécialisées, les psycho-oncologues sont appelés pour accompagner de façon plus individualisée certains patients en souffrance psychologique et/ou physique, que ces dernières découlent du choc de l'annonce, de la maladie, de l'appréhension des traitements ou de l'avenir.⁵⁸

3.3.2.4. Autres traitements

3.3.2.4.1. La neurostimulation transcutanée (TENS)

La neurostimulation transcutanée est une technique non médicamenteuse agissant au travers d'électrodes placées sur la peau. Ces électrodes vont permettre la transmission d'un courant électrique, en utilisant le principe de contre-stimulation. Il est possible de jouer sur plusieurs paramètres pour varier la stimulation, que ce soit la fréquence des impulsions, l'intensité du courant électrique, la largeur de l'impulsion, et le type du courant. Le plus souvent, le mode d'utilisation « haute fréquence » est utilisé selon le principe de la théorie du « *gate control* », c'est-à-dire en venant atténuer le signal d'agression. L'autre mode utilisé est la TENS « endorphinique ». Cette fois-ci on vient agir sur la libération des opioïdes endogènes ainsi que sur les contrôles des inhibiteurs descendants pour obtenir un effet antalgique. Après formation du patient par le personnel compétent, il peut utiliser le neurostimulateur à la maison plusieurs fois par jour pour soulager ses douleurs en adaptant les modes d'utilisation. Les études publiées sur le sujet sont très souvent inaptes à émettre un avis tranché sur les bienfaits de la neurostimulation transcutanée, car bien souvent les participants sont trop peu nombreux, ou encore les essais ne sont pas des essais randomisés contrôlés. Toutefois, le peu d'effets indésirables et les résultats en clinique poussent les équipes de soin à continuer de proposer cette méthode chez certains patients.

3.3.2.4.2. L'acupuncture

L'acupuncture est une technique de soin appartenant à la médecine chinoise traditionnelle, se basant sur l'existence d'une énergie vitale circulant dans tout le corps à travers des méridiens. L'acupuncture traditionnelle consiste en la stimulation de certains points spécifiques du corps afin de soulager des maux. Cette stimulation peut être réalisée à l'aide d'aiguilles, de ventouses, d'aimants, de chaleur...

Bien qu'il y ait une multitude d'études publiées sur le sujet, il est très difficile de se prononcer sur l'efficacité clinique réelle de cette technique. En effet, bien souvent il n'est pas évident de discerner l'effet de l'acupuncture et l'effet placebo notamment dans les essais acupuncture *versus* traitement conventionnel (c'est-à-dire non en double aveugle). Toutefois, certains patients obtiendraient des bénéfices certains avec cette méthode. C'est pourquoi les équipes de soins peuvent proposer cette pratique en complément des traitements conventionnels pour tenter de soulager les douleurs. Il faut cependant prévenir le patient que si théoriquement les risques d'effets indésirables sont très faibles, il est important de se tourner vers un professionnel agréé car cette pratique nécessite une asepsie particulièrement stricte, encore plus chez des patients atteints de cancer, et plus à risque de développer des infections avec certains traitements.

3.3.3. L'activité physique adaptée (l'APA)

L'activité physique adaptée est différente de l'activité physique. L'activité physique chez des patients atteints de cancer leur permet d'améliorer leur qualité de vie, leur état psychologique et émotionnel ainsi que l'observance aux traitements. Elle entraîne également une réduction significative de la fatigue.

L'activité physique est représentée par tout mouvement corporel entraînant une augmentation marquée de la dépense énergétique en comparaison avec la dépense de repos. Cela n'inclut pas uniquement la pratique sportive, mais bien l'intégralité des activités du quotidien (tâches domestiques, travail, transport, loisirs).

L'activité physique adaptée fait référence à une pratique médicale encadrée depuis 2016 *via* un décret faisant intervenir des professionnels (de santé ou non) spécifiquement formés à l'APA. Un médecin (le plus souvent le médecin traitant) émet une prescription pour que ces professionnels puissent débiter le programme d'APA établi en fonction des objectifs fixés par le médecin, en fonction des besoins du patient et de son état. Ces professionnels peuvent travailler dans des établissements de soins mais également dans des clubs sportifs ou encore des associations.

Pour prendre un exemple concret, on peut s'appuyer sur le dispositif « Prescri'form » mis en place par l'ARS Ile-de-France afin de promouvoir et démocratiser l'activité physique sur prescription pour les patients en affection de longue durée (ALD) (Figure 18 et Figure 19). Dans ce dispositif, le patient est au cœur du programme, il reçoit la prescription du médecin après un examen clinique et l'identification de ses besoins ainsi que de ses capacités. Il se voit également remettre un guide pratique (Figure 20 et Figure 21) ainsi qu'un carnet de suivi (disponible sur le site de l'ARS Ile-de-France).⁵⁹ Bien évidemment, la motivation du patient est primordiale. Toutefois, ce type de dispositif pourrait jouer un rôle d'élément déclencheur chez le patient qui peut se sentir suffisamment encadré et motivé pour avoir une bonne observance.

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE
SUR ORDONNANCE EN ÎLE-DE-FRANCE
www.prescriforme.fr

GUIDE MÉDECIN



Figure 18. Page numéro 1 du guide du médecin de l'APA dans le cadre du programme prescri'form.⁵⁹

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR ORDONNANCE EN ÎLE-DE-FRANCE

www.prescriforme.fr

Comment prescrire ?

- 1/ Vous pratiquez :
 - Un examen clinique
 - Une évaluation des capacités physiques et de la motivation
 - Vous pouvez vous aider du Guide de la HAS
 - 2/ Vous renseignez :
 - La fiche de prescription médicale
 - Le certificat d'absence de contre indication
 - Tous deux téléchargeables sur le site [prescriforme.fr](http://www.prescriforme.fr)
 - ou disponibles dans le carnet de suivi
 - 3/ Vous remettez le carnet de suivi à votre patient qui le présentera à l'éducateur sportif ou enseignant en APA d'une structure Prescri'Forme
- Vous pouvez suivre la progression de votre patient sur le carnet de suivi ou sur le site www.prescriforme.fr

En pratique à l'issue de la consultation

Prescription

Pour en savoir plus sur l'aide à la prescription :

- Guide HAS
- www.prescriforme.fr
- Plateforme d'appui aux médecins

Orientation

Vers un Centre Prescri'Forme en cas de situation complexe

Centre Prescri'Forme :

Pour évaluation médicale, motivationnelle et des capacités physiques

Activités physiques adaptées, encadrées, sécurisées

Associations « Prescri'Forme »

Programmes « passerelle »

Suivi du patient via le site [prescriforme.fr](http://www.prescriforme.fr) et le carnet de suivi du patient

Plateforme d'appui aux médecins :
du lundi au vendredi de 9h à 17h

09 75 23 71 60

Figure 19. Page numéro 2 du guide du médecin de l'APA dans le cadre du programme prescri'form.⁵⁹

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE
SUR ORDONNANCE EN ÎLE-DE-FRANCE
www.prescriforme.fr

GUIDE PATIENT



Figure 20. Page numéro 1 du guide du patient de l'APA dans le cadre du programme prescri'form.⁵⁹

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR ORDONNANCE EN ÎLE-DE-FRANCE

www.prescriforme.fr

Vous êtes suivis pour une hypertension artérielle, une obésité ou une affection de longue durée, votre médecin peut vous proposer une activité physique adaptée dans un club Prescri'forme

1

Votre médecin vous remet :

- Une prescription médicale
- Un certificat d'absence de contre-indication
- Un carnet de suivi Prescri'Forme

2

Vous identifiez une association Prescri'Forme sur www.prescriforme.fr

3

Vous allez rencontrer un éducateur sportif avec les documents remis par votre médecin

Quels sont les bénéfices de l'activité physique ?

- Elle diminue le risque d'apparition et d'aggravation de nombreuses maladies chroniques
- Elle réduit le stress, l'anxiété et la dépression
- Elle limite la perte d'autonomie chez la personne âgée
- Elle contribue au bien être et à la qualité de vie

Mon médecin m'a remis un carnet de suivi, pourquoi ?

Le carnet de suivi sert de lien entre l'éducateur sportif et votre médecin qui pourront ainsi suivre votre progression. Ce suivi permettra d'adapter votre traitement.

**Prenez en main votre santé en pratiquant l'activité physique
qui vous convient et qui vous plait !**

Figure 21. Page numéro 2 du guide du patient de l'APA dans le cadre du programme prescri'form.⁵⁹

3.3.4. Socio-esthétique

La socio-esthétique peut se définir comme la pratique au profit de personnes malades et des proches des soins esthétiques dans le but d'obtenir des bénéfices tels que l'amélioration de l'aspect physique, une diminution des effets secondaires (par exemple une meilleure qualité de la peau et/ou des ongles), une diminution du stress et une détente physique.

Toutes les personnes sous traitement ou l'ayant terminé dans les 2 dernières années peuvent en bénéficier. Cependant, il faut rester prudent concernant certaines contre-indications. Par exemple, pour les personnes diabétiques l'utilisation d'un coup ongle est contre-indiquée au même titre que les soins sur des plaies. Par ailleurs, les modelages du dos sont également contre-indiqués chez les personnes développant des métastases.

Les séances socio-esthétiques se présentent de façon individuelle (environ une heure) pour la plupart. Cependant, elles existent également sous forme d'ateliers collectifs par petit groupe de cinq personnes. Chaque bénéficiaire peut suivre trois séances individuelles et une séance collective. Parmi les activités proposées, on peut retrouver le maquillage, la coiffure, la manucure, le conseil en image, des soins et modelages. Bien évidemment si l'état de santé du patient ou sa situation ne lui permet pas de se déplacer, la socio esthéticienne peut se rendre à domicile.⁶⁰

Bien qu'encore méconnue, cette discipline tend à se répandre tant il semblerait que les bénéfices sur les patients soient significatifs. En effet, au décours de la maladie, le corps peut parfois se transformer et cela est souvent difficile à accepter. La socio-esthétique intervient alors pour aider les patients à retrouver des sensations agréables sur des corps parfois meurtris, sensibilisés par la maladie. Les patients plébiscitent ces soins, en rapportant un bien-être immédiat qu'ils cherchent à renouveler ou encore des instants permettant de mettre la maladie entre parenthèses.

La ligue contre le cancer est officiellement un partenaire du CODES (Centre de formation à la socio-esthétique), montrant l'intérêt pour cette pratique, et la nécessité pour les patients de se voir confier aux mains de professionnels formés.⁶¹

Il faut donc être une socio-esthéticienne diplômée pour pouvoir exercer la socio-esthétique. Après un CAP d'esthétique cosmétique, ainsi que plusieurs années de pratique, l'esthéticienne peut se former auprès du CODES afin d'obtenir son diplôme de socio-esthéticienne. Ce diplôme est reconnu par le ministère de la santé et protégé par la loi qui justifie de connaissances et compétences complémentaires sur les pathologies rencontrées en milieu médical et social.

En cancérologie, la socio-esthétique grâce à une expertise reconnue permet de divulguer des conseils et des soins de prévention et d'entretien notamment pour la peau et les phanères souvent mis à mal par les traitements. Cela aide grandement les patients à faire face au regard des autres et cette activité est soutenue par l'AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support).

3.3.5. Diététique et nutrition

Chez les patients atteints de cancer, il est absolument nécessaire de maintenir un bon statut nutritionnel autant pour le maintien d'une bonne qualité de vie que pour la réussite des traitements. De plus, de saines habitudes alimentaires réduisent les risques de récurrence, c'est pourquoi la nutrition est considérée à part entière comme un soin dans la prise en charge de la maladie.

La nutrition est mise au centre de la prise en charge au même titre que les traitements, car, premièrement les patients atteints de cancer sont plus à risque de dénutrition que les autres. Par exemple, la maladie en elle-même peut altérer l'état nutritionnel des malades. On estime que 30 à 50 % des patients en oncologie sont amaigris par une perte d'appétit, la fatigue, des troubles métaboliques ou des difficultés à s'alimenter, le stress lié à la maladie, et les troubles digestifs liés aux traitements. Par ailleurs, parfois, le goût et l'odorat changent et les patients peuvent ressentir un dégoût vis-à-vis de la nourriture. Or il est établi que la dénutrition affaiblit et diminue l'efficacité des traitements. Il est donc primordial que les patients atteints de cancer se nourrissent de manière adéquate et en quantité suffisante.

Pour cela, des diététiciens suivent les patients tout au long de la maladie afin d'identifier les besoins de chacun, de suivre leur évolution afin de prescrire une complémentation nutritionnelle si nécessaire, mais également dans le but de leur apporter de précieux conseils pour les aider à surmonter ou limiter certains effets indésirables qui rendent l'alimentation. Par exemple, en cas de nausées et de vomissements, outre les antiémétiques adaptés, les diététiciens vont venir apporter quelques conseils pratiques pour maintenir des apports alimentaires suffisants. Notamment, il est recommandé de fractionner les repas, de consommer des repas froids pour éviter les odeurs fortes, de beaucoup s'hydrater, de bien se rincer la bouche avec de l'eau froide après des vomissements et attendre deux heures avant de reconsommer quelque chose. Manger les aliments que l'on préfère même sans attendre d'avoir faim et lorsque l'on veut est également primordial, sauf à proximité d'une chimio car cela pourrait déclencher un phénomène de dégoût. Il est aussi préférable d'éviter de s'allonger après les repas, et recommandé de consommer des aliments secs en y associant des protéines, de mâcher du gingembre ou sucer des bonbons à la menthe pour limiter les nausées.

Ce rôle est rempli par le diététicien qui est présent dans la plupart, des services hospitaliers d'oncologie. Ses principales missions seront alors d'assurer la prévention et la prise en charge de la dénutrition, le conseil et la prescription diététique.⁶²

La dénutrition est définie comme un mauvais état nutritionnel favorisé par une perte d'appétit, des difficultés d'alimentation ou encore des blocages alimentaires entraînant une perte de poids de plus de 5 % en 1 mois ou plus de 10 % en 6 mois. C'est cet état de dénutrition qui est le plus redouté car dans certains cas, si cet état est trop avancé il n'est plus possible d'administrer les traitements, et la prise en charge du patient devient suboptimale. Il faut alors renourrir le patient avant de pouvoir recommencer les traitements. Pour cela, il est parfois inévitable d'utiliser des Compléments Nutritionnels Oraux (ou CNO).

Les CNO sont des préparations nutritives destinées à pallier une alimentation insuffisante ou incomplète, et ainsi couvrir les besoins journaliers recommandés en énergie et nutriments. Ce sont des produits issus de l'industrie pharmaceutique répondant à des normes strictes. Ils sont stérilisés, prêts à l'emploi et disponibles en pharmacie, et pris en charge par la sécurité sociale pour tous les patients dénutris. Leur objectif est d'aider à compléter l'alimentation habituelle mais en aucun cas ils ne la remplacent. C'est pour cela que l'on conseille généralement aux patients de consommer les CNO à distance des repas et de fractionner les prises tout au long de la journée si besoin, car ils sont conservables une fois ouverts au réfrigérateur pour une durée maximale de 24 h. Il est préférable de les consommer frais, mais ils peuvent être également réchauffés, notamment pour les préparations lactées au café ou chocolat. Cependant, ils peuvent également être intégrés directement dans des recettes pour certains, tellement leur variété est grande, que ce soit en termes de textures ou de goûts, ce qui permet d'éviter une forme de lassitude et de faciliter leur consommation. En effet, les CNO existent sous forme de crèmes, de jus de fruits, de boissons lactées, de biscuits, de soupes, et leur composition est spécifiquement élaborée pour répondre aux besoins nutritionnels journaliers des patients dénutris que ce soit en termes de macronutriments, de micronutriments et/ou de fibres.

La première prescription doit être réalisée pour un mois, à raison de 2 à 3 CNO par jour selon les besoins. Le pharmacien devra fractionner la première délivrance pour une durée de dix jours. Ensuite, le renouvellement est effectué pour 3 mois après une évaluation de l'état nutritionnel du patient.⁶³

3.3.6. L'accompagnement possible en officine en collaboration avec les oncologues

En tant que pharmacien officinal, l'accompagnement des patients cancéreux sous chimiothérapie à l'hôpital est assez complexe. En effet, nous ne connaissons pas toujours les spécificités de la maladie du patient, le type de protocole utilisé à l'hôpital ni les attentes du patient en termes de prise en charge (écoute, discussion, conseils sur les effets indésirables ou investissement dans l'accompagnement tout au long de la maladie). Parfois, l'absence d'un espace de confidentialité au comptoir peut représenter un frein pour le patient qui voudrait se confier.

Il pourrait être intéressant que le pharmacien soit informé de l'état de son patient, si ce dernier donne son consentement bien évidemment, afin qu'il puisse adapter son attitude au comptoir et être proactif quant à la prise en charge de son patient. Que ce soit pour proposer un véritable accompagnement dans la gestion des effets indésirables, ou encore pour ensuite échanger avec les équipes de l'hôpital, car le patient peut ne pas toujours se confier de la même manière avec les différents professionnels de santé. Pour cela, il faut une vraie collaboration interprofessionnelle entre les différents professionnels de santé, et un véritable échange pour suivre au mieux le patient. Etant donné que les pharmaciens peuvent réaliser des entretiens pharmaceutiques avec des patients sous chimiothérapie orale pour les accompagner au mieux avec leurs traitements, il pourrait être intéressant de réfléchir à un système d'accompagnement à l'officine pour les patients sous chimiothérapie à l'hôpital. Ceci afin de compléter tout ce qui est déjà mis en place par la structure de

soins, et uniquement si le patient est demandeur, car il va de soi que certains patients ne souhaitent pas forcément bénéficier de l'accompagnement du pharmacien, estimant que ce qui est mis en place à l'hôpital est suffisant.

Dans tous les cas, il est important que le pharmacien souhaitant s'investir dans ces accompagnements soit formé et informé des différents protocoles hospitaliers concernant ses patients, afin de pouvoir adapter ses conseils et prendre en charge au mieux ses patients. Cet accompagnement peut également intégrer des médecines douces telles que la phytothérapie et/ou l'aromathérapie pour essayer de diminuer les effets indésirables liés à la maladie ou aux traitements (troubles du sommeil, troubles digestifs, douleurs articulaires, sécheresse cutanée). Cela permettra d'éviter que le patient désireux d'avoir recours à ces alternatives ne le fasse dans un cadre non contrôlé qui pourrait éventuellement le détourner de la médecine traditionnelle ou encore l'amener à utiliser des produits susceptibles d'interagir avec la chimiothérapie.

3.3.6.1. Phytothérapie

La phytothérapie est l'utilisation de plantes, d'extraits de plantes, et de principes actifs naturels issus des plantes dans le but de prévenir, guérir, soulager des symptômes. Cette pratique n'étant pas sans risque, il est très important d'être accompagné par une personne compétente dans ce domaine car les dangers sont réels. En effet, chaque plante peut potentiellement renfermer des molécules actives sur le corps humain, pouvant entraîner des conséquences bénéfiques ou bien néfastes. Certaines molécules ayant même cette ambivalence en fonction de la dose utilisée. De plus, chaque partie de la plante renferme des molécules actives différentes ; il conviendra alors de n'utiliser que certaines parties de la plante pour n'en extraire que les molécules d'intérêt. Les plantes utilisées devront être issues du circuit pharmaceutique, c'est-à-dire venant d'un milieu contrôlé limitant ainsi le risque de pollution de la plante et garantissant des conditions de stockage et de conservation qui n'altéreront pas les propriétés de la plante. En outre, une même plante cultivée dans des conditions différentes (sols, saisons, variété, nutriments, climat) n'aura pas la même composition concernant les molécules d'intérêt. C'est pourquoi une traçabilité est nécessaire pour s'assurer des propriétés de la plante.

De nombreux modes de préparations de plantes existent, que ce soit sous forme d'infusion, de décoction, de poudre, de gélule. La plupart de ces préparations sont administrées par voie orale.

Concernant les tisanes, les plantes sont utilisées sèches, et une partie bien précise de la plante est employée, toujours en conformité avec les préconisations des pharmacopées. En fonction des bénéfices recherchés des associations de différentes parties de plantes peuvent être réalisées. Il faut verser de l'eau chaude avant de laisser infuser une dizaine de minutes puis de filtrer avant de boire. On évitera de mélanger plus de cinq plantes thérapeutiques. On peut en rajouter une ou deux pour le goût, de même que l'on évitera de mélanger des feuilles ou des sommités fleuries avec des racines. Les racines doivent en effet être utilisées pour des décoctions, c'est-à-dire que l'on va venir placer les

racines dans l'eau froide que l'on va porter à ébullition avant d'éteindre le feu et de laisser infuser une dizaine de minute.

Les poudres sont principalement obtenues par broyage ou cryobroyage, et ensuite conditionnées sous forme de gélules.

Les extraits hydroalcooliques de plantes fraîches sont également souvent utilisés. Pour ce faire, la plante est broyée, puis le résultat est mis au contact d'un solvant permettant l'extraction des molécules d'intérêt. Le solvant est choisi en fonction des molécules à extraire, et sera ensuite éliminé par évaporation. Pour une meilleure efficacité, le solvant peut être un mélange d'alcool, d'eau et de glycérine végétale.

Pour l'accompagnement de ces patients, le pharmacien dispose donc d'un large choix de formes galéniques différentes permettant de s'adapter aux attentes de son patient. Les demandes peuvent être variées, mais il faut toujours s'assurer de la compatibilité des différents produits avec l'état du patient mais également avec la chimiothérapie. Pour nous aider dans cette démarche, une étude multicentrique réalisée en France en 2017 a permis de lister une grande partie des plantes à risque d'interactions avec les chimiothérapies. On apprend notamment dans cette étude que le millepertuis est une plante contre-indiquée avec la capécitabine, l'éribuline, et le lapatinib. Le ginseng, l'échinacée, le gingko biloba et le chardon-marie sont à éviter avec la capécitabine ainsi que l'éribuline car les données sont contradictoires. Avec le lapatinib, ces plantes sont également à éviter en plus de l'ail et du curcuma.⁶⁴

3.3.6.2. Aromathérapie

L'aromathérapie est parfois considérée comme une branche de la phytothérapie et consiste en l'utilisation d'huiles essentielles à des fins thérapeutiques. Ces huiles essentielles sont extraites de plantes aromatiques, par distillation principalement, et peuvent renfermer parfois une centaine de molécules différentes, chacune avec des propriétés particulières. Ces différentes molécules peuvent être regroupées par familles biochimiques en fonction de leurs caractéristiques. Ainsi, une même plante, en fonction du biotope dans lequel elle va évoluer, peut donner ensuite des essences différentes biochimiquement. Du fait de leurs différences biochimiques, les différents types d'essences auront alors des propriétés différentes, car les molécules actives ne seront pas les mêmes. Il faut alors différencier les chémotypes de chaque plante pour éviter les confusions. Par exemple, le thym peut présenter six chémotypes. Parmi eux, le thym à thymol et le thym à linalol. Il est donc primordial que les huiles essentielles utilisées dans le domaine de l'aromathérapie soient issues de l'industrie pharmaceutique, ce qui permettra une identification et une qualité certaines sur leur composition biochimique.

Les trois voies d'administration les plus fréquentes sont la voie orale (utilisation des huiles pures, diluées, en gélules, sur des comprimés neutres), la voie respiratoire et la voie cutanée.

Dans l'accompagnement des patients cancéreux, l'aromathérapie est un soin de support qui vient compléter l'arsenal thérapeutique conventionnel pour soulager de potentiels effets indésirables ou des troubles du quotidien. Quelques études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des huiles essentielles dans la prise en charge de certains troubles. Elles ont conclu que l'huile essentielle de lavande fine par voie respiratoire ou en massage améliorait la qualité de sommeil pour les patients cancéreux victimes de troubles du sommeil, que l'huile essentielle de camomille noble par voie respiratoire diminuait la fatigue, et que l'huile essentielle de menthe poivrée par respiration ou voie orale diminuait les nausées.^{65,66}

4. Le potentiel de nouvelles molécules : le tucatinib (Tukysa®), le fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) et les inhibiteurs de points de contrôle

4.1. Le tucatinib (Tukysa®)

Tukysa® est un médicament développé par la firme américaine Seagen®, spécialisée dans les thérapies contre le cancer.

Ce médicament a été disponible en France :

- Entre le 07/07/2020 et le 09/12/2020 dans la cadre d'ATU nominatives (47 patients traités)
- Entre le 09/12/2020 et le 15/03/2021 dans le cadre d'une ATU de cohorte en portant l'indication « en association avec trastuzumab et capécitabine chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé non résécable ou métastatique (y compris avec des métastases cérébrales) chez les patients ayant progressé après deux lignes de traitements anti-HER2 »

Le tucatinib a obtenu son AMM le 11/02/2021 dans la même indication que l'ATU de cohorte citée ci-dessus. Cette AMM repose sur l'étude HER2CLIMB et ses résultats.

4.1.1. Pharmacodynamie

Le tucatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase réversible, puissant et sélectif ciblant le récepteur HER2. Le tucatinib s'est montré 1000 fois plus sélectif vis-à-vis de HER2, après des tests de signalisation cellulaire, en comparaison avec le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). *In vitro*, le tucatinib inhibe la phosphorylation de HER2 et HER3, entraînant en aval une inhibition de la signalisation cellulaire et de la prolifération cellulaire, et induit la mort des cellules tumorales stimulées par HER2. *In vivo*, le tucatinib inhibe la croissance des tumeurs stimulées par HER2. De plus, l'activité antitumorale du tucatinib et du trastuzumab associés est plus importante *in vitro* et *in vivo* que pour chacune des deux molécules seules.⁶⁷

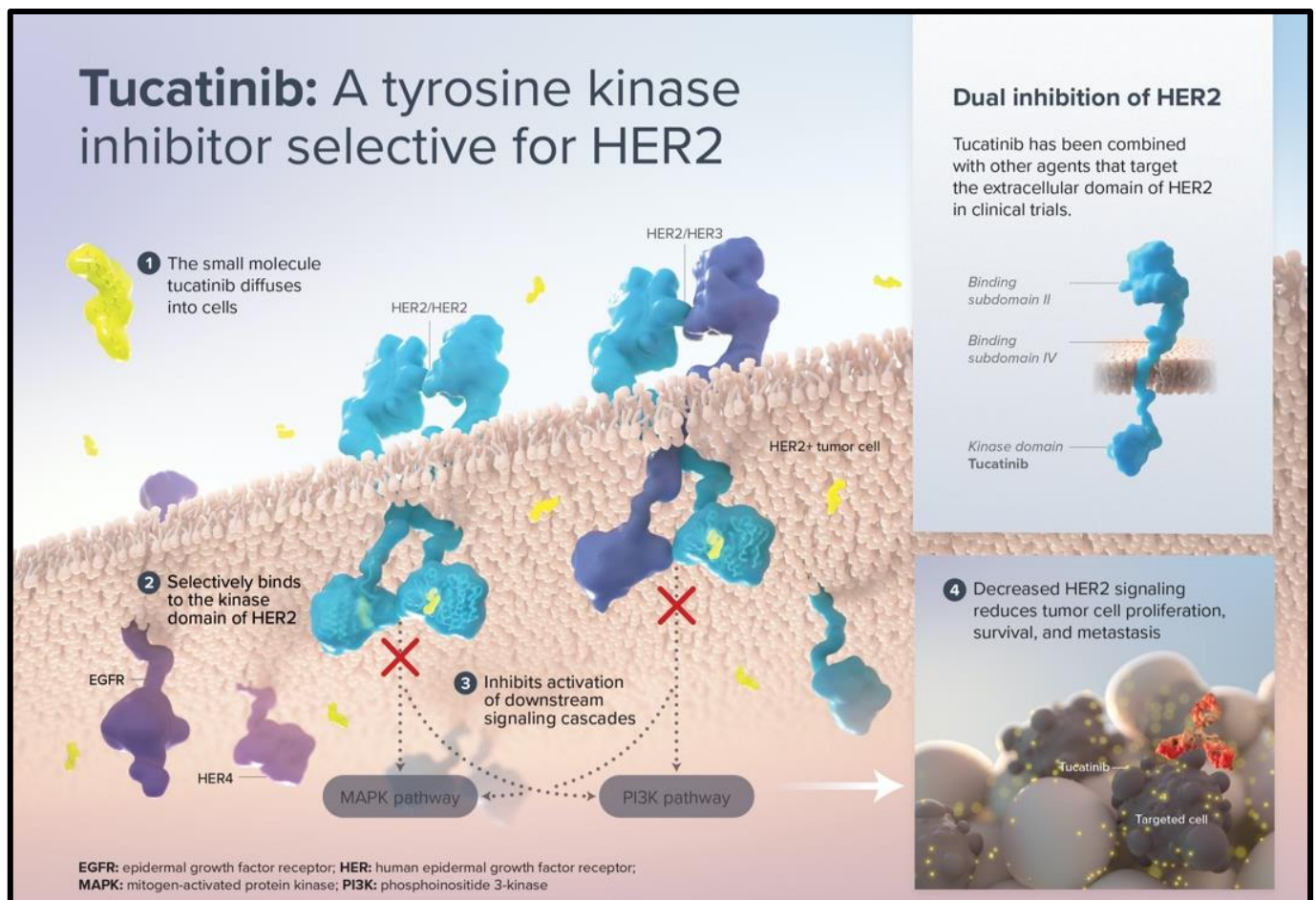


Figure 22. Schéma représentant le mécanisme d'action du tucatinib.⁶⁸

4.1.2. Pharmacocinétique

Les études ont été réalisées avec des doses orales de 50 à 300 mg, et le délai d'obtention de l'état d'équilibre s'est révélé être d'environ 4 jours.⁶⁷

4.1.2.1. Absorption

L'administration d'une dose orale de 300 mg de tucatinib demande un délai médian d'environ 2 heures afin d'obtenir la concentration plasmatique maximale. Il est à noter que la prise d'aliments n'influence pas l'absorption de ce médicament, il peut donc être pris indifféremment par rapport aux repas.⁶⁷

4.1.2.2. Distribution

Après administration d'une dose de 300 mg, le volume de distribution apparent du tucatinib a été d'environ 1670 Litres chez des sujets sains, et son taux de liaison aux protéines plasmatiques s'élevait à 97,1 %.⁶⁷

4.1.2.3. Biotransformation

La principale voie de métabolisation du tucatinib est le CYP2C8. Toutefois il existe également une petite partie de ce médicament qui est métabolisée *via* le CYP3A et l'aldéhyde oxydase.

Le profil du tucatinib a pu être déterminé après des études d'interactions médicamenteuses *in vitro*. Il en ressort que cette molécule est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A, mais également un inhibiteur réversible du CYP2C8 et un inhibiteur du CYP3A temps-dépendant aux concentrations utilisées en clinique. En outre, le tucatinib est un substrat de la P-gp (Glycoprotéine P) et de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), sans être susceptible d'inhiber les CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou l'UGT1A1. Par ailleurs, le tucatinib diminue le transport de la metformine régulé par MATE1/MATE2-K (*Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1/2-K*), tout comme le transport de la créatinine régulé par OCT2/MATE1 (*Organic Cation Transporter 2/Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1*). Cette dernière information pourrait expliquer l'augmentation de la créatinine sérique qui a été observée lors des études cliniques.⁶⁷

4.1.2.4. Elimination

Pour une dose orale de 300 mg, le tucatinib se voit éliminé du plasma avec une demi-vie moyenne d'environ 8,5 heures et une clairance apparente de 148 L/h chez les sujets sains.

Concernant l'excrétion de ce médicament, c'est par voie hépatobiliaire qu'elle se fait principalement.⁶⁷

4.1.3. Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante des puissants inducteurs du CYP3A ou des inducteurs modérés du CYP2C8 (rifampicine, phénytoïne, millepertuis, carbamazépine) est déconseillé pour ne pas provoquer une diminution de l'activité du tucatinib.

Au même titre, pour prévenir une augmentation du risque de toxicité du tucatinib, il ne faudra pas utiliser les inhibiteurs puissants du CYP2C8 (gemfibrozil) avec le tucatinib.

Concernant les substrats du CYP3A, et de la P-gp il faudra prévenir leur utilisation avec le tucatinib dans la mesure du possible, et si ce n'est pas le cas, pour limiter le risque d'exposition systémique des substrats et de potentielles toxicités graves, une diminution posologique du substrat sera nécessaire.⁶⁷

4.1.4. Données cliniques

C'est après l'étude clinique de phase II HER2CLIMB que la demande de prise en charge de Tukysa® dans l'indication « en association à la capécitabine et au trastuzumab dans le cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique préalablement traité par au moins deux traitements anti-HER2 » a été réalisée. C'est en effet dans cette indication que le tucatinib a obtenu son AMM. Cette étude a regroupé 612 patients adultes, qui ont tous reçu de la capécitabine et du trastuzumab associés soit à du tucatinib ou à un placebo (410 personnes dans le groupe tucatinib et 202 dans le groupe placebo).

Cette étude a mis en exergue une différence statistiquement significative, en faveur du groupe tucatinib, en termes de survie globale avec un gain de 4,5 mois jugé cliniquement pertinent par la commission de transparence,⁶⁹ sachant de plus que ce résultat a été obtenu dans un groupe de patients dont la moitié présentait des métastases cérébrales.

Au vu de ces résultats et de la démonstration de la supériorité en termes de survie globale de l'ajout de Tukysa® (tucatinib) au trastuzumab et à la capécitabine comparés à l'association trastuzumab plus capécitabine seule, l'option à prioriser chez les patients en traitement de troisième ligne après échec du trastuzumab/pertuzumab associé à un taxane puis échec du T-DM1 est celle comprenant le tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine.

Ces résultats ont permis au Tukysa®, malgré un profil de tolérance jugé acceptable mais marqué par des diarrhées et des syndromes mains-pieds ayant conduits à des modifications posologiques voire des interruptions de traitement et l'absence de données robustes sur la qualité de vie, de se voir attribuer un service médical rendu (SMR) important et donc un taux de remboursement proposé de 100 %. Il a également été associé à une amélioration du service médical rendu (ASMR) modérée.⁶⁹

Environ 2000 nouveaux patients chaque année pourraient ainsi bénéficier de ce nouveau médicament.⁶⁹

4.1.5. Principaux effets indésirables

Ce traitement peut provoquer des effets indésirables considérés de grade 3 et 4 tels que des diarrhées, ainsi que des élévations des taux d'ASAT/ALAT.

Les effets indésirables graves, incluaient des troubles digestifs (diarrhées, vomissements et nausées).

Par ailleurs, le traitement peut également être responsable d'épistaxis, de stomatite, d'éruptions cutanées, d'arthralgies.⁶⁷

4.2. Le fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)

4.2.1. Pharmacodynamie

L'Enhertu® est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2. Cet anticorps est une IgG1 anti-HER2 humanisée couplée au déruxtécane (DXd), qui est quant à lui un inhibiteur de la topoisomérase 1. Cette liaison est assurée par un agent tétrapeptidique clivable. La stabilité du médicament dans le plasma est théoriquement assurée. C'est uniquement après l'internalisation dans la cellule de l'anticorps préalablement lié aux récepteurs HER2 exprimés à la surface, que l'agent de liaison est supposé être clivé par des enzymes lysosomales ayant une expression régulée positivement dans les cellules tumorales. Une fois libéré, le déruxtécane, qui est un agent lipophile, diffuse à travers la membrane nucléaire et vient provoquer des lésions à l'ADN ainsi qu'une mort cellulaire par apoptose. Comparativement au métabolite actif de l'irinotécane, l'autre inhibiteur de la topoisomérase I utilisé en thérapeutique, le SN-38, le DXd, qui est un dérivé de l'exatécane, est 10 fois plus puissant.⁷⁰

Le caractère lipophile du DXd lui octroie la particularité, après avoir pénétré le noyau et perturbé l'ADN, de tuer une cellule voisine, en diffusant à travers les membranes cytoplasmique et nucléaire. Ainsi elle peut tuer une cellule voisine même si cette dernière ne possède pas de récepteur HER2 à sa surface. C'est ce que l'on appelle un « *bystander effect* ». Cela permettrait donc de toucher également les cellules tumorales exprimant moins HER2. Cependant, cela pourrait également être vecteur de toxicité si des cellules saines venaient à être détruites.⁷¹

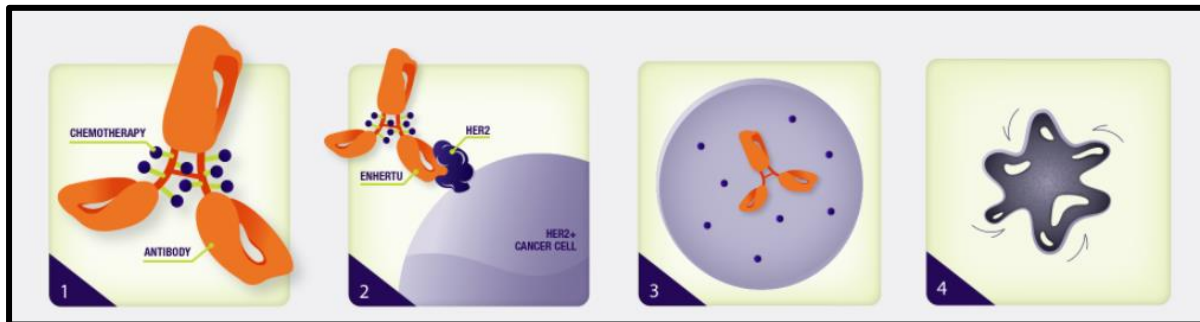


Figure 23. Schéma représentant le mécanisme d'action de l'Enhertu®.⁷²

4.2.2. Pharmacocinétique

4.2.2.1. Absorption

Etant uniquement administré par voie intraveineuse, aucune étude n'a été réalisée permettant de définir les caractéristiques d'absorption de ce médicament concernant d'autres voies d'administration.⁷⁰

4.2.2.2. Distribution

Une analyse pharmacocinétique de population a permis de définir les volumes de distribution centraux estimés du trastuzumab deruxtécán et du DXd, qui sont respectivement de 2,77 L et 27,4 L.⁷⁰

4.2.2.3. Biotransformation

Comme dit précédemment, ce médicament est clivé dans les cellules *via* des enzymes lysosomales dans le but de libérer le DXd.

A côté de cela, l'anticorps monoclonal IgG1 anti-HER2 humanisé est censé être dégradé *via* les voies cataboliques à l'instar des IgG endogènes.

In vitro, il a été démontré que le DXd est principalement métabolisé par le CYP3A4, grâce à des voies oxydatives.⁷⁰

4.2.2.4. Elimination

D'après les données de l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance estimée est de 0,42 L/jour pour le trastuzumab deruxtécán et de 19,2 L/heure pour le DXd. Concernant la demi-vie du trastuzumab deruxtécán et du DXd libéré, elle est d'environ 7 jours avec une accumulation modérée du trastuzumab deruxtécán.⁷⁰

4.2.3. Interactions médicamenteuses

Aucune interaction notable n'a été noté à ce jour pour ce médicament.⁷⁰

4.2.4. Données cliniques

L'étude de phase II non comparative DESTINY Breast01 ayant pour but un objectif de recherche de dose et d'effet du traitement a débouché sur une AMM conditionnelle.

Ce sont au total 184 patients suivis pour un cancer du sein HER2+ non résécable et/ou métastatique qui ont été retenus afin de statuer sur l'effet du traitement. Ces patients avaient précédemment reçu au moins deux lignes de traitement comportant un anti-HER2 dont le trastuzumab emtansine, le trastuzumab et le pertuzumab. Il a été montré que le taux de réponses objectives (partielles et complètes) était de 60,3 % dont 56,0 % de réponses partielles.

Cependant, de nombreuses censures sont intervenues dès le début du suivi, poussant la commission de transparence (CT) à conclure qu'« un biais d'attrition potentiellement lié aux censures des malades sans imagerie ne peut être exclu, rendant fragile la lecture des résultats ». L'arrivée en mars 2022 des résultats de l'étude DESTINY Breast02 devrait permettre de statuer plus clairement sur l'efficacité de ce médicament, notamment sur la morbi-mortalité.

Par ailleurs, la CT a attribué à ce médicament un SMR modéré et un ASMR V n'ouvrant pas l'accès à la liste en sus, et donc Enhertu® se retrouve à l'heure actuelle uniquement sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

L'EMA a tout de même attribué une AMM conditionnelle au médicament Enhertu® dans l'indication « cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2 » en attendant les résultats de l'étude de phase III, DESTINY Breast02, qui conditionnent le maintien d'un SMR modéré et qui permettront à la CT de réévaluer ce niveau de SMR si nécessaire.

La place d'Enhertu® dans la stratégie thérapeutique actuelle est celle d'une option de traitement en troisième ligne après échec au trastuzumab/pertuzumab associé à un taxane puis échec du T-DM1. De plus, la CT rappelle qu'à cette même ligne de traitement, une meilleure alternative avec un meilleur niveau de preuve existe avec le tucatinib (Tukysa®).⁷³

On peut toutefois rappeler que le mode d'action différent du fam-trastuzumab deruxtécan permet notamment son utilisation dans des cas de résistance à d'autres traitements anti-HER2 tels que le T-DM1 par exemple.⁷⁴

4.2.5. Principaux effets indésirables

La tolérance de ce médicament semble être contrastée. En effet, les données de l'étude DESTINY Breast01 indiquent que 27,2 % des patients ont subi des événements indésirables graves, et que 61,4 % des patients ont été victimes d'effets indésirables de grade 3 ou plus. En outre, le risque de pneumopathie interstitielle potentiellement grave est non négligeable, puisque cet événement indésirable a été retrouvé chez 15,2 % des patients, parmi lesquels 2,7 % n'ont pas survécu.⁷³

Ce profil de tolérance a notamment été un argument de poids pour la CT dans l'attribution d'un d'ASMR de niveau V.⁷³

Concernant les autres effets indésirables, les plus fréquemment rencontrés étaient les nausées et vomissement, la fatigue, l'alopecie, la constipation, la diminution de l'appétit, l'anémie, la neutropénie, les diarrhées, la thrombopénie, la toux, la leucopénie et les céphalées.

Certains effets indésirables ont parfois amené les patients à des interruptions de traitement, ils représentaient 27 % des patients traités par Enhertu®. Les effets indésirables incriminés étaient la neutropénie, l'anémie, la leucopénie, les infections des voies respiratoires supérieures, les pneumopathies interstitielles diffuses, la thrombopénie et le fatigue. Un arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez 12 % des patients, la cause la plus fréquente étant la pneumopathie interstitielle.⁷⁰

De plus, chez 15 % des patients traités par Enhertu® une diminution des doses a été observée à cause des effets indésirables.

4.3. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Lorsque le système immunitaire fonctionne correctement, ce dernier empêche les lymphocytes T de s'attaquer aux cellules saines, cela grâce notamment à des protéines appelées points de contrôle. Ces points de contrôle sont inclus dans des voies de signalisation utilisées par le système immunitaire pour ralentir une réaction immunitaire. Toutefois, dans certains cas, des cellules cancéreuses peuvent faire dysfonctionner ce système en activant cette voie de signalisation, amenant alors les lymphocytes T à ne pas attaquer les cellules tumorales puisque freinés par l'activation du point de contrôle, permettant ainsi à la tumeur de progresser. Pour vulgariser, on peut comparer ce système avec celui d'une clé et d'un cadenas. Pour éviter que le lymphocyte T ne s'active de façon anarchique, il porte à sa surface un point de contrôle pouvant s'apparenter à un cadenas. Lorsque ce dernier est fermé par la bonne clé il ne peut s'activer. C'est là que le bât blesse, puisque certaines cellules cancéreuses sont porteuses de cette fameuse clé, ce qui leur permet de venir « cadenasser » les lymphocytes T qui vont donc se retrouver inactivés et incapable de combattre les cellules tumorales. Il y a alors un échappement au système immunitaire.

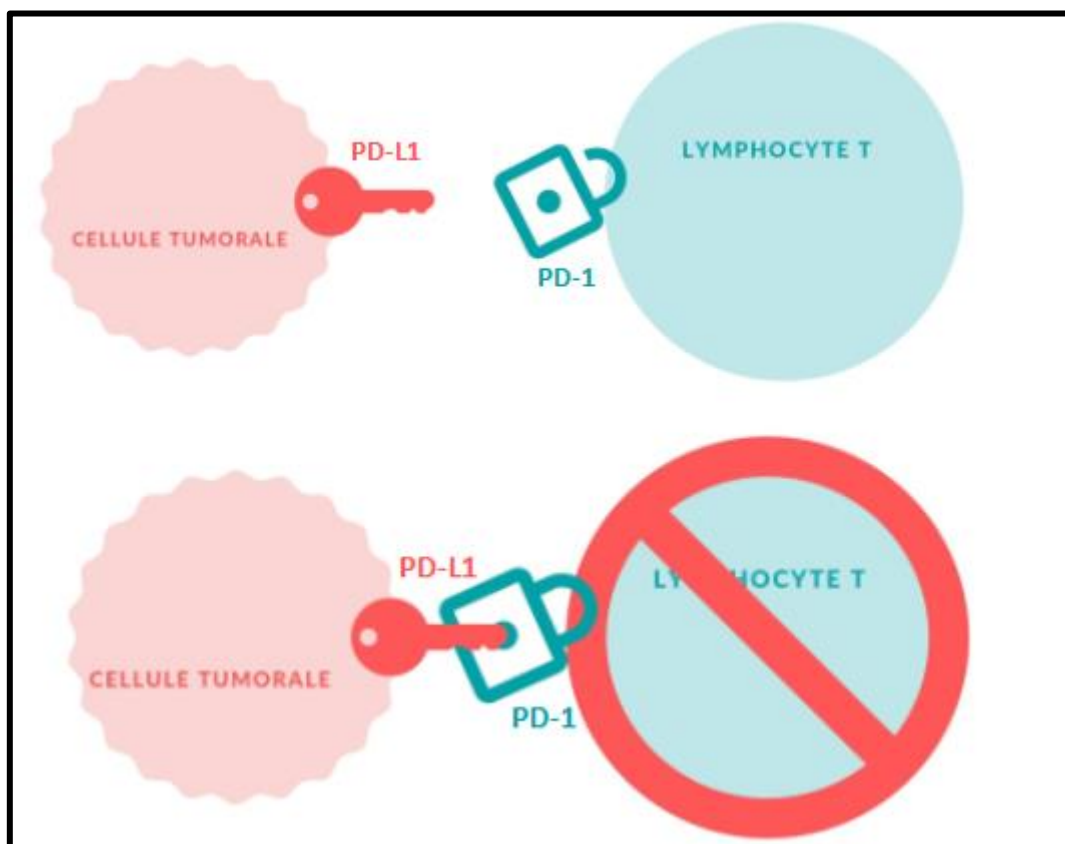


Figure 24. Schéma illustrant le système "clé-cadenas" du point de contrôle inhibiteur PD-1.⁷⁵

Afin de contourner cet artifice tumoral, des molécules appelées inhibiteurs de point de contrôle ont été développées dans le but de bloquer des protéines clés dans les points de contrôle, stoppant ainsi l'activation par les cellules cancéreuses du point de contrôle, ce qui permet *in fine* aux lymphocytes T de venir combattre les cellules tumorales. Ces inhibiteurs sont des anticorps monoclonaux, et les points de contrôle faisant l'objet du plus grand nombre de recherche sont PD-1 et CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*). De plus dans le système PD-1, le ligand PD-L1 est également une cible thérapeutique.

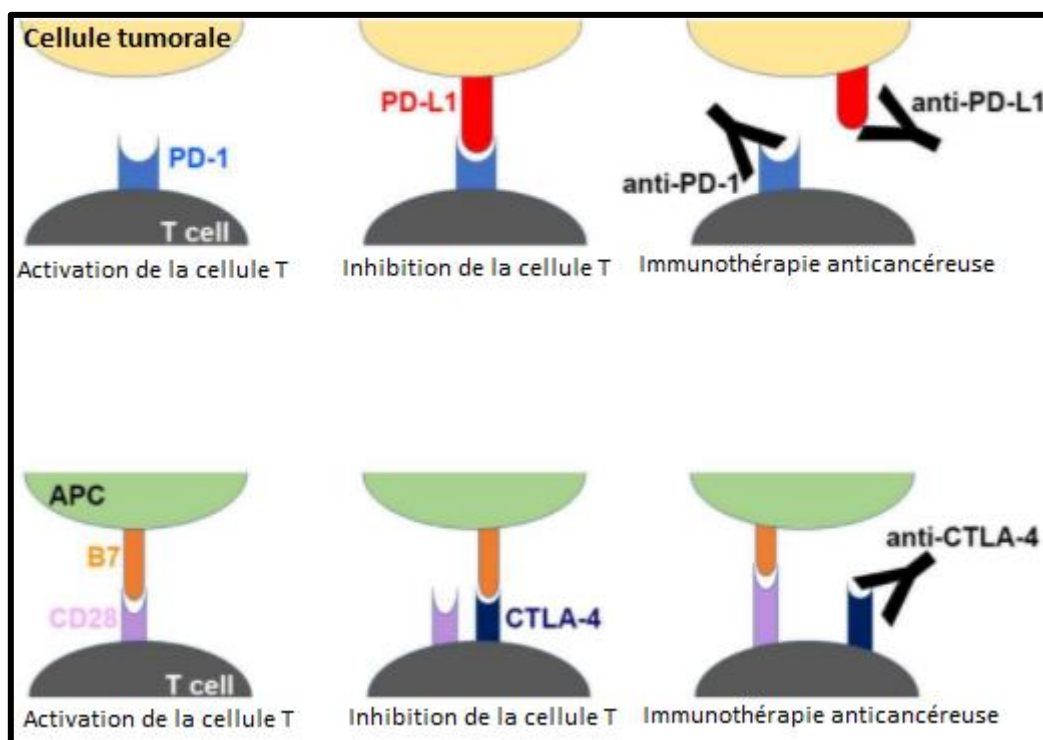


Figure 25. Schéma représentant le mécanisme moléculaire des inhibiteurs de points de contrôle dans l'immunothérapie cancéreuse.⁷⁶

Bien que ces thérapeutiques soient très prometteuses, actuellement aucune molécule n'a de place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2+.

4.3.1. Les anti-PD-1

Les anti-PD-1 sont des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur PD-1, empêchant ainsi l'interaction avec ses ligands PD-L1 et 2. Etant donné que PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, son inhibition permet la potentialisation de la réponse cellulaire antitumorale *via* les lymphocytes T.

Sur le marché français, on retrouve quatre anticorps anti-PD-1. Le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®), ont des indications notamment dans les cancers bronchiques non à petites cellules, les mélanomes, les carcinomes urothéliaux, les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, les lymphomes de Hodgkin classiques. Le cemiplimab (Libtayo®) est, quant à lui, indiqué dans le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés métastatiques ou localement avancés non-éligibles à une chirurgie ou une radiothérapie curative et le dostarlimab (Jemperli®) en monothérapie dans le cancer de l'endomètre.

Opdivo® et Libtayo® sont des anticorps monoclonaux humains de type immunoglobuline G4 tandis que Keytruda® et Jemperli® sont des anticorps monoclonaux humanisés.⁷⁷⁻⁸⁰

4.3.2. Les anti-PD-L1

Les anti-PD-L1 sont également des anticorps monoclonaux, qui quant à eux vont cibler le ligand PD-L1 du récepteur PD-1 dans le but de contrer l'interaction entre le récepteur et son ligand et permettre *in fine*, comme explicité un peu plus haut, aux cellules T de combattre les cellules tumorales.

Trois anticorps anti-PD-L1 sont sur le marché. L'atézolizumab (Tecentriq®) et l'avélumab (Bavencio®) ont ainsi avec des indications diverses telles que, les carcinomes urothéliaux, les cancers bronchiques non à petites cellules et les cancers du sein triples négatifs, les carcinomes hépatocellulaires et les carcinomes à cellules de Merkel. Le durvalumab (Imfinzi®) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé, non opérable, exprimant PD-L1 et dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de platine ainsi que dans les carcinomes du poumon à petites cellules.

Tecentriq® est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé et Bavencio® un anticorps monoclonal de type IgG1 humain. Imfinzi®, quant à lui, est un anticorps monoclonal de type IgG1k entièrement humain. Ils sont tous les trois dirigés contre le ligand du récepteur PD-1 bloquant ainsi l'interaction entre le récepteur et son ligand, conduisant à la suppression des effets inhibiteurs du PD-L1 sur les lymphocytes T.⁸¹⁻⁸³

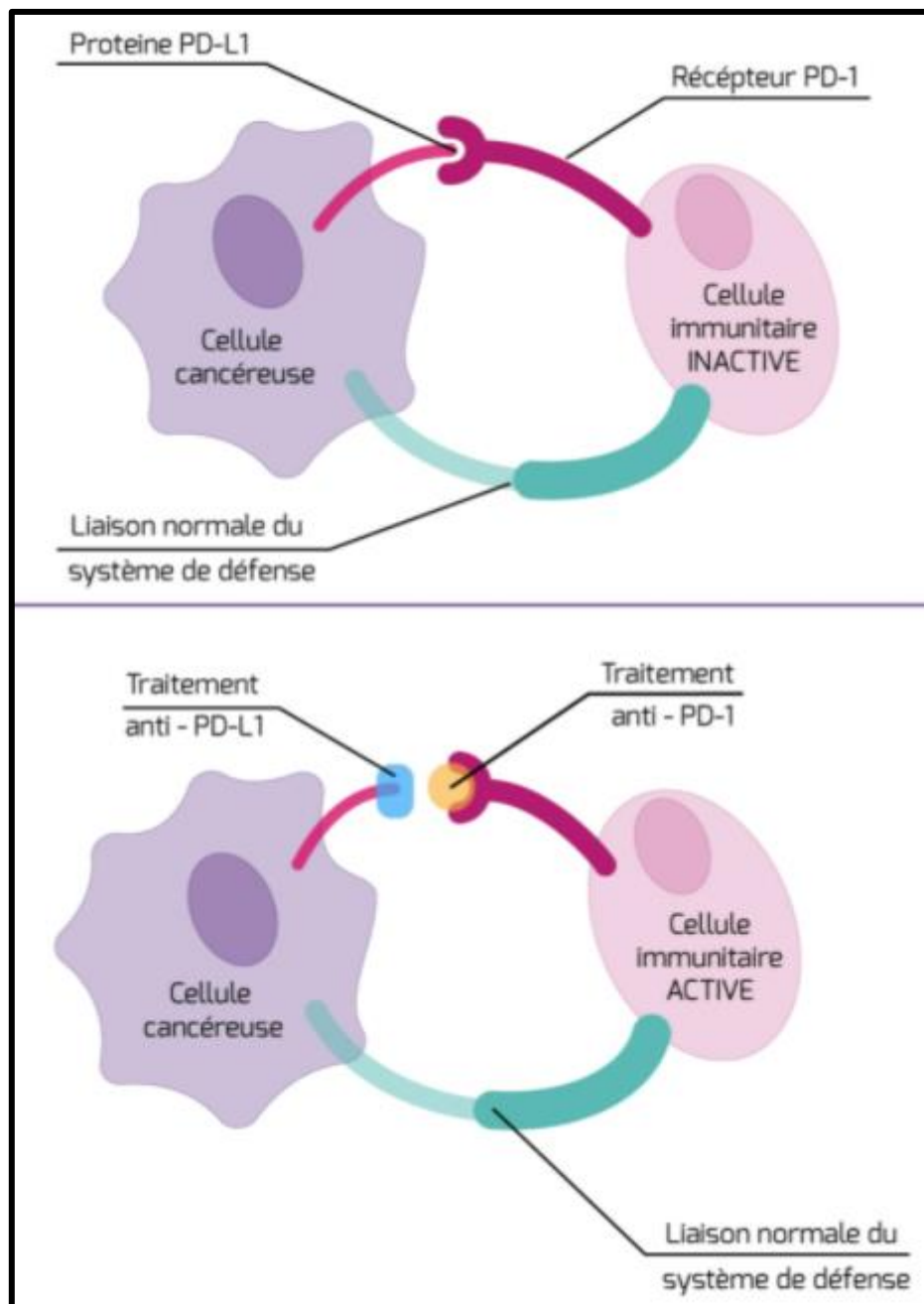


Figure 26. Schéma représentant le mécanisme d'action des anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1.⁸⁴

4.3.3. Les anti-CTLA-4

Lorsque le lymphocyte T est au repos, la protéine CTLA-4 est intracytoplasmique. C'est uniquement après l'activation du lymphocyte T que la protéine CTLA-4 apparaît comme récepteur membranaire à la surface des lymphocytes T. Il sert alors de point de contrôle immunitaire, en inhibant l'état d'activation du lymphocyte T qui est activé par l'interaction entre le récepteur du lymphocyte T (TcR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présent à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA). CTLA-4 est une protéine homologue à la protéine CD28. CTLA-4 transmettant un signal co-inhibiteur et CD28 un signal costimulateur sur l'état d'activation des lymphocytes T. De plus ces deux molécules interagissent avec les protéines CD80 et CD86.⁸⁵ Toutefois c'est bien CTLA-4 qui présente le plus d'affinité dans son interaction.⁸⁶

L'inhibition de ce complexe CTLA-4 apparaît alors comme une réponse de choix pour retrouver une réponse antitumorale. Pour cela il existe la stratégie d'« inhibition des inhibiteurs » avec l'utilisation d'anticorps bloquant anti-CTLA-4 (ipilimumab (Yervoy®)). Cet anticorps vient alors cibler le récepteur CTLA-4, et ainsi bloquer sa liaison aux CD80/CD86 et son signal de co-inhibition. Cela a pour conséquence de libérer l'interaction du CD28 avec le CD80/CD86, laquelle va agir comme un véritable accélérateur (costimulateur) dans l'activation des cellules T. Ce qui permet *in fine* de retrouver une réponse antitumorale forte.⁸⁵

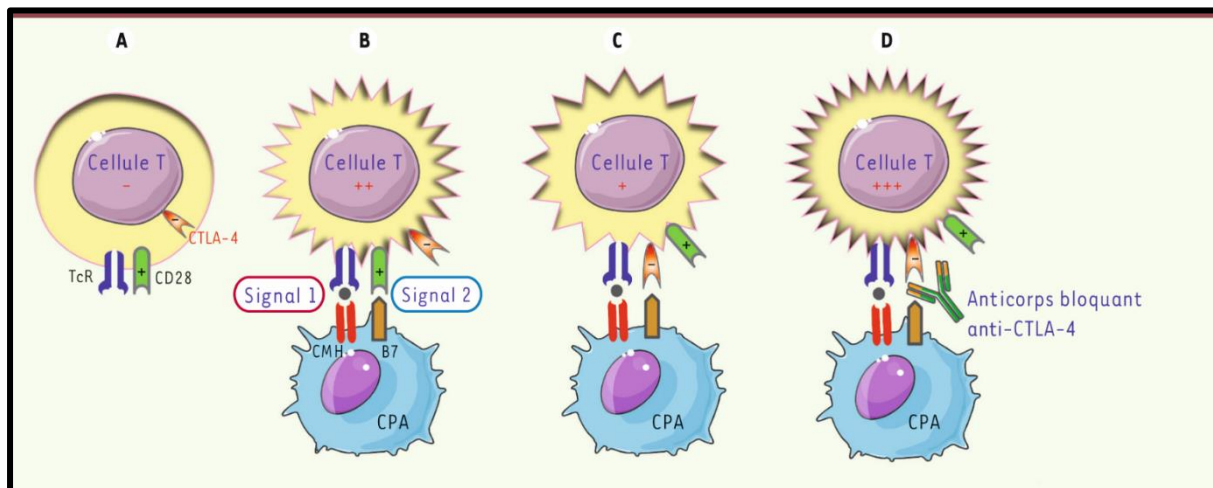


Figure 27. Schéma représentant les fonctions immunorégulatrices de CTLA-4 et la stratégie d'« inhibition des inhibiteurs ».⁸⁵

4.3.4. Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire présentent des effets secondaires comme n'importe quel médicament. Leur toxicité immunologique ne peut être éludée, puisque cette dernière peut concerner tous les organes, avec notamment le risque d'induction d'une auto-immunité. Ces complications sont décrites sous le nom d'*immune related Adverse Events* (irAE), et peuvent s'expliquer par une perte de tolérance vis-à-vis d'auto-antigènes exacerbée par la libération de médiateurs pro-inflammatoires et de signaux de danger (DAMPs) lors de la lyse des cellules tumorales.⁸⁷

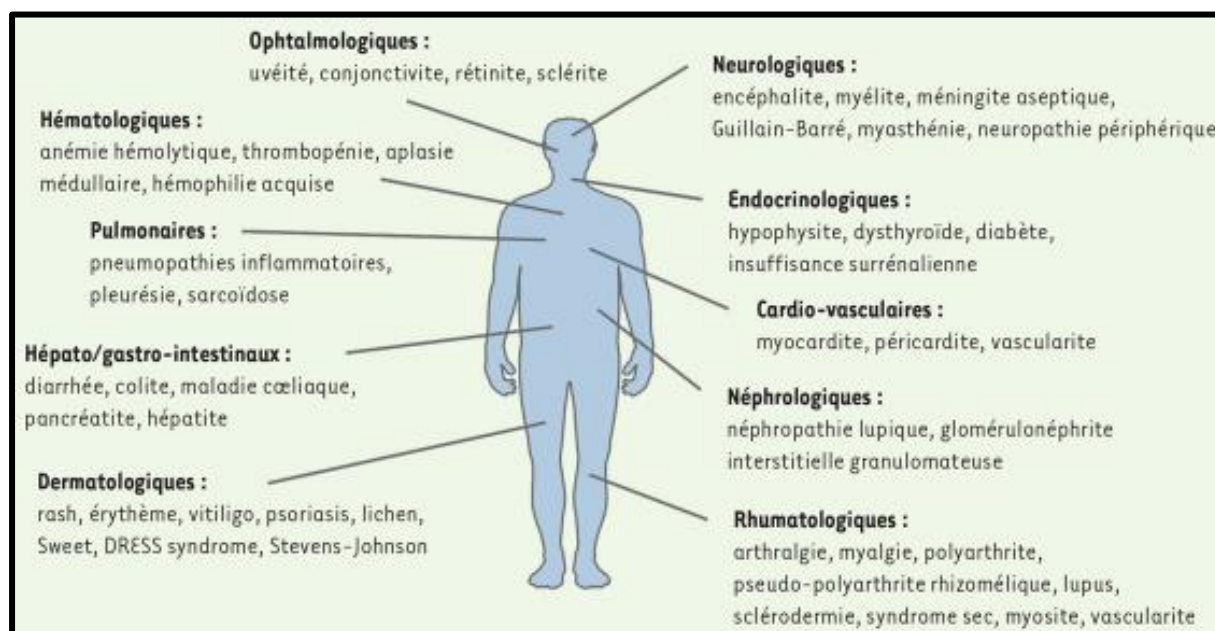


Figure 28. Schéma représentant le spectre des effets secondaires immunologiques des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.⁸⁷

Le spectre et la fréquence des irAE sont plus restreints lors de l'utilisation d'anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1 qu'avec des anti-CTLA-4, car CTLA-4 intervient à la phase initiale de la réponse immunitaire dans les organes lymphoïdes, au niveau des lymphocytes T naïfs, mais également en périphérie, au niveau des lymphocytes T régulateurs. Tandis que la voie PD-1/PD-L1 régule l'activité lymphocytaire T au niveau périphérique ainsi qu'au niveau du microenvironnement tumoral. Cette toxicité est généralement observée dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement, mais peut se révéler bien plus tôt lors d'associations de traitements anti-PD-1 et anti-CTLA-4.

Les complications les plus fréquentes sont celles cutanéomuqueuses, apparaissant généralement dans les premières semaines de traitement. Les effets secondaires digestifs sont également très représentés, avec notamment des diarrhées chez 30 % des patients, ou encore des colites inflammatoires, surtout retrouvées lors de l'utilisation d'anticorps anti-CTLA-4, pouvant engager le pronostic vital des patients.

La prise en charge de ces irAE doit être multidisciplinaire (oncologue et spécialiste de l'organe concerné) en identifiant précocement la toxicité et en proposant une prise en charge adaptée en fonction de leur stade de gravité. Les traitements médicamenteux en cas d'irAE sont principalement des immunosuppresseurs ainsi qu'une corticothérapie.⁸⁷

4.3.5. Potentiel de la combinaison ADC/inhibiteurs de points de contrôle

Depuis quelques années déjà, l'association entre un ADC et un inhibiteur de point de contrôle fait spéculer de nombreux chercheurs, car les résultats se montrent très prometteurs. En effet, un essai sur des tumeurs HER2+ chez des souris a montré que le T-DM1 rendait la tumeur plus sensible aux anti-CTLA-4/anti-PD-1.⁸⁸ Pour mieux comprendre ce phénomène, il faut se concentrer sur le rôle de l'ADC dans la réponse immunitaire antitumorale qui va permettre par la suite de potentialiser l'action de l'anti-CTLA-4/anti-PD-1.

Cela est rendu possible grâce à plusieurs mécanismes. Premièrement, les ADC joueraient un rôle dans l'activation directe et la maturation des cellules dendritiques et, deuxièmement, ils permettraient d'induire la mort cellulaire immunogène.

Plus précisément, que se passe-t-il concrètement dans l'environnement de la tumeur. Tout d'abord, les cellules tumorales sont ciblées par l'ADC. Ces derniers se fixent aux antigènes reconnus par l'anticorps avant que le complexe soit internalisé et que l'agent cytotoxique soit relâché en intracellulaire. Il s'ensuit une action directe de l'agent cytotoxique conduisant à une mort de la cellule tumorale. La mort cellulaire immunogène intervient à ce moment-là, puisque la cellule tumorale émet des signaux cellulaires de danger par l'intermédiaire de certaines molécules appelées DAMPs, incluant la calréticuline, l'HMGB1 (*High-Mobility Group Box1*) et l'adénosine triphosphate (ATP). Or, ces molécules, une fois relâchées par les cellules tumorales mourantes viennent stimuler l'activation et la maturation des cellules dendritiques environnantes, lesquelles expriment à leur surface des récepteurs spécifiques reconnaissant les DAMPs. La dernière étape n'est pas totalement élucidée, mais il semblerait que l'agent cytotoxique libéré dans la cellule tumorale mourante permet également l'activation et la maturation des cellules dendritiques. Tout cela mis bout à bout permettrait donc d'accroître grandement l'afflux de lymphocytes T CD8+ dans l'environnement tumoral afin que ces derniers infiltrent directement le noyau de la tumeur pour la combattre.⁸⁹

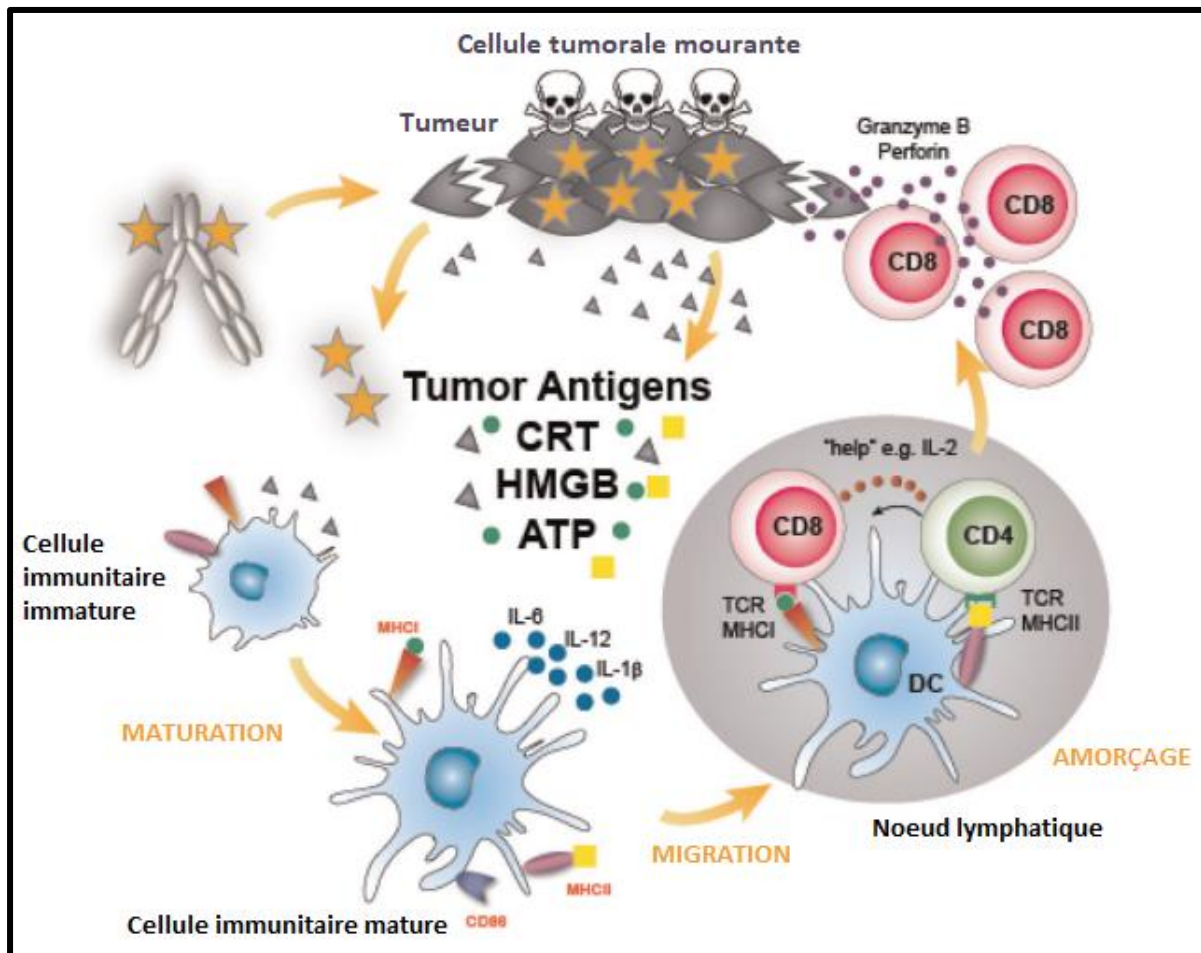


Figure 29. Schéma illustrant les différents mécanismes par lesquels les ADCs activent la réponse cellulaire adaptative.⁸⁹

Il a été montré que ces mécanismes activent la réponse cellulaire adaptative grâce à une meilleure présentation croisée des antigènes tumoraux mais également le déclenchement d'une réponse immunitaire contre la tumeur *via* l'amorçage de cellules T effectrices CD8+ spécifiques. Or, ces deux mécanismes pourraient potentiellement permettre de compenser certaines limites des inhibiteurs de points de contrôle lorsqu'ils sont utilisés seuls. Cela pourrait donc expliquer les bons résultats lors d'essais mais également pourquoi la combinaison entre ADCs et inhibiteurs de points de contrôle apparaît si intéressante.

De plus, l'intérêt de cette association réside dans le fait que la synergie offerte par des principes actifs possédant des mécanismes d'action différents permettra de diminuer les doses de chacun des agents utilisés. Ceci permettrait de réduire la toxicité du traitement mais également d'éviter les résistances en agissant *via* différents mécanismes d'action. Nous aurons peut-être rapidement des réponses puisqu'une étude est en cours depuis 2018 dans le but d'évaluer l'intérêt d'une association entre le fam-trastuzumab deruxtecan et le nivolumab (Opdivo®) chez des patients avec un cancer du sein avancé ou un cancer urothélial avancé.⁹⁰

Conclusion

Nous venons de voir quelques nouvelles thérapies récentes et innovantes permettant de nouvelles possibilités de traitement et dans certains cas une amélioration de la survie chez certains patients. Dans les cas que nous avons développé, il en ressort que le Tukysa® apporte une meilleure alternative en troisième ligne de traitement que l'Enhertu®, notamment à cause de la toxicité de l'Enhertu. Par ailleurs, le Tukysa® a montré une amélioration de la survie globale dans un groupe incluant les patients avec des métastases cérébrales actives et une supériorité face au traitement de référence actuellement recommandé. Les études avec l'Enhertu® n'ont pas inclus les patients avec des métastases cérébrales actives et ont censuré une partie des résultats sans apporter de raisons. De nouveaux résultats concernant l'Enhertu® sont attendus en mars 2022 avec l'étude de phase III Destiny Breast 02, ce qui pourrait nous permettre de définir plus précisément sa place dans la stratégie thérapeutique. D'autant plus que l'Enhertu® reste sur le devant de la scène actuellement avec différentes études encore en cours pour évaluer son potentiel dans d'autres tumeurs HER2+.⁹¹

Toutes les thérapies qui sont en phase de recherche et d'expérimentation ne verront pas forcément le jour sur le marché. Toutefois, un échec lors d'essais cliniques ne doit pas forcément entraîner un arrêt de développement de la molécule d'intérêt. En effet, il n'est pas exclu qu'une modification du schéma d'administration ou une diminution de la dose permette par exemple de conserver l'efficacité de la molécule étudiée tout en diminuant sa toxicité systémique (cas de l'ADC Mylotarg®). Il est également possible d'envisager cette molécule en association et non seule, pour potentialiser son effet ou diminuer sa dose. Chaque nouvelle molécule ne doit pas être vue comme une remplaçante aux anciennes, mais plutôt comme une nouvelle arme potentielle dans l'arsenal thérapeutique, afin d'améliorer davantage la prise en charge des patients et les résultats face aux tumeurs. Pour appuyer ces propos, on peut citer par exemple une étude en phase de recrutement pour évaluer le potentiel d'une association entre le tucatinib et le fam-trastuzumab deruxtecán chez des patients atteints de cancer du sein HER2+.⁹²

L'association de différentes molécules apporte une vraie synergie pour permettre de lutter au mieux contre la maladie. On peut donner notamment l'exemple de l'association du T-DM1 et d'une thérapie anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 qui a montré de formidables résultats lors d'essais sur des cancers du sein HER2+ chez des souris.⁸⁸ Ce type d'association entre ADCs et anti-CTLA-4/anti-PD-1 est une piste de recherche prometteuse au vu de la synergie qui pourrait en découler.^{89,93} A partir de ces résultats, il est normal de penser que même si actuellement les inhibiteurs de points de contrôle ne sont pas encore présents dans le paysage des traitements du cancer du sein métastatique HER2+, leur arrivée n'est pas exclue dans un futur proche et pourrait apporter un nouveau souffle dans la bataille contre cette maladie en vue d'une meilleure prise en charge pour les patients.

Les ADCs représentent un espoir thérapeutique prometteur pour le futur, même si des paramètres sont encore à surveiller, que ce soit concernant la toxicité potentielle ou même la possibilité de tester différents schémas d'administration, pour ne pas passer à côté de bons résultats potentiels. En effet, dans certaines pathologies, les ADCs sont les seuls traitements disponibles. Pourtant, même si l'espoir

est nourri par cette nouvelle classe thérapeutique encore en développement, elle ne représente pas encore la « *magic bullet* » rêvée par Paul Ehrlich (1906). En effet, même si le concept d'ADC semble relativement simple, sa mise en œuvre est un véritable défi technologique complexe, associé à un coût financier plus important par rapport à des médicaments plus classiques (anticorps thérapeutiques ou petites molécules chimiques).

Bibliographie :

1. L. Remontet et al. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 162 (2019).
2. INCa. Quelles performances pour le programme de dépistage organisé du cancer du sein en France ? <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/quelles-performances-pour-le-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-en-france#:~:text=Pour%20d%C3%A9tecter%20le%20cancer%20de,mammographie%20tous%20les%20%20ans>. Consulté le 04/04/2020 (2019).
3. Un groupe international de 29 experts, indépendants, venus de 16 pays différents, et réunis par le Centre, & international de recherche sur le cancer (CIRC). Les avantages de la mammographie l'emportent sur les effets négatifs du dépistage pour les femmes âgées de 50 à 69 ans. 4 (2015).
4. Sasco, A. J., Lowenfels, A. B. & Jong, P. P.-D. Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int. J. Cancer* **53**, 538–549 (1993).
5. F. Molinié, B. Trétarre, A.S. Woronoff, P. Arveux, A.V. Guizard, E. Marrer. ESTIMATIONS NATIONALES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN FRANCE MÉTROPOLITAINE ENTRE 1990 ET 2018 VOLUME 1 : TUMEURS SOLIDES / Sein. **1**, (2019).
6. Pharoah, P. D., Day, N. E., Duffy, S., Easton, D. F. & Ponder, B. A. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer* **71**, 800–809 (1997).
7. Ford, D. *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet.* **62**, 676–689 (1998).

8. Wolpert, N., Warner, E., Seminsky, M. F., Futreal, A. & Narod, S. A. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin. Breast Cancer* **1**, 57–63; discussion 64–65 (2000).
9. Key, T. J., Verkasalo, P. K. & Banks, E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* **2**, 133–140 (2001).
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet Lond. Engl.* **350**, 1047–1059 (1997).
11. Clavel-Chapelon, F. & E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control CCC* **13**, 831–838 (2002).
12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Lond. Engl.* **347**, 1713–1727 (1996).
13. Nichols, H. B. *et al.* Breast Cancer Risk After Recent Childbirth: A Pooled Analysis of 15 Prospective Studies. *Ann. Intern. Med.* **170**, 22–30 (2019).
14. Danaei, G., Hoorn, S. V., Lopez, A. D., Murray, C. J. & Ezzati, M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet* **366**, 1784–1793 (2005).
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries,

- including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet Lond. Engl.* **360**, 187–195 (2002).
16. Unar-Munguía, M., Torres-Mejía, G., Colchero, M. A. & González de Cosío, T. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *J. Hum. Lact. Off. J. Int. Lact. Consult. Assoc.* **33**, 422–434 (2017).
 17. Key, T. J. & Pike, M. C. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **24**, 29–43 (1988).
 18. Pizot, C. *et al.* Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **52**, 138–154 (2016).
 19. Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L. & Couch, S. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Anticancer Res.* **38**, 3209–3222 (2018).
 20. Teas, J. The consumption of seaweed as a protective factor in the etiology of breast cancer. *Med. Hypotheses* **7**, 601–613 (1981).
 21. Li, Y. *et al.* Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients* **9**, (2017).
 22. Trock, B. J., Hilakivi-Clarke, L. & Clarke, R. Meta-Analysis of Soy Intake and Breast Cancer Risk. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 459–471 (2006).
 23. INCa. Le programme de dépistage organisé - Dépistage du cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>.
 24. Les cancers du sein, bien s'informer pour un avenir rose ! | Dictionnaire Visuel. http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/static/qc/types_cancers_sein_diagnostic. consulté le 03/01/21.

25. Fondation contre le Cancer Belge. Les types de cancer du sein. <https://www.cancer.be/les-cancers-types-de-cancers-liste-z/cancer-du-sein>.
26. Mary Ann Kosir. Cancer du sein - Gynécologie et obstétrique. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-du-sein/cancer-du-sein>.
27. The American Society of Breast Surgeons Foundation. Ductal Carcinoma In-Situ (DCIS) on Breast Imaging – Breast360.org | The American Society of Breast Surgeons Foundation. <https://breast360.org/topic/2016/09/30/ductal-carcinoma-in-situ-on-breast-imaging/>.
28. Orphanet, I. U.-T. D. Carcinome métaplasique du sein. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=213531 (2021).
29. Mustapha, O. *et al.* Carcinome métaplasique du sein avec différenciation osseuse chez un homme : cas rare. *Imag. Femme* **30**, 35–37 (2020).
30. InfoCancer. Cancer du sein - Formes de la maladie - La classification biomoléculaire. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/la-classification-biomol-culaire-pam50.html/>.
31. Netgen. Puce à ADN : pourquoi et pour qui ? *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-237/Puce-a-ADN-pourquoi-et-pour-qui>.
32. Jaber, S., Simeonova, I. & Toledo, F. De la mesure en toute chose : dérégulation de p53, cancer et syndromes télomériques. *médecine/sciences* **29**, 1071–1073 (2013).
33. Roche. Cancer du sein : Le statut HER2. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/her2.html>.
34. Jiang, N., Saba, N. & Chen, Z. Advances in Targeting HER3 as an Anticancer Therapy. *Chemother. Res. Pract.* **2012**, 817304 (2012).

35. RRCGE/OncoBFC. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein 2019 -. *Issuu*
https://issuu.com/oncolor/docs/pocket_sein_2019_issuu_vf.
36. Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* **21**, 519–530 (2020).
37. Barthélémy, P., Leblanc, J., Wendling, F., Wissler, M.-P. & Bergerat, J.-P. Pertuzumab et tumeurs solides : perspectives. *Bull. Cancer (Paris)* **101**, 1114–1121 (2014).
38. LoRusso, P. M., Weiss, D., Guardino, E., Girish, S. & Sliwkowski, M. X. Trastuzumab Emtansine: A Unique Antibody-Drug Conjugate in Development for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Cancer. *Clin. Cancer Res.* **17**, 6437–6447 (2011).
39. EMA. RCP : Kadcyla. (2020).
40. Liao, J., Gallas, M., Pegram, M. & Slingerland, J. Lapatinib: New opportunities for management of breast cancer. *Breast Cancer Dove Med. Press* **2**, 79–91 (2010).
41. VIDAL. TYVERB 250 mg cp pellic. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/tyverb-250-mg-cp-pellic-79634.html>.
42. Murthy, R. K. *et al.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**, 597–609 (2020).
43. V. Sibaud, J-P. Delord, C. Robert. Alopecie.
<https://www.oncoclic.fr/manuel/c/0/i/18570119/alopecie> (2008).
44. Oncoclic. Asthénie. *Oncoclic* <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/18629271/asthenie>.
45. Oncoclic. Diarrhée. *Oncoclic* <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/18828473/diarrhee>.
46. OMS. OMS | Dépression. WHO <http://www.who.int/topics/depression/fr/>.
47. Pierre Gagnon. Impact psychosocial du cancer du sein sur la patiente et sa famille. (2010).

48. Oncoclic. Dépression. *Oncoclic* <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/18638648/depression>.
49. Oncoclic. Mucites. <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/19134881/mucites> (2021).
50. Dousset, L., Dupin, C., Arsène-Henry, A., Kintzinger, C. & Trouette, R. Laser basse énergie et mucites radio-induites : à propos de 9 patients. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **143**, S238 (2016).
51. M. DAOUPHARS et al. Les soins de bouche en cancérologie. 7 (2017).
52. Fédération Bruxelloise Pluraliste de Soins Palliatifs et Continus. Nausées et vomissements. <http://www.palliaguide.be/wp-content/uploads/2019/12/Physiopathologie-du-vomissement.jpg> (2019).
53. Oncoclic. Nausées et vomissements chimio-induits. <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/19157400/nausees-et-vomissements-chimio-induits>.
54. OMÉDIT. Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse. (2018).
55. Oncorif. Prise en charge de la douleur – ONCORIF. <https://www.oncorif.fr/prises-en-charge-specifiques/les-soins-oncologiques-de-support/prise-charge-douleur/> (2020).
56. Morvan, M. La prise en charge de la douleur dans le cancer: état des lieux auprès des médecins généralistes du Sud-Manche. 117 (2018).
57. Emmanuelle Manck. Médicaments de la douleur : choisir le mode d'administration | Institut Curie. <https://curie.fr/dossier-pedagogique/medicaments-de-la-douleur-choisir-le-mode-dadministration>. Consulté le 27/06/2021. (2019).
58. Emmanuel Manck. Hypnose, psychothérapie : quand l'esprit aide à surmonter la douleur | Institut Curie. <https://curie.fr/dossier-pedagogique/hypnose-psychotherapie-quand-lesprit-aide-surmonter-la-douleur> (2019).

59. ARS île de France. PRESCRI'FORME : l'activité physique sur ordonnance en Île-de-France.
<http://www.iledefrance.ars.sante.fr/prescriforme-lactivite-physique-sur-ordonnance-en-ile-de-france>.
60. Ligue contre le cancer. Les soins socio esthétiques. *Ligue contre le cancer* /article/34038_les-soins-socio-esthetiques.
61. Ligue contre le cancer. La socio-esthétique pour conserver l'estime de soi. *Ligue contre le cancer*
https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26517_la-socio-esthetique-pour-conserver-lestime-de-soi. Consulté le 15/02/21.
62. Institut Curie. La diététique et la nutrition | Institut Curie. <https://curie.fr/page/la-dietetique-et-la-nutrition>.
63. Institut Gustave Roussy. Denutrition-troubles-du-gout-2014.pdf.
<https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/Denutrition-troubles-du-gout-2014.pdf>.
64. B, P. *et al.* Development of a rapid risk evaluation tool for herbs/drugs interactions in cancer patients: a multicentric experience in south of France. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* **26**, (2017).
65. D, R. & T, J. Aromatherapy: Using Essential Oils as a Supportive Therapy. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **21**, (2017).
66. Ma, F. *et al.* Effect of aromatherapy on cancer complications: A systematic review. *Complement. Ther. Med.* **47**, (2019).
67. EMA. RCP : Tucatinib. (2021).
68. Seagen. Pipeline – Tucatinib (TUKYSA) – Seagen.
<https://www.seagen.com/science/pipeline/tucatinib>. Consulté le 13/07/2021. (2021).
69. Commission de Transparence. Avis CT : Tukysa. (2021).
70. EMA. RCP : Enhertu. (2021).

71. Y, O., K, H., M, O., H, N. & T, A. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* **107**, (2016).
72. Daiichi Sankyo. ENHERTU for HER2 Positive metastatic Cancer.
<https://www.enhertu.com/en/enhertu-for-her2-breast-cancer>. consulté le 18/07/2021. (2021).
73. Commission de Transparence. Avis CT : Enhertu. (2021).
74. Ogitani, Y. *et al.* DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **22**, 5097–5108 (2016).
75. Groyer, E. Immunothérapie : le point sur les anticorps anti-PD1 et PDL1. *RoseUp Association*
<https://www.rose-up.fr/magazine/immunotherapie-pd1-pdl1-cancer/> (2019).
76. Lee, H. T., Lee, S. H. & Heo, Y.-S. Molecular Interactions of Antibody Drugs Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in Immuno-Oncology. *Molecules* **24**, 1190 (2019).
77. EMA. RCP : Opdivo. (2021).
78. EMA. RCP : Libtayo. (2021).
79. EMA. RCP : Keytruda. (2021).
80. EMA. RCP : Jemperli. (2021).
81. EMA. RCP : Tecentriq. (2021).
82. EMA. RCP : Bavencio. (2021).
83. EMA. RCP : Imfinzi. (2021).
84. INCa. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique.
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees->

et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action. consulté le 02/08/2021.

(2017).

85. Olive, D., Thi, S. le, Xerri, L., Hirsch, I. & Nunès, J. A. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences* **27**, 842–849 (2011).
86. van der Merwe, P. A., Bodian, D. L., Daenke, S., Linsley, P. & Davis, S. J. CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. *J. Exp. Med.* **185**, 393–403 (1997).
87. Kostine, M., Marabelle, A., Schaefferbeke, T. & Kfoury, M. Les limites des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la gestion de leur toxicité. *médecine/sciences* **35**, 949–956 (2019).
88. Müller, P. *et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci. Transl. Med.* **7**, 315ra188 (2015).
89. Gerber, H.-P., Sapra, P., Loganzo, F. & May, C. Combining antibody-drug conjugates and immune-mediated cancer therapy: What to expect? *Biochem. Pharmacol.* **102**, 1–6 (2016).
90. Daiichi Sankyo, Inc. *A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan, an Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Combination With Nivolumab, an Anti-PD-1 Antibody, for Subjects With HER2-expressing Advanced Breast and Urothelial Cancer.*
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523572> (2021).
91. Daiichi Sankyo, Inc. *A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro-Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects Who Have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04).*
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704934> (2021).

92. Seagen Inc. *A Single Arm, Open Label Phase 2 Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With Previously Treated Unresectable Locally-Advanced or Metastatic HER2+ Breast Cancer*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938> (2021).
93. Iwata, T. N. *et al.* A HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), Enhances Antitumor Immunity in a Mouse Model. *Mol. Cancer Ther.* **17**, 1494–1503 (2018).

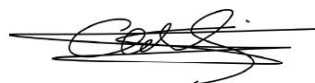
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) CARLIER SEBASTIEN

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21401687**

N° Thèse : **107**

Nom et Prénom : **CARLIER Sébastien**

Sujet : La prise en charge thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique
HER2+ et le potentiel de nouvelles molécules : tucatinib (Tukysa®), fam-trastu-
-zumab deruxtecan (Enhertu®) et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

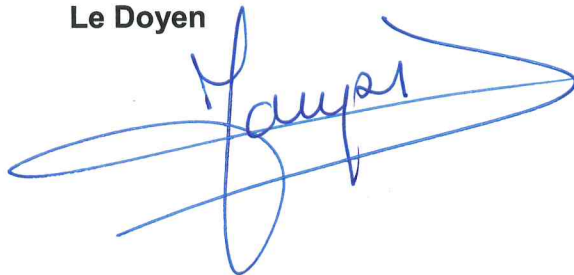
Tours, le : **09/12/21**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

C. Deresvaux



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



CARLIER Sébastien

N°107

TITRE DE LA THÈSE

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2+ et le potentiel de nouvelles molécules : tucatinib (Tukysa®), fam-trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) et les inhibiteurs de points de contrôle

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le cancer du sein métastatique HER2+ fait partie de ces pathologies pour lesquelles de nouveaux traitements se développent constamment grâce à la recherche remettant en question régulièrement les prises en charge et les lignes de traitement. Bien que la physiopathologie de cette maladie soit bien connue, les nouvelles découvertes scientifiques amènent toujours de nouvelles pistes de réflexion concernant notamment les nouveaux traitements en devenir, afin qu'ils soient plus spécifiques et efficaces et qu'ils présentent le moins d'effets indésirables possible.

Actuellement, la prise en charge thérapeutique est bien établie, avec des lignes de traitements hiérarchisées et des molécules phares. Cependant, la recherche amène régulièrement les spécialistes à revoir les différentes options de traitement ainsi que la place de ces différents traitements dans la stratégie thérapeutique en fonction des nouvelles découvertes dans le but d'améliorer la prise en charge du patient.

Ces nouvelles thérapies innovantes permettent de nouvelles possibilités de traitement et, dans certains cas, une amélioration de la survie chez certains patients. Ainsi, le Tukysa® a montré une amélioration de la survie globale dans un groupe incluant des patients avec des métastases cérébrales actives et une supériorité face au traitement de référence actuellement recommandé. Par ailleurs, le Tukysa®, apporte une meilleure alternative en troisième ligne de traitement que l'Enhertu®, notamment à cause de la toxicité de ce dernier.

D'un autre côté, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire représentent également une possibilité pour de futurs traitements dans cette pathologie, seuls ou en association avec d'autres molécules, notamment les ADCs. En effet, plusieurs études suggèrent une synergie prometteuse pour ce type d'association. Toutefois, il faudra encore de nombreuses études afin d'évaluer les possibles toxicités ainsi que les différents schémas d'administration.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LABIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Cancer du sein métastatique ; HER2+ ; ADCs ; tucatinib ; fam-trastuzumab deruxtecan ; inhibiteurs de points de contrôle ;

JURY

PRÉSIDENT: Mr Nicolas AUBREY, Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, Tours

MEMBRES:

Mme Caroline DENEVAULT-SABOURIN, Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, Tours

Mr Nicolas JOUBERT, Maître de Conférences, UFR des Sciences et Techniques, Tours

Mr Philippe PARESSANT, Pharmacien d'officine et Maître de stage, Sorigny

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE: 09 décembre 2021, Tours