

# LE MONITEUR des pharmacies

ISSN0026-9689 - Cahier 2 - n° 3375 du 19 juin 2021 - Ne peut être vendu séparément

[lemoniteurdespharmacies.fr](http://lemoniteurdespharmacies.fr)



## Le cancer du sein

twilightproductions - Istock

### FORMATION

#### P. 2 PATHOLOGIE

##### Le cancer du sein en 5 questions

Par Solange Liozon et Nathalie Belin, pharmaciennes, avec la collaboration du Dr Benjamin Verret, oncologue médical à l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif (Val-de-Marne)

##### Physiopathologie et pharmacodynamie

Par Solange Liozon et Stéphanie Satger, pharmaciennes, avec la collaboration du Dr Benjamin Verret

#### P. 6 THÉRAPEUTIQUE

##### Comment traiter le cancer du sein ?

Par Stéphanie Satger, pharmacienne, avec la collaboration du Dr Benjamin Verret

##### Point de vue

Dr Benjamin Verret, interrogé par Nathalie Belin

#### P. 12 ANALYSE D'ORDONNANCE

##### M<sup>me</sup> C., 64 ans, démarre une thérapie ciblée

Par Adeline Rojon, pharmacienne, avec la collaboration du Dr Patrick Tubiana, chirurgien

### ORDONNANCE

gynécologue spécialisé en chirurgie du cancer du sein à l'Hôpital privé d'Antony (Hauts-de-Seine), et Florian Correard, pharmacien, assistant hospitalo-universitaire de pharmacie clinique, au centre hospitalier universitaire (CHU) de la Timone Assistance publique-Hôpitaux de Marseille (Bouches-du-Rhône)

#### P. 14 ACCOMPAGNER LE PATIENT

Par Solange Liozon et Nathalie Belin, avec la collaboration du Dr Benjamin Verret

# Le cancer du sein en 5 questions

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans les pays occidentaux. La survie s'est nettement améliorée ces dernières années, en lien avec une augmentation de la proportion de cancers découverts à un stade précoce.

## CHIFFRES

- En 2018, environ 58 500 nouveaux cas en France ; 50 % révélés dans le cadre du dépistage organisé.
- Âge médian au diagnostic : 63 ans.
- Taux de survie à 5 ans : 79 % chez les femmes diagnostiquées en 1990, 88 % pour celles diagnostiquées en 2010-2015.
- 6 cancers du sein sur 10 sont diagnostiqués à un stade précoce.
- Cancer du sein chez l'homme : environ 1 % de l'ensemble des cas.

impliqués : surpoids, obésité après la ménopause, tabagisme, alcool. L'activité physique est associée à une diminution du risque de cancer du sein après la ménopause.

## 3

### QUELLE EST LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ?

Le cancer du sein est le plus souvent découvert à l'occasion d'une mammographie réalisée dans le cadre du dépistage organisé ou d'un dépistage individuel, plus rarement du fait de signes d'appel repérés par la femme ou le médecin. La démarche diagnostique implique un examen clinique suivi d'examens radiologiques et histologiques.

#### Examens radiologiques

Ils regroupent une mammographie et, dès lors que celle-ci fait suspecter un cancer, une échographie des deux seins et des creux axillaires. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) est réalisée dans certains cas (prédisposition génétique avérée, antécédents d'irradiation thoracique à haute dose, etc.).

#### Biopsie avec analyse histologique

Elle confirme le diagnostic, précise le stade de la tumeur, le statut des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) et évalue notamment la surexpression de la protéine **HER2**. **Stade de la tumeur.** La classification TNM (pour *tumor*, *node* et *metastasis*) évalue l'étendue du cancer selon sa taille et l'infiltration de la tumeur (T0 tumeur non palpable à T4 tumeur

## 1

### QUELS SONT LES SIGNES CLINIQUES ?

- Dans environ 90 % des cas, le cancer du sein est détecté à un stade asymptomatique. Lorsque la tumeur est suffisamment importante, les éléments cliniques évocateurs sont une boule au niveau d'un sein, des modifications de la peau du sein ou du mamelon, un changement de taille ou de forme du sein, des ganglions durs au niveau de l'aisselle.
- A un stade avancé, des complications liées à des métastases sont possibles : fatigue, perte de poids, douleurs osseuses, nausées, essoufflement, toux, etc. Les métastases touchent par ordre de fréquence l'os, le foie, le poumon et le cerveau.

## 2

### QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE ?

- En dehors du sexe, il s'agit de l'âge (les trois quarts des femmes atteintes d'un cancer du sein ont plus de 50 ans), d'antécédents personnels de pathologie mammaire (cancer du sein, hyperplasie atypique) ou familiaux de cancer du sein, notamment en cas de prédisposition génétique, une radiothérapie thoracique à haute dose reçue dans le passé.
- Le risque de cancer du sein double si une des apparentées au premier degré (mère, sœur ou fille) est atteinte. Concernant la prédisposition génétique, environ 5 à 10 % des cancers du sein sont liés à une mutation génétique familiale : BRCA1 et BRCA2, moins souvent PALB2 et TP53.
- Des facteurs hormonaux sont suspectés, dont une longue exposition aux œstrogènes (premières règles précoces, ménopause tardive, absence de grossesse ou grossesse après 30 ans, absence d'allaitement, etc.). D'autres semblent

### DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU SEIN

Toutes les femmes entre 50 et 74 ans, sans symptômes et sans facteur de risque particulier de cancer du sein, reçoivent tous les 2 ans une invitation à participer à un examen de dépistage, réalisé par un radiologue agréé, et comportant un examen clinique mammaire et une mammographie bilatérale avec deux incidences (de face et oblique externe). Une deuxième lecture est réalisée si la première ne révèle pas d'anomalie (contrairement à un dépistage individuel réalisé avant 50 ans) afin d'augmenter la sensibilité du dépistage et de réduire les faux négatifs. Une échographie mammaire peut être proposée en cas de densité mammaire élevée, par exemple.

avec extension à la peau ou à la paroi thoracique), l'envahissement des ganglions lymphatiques (N0 à N3), la présence ou non de métastases (M1 ou M0). A noter que cette classification distingue le stade clinique préthérapeutique (cTNM) du stade anatomopathologique postchirurgical (pTNM), plus précis. Un bilan d'extension (échographie abdominopelvienne, radiographie du thorax ou scanner thoraco-abdominal, scintigraphie osseuse, bilan biologique) est réalisé en cas de suspicion de cancer infiltrant (à partir de T2 ou T3).

**Grade histopronostique.** L'examen anatomopathologique sert à déterminer l'agressivité de la tumeur. Le grade d'Elston-Ellis permet ainsi de classer les tumeurs selon trois grades : I (les moins agressives), II (de grade intermédiaire) et III (les plus agressives).

**Critères biologiques.** Dans le cas d'un cancer infiltrant sont pris notamment en compte l'expression des récepteurs hormonaux, la surexpression d'HER2, l'**index Ki-67**, marqueur de prolifération des cellules cancéreuses.

#### Recherche d'une mutation constitutionnelle

Un contexte familial ou personnel (âge jeune, par exemple) évocateur d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein fait rechercher une éventuelle altération de certains gènes dont BRCA1, BRCA2, PALB2 et TP53.

## 4

### QUELS SONT LES PRINCIPAUX TYPES DE CANCER DU SEIN ?

On distingue les cancers *in situ* des cancers infiltrants ou invasifs (voir page 4). Ces derniers sont classés selon trois grands sous-types moléculaires orientant la prise en charge en fonction notamment de l'expression des récepteurs hormonaux et HER2.

#### TÉMOIGNAGE : NATHALIE S., 55 ANS, FEMME AU FOYER

« Je n'ai pas consulté tout de suite lorsque j'ai ressenti une boule sur le côté de mon sein gauche, j'avais peur. A la suite de la mammographie, j'ai dû faire une biopsie et le diagnostic de cancer est tombé. Les rendez-vous se sont enchaînés... Trois semaines entre la mammographie et le début du traitement, c'est à la fois court et long ! L'oncologue m'a proposé de débiter par la chimiothérapie pour éviter de trop abîmer le sein. Je ne me rendais pas vraiment compte de ce qu'il m'arrivait. A la première séance de chimiothérapie, je me suis effondrée : j'avais peur des effets indésirables, peur des répercussions de la maladie sur mes proches. Puis j'ai intégré un programme d'accompagnement des patients et j'y ai trouvé les ressources nécessaires pour faire face. J'ai même repris la course à pied qui me fait le plus grand bien. »

## L'ESSENTIEL

- Le plus souvent, le diagnostic d'un cancer du sein se fait au cours d'un dépistage individuel ou organisé. Ce dernier est proposé tous les 2 ans à toute femme entre 50 et 74 ans, sans symptômes ni facteur de risque génétique de cancer du sein.
- En cas de lésion suspecte, la biopsie confirme le diagnostic, le statut des récepteurs hormonaux et HER2 et permet d'établir le grade histopronostique.

**Les tumeurs de type luminal** se développent à partir des cellules épithéliales lumorales (qui tapissent la paroi interne), des canaux ou des lobules (voir infographie page 5). Elles comprennent deux sous-groupes selon qu'elles expriment fortement (luminal A) ou faiblement (luminal B) les récepteurs hormonaux (RH+). Les tumeurs de type luminal B présentent souvent une surexpression du gène HER2 (HER2+). Le marqueur Ki67 permet également de les différencier.

**Les tumeurs HER2-like** sont caractérisées par une surexpression et une amplification du gène HER2 avec ou sans expression des récepteurs hormonaux.

**Les tumeurs dites « triple négatives »**, moins différenciées, qui se développent souvent à partir des cellules myoépithéliales, au contact de la membrane basale, n'expriment ni les récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) ni HER2 (RH-, HER-).

## 5

### QUEL EST LE PRONOSTIC ?

- Plusieurs facteurs interviennent, dont l'âge de la patiente (plus de 35 ans, c'est un facteur indépendant de risque de rechute), la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire, le grade histopronostique, la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux, la surexpression du récepteur HER2. Ainsi, le pronostic du cancer canalaire *in situ* après traitement est considéré comme très bon. Initialement de mauvais pronostic et associée à un taux de récurrence élevé, la prise en charge des tumeurs HER2+ s'est, elle, nettement améliorée avec les thérapeutiques ciblant HER2. Les tumeurs triple négatives (environ 15 % des cancers du sein) sont des tumeurs généralement agressives à fort risque de rechute les trois années suivant le diagnostic et la chirurgie.
- Le stade métastatique survient généralement à la suite d'une rechute du cancer initial. Environ 4 à 5 % des cancers sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique. S'ils sont non curables, les progrès thérapeutiques permettent néanmoins une nette amélioration de la survie sans progression de la maladie. ■

#### HER2

Human epidermal growth factor receptor 2. Protéine membranaire de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), surexprimée dans 15 à 30 % des cancers du sein.

#### KI-67

Protéine présente dans le noyau des cellules en division.

# Physiopathologie et pharmacodynamie

Les cancers du sein sont majoritairement des adénocarcinomes, c'est-à-dire des cancers se développant à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Des thérapies ciblent par exemple les récepteurs hormonaux ou les récepteurs au facteur de croissance HER2 exprimés par certaines tumeurs.

## PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DU SEIN

Le développement de la tumeur se fait d'abord *in situ*, puis le cancer devient généralement invasif et parfois métastaté.

### Carcinomes *in situ*

- 15 à 20 % des cancers du sein. La tumeur se développe à l'intérieur des canaux ou des lobules sans franchir la membrane basale qui les entoure.
- Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) est le plus fréquent. Non traité, il peut progresser vers une forme invasive.
- Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) est considéré comme une lésion précancéreuse à surveiller. La grande majorité des patientes atteintes ne développent pas de cancer infiltrant.

### Carcinomes infiltrants ou invasifs

- Le plus souvent, il s'agit de carcinomes canaux

infiltrants (CCI), les cancers lobulaires infiltrants (CLI) étant plus rares. Les cancers infiltrants peuvent se propager par voie lymphatique vers les ganglions axillaires ou, par la circulation sanguine, vers d'autres parties du corps formant des métastases.

- Très souvent, les cellules tumorales présentent des récepteurs hormonaux aux œstrogènes ou à la progestérone, notés RH + ou plus précisément RE +, RP +. Elles témoignent du rôle des hormones, en particulier des œstrogènes sur la prolifération des cellules cancéreuses.
- Certaines tumeurs surexpriment le gène HER2 impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, et sont notées HER2 +.

## LES PRINCIPAUX TRAITEMENTS DU CANCER DU SEIN

### Cytotoxiques

Ils sont utilisés dans les protocoles de chimiothérapie. Les molécules cytotoxiques n'agissent pas spécifiquement sur les cellules cancéreuses. Elles affectent toutes les cellules à division rapide. On distingue notamment les anthracyclines, les taxanes, les antipyrimidiques (la capécitabine, notamment) et d'autres molécules telle que la vinorelbine.

### Hormonothérapie

- Elle est indiquée en présence de récepteurs hormonaux.
- Les agonistes de la *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) saturant les récepteurs hypophysaires de la GnRH, d'où une inhibition de la stimulation ovarienne et l'arrêt de la synthèse des œstrogènes ovariens.
- Les antioestrogènes (tamoxifène, fulvestrant) sont des antagonistes compétitifs des récepteurs aux œstrogènes. Le tamoxifène exerce également un effet agoniste sur certains tissus (os, endomètre, lipides sanguins).
- Les inhibiteurs de l'aromatase (exémestane, anastrozole, létrozole) inhibent l'enzyme responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes (source principale chez les femmes ménopausées) dans les tissus périphériques

(graisse, muscle, foie) et les cellules tumorales elles-mêmes.

### Inhibiteurs de protéine kinase

- Le lapatinib inhibe les domaines intracellulaires de HER2 et du récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF).
- L'évérolimus inhibe l'activité de la protéine kinase mTOR intervenant dans la progression du cycle cellulaire et ainsi de la croissance tumorale.

### Inhibiteurs des CDK 4/6

Les inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (palbociclib, abémaciclib, ribociclib) ciblent les protéines CDK 4 et 6 essentielles au cycle cellulaire. Ils sont associés à l'hormonothérapie.

### Inhibiteur de PARP

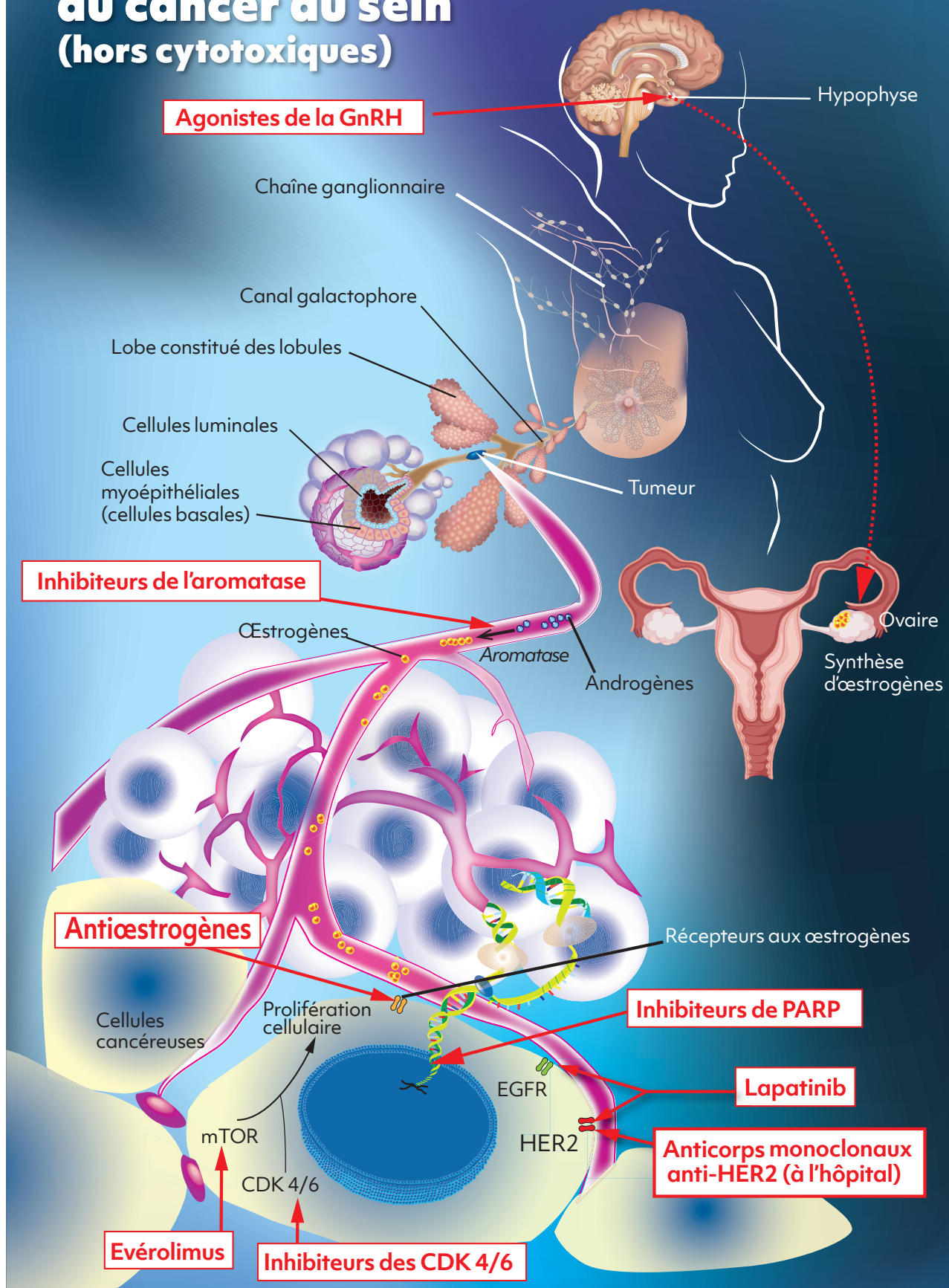
L'olaparib inhibe les enzymes poly (ADP-ribose) polymérases (PARP) nécessaires à la réparation du brin d'ADN, ce qui induit l'apoptose des cellules cancéreuses associées aux mutations BRCA 1 ou 2.

### Anti-HER2

Le trastuzumab et le trastuzumab emtansine (à l'hôpital) sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). ■



# Mécanisme d'action des traitements du cancer du sein (hors cytotoxiques)



# Comment traiter le cancer du sein ?

La prise en charge d'un cancer du sein vise à guérir la patiente et à réduire le risque de récurrence ou à prolonger sa survie tout en conservant la meilleure qualité de vie possible.

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Dépendante du type de cancer (*in situ* ou infiltrant, localement avancé ou métastatique), la stratégie thérapeutique est déterminée par la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, la présence ou non de récepteurs (hormonaux ou HER2)... L'âge, l'état de santé de la patiente et les éventuelles contre-indications aux traitements sont aussi pris en compte.
- Plusieurs options sont possibles et utilisées selon le contexte de manière complémentaire : chirurgie, radiothérapie, traitement médicamenteux incluant chimiothérapie, anticorps

monoclonaux, hormonothérapie. Actuellement la chirurgie mammaire est conservatrice dans 75 % des cas.

- Les bisphosphonates (l'acide zolédronique, notamment) sont indiqués en association à l'hormonothérapie lorsqu'il existe un risque de perte osseuse, et comme avec le dénosumab (Xgeva), un anticorps monoclonal, en prévention des complications osseuses en cas de métastases osseuses.

### Carcinomes *in situ*

- Le traitement, locorégional, repose sur la chirurgie mammaire suivie d'une radiothérapie. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une chirurgie conservatrice

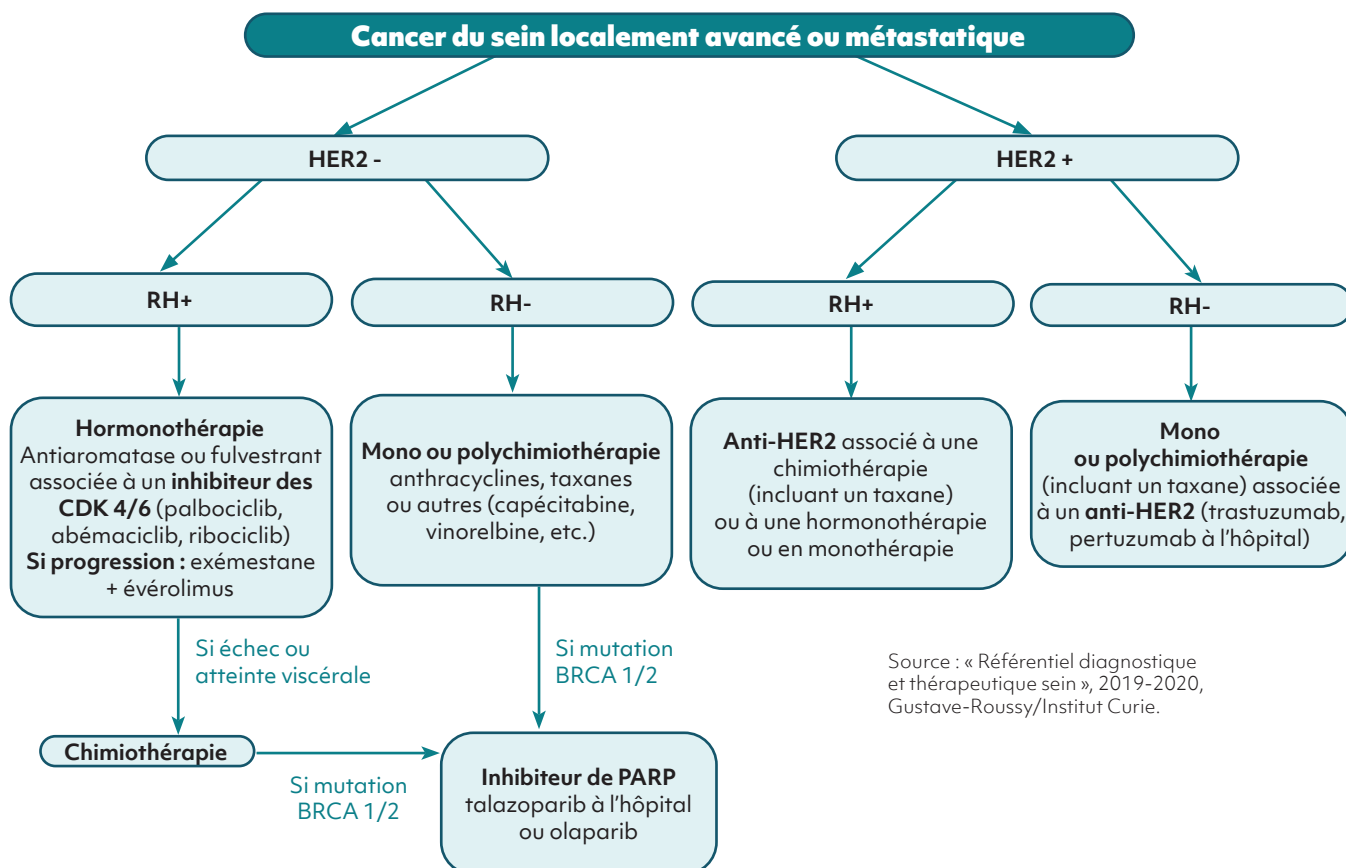
mais, en cas de tumeur étendue ou d'un résultat esthétique non acceptable, une mastectomie est pratiquée. L'intervention peut s'accompagner d'une chirurgie axillaire, le plus souvent pratiquée selon la technique du ganglion sentinelle.

- Une surveillance annuelle et à vie est ensuite réalisée par un examen clinique et une échomammographie.

### Cancers du sein infiltrant

- Le traitement locorégional est associé selon le cas à un traitement adjuvant : chimiothérapie, anticorps monoclonaux, hormonothérapie.
- Le choix de la chirurgie mammaire

## PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE



(conservatrice ou mastectomie) est fonction de la tumeur, du volume du sein et de l'avis de la patiente. La chirurgie est associée à l'exérèse du ganglion sentinelle ou à un curage axillaire.

- Un traitement néoadjuvant (administré avant la chirurgie) peut être indiqué pour diminuer la taille de la tumeur et pouvoir réaliser une chirurgie conservatrice.

#### Les traitements adjuvants

**Chimiothérapie.** Lorsqu'elle est indiquée (en fonction de la taille de la tumeur, de son grade, de l'envahissement ganglionnaire, de l'expression des récepteurs hormonaux et HER2), elle est commencée le plus rapidement possible après la chirurgie. Généralement, le protocole comporte 3 à 4 cures d'anthracyclines (adriamycine ou épirubicine) associées au cyclophosphamide toutes les 2 à 3 semaines suivies de cures de taxanes (docétaxel, paclitaxel) 1 fois par semaine pendant 4 à 12 semaines (en perfusion à l'hôpital).

**Anti-HER2.** En cas de surexpression de HER2, un anticorps monoclonal (trastuzumab à l'hôpital) est associé à la chimiothérapie.

**Radiothérapie.** Elle est démarrée dans les 12 semaines qui suivent la chirurgie et dans les 5 semaines suivant la chimiothérapie.

**Hormonothérapie.** Prescrite pour au moins 5 ans si la tumeur exprime des récepteurs hormonaux, elle est généralement commencée à la fin de la radiothérapie, mais il est possible de la démarrer pendant si elle comporte un inhibiteur de l'aromatase (pas de risque accru de toxicité pulmonaire ou cutané contrairement au tamoxifène). Classiquement, chez la femme non ménopausée, elle repose sur le tamoxifène parfois associé à un analogue de la GnRH et, chez les patientes ménopausées, sur les inhibiteurs de l'aromatase. Un prolongement de l'hormonothérapie pendant 10 ans est proposé dans certaines situations, selon le type de cancer et l'âge de la patiente.

#### Les traitements néoadjuvants

- Un traitement néoadjuvant peut être indiqué lors de tumeur volumineuse, inflammatoire ou présentant un risque métastatique élevé, ou encore lors de tumeur triple négative ou s'il y a surexpression de HER2.

- La chimiothérapie, identique à celle en situation adjuvante, repose sur l'administration séquentielle d'anthracyclines et de taxanes. En cas de surexpression

### VIGILANCE !

Outre la grossesse et l'allaitement, les principales contre-indications des traitements à l'officine sont les suivantes.

**Capécitabine :** déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère, insuffisance hépatique ou rénale sévère.

**Fulvestrant :** insuffisance hépatique sévère.

de HER2, le trastuzumab est indiqué en association aux taxanes. Lors de tumeur triple négative, l'ajout de carboplatine améliore la réponse au traitement.

- En fin de chimiothérapie néoadjuvante, une **évaluation histologique** de la réponse au traitement permet de vérifier l'efficacité de cette chimiothérapie et conditionne les choix ultérieurs de traitement adjuvant. Ainsi, en cas de tumeur HER2+, lorsque la réponse est complète, le trastuzumab sera repris en adjuvant ; si la réponse est incomplète (maladie résiduelle), le trastuzumab emtansine (à l'hôpital) sera indiqué pour diminuer le risque de récurrence.

- Une hormonothérapie néoadjuvante peut être proposée dans les cas de tumeur RH+ HER2- et poursuivie au moins 5 ans.

#### Cancer localement avancé ou métastatique

- Le traitement repose, en fonction du contexte, sur l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et la chimiothérapie. Le traitement de la tumeur par chirurgie ou radiothérapie se discute au cas par cas.

- Dans le cas des tumeurs RH+ HER2-, et en l'absence de **crise viscérale**, le traitement repose en première ligne sur l'hormonothérapie (létrazole, anastrozole ou fulvestrant) associée aux inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (CDK 4/6 : palbociclib, abémaciclib, ribociclib). Chez les femmes non ménopausées, il est nécessaire d'y ajouter un traitement de suppression de la fonction ovarienne, chirurgicale (ablation des ovaires) ou médicale *via* un agoniste de la GnRH. Le choix de l'inhibiteur CDK 4/6 repose sur le profil de tolérance. L'évérolimus, inhibiteur sélectif de mTOR, est une option en cas de progression de la maladie en association à l'exémestane.

- Dans les autres situations où il est constaté une perte d'efficacité de l'hormonothérapie, une mono ou polychimiothérapie peut être indiquée

(taxanes, anthracyclines, capécitabine, vinorelbine ou autres). Elle est associée à une « double » thérapie ciblant HER2 (trastuzumab associé au pertuzumab, à l'hôpital) lors de tumeur surexprimant ce marqueur. L'association capécitabine et lapatinib (ce dernier ciblant HER2) est un recours en cas d'échec.

- En cas de mutation des gènes BRCA 1 et 2 et de cancer avancé HER2-, les inhibiteurs des enzymes PARP (olaparib ou, à l'hôpital, talazoparib) présentent une efficacité supérieure à la chimiothérapie (anthracycline/taxanes).

### TRAITEMENTS

#### Chirurgie

- La chirurgie conservatrice (mastectomie partielle ou tumorectomie) consiste en l'ablation de la tumeur et d'une marge de tissu sain. La mastectomie est dite totale lorsqu'il y a retrait du sein atteint y compris le mamelon, l'aréole et le revêtement du muscle pectoral. Elle est dite radicale modifiée lorsqu'est également pratiquée l'ablation de ganglions lymphatiques (curage). Un geste d'oncoplastie ou une reconstruction mammaire immédiate peut être réalisé lorsqu'il n'y a pas de radiothérapie.

- La technique du ganglion sentinelle, réalisée chaque fois que possible, consiste à ne retirer et à n'analyser que le ou les premiers ganglions lymphatiques. En l'absence de cellules cancéreuses, les autres ganglions sont laissés en place. Dans les autres cas, un curage ganglionnaire (retrait de 8 à 10 ganglions) est discuté.

#### TAUX DE RÉPONSE HISTOLOGIQUE

Évalué à partir de l'analyse de la tumeur, il tient compte notamment du pourcentage de cellules tumorales et de zones de fibrose résiduelle après le traitement néoadjuvant.

#### CRISE VISCÉRALE

Altération fonctionnelle sévère d'un organe caractérisée par des symptômes cliniques, des perturbations biologiques ou une progression rapide de la maladie.

- **Effets indésirables** : douleurs, raideur du bras, troubles de la sensibilité, œdème transitoire sont les principaux effets indésirables ; des exercices de kinésithérapie permettent de les limiter. Le risque de lymphœdème, rare après exérèse du ganglion sentinelle, augmente avec le nombre de ganglions retirés. Il peut survenir quelques semaines, quelques mois voire plusieurs années après la chirurgie.

## Radiothérapie

Les radiations ionisantes sont dirigées sur la zone à traiter (lit de la tumeur, aire ganglionnaire, région axillaire) tout en préservant le plus possible les tissus sains. Le schéma thérapeutique classique prévoit une dose de 50 Gy délivrée en 25 fractions, 5 jours par semaine pendant 5 semaines.

**Effets indésirables** : le plus souvent érythème, fatigue, parfois douleur ou raideur de l'épaule. Plus tardivement, des atteintes cutanées (irritation, sécheresse, modification de couleur, etc.) et sous-cutanées (fibrose) sont possibles, plus rarement, des atteintes pulmonaires ou cardiaques. Une radiothérapie de la zone axillaire peut favoriser l'apparition d'un lymphœdème.

## Chimiothérapie

Différentes molécules sont utilisées dont, à l'officine, la capécitabine et la vinorelbine. Affectant toutes les cellules à division rapide (tissu hématopoïétique, muqueuse digestive, phanères, etc.), elles induisent de nombreux effets indésirables communs : neutropénie, nausées et vomissements, mucites, diarrhées (voir cahiers « Patient atteint de cancer,

1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> parties » n<sup>os</sup> 3293 et 3294). Parmi les interactions médicamenteuses, outre celles mentionnées dans le tableau ci-dessous, la prudence s'impose avec les inducteurs enzymatiques du cytochrome P (CYP) 3A4 notamment (phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis, etc.) ou les inhibiteurs (ciclosporine, kétoconazole, clarithromycine, etc.) qui peuvent modifier les concentrations plasmatiques de nombreux cytotoxiques.

## Anthracyclines

L'épirubicine et la doxorubicine, ainsi que sa forme liposomale, sont des inhibiteurs des topo-isomérases, agissant comme agent intercalant.

**Effets indésirables les plus fréquents** : neutropénies, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), alopecie.

## Principales interactions

Association contre-indiquée / association déconseillée

Molécule	Médicament associé	Risque
<b>Molécules cytotoxiques, évérolimus</b>	Vaccin vivant atténué (fièvre jaune, rougeole, oreillons rubéole, BCG, varicelle, zona)	Jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie : risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle
<b>Capécitabine, fluorouracile</b>	AVK	Augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique
	Allopurinol	Diminution possible de l'efficacité de l'anticancéreux
<b>Palbociclib, abémaciclib, ribociclib, olaparib, lapatinib, évérolimus</b>	Millepertuis	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticancéreux
	Autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, etc.)	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la thérapie ciblée
	Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, antiviraux inhibiteurs de protéase, pamplemousse, etc.)	Augmentation de la toxicité de la thérapie ciblée (réduction des doses de la thérapie ciblée si l'association ne peut être évitée)
<b>Ribociclib</b>	Antiarythmiques ou allongeant l'intervalle QT (amiodarone, disopyramide, sotalol, chloroquine, dompéridone, hydroxyzine, etc.)	Risque accru de torsades de pointe
<b>Olaparib, évérolimus</b>	Inhibiteurs modérés du CYP 3A4 (diltiazem, vérapamil, fluconazole, amiodarone, etc.)	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'olaparib (réduction des doses de la thérapie ciblée)
<b>Tamoxifène</b>	Millepertuis	Risque d'inefficacité du tamoxifène par augmentation de son métabolisme
	Inhibiteurs du CYP 2D6 (bupropion, duloxétine, fluoxétine, paroxétine, quinidine, terbinafine, etc.)	Baisse de l'efficacité du tamoxifène par inhibition de la formation de son métabolite actif

Sources : Base de données public des médicaments ; Thésaurus des interactions médicamenteuses, ANSM, octobre 2020.



La doxorubicine liposomale expose à des syndromes main-pied, mais sa toxicité cardiaque est moindre que les autres anthracyclines.

### Taxanes

Les alcaloïdes de l'if, docétaxel et paclitaxel, sont des poisons de fuseau bloquant la mitose cellulaire.

**Effets indésirables les plus fréquents :** neutropénie, réactions d'hypersensibilité lors des premières perfusions (prévenues par dexaméthasone en prémédication), alopecie, neuropathie périphérique (surtout sous paclitaxel), myalgies, arthralgies. Le docétaxel induit davantage d'effets indésirables cutanés (érythème, prurit, desquamation, etc.) pouvant être améliorés par des corticoïdes locaux notamment.

### Antipyrimidiques

Le 5-fluorouracile (5FU) et la capécitabine, prodrogue du 5FU, interrompent la synthèse des acides nucléiques. Avant leur administration, la recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), qui entraîne une toxicité accrue des antipyrimidines, doit être effectuée.

**Effets indésirables :** troubles digestifs (stomatites, ulcérations, diarrhées en particulier sous capécitabine), hématologiques, neurologiques, cardiaques (notamment sous 5FU) et cutanés (éruptions, urticaires, syndrome main-pied, photosensibilisation). La capécitabine est aussi à l'origine de complications oculaires (kératites, affections cornéennes).

### Autres cytotoxiques

- La vinorelbine (Navelbine), un vinca-alcaloïde, s'utilise en prise hebdomadaire. Elle est, entre autres, à l'origine d'une neutropénie, d'une neurotoxicité, d'une toxicité digestive, de dysuries.
- Le cyclophosphamide peut notamment induire des cystites hémorragiques pouvant être réduite par une hydratation abondante.

### Thérapies ciblées

#### Anticorps monoclonaux anti-HER2

- Le trastuzumab (Herceptin, Kancinti, etc.) et le trastuzumab emtansine (Kadcyla) sont des médicaments hospitaliers administrés toutes les 3 semaines en perfusion et nécessitant une évaluation régulière de la fonction



**DR BENJAMIN VERRET**, oncologue à l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif (Val-de-Marne)

**« Prolonger l'hormonothérapie au-delà de 5 ans augmente la survie des femmes à haut risque de récurrence »**

#### Qu'apporte le prolongement de l'hormonothérapie au-delà de 5 ans ?

Les études montrent une augmentation de la survie sans rechute et de la survie globale pour les femmes à haut risque de récurrence, c'est-à-dire essentiellement celles présentant une atteinte ganglionnaire ou un cancer de haut grade. Dans tous les cas, s'agissant d'un traitement préventif, la décision de le prolonger nécessite qu'il soit bien toléré, en tout cas avec des effets indésirables « acceptables ».

#### Quel est désormais le recul sur l'utilisation des anti-CDK 4/6 ?

Ils augmentent la survie sans progression et la survie globale au stade métastatique ou localement avancé. Certaines patientes sont sous anti-CDK 4/6 depuis plusieurs années. Les effets indésirables restent globalement limités : les diarrhées sous abémaciclib sont plutôt bien contrôlées, les cytopénies sont rarement sévères et surviennent généralement en début de traitement.

#### Quel pronostic pour les tumeurs triple négatives ?

Il est sévère. Mis à part la chimiothérapie, peu de traitements sont disponibles. Les anti-PDL1, comme l'atézolizumab, ont montré des résultats très contrastés dans le cancer du sein et n'ont d'ailleurs pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce cadre. L'espoir réside dans des anticorps ciblant un antigène spécifique exprimé dans certains cancers, dont les cancers du sein triple négatifs, couplés à un cytotoxique : c'est le cas du sacituzumab govitecan (métabolite actif de l'irinotecan) utilisé dans le cadre d'essais cliniques et dont les résultats sont prometteurs. Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) a été accordée récemment et une AMM devrait suivre dans les mois qui viennent.

ventriculaire gauche. Ils sont indiqués en cas de cancer HER2+ en association à la chimiothérapie. Le trastuzumab est poursuivi 1 an après la fin de la chimiothérapie. Le trastuzumab emtansine, en plus du blocage des récepteurs HER2, présente un effet cytotoxique.

**Principaux effets indésirables :** plus fréquents sous trastuzumab emtansine, il s'agit de troubles cardiaques, cutanés (rash, syndrome main-pied, etc.), pulmonaires (pneumopathie interstitielle), hématologiques, de neuropathies périphériques.

- Le pertuzumab (Perjeta, à l'hôpital), qui cible spécifiquement un domaine de HER2, est toujours associé au trastuzumab. Il induit notamment des neutropénies et des diarrhées.

#### Inhibiteurs des CDK 4/6

Les inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes 4 et 6, palbociclib, abémaciclib et ribociclib, sont indiqués dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ HER2- en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant. Une surveillance de la NFS et de

la fonction hépatique est nécessaire.

**Principaux effets indésirables :** neutropénie, fatigue, troubles digestifs (nausées, perte d'appétit, mucites et, sous abémaciclib notamment, diarrhées), troubles cutanés (prurit, sécheresse cutanée, voire alopecie), toxicité hépatique ; plus rarement, pneumopathies interstitielles, troubles oculaires (larmoiement, vision floue) et, sous abémaciclib, événements thromboemboliques veineux (un membre chaud, rouge, douloureux ou une dyspnée doivent alerter). Le ribociclib allonge l'intervalle QT.

**Interactions.** Métabolisées par le CYP 3A4, ces molécules sont à l'origine d'interactions médicamenteuses (voir tableau et consulter systématiquement les résumés des caractéristiques du produit ou RCP). Le ribociclib est également un inhibiteur modéré à puissant du CYP 3A4 et peut modifier les concentrations plasmatiques de médicaments comme l'amiodarone ou la simvastatine.

#### Inhibiteurs sélectifs de mTOR

Lévérolimus bloque l'activité de mTOR, protéine kinase dérégulée dans de

...

## Principaux anticancéreux indiqués dans le cancer du sein disponibles en ville

DC	SPÉCIALITÉS/ PRÉSENTATIONS	POSOLOGIE	À RETENIR
CYTOTOXIQUES			
Capécitabine	Xeloda cp <b>S</b> 150 mg et 500 mg	1 250 mg/m <sup>2</sup> matin et soir pendant 14 jours, suivis d'une interruption de 7 jours	PH, SPE Administration après le repas Réduction de la dose en cas de toxicité, notamment de diarrhées
Vinorelbine	Navelbine <b>S</b> capsules 20 mg et 30 mg	60 mg/m <sup>2</sup> 1 fois par semaine pendant 3 semaines, puis 80 mg/m <sup>2</sup> 1 fois par semaine	PH, SPE Réduction de la dose en cas de toxicité notamment hématologique Le laboratoire Pierre Fabre édite un livret patient disponible auprès des répartiteurs
HORMONOTHÉRAPIE			
Antioestrogènes			
Tamoxifène	Nolvadex <b>S</b> cp 10 mg et 20 mg	20 à 40 mg/j en 1 à 2 prises	Consulter rapidement en cas de saignement vaginal anormal
Fulvestrant	Faslodex sol. inj. IM 250 mg/5 ml <b>S</b>	500 mg à 2 semaines d'intervalle, puis 1 fois par mois en intramusculaire (IM) lente dans le muscle fessier	Administration par un médecin ou infirmier Conservation entre + 2 et + 8 °C ou 28 jours à une température < 25 °C
Inhibiteurs de l'aromatase			
Anastrozole	Arimidex cp 1 mg <b>S</b>	1 mg/j	Au cours ou en dehors d'un repas
Létrozole	Femara cp 2,5 mg <b>S</b>	2,5 mg/j	Au cours ou en dehors d'un repas
Exémestane	Aromasine cp 25 mg <b>S</b>	25 mg/j	De préférence après un repas
Analogues de la GnRH			
Goséréline	Zoladex implant sous-cutané (SC) 3,6 mg	3,6 mg tous les 28 jours dans la paroi abdominale	Administration par un médecin ou un infirmier
Leuproréline	Enantone LP pdre et solv. p. susp. inj. 3,75 mg et seringue préremplie 3,75 mg	3,75 mg en SC ou IM tous les 28 jours	
THÉRAPIES CIBLÉES			
Inhibiteurs des CDK 4/6			
Abémaciclib	Verzenios cp 50 mg, 100 mg et 150 mg	150 mg 2 fois par jour en continu*	PH, SPE Administration avec ou sans nourriture
Palbociclib	Ibrance gél. 75 mg, 100 mg et 125 mg	125 mg/j pendant 21 jours, suivis de 7 jours sans traitement*	PH, SPE Administration avec de la nourriture, de préférence au cours d'un repas
Ribociclib	Kisqali cp 200 mg	3 cp en 1 prise soit 600 mg/j pendant 21 jours, suivi d'une interruption de 7 jours*	PH, SPE Administration pendant ou en dehors des repas
Inhibiteur de PARP			
Olaparib	Lynparza cp 100 mg et 150 mg	300 mg 2 fois par jour*	PH, SPE Administration pendant ou en dehors des repas
Inhibiteur sélectif de mTOR			
Évérolimus	Afinitor <b>S</b> cp 2,5 mg, 5 mg et 10 mg	10 mg/j en 1 prise*	PH, SPE Administration avec ou sans aliments

Source : Base de données publique des médicaments.

**S** : substituable - **PH** : prescription hospitalière - **SPE** : prescription réservée aux spécialistes en oncologie/hématologie et aux médecins compétents en cancérologie.

\* Réduction posologique selon la tolérance si besoin.

... nombreux cancers. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé HER2- en association à l'exémestane chez les femmes ménopausées en cas de récurrence ou de progression de la maladie lorsqu'il y a eu un précédent traitement par un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.

**Effets indésirables :** ils sont nombreux. Troubles hématologiques, métaboliques (augmentation de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides), neurologiques (dysgueusie, céphalées), respiratoires (dyspnée, toux devant faire suspecter une pneumopathie interstitielle), digestifs (notamment stomatites), cutanés, asthénie, œdèmes périphériques.

**Interactions :** l'évérolimus est un substrat du CYP 3A4 et un substrat et inhibiteur modéré de la Pgp, d'où de nombreuses interactions potentielles (voir tableau). Du fait de ses propriétés immunosuppressives, il diminue la réponse aux vaccins.

### **Inhibiteurs de PARP**

Les inhibiteurs des enzymes poly-ADP-ribose polymérase, olaparib et, à l'hôpital, talazoparib (Talzenna), sont indiqués en monothérapie en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2- associé à des mutations BRCA 1 ou 2.

**Principaux effets indésirables :** digestifs essentiellement (nausées, diarrhées, dyspepsies, stomatites), neurologiques (céphalées, vertiges, dysgueusies), atteintes pulmonaires (dyspnée, toux), fatigue, et troubles hématologiques.

**Interactions :** l'olaparib est métabolisé par le CYP 3A4 d'où des interactions médicamenteuses potentielles à déconseiller (voir tableau) ou à prendre en compte.

### **Inhibiteur de tyrosine-kinase HER2/EGFR**

Le lapatinib a une AMM dans le cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 en association à la capécitabine, au trastuzumab ou à un inhibiteur de l'aromatase, mais n'a plus de place en premières lignes.

## **L'ESSENTIEL**

- La prise en charge, de plus en plus personnalisée, repose sur la chirurgie, la radiothérapie et, selon le contexte, la chimiothérapie, une hormonothérapie ou une thérapie ciblée.
- La chirurgie mammaire est conservatrice (tumorectomie) dans les deux tiers des cas.
- Les thérapies ciblées ont un effet bénéfique sur la survie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique.

**Principaux effets indésirables :** cardiaques, digestifs (notamment diarrhées), cutanées (rash, sécheresse cutanée, syndrome main-pied) et pulmonaires (pneumopathies).

**Interactions :** le lapatinib est essentiellement métabolisé par le CYP 3A4 (voir tableau). Les molécules augmentant le pH gastrique peuvent diminuer son absorption.

### **Hormonothérapie**

#### **Antioestrogènes**

Ils sont représentés par le tamoxifène (et le torémifène, très peu utilisé), ayant aussi des propriétés agonistes sur certains organes (endomètre, lipides, os), et le fulvestrant, sans activité agoniste. Ce dernier n'est indiqué que dans le cancer du sein avancé ou métastatique. Une surveillance gynécologique annuelle est recommandée sous tamoxifène.

**Effets indésirables :** bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, événements thromboemboliques notamment sous tamoxifène (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral). Le tamoxifène peut induire des nausées améliorées par le fractionnement des prises, une rétention hydrique, une hypertriglycéridémie, des troubles visuels incluant des cataractes et nécessitant un suivi ophtalmologique ; le risque de cancer de l'endomètre est augmenté. Le fulvestrant entraîne très fréquemment une fatigue, des nausées, une anorexie, des arthralgies et une augmentation des enzymes hépatiques ; des névralgies et des sciatiques peuvent apparaître à la suite de l'injection dans la fesse et le risque ostéoporotique est augmenté.

**Interactions :** les inhibiteurs du CYP 2D6

(paroxétine, fluoxétine, etc.) peuvent réduire l'effet du tamoxifène par diminution de la formation de son métabolite actif, l'endoxifène (voir tableau).

#### **Inhibiteurs de l'aromatase**

Ils sont indiqués chez la femme ménopausée chez laquelle la production d'oestrogènes provient de la transformation d'androgènes par l'aromatase. L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien réversible de l'aromatase. L'anastrozole et le létrozole sont des inhibiteurs compétitifs non stéroïdiens. A noter qu'ils sont parfois proposés chez des femmes non ménopausées en association à un agoniste de la GnRH qui bloque la fonction ovarienne. Une évaluation de la densité minérale osseuse est réalisée avant le début du traitement, ainsi qu'un bilan lipidique, le risque ostéoporotique est ensuite surveillé.

**Effets indésirables :** bouffées de chaleur, fatigue, arthralgies, céphalées, sécheresse vaginale, prise de poids, hypercholestérolémie, risque d'ostéoporose. Des cas de tendinite avec un risque de rupture du tendon sont rapportés sous létrozole (rares). Des nausées sont très fréquentes sous anastrozole.

#### **Agonistes de la GnRH**

La goséréline et la leuproréline sont indiquées dans les cancers métastatiques chez les femmes préménopausées en administration sous-cutanée tous les 28 jours. La triptoréline (Décapeptyl) n'est pas remboursée dans ses indications « cancer du sein »...

**Effets indésirables :** bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, baisse de la libido et diminution de la densité minérale osseuse. ■

# M<sup>me</sup> C., 64 ans, démarre une thérapie ciblée

Il y a 1 mois, un cancer du sein a été diagnostiqué à M<sup>me</sup> C., 64 ans, à la suite d'une mammographie de dépistage suivie d'une biopsie. Les résultats anatomopathologiques ont révélé qu'il s'agissait d'une tumeur avec récepteurs hormonaux (RH+), mais sans surexpression de HER2 (HER2-). Ces dernières semaines, les examens complémentaires réalisés dans le cadre d'un bilan d'extension ont mis en évidence des métastases pulmonaires. M<sup>me</sup> C. avait rendez-vous ce matin avec l'oncologue.

D<sup>r</sup> Louis P.  
Oncologue médical

9/06/2021  
M<sup>me</sup> Sandrine C., 58 ans  
1,64 m 53 kg

**Palbociclib (Ibrance) 125 mg** : 1 gélule par jour 21 jours sur 28  
**Létrozole (Femara) 2,5 mg** : 1 comprimé par jour

*M<sup>me</sup> C. a également une ordonnance de traitements symptomatiques : lopéramide et bain de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 %.  
Etant très affectée depuis 1 mois par l'annonce de son cancer, elle souhaite également du millepertuis qui pourrait l'aider, selon sa voisine, à lutter contre les bouffées d'angoisse qui l'envahissent.*

## L'ORDONNANCE EST-ELLE CONFORME À LA LÉGISLATION ?

Oui. Le palbociclib est un médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et aux médecins compétents en oncologie.

## QUEL EST LE CONTEXTE DE L'ORDONNANCE ?

- M<sup>me</sup> C., 64 ans, est ménopausée depuis 10 ans. Non fumeuse et sans antécédents médicaux particuliers, elle n'a jamais participé au programme de dépistage organisé du cancer du sein jusqu'à il y a 1 mois. La mammographie et l'échographie des seins et des creux axillaires ont conduit à une biopsie qui a permis de diagnostiquer un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs mais HER2 négatif. Des examens complémentaires ont ensuite révélé la présence de métastases pulmonaires.

- La patiente avait rendez-vous ce matin avec l'oncologue qui

lui a expliqué la stratégie adoptée en réunion de concertation pluridisciplinaire : une hormonothérapie est le meilleur choix dans son cas, associée à une thérapie ciblée pour augmenter son efficacité et limiter le risque de progression de la maladie.

## LA PRESCRIPTION EST-ELLE COHÉRENTE ?

### Que comporte la prescription ?

Ibrance (palbociclib) est un inhibiteur des kinases 4 et 6 cyclines dépendantes jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire. Il inhibe ainsi plusieurs voies de signalisation aboutissant à la prolifération cellulaire. Femara (létrozole) est un inhibiteur de l'aromatase, enzyme transformant les androgènes d'origine surrénalienne en œstrogènes. Après la ménopause, les androgènes surrénaliens sont la principale source d'œstrogènes chez la femme.

### Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

Oui. Le palbociclib est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH+) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-). Chez la femme ménopausée, il est indiqué en association à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant.

### Les posologies sont-elles cohérentes ?

Oui. Le palbociclib est recommandé à la dose de 125 mg par jour 21 jours consécutifs suivis de 7 jours d'arrêt. Cette posologie étant abaissée à 100 mg voire 75 mg par jour en cas d'effets indésirables trop importants. En association au palbociclib, le létrozole est administré à la même posologie qu'en monothérapie, soit 2,5 mg par jour.

### Y a-t-il des interactions ?

La prescription ne pose pas de problème, en revanche le millepertuis demandé par M<sup>me</sup> C. ne peut être délivré. Le palbociclib est principalement métabolisé par le CYP 3A4. Le millepertuis, inducteur de plusieurs isoenzymes dont le CYP3A4, peut réduire les concentrations plasmatiques



du palbociclib. Cette association est contre-indiquée. Le pharmacien encourage la patiente à consulter son médecin généraliste et à faire part de son inquiétude à l'équipe du service d'oncologie. Des ateliers de soutien psychologique sont également proposés par les associations de patients.

### Le traitement nécessite-t-il une surveillance particulière ?

- Du fait de la toxicité hématologique du palbociclib, une surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS) est nécessaire.
- Sous Femara, une surveillance de la cholestérolémie est instaurée et une évaluation de la densité minérale osseuse est effectuée.

## QUELS CONSEILS DE PRISE DONNER ?

### Utilisation

M<sup>me</sup> C. peut prendre les 2 traitements en même temps pour faciliter l'observance, chaque jour à peu près à la même heure, en sachant que le palbociclib se prend au cours d'un repas. Insister sur le fait que le létrozole s'administre sans interruption, alors que le palbociclib doit être pris 3 semaines sur 4.

### Que faire en cas d'oubli ?

- En cas de vomissement ou d'oubli d'une dose de palbociclib, le patient ne doit pas la rattraper. La prochaine prise se fera à l'heure habituelle le lendemain.
- Une prise de létrozole peut en revanche être rattrapée au cours de la journée et jusqu'à 3 heures avant la prochaine administration.

### Quels sont les principaux effets indésirables ?

- Le palbociclib augmente le risque infectieux et induit très fréquemment fatigue, perte d'appétit, troubles digestifs (notamment nausées, stomatite, diarrhée) et atteintes cutanées (alopécie, rash et sécheresse cutanée). Des anomalies de la fonction hépatique, une toxicité pulmonaire (pneumopathies interstitielles, notamment) et des troubles visuels sont également rapportés.
- Sous létrozole, les principaux effets indésirables sont les bouffées de chaleur, une hypercholestérolémie, des arthralgies, ainsi qu'un risque de perte osseuse. Une sécheresse vaginale est également fréquente.

### Quels sont ceux gérables à l'officine ?

- En plus des traitements symptomatiques prescrits, des mesures hygiénodétectiques limitent les effets indésirables.
- Recommander de fractionner les repas, de manger lentement des plats froids ou tièdes plutôt que chauds. Maintenir une bonne hygiène buccodentaire à l'aide d'une brosse à dents très souple et éviter les aliments acides (agrumes, vinaigre, etc.) ou irritants (tels que les noix et les chips) qui favorisent les mucites. En cas de diarrhées, le café, les jus de fruits, les céréales complètes, les fruits et

## QU'EN PENSEZ-VOUS ?

**M<sup>me</sup> C. se contente d'un café et d'un jus de fruit (orange, pamplemousse, etc.) au réveil. Peut-elle prendre ses deux médicaments à ce moment-là ?**

- 1) Oui, il n'y a pas de problème particulier
- 2) Oui, mais sans prendre de jus de pamplemousse
- 3) Non, ces modalités de prise ne sont pas adaptées
- 4) Non, l'orange doit être prise préférentiellement le soir

**Réponse :** Si le létrozole s'administre indifféremment au cours ou en dehors d'un repas, l'orange doit être pris avec un repas (et pas seulement des boissons) afin de garantir une exposition constante au palbociclib. Le pharmacien peut recommander à M<sup>me</sup> C. la prise de ces traitements en même temps, pour favoriser l'observance, mais avec une collation au cours de la matinée, sinon au repas de midi par exemple. De plus, la consommation de pamplemousse, inhibiteur enzymatique, sous toutes ses formes (jus, fruit ou extrait dans les compléments alimentaires), est à proscrire au risque d'augmenter les concentrations plasmatiques et la toxicité du palbociclib. La bonne réponse est donc la troisième.

## PLAN DE PRISE

	S1	S2	S3	S4	S5...
	J1 (samedi)... J7	J8 (samedi)... J14	J15... J21	J22... J28	J29 (samedi)...
<b>Femara 2,5 mg</b>	1 cp par jour sans interruption				
<b>Ibrance 125 mg</b>	1 cp par jour pendant 21 jours au repas			Arrêt 7 jours	Reprise 3 semaines de cure

légumes crus ou riches en fibres (poireaux, choux, oignons, etc.) sont à éviter.

- Encourager l'application d'émollients, le port de lunettes de soleil, des soins capillaires doux (éviter lissage, brushing, colorations) et le cas échéant une photoprotection élevée.
- En cas de bouffées de chaleur, la prise de  $\beta$ -alanine ou de compléments alimentaires sans activité hormonale est possible : extraits de pollens, oméga 3, etc. Recommander également d'avoir sur soi un brumisateur d'eau thermale, de porter des vêtements amples et légers.
- Une activité physique régulière aide à lutter contre la fatigue et les arthralgies.

### Quels signes nécessiteraient d'appeler le médecin ?

- Toute suspicion de signes infectieux (brûlures urinaires, maux de gorge, frissons, etc.) nécessite de prendre sa température et d'alerter l'équipe soignante selon les consignes indiquées. De même, en cas de troubles digestifs non contrôlés malgré les traitements symptomatiques (plus de 6 selles liquides par jour, par exemple).
- Une toux ou un essoufflement font suspecter une atteinte pulmonaire nécessitant un avis médical. ■

# ACCOMPAGNER LE PATIENT

Pour soutenir le patient et lui apporter des conseils adaptés, il est nécessaire de connaître l'impact de la maladie et des traitements sur sa vie quotidienne.

## LA MALADIE VUE PAR LES PATIENTS

### Impact psychologique

- La survenue d'un cancer, l'imprévisibilité de la maladie et de son pronostic induisent un sentiment de perte de contrôle et une grande anxiété qui peuvent apparaître à l'annonce de la maladie ou plus tardivement. Une mammectomie perturbe l'image corporelle de la femme et engendre un sentiment de perte de féminité. Certaines femmes acceptent difficilement la perte de leur sein, y compris après reconstruction. En revanche, les patientes qui ont eu une mammectomie semblent moins s'inquiéter d'une éventuelle récurrence du cancer.
- Les effets indésirables des traitements médicaux sont également appréhendés et mal vécus, en particulier l'alopécie, les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale.

### Impact familial

La vie de couple et la sexualité sont impactées par des facteurs psychologiques liés à l'image de soi et à la confiance en son corps ou par les effets indésirables des traitements (asthénie, sécheresse vaginale, etc.). Les proches sont eux aussi affectés par la maladie ; or leur souffrance n'est pas toujours prise en compte.

### Impact professionnel

Les conséquences peuvent être marquées : arrêt de l'activité, difficultés d'accès à un emploi ou à prétendre à la carrière professionnelle souhaitée, etc.

## À DIRE AUX PATIENTS

### A propos de la maladie

#### Prise en charge pluridisciplinaire

- Dès l'annonce de la maladie, des soins de support sont proposés afin de diminuer l'impact physique, psychologique ou social lié au cancer ou aux traitements. Cette prise en charge globale se fait avec une équipe pluridisciplinaire constituée de nutritionnistes, de diététiciens, de socio-esthéticiennes, de psychologues, de kinésithérapeutes, etc. Le pharmacien peut encourager la patiente à consulter et à discuter avec l'équipe soignante en cas de doutes, de difficultés ou d'interrogations sur sa prise en charge ou le suivi de son traitement et à suivre le cas échéant les programmes d'éducation thérapeutique proposés.
- Le pharmacien intervient également dans le cadre des entretiens pharmaceutiques sous anticancéreux oraux : aide à la gestion des traitements, à l'observance, à la prévention des effets indésirables, etc.

### Fatigue et activité physique

- La fatigue est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, avec ou sans hormonothérapie ou chimiothérapie : conseiller de prioriser ses tâches journalières, de s'accorder des temps de repos en évitant des siestes longues qui nuiraient au sommeil la nuit.
- L'activité physique, seule ou en groupe, si besoin adaptée (APA), doit être valorisée. Elle aide à réduire la perception de la fatigue liée au cancer, permet de « sortir » de sa maladie, améliore l'estime de soi. Chez la femme opérée, elle peut prévenir le lymphœdème et améliorer la mobilité du bras du côté opéré en limitant les rétractions cicatricielles. Il ne s'agit pas de s'initier à une pratique intensive, mais de poursuivre une activité physique adaptée à ses capacités ou de conserver une activité légère à modérée quotidienne (marche, courses, jardinage, etc.).

### Alimentation

- En cas de perte d'appétit, de troubles digestifs liés aux traitements, une dénutrition peut rapidement apparaître : conseiller de fractionner les prises alimentaires, d'enrichir les plats avec du beurre, de la crème, du gruyère râpé, du jambon mixé, du jaune d'œuf, etc. S'ils sont prescrits, encourager à prendre les compléments nutritionnels oraux quotidiennement en variant textures et saveurs. Dans tous les cas, maintenir une bonne hydratation quotidienne.
- Encourager le sevrage tabagique et, si besoin, la consultation d'une diététicienne afin de modifier ses habitudes alimentaires.

### A propos des traitements

**Observance.** Vérifier systématiquement la bonne compréhension des modalités de prise. En règle générale, chaque jour, toujours à la même heure sans jamais doubler une dose

### QUESTION DE PATIENTS

« Ma mère a été soignée pour un cancer du sein et je viens d'apprendre que ma sœur est aussi atteinte. Que dois-je faire ? »



Une consultation d'oncogénétique pour rechercher une prédisposition héréditaire devrait vous être proposée ainsi qu'à votre mère et à votre sœur. Si un très haut risque de cancer est révélé, vous pourrez bénéficier d'une surveillance clinique tous les 6 mois et d'un suivi annuel par imagerie mammaire, IRM et mammographie minima. »

## QUESTION DE PATIENT

« J'ai pris beaucoup de poids sous tamoxifène...  
Je ne tiendrai pas 5 ans ! »

« Il ne faut surtout pas arrêter votre traitement au risque de rechute du cancer ! Si elle n'est pas liée à un déséquilibre alimentaire, la prise de poids sous tamoxifène peut être en lien avec une rétention hydrosodée. Faites-le point avec l'oncologue : un ajustement de la posologie ou la prise d'une autre hormonothérapie peuvent s'envisager au cas par cas. »

oubliée, sans couper ou écraser les comprimés ou capsules ni ouvrir les gélules. Attention, certains traitements se prennent en cure 3 semaines sur 4 par exemple. En cas d'oubli, le noter et le signaler au médecin.

**Interactions.** Sous tamoxifène notamment, inhibiteurs des CDK 4/6 ou inhibiteurs de PARP, ou mTOR, les interactions sont nombreuses. Proscrire la prise de millepertuis mais aussi de pamplemousse, y compris sous forme d'extraits dans les compléments alimentaires. Prudence dans tous les cas avec les compléments alimentaires\*.

### Gestion des effets indésirables.

**Chirurgie.** La prévention du lymphœdème est essentielle : bien suivre les séances de kinésithérapie lorsqu'elles sont prescrites, maintenir une activité physique. Contrairement à ce qui a longtemps été préconisé, les femmes ne doivent

## L'ESSENTIEL

- L'adhésion thérapeutique est primordiale. Elle passe par le respect des horaires de prise et la gestion des effets indésirables.
- Une activité physique régulière aide au contrôle du poids et améliore la qualité de vie. Encourager le sevrage tabagique et une alimentation équilibrée.
- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses : vérifier les coprescriptions et mettre en garde contre l'automédication.

pas modifier leur mode de vie (comme éviter de porter des charges lourdes du côté opéré). L'utilisation prophylactique d'un manchon de compression peut être conseillée. La principale complication du lymphœdème est l'érysipèle : une peau rouge, luisante, gonflée avec douleur associée à une fièvre soudaine impose un avis médical en urgence.

**Radiothérapie** : privilégier des produits d'hygiène sans parfum, ni savons (syndets). Proscrire l'exposition solaire de la zone irradiée jusqu'à un an après la fin de la radiothérapie.

**Hormonothérapie** : elle est notamment à l'origine de bouffées de chaleur et d'une sécheresse vaginale. Les phytoestrogènes sont déconseillés chez toute femme ayant un cancer du sein (isoflavones de soja, trèfle rouge, houblon, kudzu, etc.) ou des antécédents personnels ou familiaux de cancers hormonodépendants (sein utérus, ovaire). Pour lutter contre la sécheresse vaginale, des gels lubrifiants d'action prolongée (Ainara, Replens, Mucoglyne, Hyalidra, Palomacare, etc.) peuvent être proposés ou, en cas d'échec, un traitement au laser (dans certains cabinets de gynécologie ou services de gynécologie). Sous tamoxifène, une douleur dans un membre, des crampes, un engourdissement nécessitent un avis médical (suspicion de phlébite) ; chez la femme non ménopausée, une contraception mécanique est par ailleurs indispensable. Sous antiaromatases, l'exercice physique comme la kinésithérapie peuvent aider à soulager les douleurs articulaires.

**Sous inhibiteurs CDK4/6** : vigilance en cas de diarrhées, surtout sous abémaciclib ; nausées, mucites, troubles cutanés à type de sécheresse, prurit sont également fréquents. Le risque infectieux existe même s'il est moins sévère et fréquent que sous chimiothérapie. Attention au risque thromboembolique sous abémaciclib. ■

\* Voir le cahier Formation paru dans *Le Moniteur des pharmacies* n° 3331/3332 du 29/08/2020 « Anticancéreux et automédication ».

## EN SAVOIR PLUS

Haute Autorité de santé (HAS)

has-sante.fr

Les recommandations sur le dépistage et la prévention du cancer du sein (février 2015).

Institut national du cancer

e-cancer.fr

Des informations à destination des patients, ainsi qu'un onglet réservé aux professionnels de santé.

Société française de pharmacie oncologique

oncolien.sfpo.com

Des fiches d'aide au bon usage des anticancéreux oraux, à destination des patients et des professionnels de santé.

## LE MONITEUR des pharmacies

11-15, quai de Dion-Bouton  
92 800 Puteaux  
lemoniteurdespharmacies.fr

### La charte éditoriale :

lemoniteurdespharmacies.fr/Charte

Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) :

lemoniteurdespharmacies.fr/DPI

Les bibliographies complètes :

lemoniteurdespharmacies.fr/Bibliographies

Chaque « Cahier Formation » est relu par un membre du comité scientifique avant parution.

Editeur : 1healthmedia-health initiative, SAS au capital de 2 000 € - RCS Paris 838 045 987

• Président, directeur de la publication : Julien Kouchner

• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas

• N° de la commission paritaire : 0126 T 81808

- ISSN : 0026-9689

• Dépôt légal : à parution

• Prix du numéro : 8 €

**ABONNEMENT** : 48 numéros incluant les cahiers spéciaux (formation et thématique) + l'accès à l'intégralité du site lemoniteurdespharmacies.fr.

Numéros servis sur une durée de 47 à 52 semaines.

Accès aux archives réservé pour les revues auxquelles vous êtes abonné.

Tarif : 329 € TTC TVA 2,1 %

- Drom-COM et autres pays : consulter le site internet

lemoniteurdespharmacies.fr

Abonnement étudiants sur justificatif :

149 € TTC TVA 2,1 %