



HAL
open science

Prise en charge de la fatigue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

Salomé Darmaun

► **To cite this version:**

Salomé Darmaun. Prise en charge de la fatigue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01950872

HAL Id: dumas-01950872

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01950872v1>

Submitted on 11 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Promotion Yvon BERLAND

THESE D'EXERCICE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le vendredi 7 décembre 2018

PAR

SALOME DARMAUN

Né(e) le 12.11.1991 à Asnières-sur-Seine

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE : Prise en charge de la fatigue chez les patientes atteintes
d'un cancer du sein

JURY

- Président : Pr. Philippe Piccerelle
- Membres :
 - Madame Véronique ANDRIEU (Directeur de thèse)
 - Madame Chloé DAVID (Maître de stage)

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

GOVERNANCE	
Doyen	Pr Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens	Pr Jean-Paul BORG : Chargé de la Recherche Dr François DEVRED : Chargé des Relations Internationales et de la Communication Pr Pascal RATHELOT : Chargé de la Pédagogie
Conseiller du Doyen	Pr Patrice VANELLE
Responsables de filières	Dr Caroline Ducros, Dr Thierry Augier : Filière Officine Pr Philippe Piccerelle et Dr Pascal Prinderre : Filière Industrie Pr Laurence Camoin et Pr Benjamin Guillet : Filière Internat
Chargés de Mission	Dr Pascale BARBIER : Apogée Dr David BERGE-LEFRANC : Développement durable Dr Manon CARRE: TICE Dr Caroline DUCROS : Pharmafac
Doyens honoraires	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADISM. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires	M. Guy BALANSARD, Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet	Mme Aurélie Belenguer
Responsable de la Scolarité	Mme Nathalie Besnard

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE	
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE	
Professeurs	
BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE
Maitres de conférences	
BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Éric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE
A.H.U.	
CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
Enseignants contractuels	
ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE	
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT	
Professeurs	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER
Maitres de conférences	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR

	Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurelien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
A.H.U.	
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE	
Responsable : Professeur Patrice VANELLE	
Professeurs	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri Portugal Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER
Professeurs associes à temps partiel (p.a.s.t.)	
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI
Maitres de conférences	
BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN
Maitres de conférence associes à temps partiel (m.a.s.t.)	

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE	M. Philippe BESSON
A.H.U.	
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE
ATER	
CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

Professeurs	
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI
Maitres de conférences	
PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE
A.H.U.	
PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
ATER	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
Charges d'enseignement a la faculté	
Pharmacien-Praticien hospitalier	Mme Nathalie AUSIAS M. Pierre BERTAULT-PERES Mme Martine BUES-CHARBIT M. Gérard CARLES Mme Nicole FRANCOIS Mme Sophie GENSOLLEN Mme Christine PENOT-RAGON Mme Christine PENOT-RAGON
Pharmacien titulaire	M. Stéphane PICHON

REMERCIEMENTS

Avant de commencer, je tiens à remercier les personnes qui m'ont encadrée et accompagnée tout au long de mon parcours.

A Monsieur Philippe Piccerelle, président du jury,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Madame Véronique Andrieu, mon directeur de thèse,

Je vous remercie de m'avoir encadré et conseillé tout au long de ce travail mais également tout au long de mon parcours.

A Madame Chloé DAVID,

Qui a su me guider et m'orienter lors de la rédaction de cette thèse.

A ma Famille,

Source d'énergie et de motivation, qui m'a toujours soutenue durant mes études.

A Jules SELLES,

Pour son aide, sa patience et pour m'avoir supportée durant toutes ces années d'études.

A mes amis

Merci à la faculté de pharmacie de Marseille, pour tous les enseignements et ces supers années.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans un mot pour ma première fan : Véronique Darmaun. Sa présence et ses encouragements (« garde le cap, tu es la meilleure »...) m'ont toujours permis d'aller plus loin.

TABLE DES MATIERES

Partie 1 : La cancer du sein

I.	Le cancer du sein en France.....	14
1)	Définition	14
2)	Classification des cancers du sein	14
A)	Classification selon le stade	15
B)	Classification selon le grade histopronostique	15
C)	Classification selon l'état des récepteurs.....	16
3)	Symptômes	17
4)	Epidémiologie – Chiffres clés	17
5)	Les facteurs de risque	18
6)	Dépistage.....	18
7)	Diagnostic	19
II.	Prise en charge du cancer du sein	20
1)	La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	20
2)	Les objectifs lors du choix du traitement	20
3)	La prise en charge en fonction du stade de la tumeur	21
4)	Les traitements.....	21
A)	La chirurgie	22
B)	La radiothérapie	22
C)	L'hormonothérapie.....	23
D)	La chimiothérapie	24
E)	Les thérapies ciblées.....	26
5)	Arbres décisionnels de traitements.....	27
❖	Traitements adjuvants et néo-adjuvants.....	27
F)	Traitements au stade métastatique	28

Partie 2 : La Fatigue

I.	Les multiples facettes de la fatigue.....	29
1)	Définition de la fatigue	29
2)	L'aspect multidimensionnel de la fatigue	29

3)	Quelles sont les spécificités de la fatigue liée aux cancers ?.....	29
A)	Fréquence	30
B)	Facteurs associés.....	31
C)	Causes et mécanismes sous-jacents.....	32
II.	La fatigue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.....	36
1)	Facteurs prédictifs de la fatigue chez une patiente atteinte d'un cancer du sein	36
2)	La fatigue avant le traitement.....	37
3)	La fatigue associée aux traitements	37
A)	La fatigue associée à la chirurgie	37
B)	La fatigue associée à la chimiothérapie	37
C)	La fatigue associée à la radiothérapie	38
4)	La fatigue après traitements	38
5)	La fatigue liée à certains troubles	38

Partie 3 : La prise en charge de la fatigue

I.	Comment évaluer la fatigue liée à un cancer ?	41
1)	Dépistage, diagnostic et évaluation de la fatigue	41
A)	Selon les recommandations	41
B)	En pratique	41
C)	Outils.....	43
2)	Spécificité de l'évaluation de la fatigue chez la patiente atteinte d'un cancer du sein.....	44
A)	Echelle de fatigue de Piper (Piper Fatigue Scale (PFS))	44
B)	Medical Outcomes Study (MOS).....	45
II.	L'activité physique	46
1)	Qu'appelle-t-on activité physique adaptée (APA) ?	46
2)	APA : pour quels patients ?	46
3)	Comment sont organisées les activités physiques adaptées (APA) ?	47
A)	Bilan avant prise en charge	48
B)	Quels niveaux et quelle intensité d'Activité Physique ?	48
4)	Comment bénéficier des APA ?	49

5)	Autres Bénéfices de l'APA pendant les traitements	49
6)	Activité physique et cancer du sein	50
III.	Approches médicamenteuses.....	52
1)	Traitements étiologiques	52
A)	L'anémie	52
2)	Traitements pharmacologiques symptomatiques.....	53
A)	Traitement des douleurs	53
B)	Traitement de la dépression	53
C)	Les troubles du sommeil.....	55
7)	Traitements contre la fatigue : perspectives et études en cours.....	56
A)	La corticothérapie	56
B)	Les psychostimulants	56
C)	Les plantes médicinales.....	57
D)	Les antagonistes des cytokines.....	58
E)	Autres.....	59
IV.	L'approche psychologique.....	60
1)	Le soutien psychologique	60
2)	Les thérapies cognitives et comportementales	60
V.	Les approches alternatives/ complémentaires.....	61
1)	L'acupuncture.....	61
2)	Le yoga.....	62
3)	Le Shiatsu	63
4)	L'Hypnose	64
VI.	Des conseils pratiques à donner aux patients pour surmonter leur fatigue	65
1)	Du repos mais pas trop	65
2)	Favoriser les techniques d'économie d'énergie.....	65
3)	Prise en charge nutritionnelle adaptée	66
VII.	Nouvelles perspectives grâce au digital	66

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLES DES ABREVIATIONS

AC	Adriamycine - Cyclophosphamide
ALD	Affection de Longue Durée
APA	Activité Physique Adaptée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC	Antidépresseurs TriCycliques
BFI	Brief Fatigue Inventory
AFSOS	Association Francophone des Soins Oncologiques de Support
BZD	Benzodiazépines
BRCA1	Breast Cancer 1
CBT	Cognitive – Behavioral Therapies
CT	ChimioThérapie
CRF	Cancer Related Fatigue
EE	Elston et Ellis
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FEC	5-fluorouracile Epirubicine Cyclophosphamide
FLC	Fatigue Liée au Cancer
GR	Globule Rouge
HAS	Haute Autorité de Santé
IA	Inhibiteur de l’Aromatase
IGF	Insulin-Like Growth Factor
IMC	Indice de Masse corporelle
InCa	Institut national du cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
MET	Metabolic Equivalent Tasks
MFSI	Multidimensional Fatigue Symptom Inventory - Short Form
MOS	Medical Outcomes Study
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFS	Numération de la Formule Sanguine
PFS	Piper Fatigue Scale
PPS	Plan Personnalisé de Soins
QdV	Qualité de Vie
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT	RadioThérapie
SBR	Scarff-Bloom et Richardson
SSRI	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
TEP	Tomographie par émission de Positons
TDM	TomoDensitoMétrie
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNM	Tumeurs Ganglions Métastases
THS	Traitement Hormonal Substitutif
UI	Unité internationale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VN	Valeur Normale

TABLES DES FIGURES

<i>Figure 1: Type de cancer du sein</i>	14
<i>Figure 2 : Incidence et mortalité du cancer du sein</i>	17
<i>Figure 3 : Prise en charge en fonction de la Tumeur</i>	21
<i>Figure 4: : Diagramme de prise en charge chez les patientes avec un cancer du sein RH+ (Protocoles de traitement 2016-2017 -Gustave Roussy-Coordination : Paul Cottu et Suzette Delalogue)</i>	24
<i>Figure 5 : Arbre décisionnel - Tumeur HER2- et RH+</i>	27
<i>Figure 6 : Arbre décisionnel - Tumeurs HER2+</i>	28
<i>Figure 7 : Arbre décisionnel - Tumeur Triples négatives</i>	28
<i>Figure 8 : Lignes de traitement au stade métastatique</i>	28
<i>Figure 9 : Arbre décisionnel - Triples négatives</i>	28
<i>Figure 10 : Lignes de traitement pour les tumeurs RH+ Her2-</i>	28
<i>Figure 11 : Fréquence des symptômes dans le cancer, Ashbury et al (1998)</i>	30
<i>Figure 12 : Origine multifactorielle de la fatigue (d'après Piper 1987)</i>	--
<i>Figure 13 : Prise en charge pluridisciplinaire de la fatigue</i>	--
<i>Figure 14 : échelles d'évaluation de la fatigue – Liste non exhaustive</i>	43
<i>Figure 15 : Arbre décisionnel pour une décision d'APA (AFSOS, 2013)</i>	47
<i>Figure 16 : Quand pratiquer l'APA ? (AFSOS, 2013)</i>	47
<i>Figure 17 : 3 Paliers des antalgiques</i>	53
<i>Figure 18: Prise en charge des troubles du sommeil chez le patient atteint de cancer, Lettre du cancérologue, Vol. XXI n°2, février 2012</i>	55
<i>Figure 19 : Présentation de l'application Untire</i>	68

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer **le plus fréquent chez la femme** et le **2e cancer** le plus fréquent en France [1]. C'est aussi le plus meurtrier, il représente 18,2 % des décès féminins par cancer.

Pour autant, et en raison des améliorations significatives de ces dernières décennies dans les protocoles de dépistage, de diagnostic et de traitements, la mortalité de celui-ci a progressivement diminué.

La fatigue liée au cancer est le symptôme **le plus fréquent** et le plus dévastateur chez les patientes atteintes de cancer du sein [2]. Il est considéré par les patientes comme l'effet secondaire « *le plus invalidant* » car il affecte de façon majeure la qualité de vie. Les patientes continuent à éprouver ce symptôme pendant des mois voire des années après un traitement réussi [3].

Il est d'ailleurs souvent la raison pour laquelle elles interrompent leurs traitements [4]. Ce symptôme interfère en effet dans l'adhésion au traitement et, par conséquent, affecte le respect du schéma thérapeutique représentant une perte de chance pour ces patientes.

Malgré une prévalence élevée et un impact négatif sur la qualité de vie, la fatigue reste un symptôme encore sous-traité.

Il doit donc être mieux identifié, évalué et pris en charge.

Comment évaluer ce symptôme ? Quelles thérapeutiques ? Quelle prise en charge ? Quel impact dans la prise en charge du cancer du sein ? Ce sont les questions que nous allons aborder au travers de cette thèse.

Dans un premier temps, nous introduirons le cancer du sein et sa prise en charge. Dans un deuxième temps, nous définirons la fatigue liée au cancer et les différents mécanismes qui en sont responsables. Enfin, nous réaliserons une revue de la prise en charge actuelle de ce symptôme.

I. Le cancer du sein en France

1) Définition

Le cancer du sein est une tumeur de nature maligne qui se développe au niveau du sein [5]. Il est caractérisé par une prolifération incontrôlée de cellules anormales, principalement situées au niveau de la glande mammaire. En effet, les cellules du sein en temps normal se multiplient de façon contrôlée sous l'influence de plusieurs signaux de l'organisme, permettant ainsi d'assurer un développement harmonieux.

Cependant, il arrive que certaines cellules anormales échappent aux mécanismes de régulation de l'organisme et se multiplient de façon anarchique sous forme d'amas cellulaires. En se multipliant, ces cellules cancéreuses donnent alors naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant et détruisant les zones qui les entourent.

2) Classification des cancers du sein

On recense différentes formes de cancer du sein en fonction des cellules à partir desquelles ils se développent.

La plupart des cancers du sein se développent au niveau des canaux galactophores (cancer canalaire) ou des lobules (cancer lobulaire) et se classent en deux grandes catégories (Figure 1) : **non invasifs** (ou in situ) et **invasifs** (ou infiltrants) [6]:

- ❖ Les cancers **in situ (25%)** : la tumeur n'a pas envahi les tissus avoisinants
- ❖ Les cancers **infiltrant (75%)** : les cellules cancéreuses ont infiltré les tissus avoisinants. Généralement canaux (75%) et plus rarement lobulaires (10%), ils peuvent alors se propager par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques et s'accumulent dans les ganglions lymphatiques les plus proches (ganglions axillaires) ou vers d'autres régions du corps et génèrent ainsi des métastases.

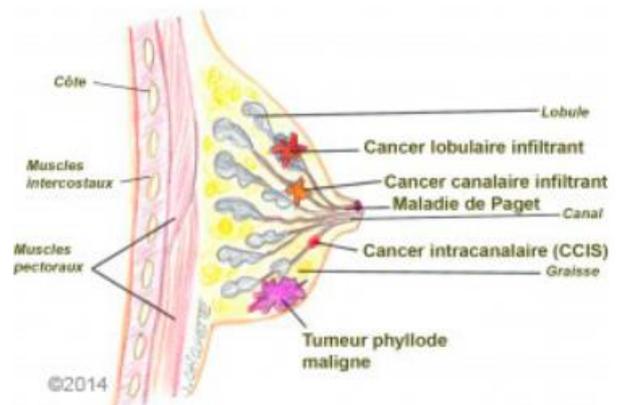


Figure 1: Type de cancer du sein

NB : La maladie de Paget est un carcinome canalaire in situ qui peut se propager à l'aréole ou au tissu du sein plus profond. Elle se présente comme une croûte qui se forme au niveau du mamelon et de l'aréole avec un érythème sous-jacent.

A) Classification selon le stade

Grâce aux examens de diagnostic (que nous aborderons ultérieurement), il est possible de déterminer le stade du cancer.

Pour évaluer l'étendue d'un cancer du sein, il existe une classification communément admise appelée **classification TNM** (en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis », Annexe N°1). Celle-ci fut proposée par P. Denoix, chirurgien français de l'Institut Gustave-Roussy entre 1943 et 1952 afin de classer les cancers selon leur **extension anatomique**. Depuis, plusieurs révisions ont été publiées, la dernière édition datant de 2017.

Elle prend en compte trois critères : la taille et l'infiltration de la tumeur (**T**), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques (**N**) et la présence ou non de métastases (**M**).

- ❖ (**T**) : Étudie la taille et l'infiltration de la tumeur et donne le degré d'évolution de la maladie.
- ❖ (**N**) : Étudie l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre et leur emplacement, ce qui permet de connaître le degré de propagation du cancer.
- ❖ (**M**) : La présence ou non de métastases.

On définit le stade de la tumeur à 2 niveaux :

- ❖ Après l'examen clinique : **cTNM** (c pour clinique)
- ❖ Après la chirurgie : **pTNM** (p pour post-chirurgical). Pour définir ce stade, on réalise un examen anatomopathologique des tumeurs et une analyse microscopique des ganglions prélevés

Le stade du cancer du sein au moment du diagnostic est également exprimé par un chiffre allant de 0 (is) à IV.

Pour résumer, en fonction des caractéristiques observées lors des examens, une annotation par lettre et par un chiffre sera donnée pour caractériser le cancer **[7]** et permettra de déterminer si le cancer est à un stade précoce, avancé ou métastatique.

B) Classification selon le grade histopronostique

Il existe deux grades histopronostiques qui permettent de déterminer la nature agressive ou non du cancer du sein : le grade de **Scarff-Bloom et Richardson** (SBR) ou le grade **Elston et Ellis** (EE).

Basés sur la nature de la cellule cancéreuse, ils décrivent la cellule d'un point de vue microscopique grâce à **trois critères** : architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses et permettent donc de définir 3 grades.

L'addition des trois critères permet de calculer le grade (Tableau 1) :

- ❖ Le **grade I** correspond aux tumeurs les moins agressives (score total de 3, 4 ou 5) : cancers bien différenciés
- ❖ Le **grade III** correspond aux tumeurs les plus agressives (score total de 8 ou plus) : cancers indifférenciés
- ❖ Le **grade II** est un grade intermédiaire entre les grades 1 et 3 (score total de 6 ou 7) : cancers moyennement différenciés

Ces grades jouent un rôle important dans **l'évaluation pronostique** et la décision de traitement adjuvant après chirurgie locale.

	EE		SBR	
Formation de glandes (architecture)	> 75 %	score 1	100 %	score 1
	10 à 75 %	score 2	99 % à 1 %	score 2
	< 10 %	score 3	0 %	score 3
Pléiomorphisme (nucléaire)	Léger	score 1	Idem	
		Modéré	score 2	
		Marqué	score 3	
Nombre de mitoses	Score de 1 à 3 (nombre dépendant du modèle de microscope)		à l'objectif x 40	
		0 à 1	score 1	
		2	score 2	
		3 ou plus	score 3	

Tableau 1 : Comparaison des grades histopronostiques EE et SBR

C) Classification selon l'état des récepteurs

En plus des données sur le stade et le grade, il est nécessaire de déterminer « l'état des récepteurs » des cellules.

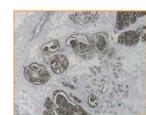
En effet, certains cancers sont dits :

- ❖ **Hormonaux sensibles** ou **hormonaux dépendants** (RH+) car sensibles à l'action des hormones féminines (œstrogène et progestérone) ; ils expriment en effet, à la surface des cellules cancéreuses des récepteurs aux œstrogènes (ER+/RO), et à la progestérone (PR+/RP), ou les deux ce qui favorise le développement de la tumeur.

Les tumeurs RH+ sont souvent de bas grade, donc **moins agressives** et moins susceptibles de se propager que les tumeurs RH-.

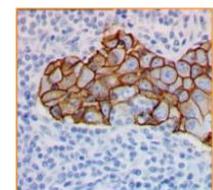


RO



RP

- ❖ **HER2 positif** : HER2 est un récepteur transmembranaire de la famille des récepteurs EGFR (pour Epithelial Growth Factor Receptor) impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, il est donc normalement présent dans l'organisme. Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, on peut observer une augmentation anormale du nombre de récepteurs HER2 présents à sa surface. Cette augmentation favorise la croissance des cellules cancéreuses. On parle de « surexpression de HER2 » ou de cellules HER2 positives.



HER2

Les tumeurs qui surexpriment HER2 (15% [8]) ont tendance à être des tumeurs de haut grade plus susceptibles de se propager que les tumeurs qui ne surexpriment pas HER2. Le statut HER2 est déterminé en immunohistochimie en première intention et par hybridation in situ (Annexe 2).

3) Symptômes

Le cancer du sein peut se manifester de différentes façons et les symptômes listés ci-dessous peuvent permettre de le détecter (InCa) :

- Une **boule** ou une **masse** au niveau du sein : généralement non douloureuse, dure avec des contours irréguliers.
- Une **modification** du sein :
 - ❖ De la forme, la taille
 - ❖ Au niveau de la peau : rétraction, rougeur, œdème ou aspect de peau d'orange
 - ❖ Au niveau du mamelon : modification de l'aréole, rétraction, changement de coloration, suintement ou écoulement
 - Des **ganglions au niveau de l'aisselle** (sous le bras) qui attestent d'une propagation du cancer.
 - Autres symptômes : Au stade métastatique on peut retrouver des douleurs osseuses, nausées, une perte d'appétit et de poids, une jaunisse ; un essoufflement, une toux et une accumulation de liquide autour des poumons, des maux de tête, une vision double et une faiblesse musculaire ...

4) Epidémiologie – Chiffres clés

❖ **Prévalence totale : 645 418** femmes [9]

❖ **Nouveaux cas :**

- Nombre de nouveaux cas estimés en 2017 : **58 968** [10]
- Une incidence en baisse depuis 2005
- Âge moyen au diagnostic : **63 ans** [11]
- 78 % des cancers sont diagnostiqués chez des femmes de 50 ans et plus et 24 % chez celles de 75 ans et plus [12]
- La France se situe au 8e rang parmi les pays de l'Union européenne ayant le plus haut niveau d'incidence

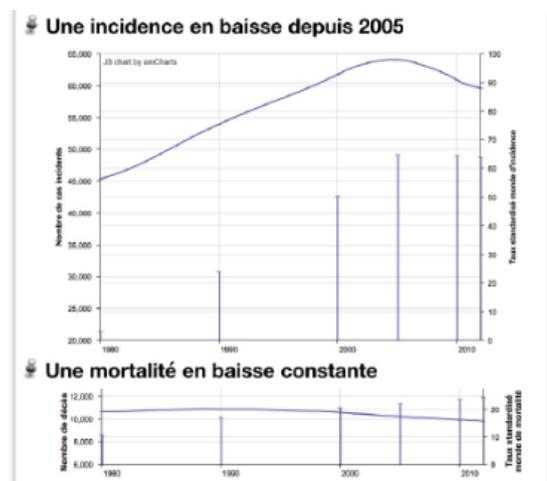


Figure 2 : Incidence et mortalité du cancer du sein

❖ **Mortalité :** (Figure 2)

- Nombre de décès en 2015 : **11883**
- Âge moyen au décès en 2012 : 73 ans
- Une mortalité en baisse constante

❖ **Survie :**

- Près de 9 femmes sur 10 diagnostiquées (entre 2005 et 2010) avec un cancer du sein en France survivent à leur cancer après 5 ans et près de 8 femmes sur 10 après 10 ans (femmes diagnostiquées entre 1999 et 2004).

5) Les facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie dont l'apparition peut être causée par une multitude de facteurs.

Les principaux facteurs prédisposant les femmes à un cancer du sein sont :

- ❖ Age : 80% des cancers du sein se développent après 50 ans.
- ❖ Mode de vie : Alimentation, manque d'activité physique, tabagisme, consommation d'alcool, surpoids
- ❖ Antécédents familiaux de cancer du sein
- ❖ Exposition aux estrogènes
- ❖ Nulliparité ou premier enfant tardif
- ❖ Signes histologiques de dysplasie atypique
- ❖ Existence de mastopathies bénignes

Autres facteurs de risque :

- ❖ Cancers du sein « héréditaires » : le cancer du sein n'est pas héréditaire mais on parle de prédisposition génétique lorsqu'on met en évidence des mutations sur des gènes particuliers appelés **BRCA1** ou **BRCA2** (Breast Cancer 1 et 2) localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 13.
 - ➔ 5 à 10% des cancers du sein
 - ➔ Associé à une apparition plus précoce et plus agressive
- ❖ Traitements hormonaux substitutifs (THS)
- ❖ Association à d'autres cancers

6) Dépistage

Actuellement, le dépistage organisé concerne toutes les femmes entre 50 et 74 ans à raison d'une mammographie prise en charge tous les 2 ans.

Le dépistage peut être proposé en cas de facteurs de risque ou de symptômes mammaires.

7) Diagnostic

En cas de suspicion de survenue d'un cancer, **plusieurs examens** sont nécessaires. Ces examens (listés ci-dessous) permettent non seulement de confirmer la présence de la maladie mais aussi d'en déterminer les caractéristiques pour mieux la traiter.

- ❖ Une **consultation** incluant un interrogatoire et un examen clinique des seins : 60 à 70 % des cancers sont diagnostiqués par l'examen clinique.
- ❖ Une **mammographie** (imagerie médicale) associée à une échographie des seins et des ganglions
- ❖ Une **IRM** mammaire : Imagerie par Résonance Magnétique
- ❖ Un **examen anatomopathologique** de prélèvements réalisés au niveau de l'anomalie. Cet examen est indispensable pour :
 - Le diagnostic
 - Confirmer la nature cancéreuse des cellules de la tumeur et d'en déterminer les caractéristiques (prolifération, récepteurs hormonaux et HER2).
 - Définir le ou les traitements les plus appropriés
- ❖ **Une recherche du statut HER2** qui permet de savoir si la patiente peut bénéficier d'une thérapie ciblée anti-HER2.

A l'issue de l'ensemble de ces examens, si les résultats laissent penser que les cellules cancéreuses ont pu migrer vers d'autres parties du corps (métastases), d'autres examens d'imagerie peuvent être réalisés :

- ❖ Un **scanner thoraco-abdomino-pelvien [13]** : cet examen, également appelé "tomodensitométrie" (ou TDM), permet d'obtenir des images précises afin de localiser la ou les tumeurs présentes, que ce soit dans les seins ou dans d'autres organes.
- ❖ **La scintigraphie osseuse [14]** : Après injection d'un produit faiblement radio-actif, cet examen permet de repérer l'éventuelle présence de métastases dans un ou plusieurs os. En cas d'anomalies, la scintigraphie peut être complétée par des radiographies des os ou une IRM afin de préciser leur nature et le risque de fracture
- ❖ **La tomographie par émission de positons [15]** : cet examen est souvent appelé "TEPscan" (ou PET-scan, PET étant l'équivalent en anglais de TEP). L'appareil de TEP est intégré dans un scanner. Les tissus cancéreux sont

visualisés grâce à l'injection préalable d'un produit (un traceur) faiblement radio-actif. Cet examen peut remplacer le scanner et la scintigraphie osseuse.

- ❖ **L'imagerie par résonance magnétique du cerveau** : l'IRM est réalisée si on suspecte la présence de métastases dans le cerveau.

II. Prise en charge du cancer du sein

1) La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

La prise en charge thérapeutique d'une patiente atteinte d'un cancer du sein est **multidisciplinaire**, et définie à partir de l'avis rendu en **Réunion de Concertation Pluridisciplinaire** (RCP) et en accord avec la patiente.

La RCP est composée d'au minimum **trois spécialistes différents** : chirurgiens (gynécologues, plasticiens...), oncologues (médicaux, radiothérapeutes), anatomopathologistes, spécialistes de l'imagerie médicale (radiologues et/ou médecins nucléaires).

Elle a pour objectif de fixer les étapes, les délais de traitements ainsi que les modalités de surveillance, sous la forme d'un **Plan Personnalisé de Soins (PPS)** qui sera remis à la patiente.

Une fois l'avis établi, il est adressé à son médecin traitant qui assure la surveillance de la patiente en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée.

De nombreux autres professionnels peuvent être sollicités : gynécologue, médecin du travail, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, etc.

2) Les objectifs lors du choix du traitement

Face à une patiente atteinte d'un cancer du sein, les objectifs sont (Inca) :

- Choisir le traitement le plus adapté **au profil** de la patiente et **au stade** de sa maladie
- Supprimer la tumeur ou les métastases (sinon ralentir le développement de la tumeur ou des métastases)
- Réduire le risque de complications et/ ou de récives
- Préserver au maximum la qualité de vie (en traitant les symptômes engendrés par la maladie et les traitements)
- Proposer un soutien à la patiente et à son entourage

3) La prise en charge en fonction du stade de la tumeur

Les objectifs de prise en charge et les traitements ne sont pas les mêmes à tous les stades de la maladie. La figure 3 présente de manière macro les différentes approches.

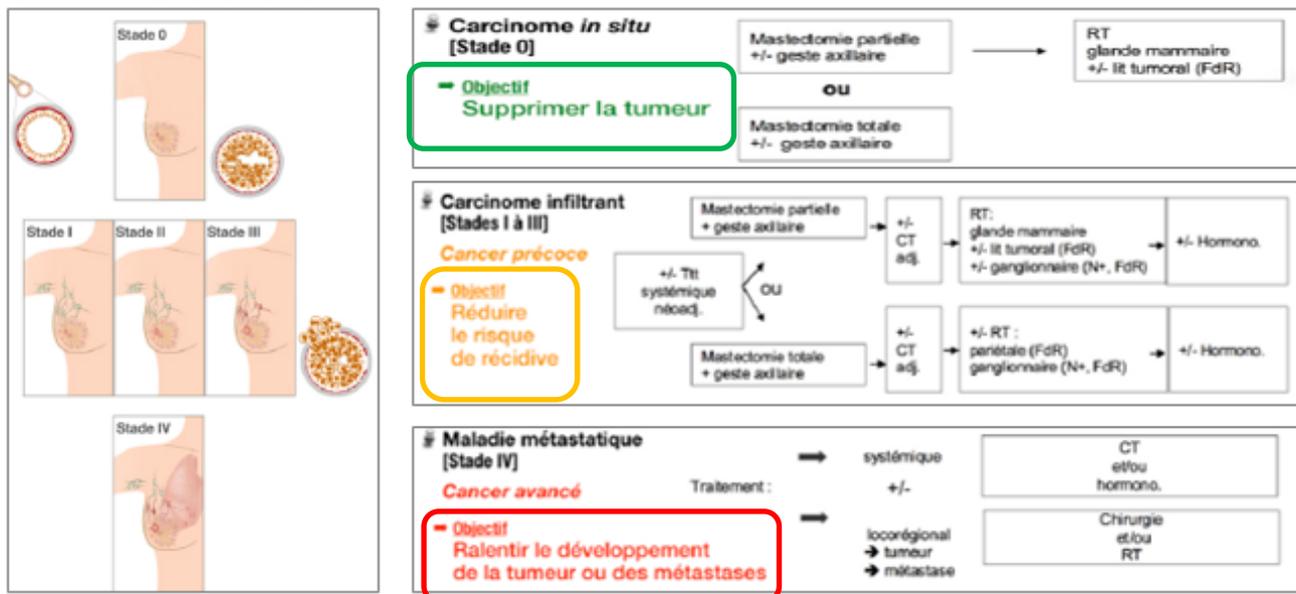


Figure 3 : Prise en charge en fonction de la Tumeur

4) Les traitements

Il existe différents types de traitements pour traiter un cancer du sein.

Le choix dépend des caractéristiques ci-dessous :

- ❖ Du type de cancer et de sa localisation
- ❖ De son caractère unifocal (un foyer cancéreux) ou multifocal (plusieurs foyers cancéreux) ;
- ❖ De son stade au moment du diagnostic
- ❖ De son grade ;
- ❖ Du statut des récepteurs hormonaux ou HER2
- ❖ Des éventuelles contre-indications aux traitements ;
- ❖ De l'état de santé général
- ❖ De l'âge,
- ❖ Des antécédents personnels médicaux et chirurgicaux
- ❖ Des antécédents familiaux

A) La chirurgie

La chirurgie est le **principal** traitement du cancer du sein. Elle a pour objectif de retirer la tumeur, selon 2 procédés différents :

- ❖ Le traitement **conservateur** appelé aussi tumorectomie, mastectomie partielle ou segmentectomie consiste à retirer la tumeur en essayant de garder un maximum de tissus sains afin de conserver une grande partie du sein.

Son indication dépend :

- Du choix de la patiente
 - Du volume mammaire
 - Des caractéristiques de la tumeur
 - Des résultats esthétiques acceptables.
-
- ❖ Le traitement **non conservateur** (ou mastectomie) consiste à retirer la totalité du sein, y compris l'aréole et le mamelon.

De plus, dans certains cas, il est nécessaire de réaliser **une chirurgie de l'aisselle** ou **curage axillaire** afin d'enlever toutes les cellules cancéreuses qui auraient pu se propager et ainsi réduire le risque de récurrence de la maladie.

La chirurgie peut être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. Lorsque celle-ci est précédée d'un traitement médicamenteux (chimiothérapie ou hormonothérapie), on parle alors de traitement « néoadjuvant » dont l'objectif est de réduire la taille de la tumeur afin de faciliter l'intervention.

B) La radiothérapie

Définition

Elle consiste en une série de rayonnements ionisants dirigés sur la zone à traiter afin de **détruire les cellules cancéreuses** en les empêchant de se multiplier.

Pour un cancer du sein, quatre parties peuvent être irradiées :

- ❖ La glande mammaire (après chirurgie conservatrice) ;
- ❖ Le lit tumoral, c'est-à-dire la région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale (après chirurgie conservatrice) ;
- ❖ La paroi thoracique (après chirurgie non conservatrice) ;
- ❖ Les ganglions de la chaîne mammaire interne et ceux situés au-dessus de la clavicule (dits sus-claviculaires)

Quand est-elle indiquée ?

Son indication varie en fonction du stade de la tumeur.

Pour les cancers du sein in situ et infiltrants, la radiothérapie peut être utilisée en complément de la chirurgie (radiothérapie adjuvante) avec pour but de détruire les cellules cancéreuses qui pourraient rester à la suite de l'intervention et diminuer le risque de récurrence.

Après une chirurgie conservatrice, une radiothérapie externe de la glande mammaire est quasiment toujours réalisée. Par ailleurs, pour les cancers infiltrants, l'indication d'une irradiation des ganglions est discutée selon l'envahissement ganglionnaire.

Après une chirurgie non conservatrice : une irradiation de la paroi thoracique est uniquement indiquée pour les cancers infiltrants en présence de facteurs de risque de récurrence.

Au stade métastatique, une radiothérapie du sein peut être utilisée pour ralentir l'évolution de la tumeur ou traiter des métastases cérébrales ou osseuses.

C) L'hormonothérapie

Certaines tumeurs du sein sont dites « hormonosensibles », ce qui se traduit par une stimulation de leur croissance par l'œstrogène et la progestérone (produites normalement par notre organisme). L'hormonothérapie consiste soit à bloquer la production des hormones, soit à s'opposer à leurs actions.

Il existe plusieurs types d'hormonothérapie :

- ❖ **Les antiœstrogènes** : Standards dans la prise en charge des tumeurs hormonosensibles chez la femme non ménopausée (au diagnostic). Comme leur nom l'indique, ils bloquent l'effet des œstrogènes.

Les molécules utilisées sont :

- Le **tamoxifène** (NOLVADEX®, ...) : Standard pendant 5 ans. En cas de contre-indication (antécédents thrombo-embolique, obésité morbide), la suppression ovarienne peut être discutée en RCP.
 - Les **analogues de la LH-RH** (goséréline ZOLADEX®, leuproréline ENANTONE LP®, triptiréline DECAPEPTYL® : injection mensuelle).
- ❖ **Les inhibiteurs de l'aromatase (IA)** : utilisés chez la femme ménopausée (au diagnostic), ils agissent en bloquant l'aromatase. L'aromatase est une enzyme qui produit des œstrogènes par la conversion d'androgènes en œstrogènes. Prescription d'un IA pendant 5 ans.

Les molécules utilisées sont :

- Non stéroïdiens : Anastrozole (ARIMIDEX®) - Létrozole (FEMARA®)
- Stéroïdiens : Exemestane (AROMASINE®)

Mais le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente (Figure 4).

La **suppression ovarienne** chez les femmes non ménopausées : Il s'agit de bloquer la production ovarienne d'œstrogènes. Les ovaires sont soit enlevés par chirurgie soit leur fonctionnement est arrêté par radiothérapie. La suppression de l'activité ovarienne est alors définitive et provoque une ménopause artificielle. Les effets secondaires de la suppression ovarienne sont liés à la baisse des œstrogènes et sont identiques à ceux de la ménopause.

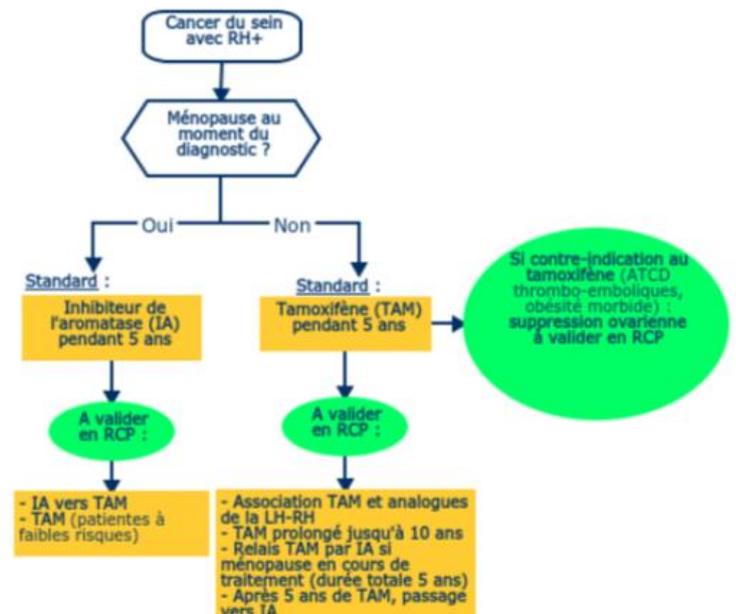


Figure 4 : Diagramme de prise en charge chez les patientes avec un cancer du sein RH+ (Protocoles de traitement 2016-2017 -Gustave Roussy-Coordination : Paul Cottu et Suzette Delaloge)

D) La chimiothérapie

❖ Définition

La chimiothérapie est un traitement systémique qui agit sur les mécanismes de division cellulaire. Il agit ainsi sur l'ensemble du corps et permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation dans le corps. Cependant, ces traitements ne font pas la distinction entre les cellules cancéreuses et les cellules saines et sont donc à l'origine de nombreux effets secondaires.

La chimiothérapie est indiquée :

- ❖ En situation **néo-adjuvante** afin de diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie.
- ❖ En situation **adjuvante**, après chirurgie pour s'assurer qu'il ne reste pas de cellules cancéreuses résiduelles.
- ❖ En situation **métastatique**

❖ Molécules utilisées

Il existe de nombreuses chimiothérapies disponibles en France (Listées ci-dessous [16]). Le plus souvent, plusieurs molécules sont associées.

❖ Traitement **adjuvant** :

- Le cyclophosphamide administré en intraveineux (IV) ;
- Le docétaxel (famille des taxanes) en IV
- La doxorubicine (famille des anthracyclines) administrée en IV
- L'épirubicine (famille des anthracyclines) administrée en IV
- Le fluoro-uracile (appelé aussi 5-FU) administré en IV
- Le méthotrexate administré en intraveineux ;
- Le paclitaxel (famille des taxanes) administré en IV

❖ Traitement au stade **métastatique** :

- Des anthracyclines administrées en IV ;
- La capécitabine administrée sous forme de comprimés par voie orale ;
- Le cyclophosphamide par voie orale ou en IV ;
- Le docétaxel administré en intraveineux ;
- L'éribuline administré en intraveineux ;
- La gemcitabine (en association au paclitaxel) administrée en intraveineux
- Le paclitaxel administré en intraveineux ;
- La vinorelbine administrée en intraveineux.

Protocole de chimiothérapie

Les standards présentés ci-dessous [17] sont le résultat de l'application des recommandations nationales et internationales : Institut National du Cancer et HAS prioritairement puis le cas échéant de Saint Paul de Vence, Saint Gallen, NCCN et ASCO.

➤ En situation **néo-adjuvante** :

	Her2-, Sans trastuzumab	Her2+++, Avec trastuzumab
schémas de référence	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 (F)EC 100 suivis de 3-4 TAXOTERE 100 • 4 AC ou 3-4 FEC100 + 12 Taxol hebdomadaire sans pause 	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 FEC100 suivis de 3-4 TAXOTERE, Trastuzumab à partir du TAXOTERE, pour 1 an • AC-TH : 4 AC/FEC100 suivis de 12 TAXOL hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an • PERTUZUMAB A DISCUTER POUR LES STADES III. SCHEMA SEQUENTIEL (PAS DE REMBOURSEMENT AU 20/11/16)
options	<ul style="list-style-type: none"> • AC60/EC75 dose dense q2w x 6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Taxotere • 6 TAXOTERE ENDOXAN si contre-indication aux anthracyclines 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 Taxotère Cyclophosphamide + trastuzumab (en cas d'exposition antérieure aux anthracyclines) - Trastuzumab pour 1 an au total

Tableau 2 : Protocole de chimio en situation Néo-adjuvante

➤ En situation **adjuvante** :

	Her2-, Sans trastuzumab	Her2+++, Avec trastuzumab
schémas de référence	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 (F)EC* 100 suivis de 3-4 TAXOTERE 100 <ul style="list-style-type: none"> ○ SFU optionnel 4 AC ou 3-4 (F)EC100 + 12 Taxol hebdomadaire sans pause 4 TAXOTERE- CYCLOPHOSPHAMIDE (femmes âgées, maladie limitée N-) 	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 (F)EC100 suivis de 3-4 TAXOTERE, Trastuzumab à partir du TAXOTERE, pour 1 an AC-TH : 4 AC/(F)EC100 SUIVIS DE 12 TAXOL hebdomadaire, Trastuzumab à partir du Taxol pour 1 an 4-6 Taxotère Cyclophosphamide + trastuzumab (Ref Jones 2013) – Trastuzumab pour 1 an au total
options	<ul style="list-style-type: none"> AC60/EC75 dose dense q2w x 4-6 suivis de 12 Taxol hebdo ou 4 Taxotere (Schéma CITRON +++ ou SIM - Giacchetti et al, BJC 2014) FEC 100 x 6 (contre-indication aux taxanes) 6 TAXOTERE CYCLOPHOSPHAMIDE si contre-indication aux anthracyclines ou déjà traitée par anthracyclines 	<ul style="list-style-type: none"> TCH : TAXOTERE Carboplatine x 6, Trastuzumab dès la première cure Schéma Tolaney : Paclitaxel hebdo 12 injections + Trastuzumab 1 an, réservé à des cancers du sein T1 N- Passer à Herceptin sous cutanée® en option après la phase de chimiothérapie, pour l'entretien

Tableau 3 : Protocole de chimio en situation adjuvante

E) Les thérapies ciblées

❖ Définition

Ces molécules ont une action ciblée car elles agissent à un endroit précis du développement tumoral. Les thérapies ciblées agissent de manière différente en fonction des caractéristiques des cellules qui composent la tumeur :

- ❖ Certaines se fixent spécifiquement sur des protéines/récepteurs présents à la surface des cellules cancéreuses
- ❖ Certaines rentrent dans les cellules cancéreuses et bloquent un mécanisme indispensable à leur survie ce qui entraîne la mort de la cellule.

Molécules utilisées

- ❖ Au stade précoce :
 - ❖ Le trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal bloquant la protéine HER2.
- ❖ Au stade métastatique :
 - ❖ Les **anti-angiogéniques** : Le **bévacizumab** (Avastin®), anticorps monoclonal. Il se lie au facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et empêche les cellules cancéreuses de développer leur alimentation sanguine. Elles sont donc privées d'oxygène et de nutriments, ce qui ralentit leur croissance.

❖ Les anti-HER2 :

- Le **pertuzumab** (Perjeta®), anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1. Il cible le sous-domaine II de la protéine récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). En se fixant à HER2, il empêche de produire les signaux qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses.
- Le **lapatinib** (Tyverb®), inhibiteurs de protéines kinases (récepteurs situés à la surface des cellules cancéreuses). En bloquant ces enzymes, il limite la division et le développement des cellules cancéreuses.
- Le **trastuzumab-emtansine** (Kadcyla®), anticorps conjugué qui contient du trastuzumab lié au DM1 (chimiothérapie). La conjugaison du DM1 au trastuzumab permet d'une part une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2 et d'autre part une libération intracellulaire de DM1 directement dans les cellules malignes. En se fixant sur la tubuline des cellules cancéreuses, DM1 bloque la formation de ce squelette et empêche ainsi la division et la croissance des cellules cancéreuses, conduisant à terme à la mort cellulaire par apoptose.

❖ **Les inhibiteurs du mTor : L'évérolimus** (Afinitor®), inhibiteurs de protéines kinases. Il se fixe sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale pour bloquer un des mécanismes de prolifération et de division cellulaire.

❖ **Les inhibiteurs de CDK4, CDK6 : Palbociclib** (Ibrance®), **Ribociclib** (Kisqali®) : ils bloquent deux molécules (CDK4 et CDK6) responsables de la prolifération cellulaire dans les cancers. Ils sont recommandés au stade métastatique chez les patientes avec un cancer hormono-sensible.

5) Arbres décisionnels de traitements

A) Traitements adjuvants et néo-adjuvants

❖ Tumeurs HER2- et RH+ :

Les arbres décisionnels présentés ci-dessous [17] sont issus de l'application des recommandations nationales et internationales.

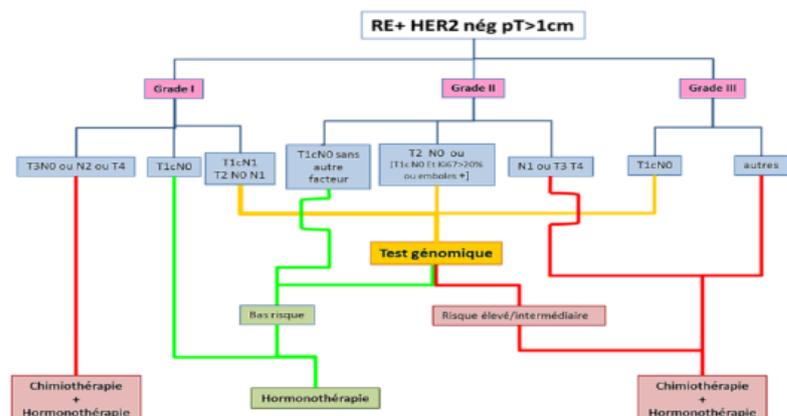


Figure 5 : Arbre décisionnel - Tumeur HER2- et RH+

❖ **Tumeurs HER2+ et Triples négatives (pT1ab pN0 pNi+) :**

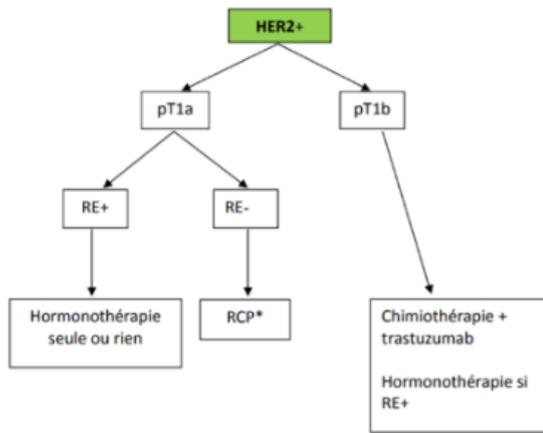


Figure 6 : Arbre décisionnel - Tumeurs HER2+

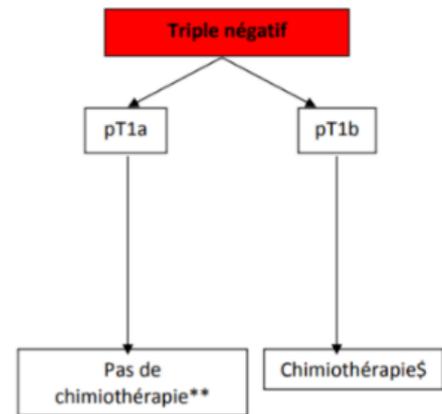
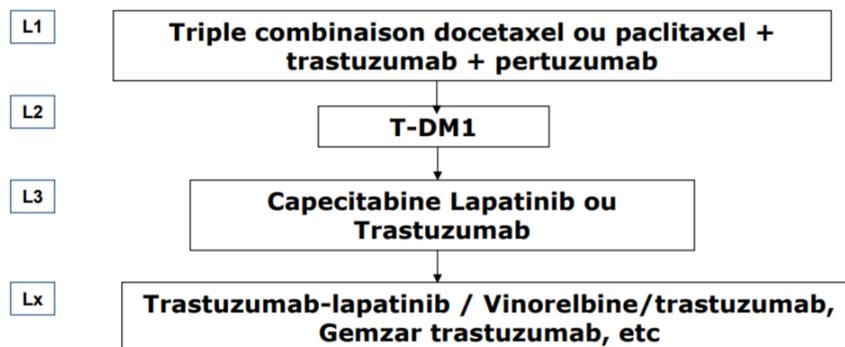


Figure 7 : Arbre décisionnel - Tumeur Triples négatives

B) Traitements au stade métastatique

❖ **Tumeurs HER2+ :**

Figure 8 : Lignes de traitement au stade métastatique



❖ **Tumeurs RH+ Her2- et Triples négatives :**

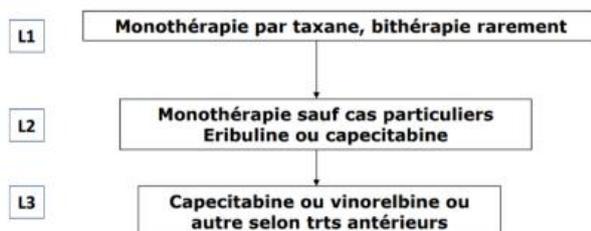


Figure 10 : Lignes de traitement pour les tumeurs RH+ Her2-

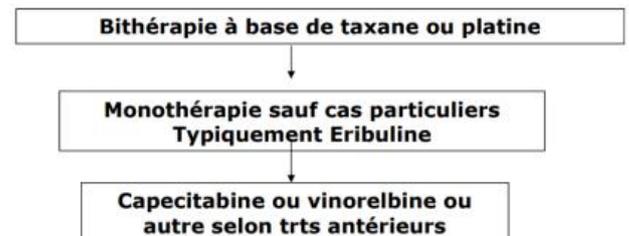


Figure 9 : Arbre décisionnel - Triples négatives

I. Les multiples facettes de la fatigue

1) Définition de la fatigue

La fatigue ou asthénie est une sensation **subjective** difficile à mesurer pour laquelle on retrouve plusieurs définitions. Dans la littérature, elle est généralement présentée à l'aide de dimensions opposées :

- ❖ Asthénie normale versus pathologique (anormale) ;
- ❖ Asthénie aigüe versus chronique ;
- ❖ Asthénie physique versus mentale ;
- ❖ Asthénie centrale versus périphérique

2) L'aspect multidimensionnel de la fatigue

La fatigue est souvent associée à d'autres dimensions [18] :

- ❖ **Une dimension physique avec :**
 - Un manque d'endurance, un besoin accru de repos
 - Un manque d'énergie avec baisse de l'activité physique et sexuelle
 - Une diminution de l'autonomie
 - Une difficulté à remplir son rôle dans la famille et le travail
- ❖ **Une dimension émotionnelle :**
 - Un syndrome dépressif
 - Un manque de courage et de combativité
- ❖ **Une dimension cognitive :**
 - Des difficultés à se concentrer, à mémoriser, à raisonner
 - Des perturbations dans les relations interpersonnelles
 - Une incapacité à se ressourcer

3) Quelles sont les spécificités de la fatigue liée aux cancers ?

La fatigue liée aux cancers est définie comme une "*sensation subjective d'épuisement physique, émotionnel ou cognitif en relation avec le cancer et ses traitements, non proportionnel à l'activité physique récente, qui ne cède pas au repos et qui interfère avec les gestes de la vie quotidiennes*" par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [19].

Egalement défini par l'**AFSOS** (Association Francophone Des Soins Oncologiques De Support) comme « *une sensation de fatigue anormale, sans cause immédiate ni relation avec l'intensité des efforts physiques, non améliorée par le repos ou le sommeil et ayant un retentissement important sur la qualité de vie* » [20].

Elle diffère de la fatigue du sujet sain en plusieurs points :

- Caractère tenace de la fatigue se traduisant par un besoin inhabituel de repos, qui contrairement à la fatigue normale reste inefficace, le patient n'étant guère soulagé par le sommeil
- Fatigue plus sévère et plus pénible
- Cette fatigue s'oppose à une fatigue musculaire, mentale ou physique transitoire

La fatigue a un impact profond sur la santé physique, émotionnelle et mentale des patients. En plus de causer beaucoup de problèmes de mémorisation et de concentration, les patients souffrent de faible estime de soi et dans certains cas de dépression [21]. De plus, la fatigue interfère avec les activités quotidiennes [22] et, à terme, peut affecter la qualité de vie [23].

A) Fréquence

La fatigue est un problème majeur en oncologie. C'est le symptôme le **plus fréquemment associé** aux cancers et le **moins soulagé**.

Une enquête réalisée par Ashbury et al [24], interrogeant 913 patients ayant subi un traitement anticancéreux dans les deux ans précédant l'étude a montré que la fatigue avec l'anxiété, était le symptôme le plus cité, avec respectivement **78 %** et **77 %** des patients (figure 11).

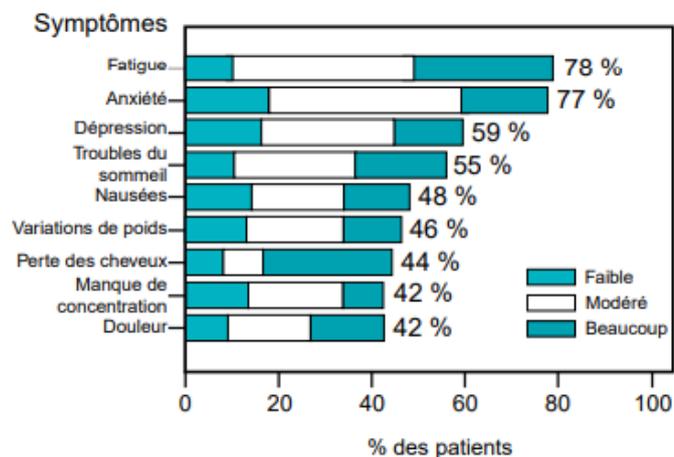


Figure 11 : Fréquence des symptômes dans le cancer, Ashbury et al (1998)

Dans une autre étude portant sur 419 patients [25] atteints de cancer, **75% des patients** révèlent avoir ressenti de la fatigue durant leur traitement, dont un tiers quotidiennement. 61 % d'entre eux rapportent également que la fatigue est le symptôme **le plus gênant** parmi l'ensemble des autres symptômes de leur maladie.

En effet, la fatigue est considérée comme le symptôme **le plus invalidant** associé au cancer et à ses traitements : plus que la douleur, les nausées et les vomissements [26], principalement en raison de sa persistance et de son interférence avec de nombreux aspects de la vie quotidienne. La fatigue persiste d'ailleurs chez 30% des patients après les traitements [27].

B) Facteurs associés

Chez les patients traités pour un cancer, la fatigue est associée à d'autres facteurs tels que [27] :

- ❖ La prise d'un traitement par opiacés forts (OR 3,00) ou faibles (OR 1,69)
- ❖ Un score ECOG-PS ≥ 1 (OR 2,00)
- ❖ Une perte de plus de 5% de leur poids en 6 mois (OR 1,60)
- ❖ Une prise de plus de 10 médicaments (OR 1,58)
- ❖ Un cancer du poumon (OR 1,55)
- ❖ Des antécédents de dépression (OR 1,42)

Dans le cancer du sein, plusieurs facteurs contribuent à la fatigue :

- ❖ Effets directs du cancer
- ❖ Séquelles/complications/ Effets secondaires des traitements
- ❖ Traitements (Chirurgie, Chimiothérapie, Radiothérapie, Hormonothérapie)
- ❖ Anémie
- ❖ Malnutrition
- ❖ Douleur chronique
- ❖ Perturbation du sommeil
- ❖ Ménopause chimio-induite

C) Causes et mécanismes sous-jacents

La fatigue liée au cancer est extrêmement variable, selon la maladie, son stade et sa prise charge (traitements, soins, accompagnements ...) et soumise à des fluctuations importantes de fréquence, d'intensité, et de durée entre les individus.

L'étiologie de la fatigue liée au cancer est loin d'être définitivement caractérisée car ses origines peuvent être **multifactorielles** [28] : biochimiques, physiologiques, psychologiques, psychosociales et comportementales (Figure 12).

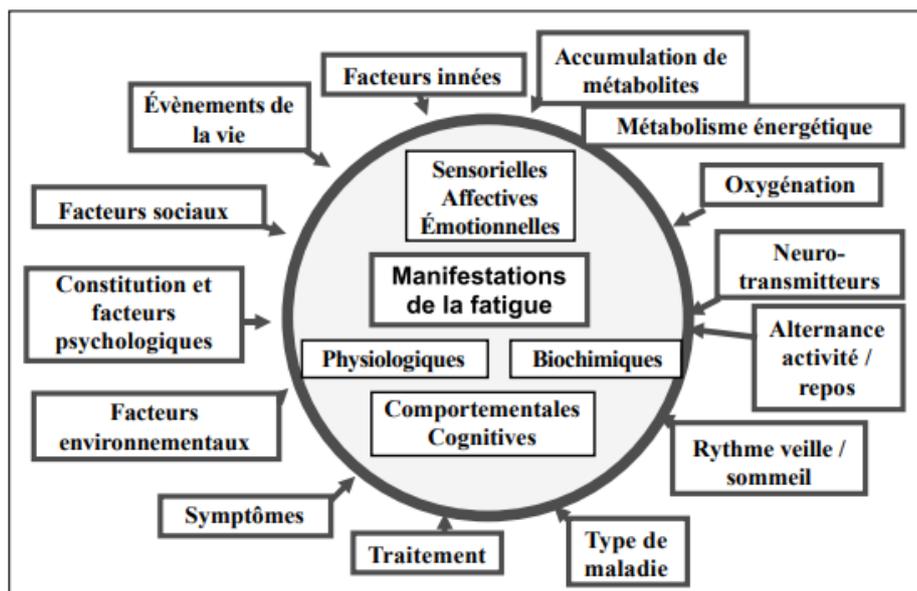


Figure 12 : Origine multifactorielle de la fatigue (d'après Piper 1987)

Plusieurs grands mécanismes sont responsables de cette fatigue :

- ❖ **Les traitements et leurs effets secondaires** : nausées, vomissements, douleur, trouble du transit, anémie, infections, manque d'appétit etc...
- **La chirurgie** : l'opération en elle-même est fatigante dû à l'anxiété (avant et après) qu'elle provoque mais aussi à l'anesthésie, les plaies qui peuvent être douloureuses, la cicatrisation etc.
- **Les chimiothérapies** : La fatigue est fréquente lors d'une chimiothérapie ; 60 à 96 % des patients s'en plaignent [29]. Elle varie en fonction du type de chimio et s'intensifie dans les 4 à 10 jours qui suivent la cure et persiste même après la fin du traitement. Les patients parlent fréquemment d'une « fatigue qui s'accumule au fur et à mesure des cures ».

Pourquoi la chimiothérapie fatigue ?

La chimiothérapie agit sur la moelle osseuse et provoque ainsi :

- ❖ Une **leucopénie** (diminution du nombre de globules blanc), principalement sur les polynucléaires neutrophiles (neutropénie) et les lymphocytes (lymphopénie) qui entraîne un risque important **d'infections**.
- ❖ Une **anémie** (diminution du nombre des globules rouges) qui se manifeste surtout par une pâleur et une fatigue qui ne s'atténue pas avec le repos. L'anémie est l'une des principales causes de la fatigue.
- ❖ Une **thrombopénie** (diminution du nombre de plaquettes), qui augmente le risque d'hématomes et de saignements.

Si on constate une baisse importante et simultanée de ces éléments, on parle alors d'aplasie.

➤ **L'hormonothérapie :**

Pourquoi l'hormonothérapie fatigue ?

En agissant sur les hormones, elle peut entraîner : des bouffées de chaleur, une prise de poids, des nausées, une diminution du désir sexuel : source de fatigue physique et psychologique

- **La radiothérapie :** 60 à 93 % des patients se plaignent de fatigue en cours de radiothérapie. A savoir que celle-ci augmente progressivement au fur et à mesure des séances **[30]**.

Pourquoi la radiothérapie fatigue ?

Lors d'une séance de radiothérapie, les rayons atteignent la tumeur mais aussi les tissus et organes sains et peuvent donc provoquer des effets secondaires. Ces effets dépendent de la zone irradiée mais on observe souvent des nausées, vomissements, diarrhée, cystite, gêne respiratoire etc.

❖ **Les perturbations psychologiques :**

- **La dépression :** La dépression ou la détresse psychologique générale a été associée à la fatigue liée au cancer dans de nombreuses études. **[31-34]**

Dans une étude portant sur 288 femmes traitées pour un cancer du sein au stade précoce, un lien entre la fatigue liée au cancer et le trouble dépressif majeur a été observé. En effet, près d'une patiente sur cinq ayant déclaré une fatigue liée au cancer, ont également signalé des symptômes de trouble dépressif majeur **[35]**. En comparaison, seulement une patiente sur vingt n'ayant pas signalé de fatigue liée au cancer a souffert de dépression majeure.

Dans une autre récente étude transverse réalisée sur 2613 femmes ayant un cancer du sein, il a été montré qu'une mauvaise santé physique, le peu d'exercice, et les symptômes dépressifs étaient les facteurs de risque les plus fortement liés à la fatigue chez ces femmes [36].

➤ **Les troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil chez les patients atteints de cancer sont principalement de type insomnie (30 à 50% des cas) [37].

➤ **L'anxiété**

❖ **Les perturbations métaboliques et neurophysiologiques** liées à la maladie et aux effets secondaires du traitement.

En effet, le cancer lui-même, ainsi que les différents traitements entraînent une augmentation des taux de cytokines comme le Tumor Necrosis Factor (TNF) et les interleukines IL-1, IL-2 et IL-6 qui induit une réaction inflammatoire aboutissant aux syndromes d'anorexie et de cachexie.

Cette dérégulation de production des cytokines serait également impliquée dans les symptômes d'anémie, de fièvre et d'immunodépression (par l'intermédiaire d'une perturbation des taux de sérotonine dans le système nerveux central) [38].

❖ **La personnalité :**

Dans leur étude, Andrykowski et al. ont observé qu'une tendance à la dramatisation, au pessimisme et au manque de combativité, prédisait une plus grande fatigue liée au cancer. D'autres aspects de la personnalité ont également été étudiés comme le niveau d'optimisme, la capacité d'adaptation (etc.) et sont également associés à plus de fatigue.

❖ **Le déconditionnement physique :**

Le **déconditionnement physique** est l'une des principales causes de la fatigue liée au cancer. Il est dû à une désadaptation à l'effort du fait d'une perte d'activité dès la prise en charge du cancer.

Cette fatigue est associée à une diminution de la force et de la masse musculaire squelettique [39].

Pour résumer, le tableau 4 donne une vue d'ensemble des facteurs contribuant à la fatigue.

Effets directs du cancer	
Pathologies consécutives du cancer ou à son traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Déshydratation • Cachexie • Infections • Troubles métaboliques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypercalcémie, ○ Hypokaliémie • Production de cytokines • Métabolisme musculaire altéré (synthèse de protéines diminuée, accumulation de métabolites) • Hypothyroïdie
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Chirurgie ❖ Chimiothérapie ❖ Radiothérapie ❖ Immunomodulateurs ❖ Opioides
Symptômes physiques causés par le cancer ou son traitement	<p>A) Douleur B) Nausées/Vomissements C) Altération du cycle veille/sommeil</p>
Symptômes émotionnels causés par le cancer ou son traitement	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Stress ❖ Anxiété ❖ Dépression
Immobilité et déconditionnement physique	

Tableau 4 : Facteurs contribuant à la fatigue liée au cancer (Anna Simon, Med Pal 2003; 2: 14-22)

II. La fatigue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

La prise en charge du cancer du sein est lourde et complexe (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, etc.) et entraîne de nombreux effets secondaires. Parmi ces effets, la fatigue est souvent considérée comme le plus dérangent [40].

Sa prévalence peut aller jusqu'à 78% [41]. Environ 80% des femmes ayant un cancer du sein rapportent une fatigue persistante à distance du traitement et 17 à 38% ressentent une fatigue sévère après la fin du traitement [42].

Une méta-analyse de 27 études (12 327 patientes) a examiné la prévalence de la fatigue liée à la maladie et/ou aux traitements et a décrit l'évolution de la fatigue sévère qui suit la prise en charge d'un cancer du sein. Il en est ressorti qu'en cas de tumeurs avancées (stade II ou III) et de chimiothérapies, les patientes étaient plus à risques que celles avec des lésions de stades plus faibles, sans chimiothérapie. Les traitements de radiothérapie et d'hormonothérapie étaient également pourvoyeur de fatigue sévère. Enfin, les patientes entourées par leur partenaire présentaient moins de risque de fatigue sévère.

L'objectif à travers cette partie est donc de mieux comprendre les causes, ainsi que les mécanismes de cette fatigue chez cette population.

1) Facteurs prédictifs de la fatigue chez une patiente atteinte d'un cancer du sein

De nombreuses études ont évalué les relations entre la fatigue et des **facteurs prédictifs** chez les patientes atteintes d'un cancer du sein pendant et/ou après une chimiothérapie adjuvante. Il en ressort que la fatigue dépend :

- Des caractéristiques de la tumeur
- Des traitements et des effets indésirables (douleurs, nausées/vomissements, anémie etc.)
- Des facteurs sociodémographiques (âge, statut matrimonial),
- Du statut ménopausique
- Des maladies concomitantes,
- De la réduction d'activité
- Des troubles du sommeil,
- De la dépression

2) La fatigue avant le traitement

Plusieurs études ont montré que les femmes atteintes du cancer du sein se plaignent de fatigue avant même le début du traitement [43-44].

Ancoli-Israel et al. [45] ont constaté que les femmes diagnostiquées pour un cancer du sein ont une fatigue accrue et un sommeil perturbé avant même le début de chimiothérapie. Ils constatent également que ces patientes souffrant de fatigue, et de mauvais sommeil avant la chimiothérapie présentaient plus de fatigue pendant la chimiothérapie que les femmes présentant moins de symptômes avant le traitement.

Ces données suggèrent donc que la fatigue n'est pas seulement une conséquence de la radiothérapie ou de la chimiothérapie, mais est plutôt multifactorielle.

3) La fatigue associée aux traitements

On estime que **60% à 90%** [46-47] des patientes en traitement adjuvant ressentent de la fatigue liée au cancer avec une fréquence plus élevée chez les patientes subissant une chimiothérapie (80% à 96% [47, 48]) par rapport à celles traitées par radiothérapie (60% à 93% [46,49]).

L'étude de Andrykowski et al., va dans le même sens et confirme ces résultats car ils constatent que les patientes subissant une chimiothérapie adjuvante sont **deux fois plus susceptibles** de signaler une fatigue liée au cancer par rapport à celles recevant une radiothérapie adjuvante [50].

A) La fatigue associée à la chirurgie

Schnur et al. [51] ont étudié la fatigue induite par une chirurgie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Il en ressort que les facteurs jouant un rôle important dans la fatigue post-chirurgicale sont principalement :

- Des facteurs psychologiques (niveau d'optimisme, anxiété)
- Le niveau de fatigue déjà présente avant l'opération.

B) La fatigue associée à la chimiothérapie

Pendant un traitement sous chimiothérapie, la fatigue est cyclique : l'intensité est élevée à la suite de l'administration, puis diminue graduellement les jours suivants [52].

Cette fatigue a été expliquée par :

- ❖ Le niveau de sévérité des symptômes (nausée, perturbations du sommeil et mauvaise humeur) [53].
- ❖ La neutropénie chimio-induite [47].

C) La fatigue associée à la radiothérapie

43% des patientes sous radiothérapie ont reporté de la fatigue [54]. A savoir que son intensité dépend du niveau de fatigue déjà présente avant le début du traitement.

Dans leur étude prospective sur 76 patientes atteintes d'un cancer du sein, Irvine et al., ont montré d'une part que la fatigue augmente au fur et à mesure des séances de radiothérapie et d'autre part qu'il n'y a aucune relation significative entre la fatigue et l'âge, le stade du cancer, l'intervalle entre la chirurgie et la radiothérapie.

4) La fatigue après traitements

La fatigue affecte également les personnes atteintes d'un cancer du sein pendant des mois, voire des années après les traitements [55]. Environ **30%** des « survivantes du cancer du sein » ressentent une fatigue modérée à sévère après la fin des traitements [55].

5) La fatigue liée à certains troubles

La fatigue chez les femmes atteintes de cancer du sein est le plus souvent associée :

- ❖ À la douleur [56]
- ❖ À une dépression [57] : A savoir que la prévalence de la dépression chez le patient cancéreux varie de 0 à 58 % [58].
- ❖ Aux troubles du sommeil : on estime la prévalence entre **30 et 50%** [59]. Au stade métastatique, ces troubles sont encore plus présents car dans leur étude Koopman et al. [60] montrent que 63% des patientes ont reporté des troubles du sommeil.
- ❖ Aux symptômes de ménopause [61]

Deux grandes études menées confirment également ces résultats [62-63]. Il faudra donc être vigilant à ces symptômes afin de dispenser une prise en charge optimale aux femmes atteintes de cancer du sein.

PARTIE 3 : Prise en charge de la fatigue

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement spécifique de la fatigue. La prise en charge repose d'une part sur l'identification des **causes réversibles** de fatigue et leurs traitements et d'autre part sur des conseils d'hygiène de vie.

En effet, l'asthénie peut être améliorée lorsqu'il existe une cause réversible : douleurs, anémie, troubles du sommeil etc. mais lorsqu'il n'existe pas de cause curable, seule l'activité physique a fait la preuve de son efficacité.

La prise en charge de la fatigue liée au cancer doit donc faire intervenir une équipe pluridisciplinaire composée entre autres de masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, diététiciens, etc. (Figure 13) afin d'une part de soulager les symptômes mais d'autre part d'améliorer la qualité de vie des patients cancéreux, d'optimiser leurs capacités individuelles, à les aider à garder l'espoir tout au long de leur maladie.

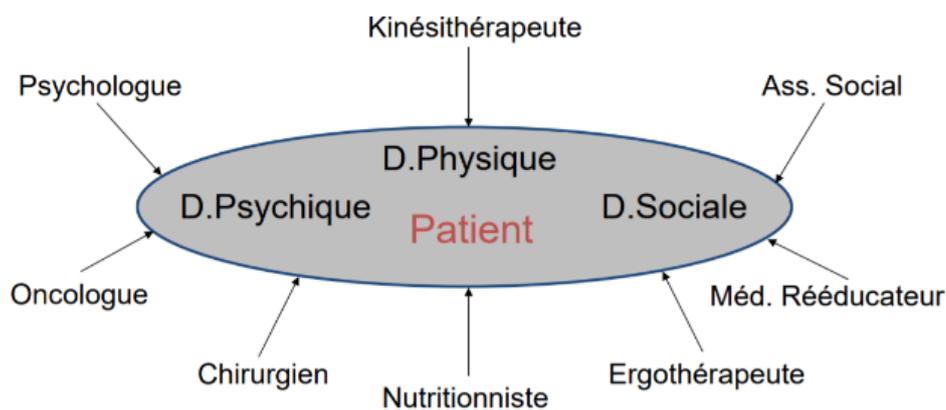


Figure 13 : Prise en charge pluridisciplinaire de la fatigue

Cette dernière partie s'attache donc à présenter les différentes approches et techniques afin de prévenir et traiter la fatigue.

I. Comment évaluer la fatigue liée à un cancer ?

1) Dépistage, diagnostic et évaluation de la fatigue

A) Selon les recommandations

Le **NCCN** (National Comprehensive Cancer Network) recommande actuellement une évaluation de la fatigue chez tous les patients atteints de cancer dès la consultation initiale, puis lors du diagnostic de la maladie et à chaque visite avant l'administration de la CT.

Plusieurs outils ont déjà été validés pour évaluer la fatigue liée au cancer que nous aborderons ultérieurement.

Une évaluation complète nécessite de combiner questionnaires d'auto-évaluation, examen physique, historique clinique, examens de laboratoire et informations obtenues des membres de la famille ou des soignants qui font partie de la vie quotidienne du patient.

Le diagnostic de fatigue liée au cancer sera complet après l'exclusion des causes réversibles ou traitables de la fatigue, comme l'hypothyroïdie, l'anémie, les troubles du sommeil, les douleurs, la ménopause, les EI des médicaments, les troubles électrolytiques ou encore certaines pathologies (insuffisance cardiaque, myopathies et fibrose pulmonaire) **[65-66]**.

La prise en charge dépendra ensuite du niveau d'intensité de la fatigue, qui sera classée comme étant de faible, moyenne ou forte intensité **[67]**.

Les patients souffrant de fatigue modérée à sévère bénéficieront d'une association de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, alors que pour ceux avec une fatigue légère, qui n'interfère pas avec leur qualité de la vie, on privilégiera un traitement non pharmacologique **[68]**.

B) En pratique

L'AFSOS, l'Association Francophone Des Soins Oncologiques De Support a publié ces dernières années de nombreux référentiels pour accompagner les PDS dans le diagnostic et l'évaluation de la fatigue.

3 diagrammes sont actuellement disponibles (Annexe 3) :

- ❖ Diagnostic et évaluation de la fatigue
- ❖ Diagnostic et évaluation en cas de cancer évolutif en cours de traitement
- ❖ Diagnostic et évaluation en cas de cancer en rémission

L'évaluation comprend donc plusieurs étapes. Tout d'abord, il est nécessaire de réaliser un **interrogatoire** auprès du patient afin de savoir quand la fatigue a commencé, depuis combien de temps elle dure, si quelque chose l'intensifie ou l'atténue et comment elle affecte la vie quotidienne.

Puis il faudra réaliser plusieurs types de test afin **d'identifier les causes possibles** et pour trouver le traitement adéquat :

- ❖ Un examen physique
- ❖ Une évaluation psychologique
- ❖ Une série d'analyses de laboratoire :
- ❖ Formule sanguine complète (FSC) ;
- ❖ Frottis de sang périphérique ;
- ❖ Taux de fer sérique ;
- ❖ Taux de transferrine (glycoprotéines qui contrôlent le fer dans le sang) ;
- ❖ Capacité totale de fixation du fer ;
- ❖ Taux de ferritine (protéine dans les cellules qui stocke le fer) ;
- ❖ Taux d'acide folique (une vitamine B) ;
- ❖ Taux de vitamine B12 ;
- ❖ Taux d'érythropoïétine ;
- ❖ Fonction thyroïdienne ;

Enfin, il est important d'évaluer toute cause susceptible d'intensifier la fatigue telle que

- ❖ La douleur
- ❖ Les médicaments
- ❖ Les habitudes de sommeil
- ❖ La nutrition
- ❖ La présence d'une autre affection médicale.

Mais l'évaluation de la fatigue est difficile car :

- ❖ La fatigue varie durant la journée et entre les traitements ;
- ❖ Elle peut avoir plusieurs origines ;
- ❖ Il existe une croyance des patients que la fatigue est inévitable, non traitable et sans importance **[64]**.
- ❖ Il y a une crainte des patients car « parler de leur fatigue affecterait négativement leur prise en charge médicale (diminution ou arrêt de leur traitement) »
- ❖ Certains patients craignent que leur fatigue soit un signe de progression ou de récurrence de la maladie et ne veulent pas en parler à leurs médecins.
- ❖ Il y a aujourd'hui une mauvaise prise en charge des professionnels de santé : manque de connaissance des causes sous-jacentes de fatigue ; manque d'évaluation menant à minimiser, sous-diagnostiquer et sous-traiter

C) Outils

Aujourd'hui, aucun marqueur biologique « objectif » de la fatigue n'a pu être identifié. Seule, la sensation subjective peut être étudiée par des **questionnaires d'auto-évaluation**. Il n'existe en effet pas d'outils de mesures standards mais de nombreux questionnaires spécifiques de la fatigue du patient cancéreux ont été publiés ces dernières années.

La figure 15 en donne une vue d'ensemble.

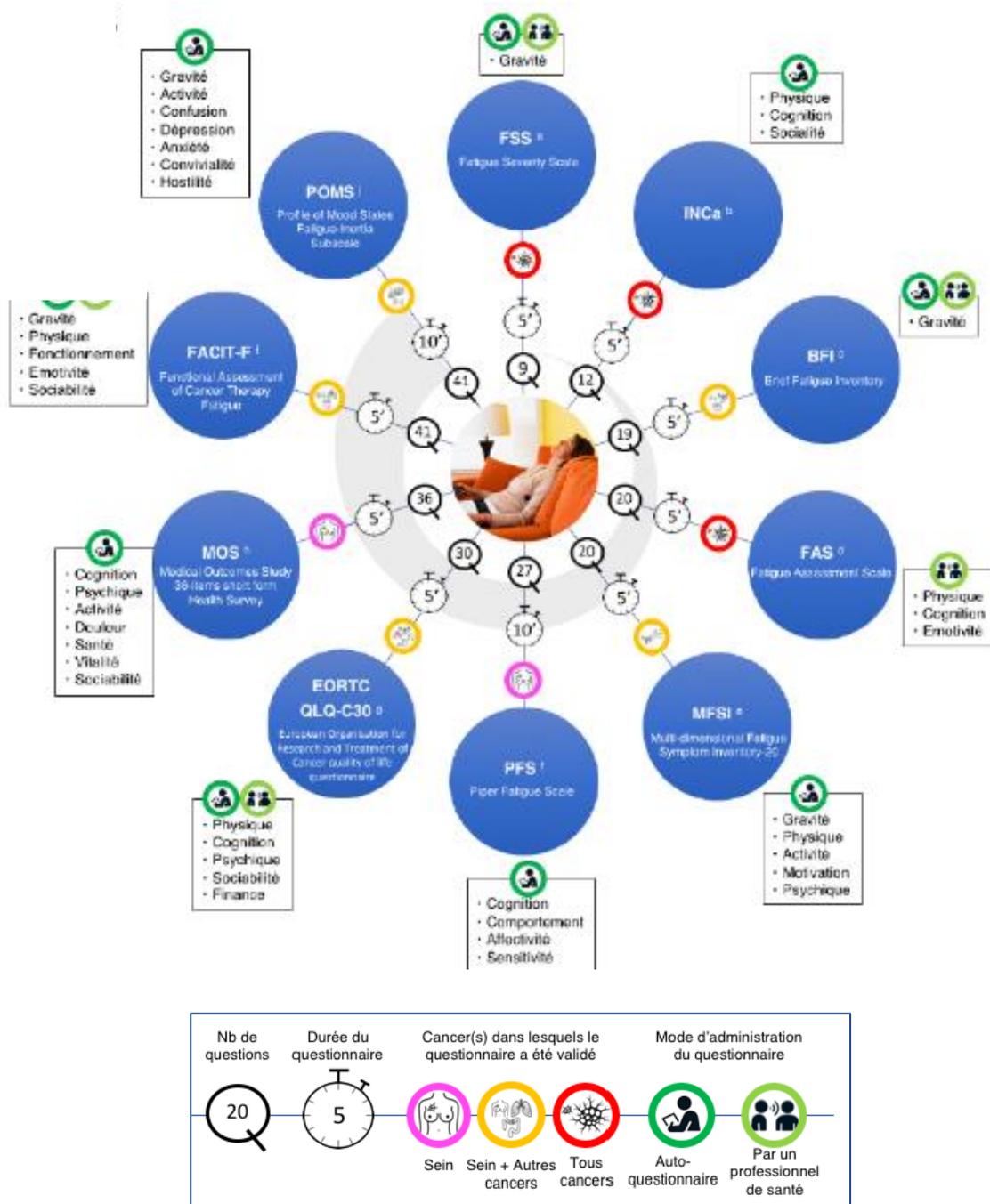


Figure 14 : échelles d'évaluation de la fatigue – Liste non exhaustive

Cependant aucun de ces questionnaires ne s'est imposé de façon définitive. Certains sont simples et rapides à utiliser, comme **l'échelle visuelle analogique (EVA) [69]** et la **BFI [70]** (Brief Fatigue Inventory), en permettent une évaluation de la présence et de l'importance de la fatigue.

D'autres sont plus exhaustifs, comme le **FACT-F [71]** (Functional Assessment of Cancer Therapy– Fatigue) ou le **MFSI** (Multidimensional Fatigue Symptom Inventory), et donnent des informations plus complètes, mais sont plus fastidieux.

2) Spécificité de l'évaluation de la fatigue chez la patiente atteinte d'un cancer du sein

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, 2 questionnaires sont privilégiés :

- Piper Fatigue Scale (PFS)
- Medical Outcomes Study (MOS)

A) Echelle de fatigue de Piper (Piper Fatigue Scale (PFS))

L'échelle de fatigue de Piper [72] permet d'orienter la prise en charge de la fatigue et d'évaluer l'efficacité des actions entreprises par le patient et/ou proposé par le corps médical (Annexe 4).

Cette échelle mesure 4 dimensions :

- ❖ **Comportementale** : évaluation de l'intensité de la fatigue et son impact sur les activités physiques et sociales
- ❖ **Affective** : évaluation du ressenti du patient concernant sa fatigue
- ❖ **Sensorielle** : évalue les caractéristiques et la nature de la fatigue
- ❖ **Cognitive** : évalue l'impact sur l'humeur

Après avoir répondu aux questions, on obtient un score par dimension et un score total. Le score de chaque dimension correspond à la moyenne des items concernés ;

Le score total de fatigue se calcule en faisant la moyenne des scores de chaque dimension.

Ce questionnaire contient en plus 5 items qui permettent au patient d'exprimer l'ancienneté de sa fatigue, d'ajouter d'autres descriptifs, d'en donner les causes perçues, ainsi que l'existence ou non de mesures pour la soulager.

B) Medical Outcomes Study (MOS)

Le MOS (Annexe 5) est une échelle multidimensionnelle qui évalue l'état de santé indépendamment de la pathologie, du sexe, de l'âge et du traitement [73]. Ce questionnaire d'auto-évaluation ne requiert que 5 à 10 minutes et comprend 36 items évaluant 8 dimensions (Tableau 5).

Nom des échelles	Symboles	Résumé du contenu
Activité physique	PF	Mesure des limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés.
Limitations dues à l'état physique	RP	Mesure de la gêne, due à l'état physique, dans les activités quotidiennes : mesure des limitations de certaines activités ou la difficulté pour les réaliser.
Douleurs physiques	BP	Mesure de l'intensité de la douleur et de la gêne occasionnée.
Santé perçue	GH	Auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue.
Vie et relation avec les autres	SF	Mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique.
Santé psychique	MH	Auto-évaluation de la santé psychique : anxiété, dépression, bien-être (bonheur)?
Limitations dues à l'état psychique	RE	Mesure la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes : temps passé au travail moins important, travail baclé.
Évolution de la santé perçue	HT	Évolution de la santé perçue comparée, d'une année à l'autre.

Tableau 5 : Dimension évaluée dans le Test de MOS

II. L'activité physique

A ce jour, l'activité physique est le **seul traitement validé de la fatigue** en oncologie. Elle permet en effet, de réduire de manière plus ou moins importante les effets de la maladie et de ses traitements.

Cependant la pratique de sport dans la prise en charge du cancer n'a pas toujours fait l'unanimité. Pendant longtemps de nombreux freins ont empêché cette pratique de se diffuser :

- Les freins des **patientes** liés à leur état de santé, clinique (douleurs, limitations articulaires, lymphœdème, mastectomie, etc.), fonctionnel (difficultés dans les mouvements de la vie quotidienne), général (fatigue, variation de poids). Mais aussi leur état psychologique (dépression, anxiété, image de soi), leurs peurs ou appréhensions des mouvements et des exercices. Enfin des freins pratiques tels que le manque d'information, l'absence de lieu de pratique, etc.
- Les freins du **corps médical** liés à leurs peurs (risques de lymphœdème, de complications loco-régionales, etc.), des fausses croyances et leurs craintes médico-légales.

Ces freins ne sont aujourd'hui plus d'actualité grâce aux nombreuses études récentes mettant en évidence les **bénéfices importants** de la pratique régulière d'une activité physique pour les personnes atteintes d'un cancer.

En effet, chez les patients atteints de cancer, l'activité physique adaptée (APA) améliore la fatigue, elle diminuerait de **20 à 30 %** le niveau de fatigue [74]. Elle améliorerait aussi le moral, l'estime de soi, la qualité de vie, les capacités physiques, l'acceptation des traitements et la réduction des effets secondaires.

1) Qu'appelle-t-on activité physique adaptée (APA) ?

Appelée aussi « Sport Santé », l'activité physique adaptée (APA) est définie par « l'ensemble des activités physiques et sportives adaptées aux capacités des personnes (enfants ou adultes) atteintes de maladie chronique ou de handicap » [75].

L'activité physique adaptée s'intègre dans les soins oncologiques de support des Plan Cancer 2 et 3.

2) APA : pour quels patients ?

L'APA peut être pratiquée par toute personne atteinte d'un cancer qu'elle soit en cours de traitement (chimiothérapie, radiothérapie, etc.), ou après traitement, sans limitation d'âge.

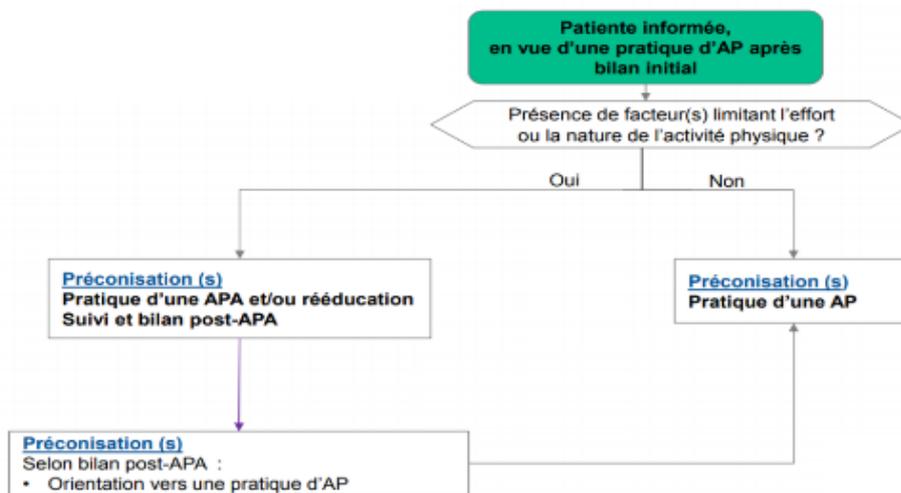


Figure 15 : Arbre décisionnel pour une décision d'APA (AFSOS, 2013)

L'APA est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, d'angor, d'HTA non équilibrée, de métastases osseuses (en particulier lytiques) et d'ostéoporose sévère. Il existe également des contre-indications relatives à prendre en compte comme la dénutrition, l'anémie, une thrombopénie et une polyneuropathie.

3) Comment sont organisées les activités physiques adaptées (APA) ?

L'APA peut être réalisée à tous les moments de la prise en charge de la maladie : à l'annonce du diagnostic, pendant le traitement, après les soins et pendant la période de surveillance.

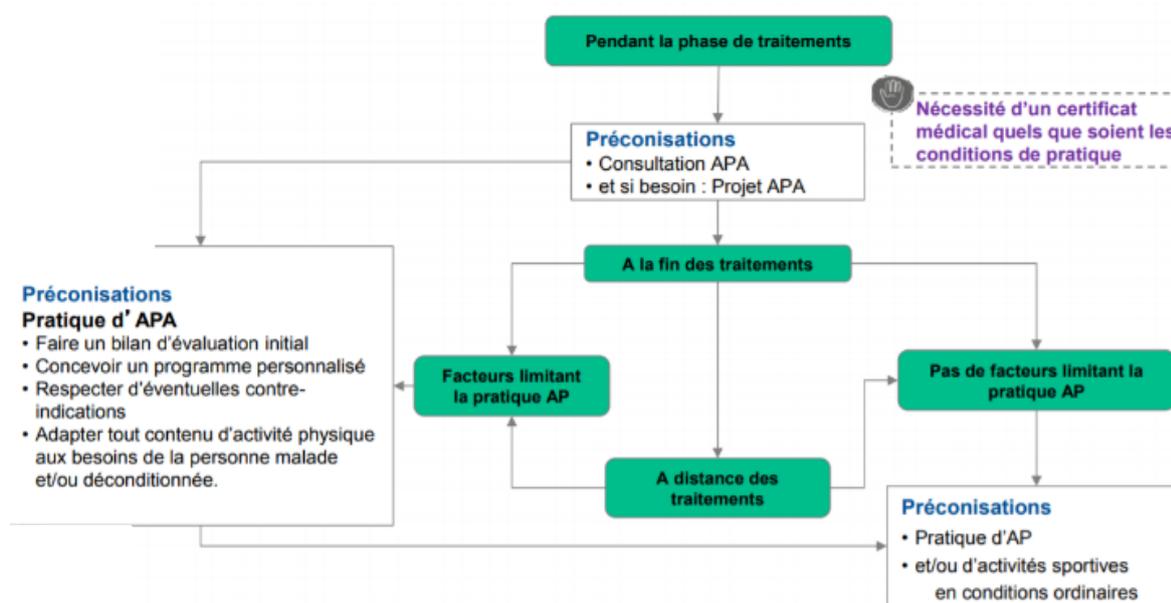


Figure 16 : Quand pratiquer l'APA ? (AFSOS, 2013)

A) Bilan avant prise en charge

Avant de pouvoir rentrer dans un programme d'APA, il est nécessaire de réaliser un bilan pour déterminer la condition physique générale.

On évalue :

- **L'état général** : les antécédents, les comorbidités et/ou handicaps et selon le stade de la maladie, on effectue en plus un bilan d'extension et biologique
- **Le contexte environnemental et psycho-social** : la pratique antérieure de sport, les préférences, les attentes, le temps et l'investissement, l'intégration possible dans son parcours de soins.
- **L'état locomoteur** :
 - ❖ Bilan trophique : état cutané, cicatrice, œdème
 - ❖ Bilan articulaire et musculaire analytique : cervical, ceinture scapulaire, épaule, coude, main et poignet, thorax, (actif, passif et contro-latéral)
 - ❖ Bilan fonctionnel (Activités de la Vie Quotidienne - AVQ) : préhension, déambulation, mobilité globale

A) L'état de la condition physique :

- Tests de capacité aérobie (tests sous-maximaux et/ou questionnaires)
- Tests d'équilibre
- Tests de souplesse
- Force musculaire
- Endurance musculaire
- Composition corporelle

B) Quels niveaux et quelle intensité d'Activité Physique ?

Tous les exercices sont bons s'ils sont réguliers (2 à 3 fois par semaine), d'intensité modérée, et adaptés.

Le niveau d'effort requis pour une activité physique est estimé en multiples du métabolisme de base : l'Equivalent métabolique, MET (Metabolic Equivalent Tasks)

Au repos la dépense énergétique est de 1 MET-h (personne sans comorbidités). On considère qu'une activité est physique lorsqu'on est supérieur à 2 MET-h.

Le coût énergétique varie en fonction de l'intensité de l'AP. Pour des conditions standards :

- ❖ < 3 METs pour une activité légère
- ❖ 3-6 METs pour une activité modérée (Marche rapide ou à allure soutenue)
- ❖ 6 METs pour une activité soutenue

Une AP à 5 METs exige une consommation d'O₂ cinq fois plus importante que celle de repos (à noter : 1 MET = 3.5 ml O₂/kg/min (1 MET ± 1 kcal/kg/h).

Très léger ≤ 3 METS	Léger >3 METS et ≤ 5 METS	Moyen >5 METS et ≤ 7 METS	Lourd >7 METS et ≤ 9 METS	Très lourd >9 METS
Activités domestiques				
<input type="checkbox"/> Se doucher, se raser, s'habiller <input type="checkbox"/> Ecrire <input type="checkbox"/> Repasser <input type="checkbox"/> Dépoussiérer <input type="checkbox"/> Laver les vitres <input type="checkbox"/> Faire les lits <input type="checkbox"/> Cuisiner, faire la vaisselle, faire les courses <input type="checkbox"/> Réparer et laver la voiture	<input type="checkbox"/> Passer l'aspirateur <input type="checkbox"/> Balayer lentement <input type="checkbox"/> Cirer le parquet <input type="checkbox"/> Porter des charges jusqu'à 6 kg en montant les escaliers <input type="checkbox"/> Nettoyer	<input type="checkbox"/> Porter des charges de 7 à 10 kg en montant les escaliers	<input type="checkbox"/> Porter des charges de 11 à 22 kg en montant les escaliers <input type="checkbox"/> Grimper des escaliers, une échelle, avec charges	<input type="checkbox"/> Porter des charges de 22 à 33 kg en montant les escaliers
Activités d'entraînement et sportives				
<input type="checkbox"/> Marche 4 km/h <input type="checkbox"/> Stretching, Yoga <input type="checkbox"/> Equitation (au pas) <input type="checkbox"/> Bowling	<input type="checkbox"/> Marche 6 km/h <input type="checkbox"/> Bicyclette à plat (moins de 16 km/h) <input type="checkbox"/> Gym légère <input type="checkbox"/> Tennis de table <input type="checkbox"/> Golf <input type="checkbox"/> Volley-ball à 6 (hors compétition) <input type="checkbox"/> Badminton <input type="checkbox"/> Ski de descente <input type="checkbox"/> Canoë (loisirs) <input type="checkbox"/> Aquagym	<input type="checkbox"/> Marche rapide 7 km/h <input type="checkbox"/> Marche en montée 5 km/h <input type="checkbox"/> Bicyclette statique à faible résistance <input type="checkbox"/> Bicyclette à plat (16 à moins de 20 km/h) <input type="checkbox"/> Entraînement en club de mise en forme <input type="checkbox"/> Natation (brasse lente) <input type="checkbox"/> Rameur <input type="checkbox"/> Equitation (trot) <input type="checkbox"/> Tennis en double (hors compétition) <input type="checkbox"/> Ski de randonnée <input type="checkbox"/> Patins à glace, patins à roulettes <input type="checkbox"/> Escrime <input type="checkbox"/> Ski nautique <input type="checkbox"/> Jeu de raquettes	<input type="checkbox"/> Trotinement (8 km/h) <input type="checkbox"/> Bicyclette (20 à 22 km/h) <input type="checkbox"/> Gymnastique intense <input type="checkbox"/> Natation (Crawl lent) <input type="checkbox"/> Tennis en simple (hors compétition) <input type="checkbox"/> Football <input type="checkbox"/> Corde à sauter rythme lent <input type="checkbox"/> Escalade, varappe	<input type="checkbox"/> Course (11 km/h) <input type="checkbox"/> Plongée sous-marine <input type="checkbox"/> Natation (papillon, autres nages rapides) <input type="checkbox"/> Canoë, aviron en compétition <input type="checkbox"/> Handball <input type="checkbox"/> Rugby <input type="checkbox"/> Squash <input type="checkbox"/> Judo
Activités de loisirs				
<input type="checkbox"/> Jardinage léger : tonte de gazon sur tracteur, ramassage de fruits et légumes <input type="checkbox"/> Bricolage : menuiserie, peinture intérieure <input type="checkbox"/> Conduite automobile <input type="checkbox"/> Billard <input type="checkbox"/> Croquet <input type="checkbox"/> Voyages, tourisme <input type="checkbox"/> Piano <input type="checkbox"/> Frappe machine <input type="checkbox"/> Jeux avec des enfants (effort léger), porter de jeunes enfants <input type="checkbox"/> Jeux avec des animaux (effort léger) <input type="checkbox"/> Danse de société à rythme modéré <input type="checkbox"/> Activité sexuelle	<input type="checkbox"/> Jardinage : -Taille d'arbuste -Semences -Ratissage de pelouse -Bêchage en terre légère -Désherber, cultiver son jardin -Usage d'une tondeuse autotractée <input type="checkbox"/> Pêcher à la ligne <input type="checkbox"/> Chasser <input type="checkbox"/> Marcher, courir avec des enfants	<input type="checkbox"/> Jardinage : -Usage d'une tondeuse manuelle à plat -Conduite d'un petit motoculteur -Pelletage de neige <input type="checkbox"/> Bricolage : -Scier du bois <input type="checkbox"/> Danse à rythme rapide	<input type="checkbox"/> Bricolage : -Port de briques -Travaux de menuiserie lourde -Déménagement	

Tableau 6 : Classement de diverses activités physiques par valeur de dépense énergétique approximative, en MET (AFSOS, 2013)

4) Comment bénéficier des APA ?

Depuis mars 2017, les personnes qui sont en ALD (affections de longue durée) peuvent bénéficier, de la part de leur médecin traitant, d'une prescription d'APA. Celui-ci doit préciser les objectifs thérapeutiques visés, les contre-indications liées à l'état du patient, ainsi qu'une indication de la fréquence et de l'intensité des séances d'APA.

5) Autres Bénéfices de l'APA pendant les traitements

L'activité physique diminue les effets secondaires des traitements :

❖ En augmentant :

- Le bien être (Mishra et coll., 2012)
- Le sommeil (Mock et coll., 1997)
- L'autonomie (Pinto et coll., 2003)
- L'estime de soi (Speck et coll., 2010) et l'image corporelle (Duijts et coll., 2011)
- La sociabilité (Ninot et al., 2013)
- Les aptitudes aérobie et cardiorespiratoires et les capacités fonctionnelles (Jones et coll., 2011)

- ❖ **En diminuant** : l'anxiété (Mishra et coll., 2012) et les risques de dépression (Brown et coll., 2012)

Plus spécifiquement l'activité physique :

- ❖ Modifie favorablement les sécrétions hormonales sexuelles (sein et endomètre) : diminue la sécrétion d'oestrogènes et augmente celle de SHBG (Neilson et coll., 2009)
- ❖ Modifie favorablement les sécrétions des facteurs de croissance
- ❖ Diminue la sécrétion et la résistance à l'insuline (Ligibel et al., 2006)
- ❖ Diminue la sécrétion d'IGF1 et augmente celle d'IGF BP 3 (Haydon et coll., 2006)
- ❖ Atténue les phénomènes inflammatoires (endomètre, prostate, poumon) :
 - Augmente la sécrétion d'adiponectine (pro-apoptotique)
 - Diminue celle de leptine (mitogène)
 - Diminue les marqueurs inflammatoires CRP, IL6, TNFα (Romieu et coll., 2012)
 - Stimule nos défenses immunitaires (plupart des cancers) : augmente le nombre et l'activité des macrophages et l'activité des lymphocytes Natural Killer (Romieu et coll., 2012)

6) Activité physique et cancer du sein

L'activité physique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein a fait largement preuve de son efficacité pour lutter contre la fatigue. Elle améliore également à tous les stades de la maladie les fonctions physiques, psychologiques et la qualité de vie.

Un programme d'APA nommé **ARTEMIS [76]** mis en place pour évaluer l'impact d'un programme d'APA sur la fatigue a montré une diminution de **50 % de la fatigue** et une amélioration de **20 à 50 % de la qualité de vie (QDV)** après 3 mois de réadaptation à l'effort physique.

De nombreuses études montrent également que l'APA améliore :

- De nombreux paramètres physiologiques **[77-78]** :
 - Réduction de l'IMC
 - Stabilisation/Augmentation de la masse musculaire
 - Amélioration des capacités respiratoires
- L'image corporelle **[79]**
- La qualité du sommeil
- Les syndromes dépressifs
- Le lymphœdème : l'AP diminue le risque d'apparition et d'aggravation après curage ganglionnaire **[80]**

De plus, l'APA a un impact sur la survie et le taux de rechute. En effet, 8 études prospectives de cohorte concernant des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé et non évolutif [81] révèlent la **diminution des décès** liés à la maladie (RR = 0,66 ; IC95 : 0,57-0,77 ; p < 0,00001)

Une analyse poolée [82] de 4 cohortes va également dans ce sens et met en évidence qu'une AP d'au moins 10 MET/heure par semaine est corrélée à une **réduction du taux de mortalité** spécifique (RR = 0,75 ; IC95 : 0,65-0,85) et globale (RR = 0,73 ; IC95 : 0,66-0,82).

Enfin, une méta-analyse [83] de 8 cohortes met en exergue qu'une AP au-delà de 8 à 9 MET/heure est associée à **une réduction de près de 50 % du risque de décès**, avec un bénéfice en termes de survie à 5 et 10 ans estimé respectivement à 4 et 6 %. Cette méta-analyse montre aussi que l'AP est corrélée à **une diminution du taux de rechute** du cancer du sein (RR = 0,76 ; IC95 : 0,66-0,87 ; p = 0,00001) (Tableau 7)

Études	Nb de patientes	AP MET/h	RR décès par cancer du sein	IC ₉₅	RR décès toute cause	IC ₉₅
NHS	2 987	9	0,50	0,31-0,82	0,59	0,44-0,84
WHEL	1 490	9	ND		0,56	0,31-0,98
HEAL	993	9	ND		0,33	0,15-0,73
CWLS	4 482	8	0,61	0,36-1,05	0,53	0,40-0,71
WHI	4 643	9	0,61	0,35-0,99	0,54	0,38-0,79
SBCSS	4 826	8,3	0,59	0,45-0,76	0,65	0,51-0,84
AP h/sem						
LACE	1 970	> 6	NS		0,66	0,43-1,03
CTS	3 539	> 3	0,53			0,35-0,80

Tableau 7 : Impact de l'activité physique sur la survie dans les cancers du sein, Lettre du Gynécologue, n°400, dossier activité physique et cancer du sein, Jan 2106

Au regard de ces résultats, il est certain que l'APA doit faire partie intégrante des soins dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. Et ce, dès le diagnostic, durant les traitements et en phase de rémission, du fait de l'amélioration significative de la fatigue et de la qualité de vie, et du bénéfice en termes de survie globale.

III. Approches médicamenteuses

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement spécifique de la fatigue liée au cancer. Certaines molécules sont à l'étude mais il y en a très peu.

Toutefois, les équipes soignantes disposent de médicaments permettant de traiter les symptômes et de diminuer cette fatigue mais il n'existe pas de consensus quant à leurs bienfaits.

1) Traitements étiologiques

A) L'anémie

L'anémie est une complication très fréquente du cancer et cause de fatigue. Elle se définit comme une baisse anormale du taux d'hémoglobine dans le sang (VN : 13 g/dL chez un homme adulte ;12 g/dL chez une femme adulte).

L'anémie altère la qualité de vie mais aussi la réponse au traitement. Celle-ci est un facteur pronostic indépendant sur la survie (le taux d'hémoglobine entre dans le pronostic de certaines maladies cancéreuses). On constate en effet, une diminution de l'espérance de vie chez 65 % des patients anémiés. De plus, l'anémie favorise la résistance tumorale à l'hypoxie et, par là même, la résistance aux traitements **[84]**.

Par ailleurs, des études récentes ont démontré un lien direct entre taux d'hémoglobine et niveau d'énergie, activité et qualité de vie du patient **[85]**. L'amélioration de la qualité de vie augmenterait linéairement avec le taux d'hémoglobine mais celle-ci est indépendante de l'évolution tumorale.

Aujourd'hui, selon l'étude European Cancer Anaemia Survey (Ecas) **[86]**, 50 % des patients atteints d'un cancer sont anémiés avant le traitement et 80 % pendant. Seulement **46 %** d'entre eux sont traités.

A noter que lorsque l'anémie est sévère (taux d'hémoglobine < 8 g/dl), elle entraîne des symptômes comme la fatigue, une intolérance à l'exercice physique, une dyspnée, une anorexie, des perturbations du sommeil, des difficultés de concentration et une diminution du bien-être global.

Il est donc recommandé de réaliser un bilan biologique comprenant : NFS, plaquettes, réticulocytes, CRP, clairance de la créatinine, vitamine B9 et B12, TSH, Ferritinémie, Coefficient Saturation Transferrine et de traiter l'anémie.

Les traitements dépendent du taux d'hémoglobine dans le sang, des symptômes que présentent le patient, et de son étiologie.

L'anémie peut être traitée par :

- Un apport de fer et d'acide folique
- Une transfusion de GR
- De l'érythropoïétine pour stimuler la moelle osseuse : La posologie la plus courante est de 10 000 UI 3 fois par semaine. Les taux de réponse se situent entre 40 et 85 % [87].

2) Traitements pharmacologiques symptomatiques

Pour diminuer la sensation de fatigue, il est nécessaire de traiter les symptômes (douleurs, troubles du sommeil, dépression etc.) qui participent à cet effet.

A) Traitement des douleurs

Plusieurs types de médicaments peuvent être utilisés pour traiter la douleur. Le choix du traitement dépend du mécanisme de la douleur et de son intensité :

- ❖ **Les antalgiques** : du paracétamol à la morphine. Ils agissent directement au niveau du système nerveux, pour couper le circuit de la douleur. Ils sont classés en trois paliers : des moins puissants aux plus.

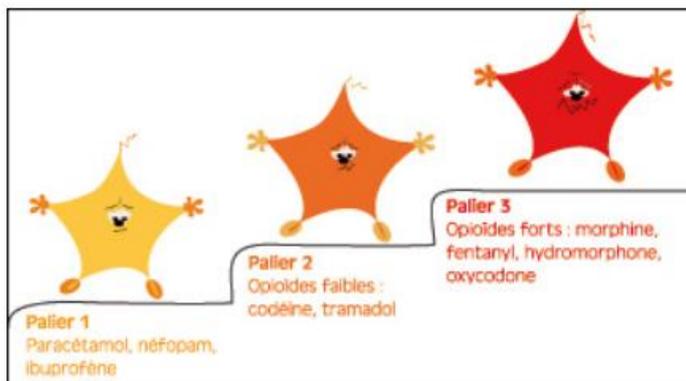


Figure 17 : 3 Paliers des antalgiques

- ❖ Certaines spécialités d'antidépresseurs et d'antiépileptiques, pour traiter les douleurs d'origine neuropathiques.

B) Traitement de la dépression

Les **antidépresseurs** sont les spécialités médicamenteuses à la base de la prise en charge des troubles dépressifs et de l'anxiété. Cependant, leurs emplois en oncologie (indications, modalités de prescriptions, précautions d'emploi et contre-indications) présentent des spécificités qui doivent être intégrées afin d'optimiser leurs utilisations dans une pratique de soins de support.

Aujourd'hui, il existe une multitude de spécialités afin de prendre en charge ce trouble :

- ❖ Les **antidépresseurs tricycliques** (ATC) : Amitriptyline (Laroxyl®), Clomipramine (Anafranil®), Imipramine (Tofranil®) : Ils inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ces molécules sont les plus anciennes et restent, une référence en termes d'efficacité. Cependant, elles sont utilisées en deuxième intention à cause de leurs effets indésirables (Annexe 6).
- ❖ Les **inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine** (ISRS) : Fluoxétine (Prozac®), Fluvoxamine (Floxyfral®), Citalopram (Seropram®), Paroxétine (Deroxat®), Escitalopram (Seroplex®) : Ces molécules ont une efficacité comparable à celles des ATC, avec moins d'effets indésirables et une meilleure sécurité d'emploi. C'est le traitement de première intention **[88-89]**.
- ❖ Les **inhibiteurs spécifiques de la sérotonine et de la noradrénaline** (IRSNa) : Venlafaxine (Effexor®), Milnacipran (Ixel®), Duloxétine (Cymbalta®) : Ils augmentent la concentration de sérotonine et de noradrénaline au niveau de la fente synaptique. Leur action est plus sélective et permet de réduire les effets indésirables présentés par les ATC.
- ❖ Les **inhibiteurs de la monoamine oxydase** (IMAO) : Ils ne représentent pas un traitement adapté aux patients atteints de cancer car ils interagissent avec de nombreuses spécialités utilisées en oncologie (anesthésiques, morphiniques, antihypertenseurs, sympathomimétiques etc.)
- ❖ Autres antidépresseurs : **Miansérine** (Athymil®), (antagonistes alpha 2) présente un intérêt particulier en oncologie car c'est l'un des rares antidépresseurs ayant prouvé son efficacité dans le traitement de la dépression en cancérologie dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo **[90]**, avec un bon profil de tolérance **[91]**.

En cancérologie, outre ces indications princeps, ils présentent un intérêt plus large comme une action antalgique sur les douleurs neuropathiques, et un effet sur les bouffées de chaleur induites et sur la fatigue **[92]**.

Des études sont par exemple en cours pour évaluer l'efficacité du Bupropion ((Wellbutrin®), antidépresseur stimulant) dans le traitement de la FLC chez les patients avec ou sans symptômes de dépression. En effet, une première étude menée par Ashrafi et al.⁸⁰ révèle des résultats prometteurs car dans leur essai randomisé versus placebo, la prise journalière de 150 mg de Bupropion a montré des résultats significatifs en faveur d'une amélioration de la FLC.

C) Les troubles du sommeil

La prise en charge des troubles du sommeil s'articule autour de 2 axes principaux : les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. Les traitements non pharmacologiques sont recommandés en première intention [93-94].

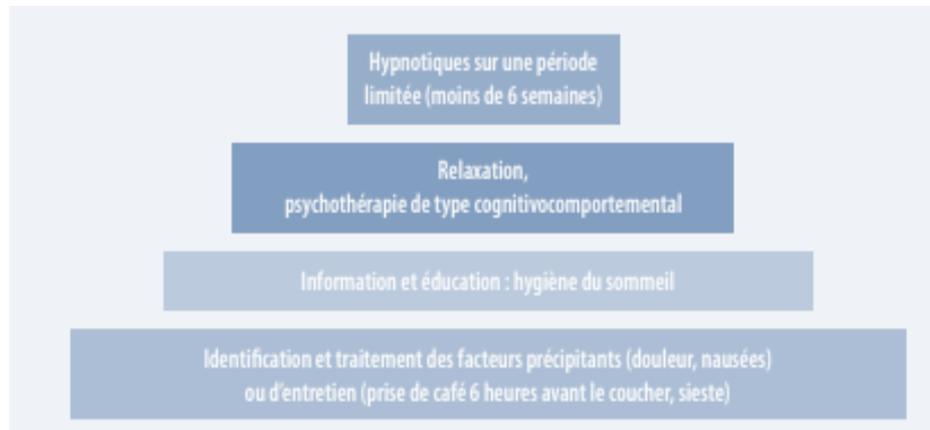


Figure 18: Prise en charge des troubles du sommeil chez le patient atteint de cancer, *Lettre du cancérologue*, Vol. XXI n°2, février 2012

❖ Traitements non pharmacologiques

1. Des conseils hygiéno-diététiques

Il est indispensable d'éduquer le patient en lui rappelant les règles de base d'une bonne hygiène du sommeil :

- ❖ Pas de café ou autres excitants en fin de journée
- ❖ Éviter l'exercice physique 4h avant le coucher
- ❖ Favoriser une faible luminosité et un environnement silencieux
- ❖ Se coucher et se lever à des horaires réguliers

2. Thérapie comportementale par contrôle du stimulus

Lorsque l'insomnie persiste, il existe un conditionnement négatif du patient qui associe son lit/ sa chambre à une angoisse, l'angoisse de ne pas réussir à dormir.

La thérapie par contrôle du stimulus [95] est une technique dont l'objectif est de rétablir le lien « lit-sommeil ».

3. Thérapie cognitive (Cognitive – Behavioral Therapies (CBT))

Plusieurs études ont montré que les **thérapies comportementales** sont aussi efficaces et plus durables que les traitements pharmacologiques dans le traitement de l'insomnie.

La thérapie comportementale cognitive pour l'insomnie (CBT-I) combine des thérapies comportementales avec la restructuration cognitive et des conseils d'hygiène du sommeil. Cette méthode a démontré son efficacité [96] et est considérée comme un traitement sûr et efficace pour l'insomnie [97].

Fiorentino et Ancoli-Israel [98] ont d'ailleurs étudié cette méthode chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et elle s'est avérée être très efficace car particulièrement adaptée aux besoins de cette population. La CBT-I utilise en effet une approche sur mesure pour traiter l'insomnie en ciblant la fatigue. En outre, cette technique a un impact positif non seulement sur l'insomnie elle-même, mais aussi sur les symptômes associés (douleur, fatigue et détresse psychologique) [99].

Traitements pharmacologiques

L'insomnie chez les patients atteints de cancer est généralement traitée avec des médicaments hypnotiques comme les benzodiazépines (BZD).

On privilégiera, les BZD avec une demie vie courte (Alprazolam®, Lorazepam®) et surtout une utilisation limitée dans le temps en raison d'une tachyphylaxie importante de ces molécules.

3) Traitements contre la fatigue : perspectives et études en cours

A) La corticothérapie

Les **glucocorticoïdes** peuvent être prescrits pour leurs effets non spécifiques sur l'appétit, l'humeur et le niveau d'énergie mais il n'existe pas d'études robustes sur leur efficacité dans le traitement de l'asthénie.

Une étude comparant le dexaméthasone® (4mg x 2j en prise orale pendant 14 jours) avec un placebo a montré des résultats positifs sur l'appétit, mais également la qualité de vie et les symptômes physiques [100].

La posologie générale est de **0.5 mg/kg/24h** pendant 10 jours (cure courte) [101]. En cas d'amélioration de la fatigue de plus de 30%, on continue par cure de 10 jours tant qu'on constate une efficacité. En effet, les glucocorticoïdes ne doivent pas être administrées au long cours compte tenu des nombreux effets secondaires, notamment de la faiblesse musculaire qui peut aggraver la fatigue.

B) Les psychostimulants

Les médicaments psychostimulants peuvent être utilisés pour augmenter la vigilance et/ou la motivation mais il n'existe pas d'étude ayant évalué ces médicaments dans cette indication.

❖ Le méthylphénidate

Le **méthylphénidate** (classe des amphétamines) dont le mécanisme d'action est l'augmentation de la Dopamine, a un effet non-analeptique (= qui stimule la vigilance) et trouve donc un intérêt pour lutter contre la fatigue du patient cancéreux.

Cependant, en France, ce produit a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour « les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de six ans, sans limite supérieure d'âge » [102].

On retrouve malgré tout quelques études sur l'efficacité et la tolérance du méthylphénidate sur la fatigue [103-104]. En effet, on constate une amélioration de la fatigue liée au cancer dans des études en ouvert [105] mais un effet thérapeutique non significatif dans un essai contrôlé versus placebo [106-107].

Toutefois, dans cet essai, les patients ont rapporté une amélioration de leur qualité de vie que ce soit au niveau de leur condition, de leurs fonctions cognitives et de leurs capacités au travail.

Au vu de ces résultats prometteurs, il est nécessaire de réaliser d'autres études sur ce produit.

❖ Le Modafinil

Le **modafinil**® est un psychostimulant utilisé dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Il présente un effet éveillant mais son mécanisme d'action est encore mal connu [108].

Cette molécule a été récemment étudiée pour ses effets sur la fatigue liée au cancer, et a montré des résultats prometteurs dans plusieurs études, dont une avec des « survivantes du cancer du sein » [109-110].

C) Les plantes médicinales

❖ Le ginseng

Le ginseng (*Panax quinquefolius*) est une des plantes médicinales les plus utilisées dans le monde, notamment pour ses propriétés tonifiantes. Elle est particulièrement connue pour lutter contre les états de fatigue.

Une étude randomisée multicentrique a comparé l'utilisation de ginseng à raison de 2000 mg en 2 prises quotidiennes versus placebo [111].

Sur 364 patients inclus, 300 ont été évalués en suivant les échelles d'évaluation de la fatigue et de la qualité de vie : MFSI et BFI.

Une amélioration significative a été observée après 8 semaines de traitement ($p = 0,003$). Cet effet est statistiquement significatif, mais la pertinence sur le plan clinique reste difficile à évaluer.

Néanmoins, il ressort que versus placebo, une amélioration de 10% de la fatigue est constatée chez environ 25% des patients prenant le ginseng. Le traitement n'était pas associé à des effets toxiques importants.

Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour comprendre le rôle du ginseng dans l'amélioration de la fatigue liée au cancer.

❖ La guarana

La guarana (*Paullinia cupana*) est une plante des forêts amazoniennes au Brésil. Elle est connue pour ses propriétés stimulantes et tonifiantes dues principalement aux méthylxanthines présentes dans ses graines.

Une étude de phase II, randomisée contrôlée, en double aveugle versus placebo, a montré son intérêt [112]. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du guarana chez des patientes fatiguées après leur premier cycle de chimiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein.

La fatigue a été détectée par le test BFI. L'objectif principal était de définir l'efficacité versus placebo. Cet objectif a été atteint, avec un comparatif à J21 (avant le crossover) et J49 positif en faveur de la guarana :

- ❖ J21 : 52 % versus 10 % ($p = 0,0004$) ;
- ❖ J49 : 66 % versus 13 % ($p = 0,022$).

Cependant, les résultats de cette étude doivent être confirmés dans une étude cohorte plus importante.

D) Les antagonistes des cytokines

Au regard de l'augmentation croissante des preuves du lien entre l'inflammation et fatigue (Annexe 5), un domaine de recherche potentiellement prometteur concerne l'utilisation des **antagonistes des cytokines** afin de réduire la fatigue [113].

Une étude de Monk et al. montre en effet que chez les patients cancéreux à un stade avancé, l'utilisation de Etanercept (Enbrel®), qui agit en réduisant les effets du TNF, réduit le niveau de fatigue [114].

E) Autres

❖ La vitamine B3

Une étude concernant la **vitamine B3** (2000 unités/jour pendant 3 mois) a démontré un intérêt pour diminuer la sensation de fatigue (Trivanovic D et al. – abstract 9097). L'évaluation a été réalisée à l'aide de l'échelle d'évaluation **FACT-F** (*Functional Assessment for Cancer Therapy Fatigue*) et n'a montré aucun effet indésirable **[115]**.

❖ L'huile de coco

Dans une étude menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, une diminution de la fatigue moyenne a été observée après une supplémentation en huile de noix de coco après six cycles de chimiothérapie **[116]**.

La consommation d'huile de coco aurait un effet sur l'état de santé global et la qualité de vie en augmentant l'énergie.

IV. L'approche psychologique

1) Le soutien psychologique

La fatigue affecte la vie psychique de la personne malade et de son entourage.

En oncologie, près de 50% des patients présentent des difficultés pour s'adapter à leur état de santé ou ont des réactions dépressives pendant la maladie. La fatigue est un des symptômes de la dépression.

Des études suggèrent que l'aide psychologique (soutien psychosocial, consultation, gestion du stress, stratégies d'adaptation) réduirait le stress et augmenterait le niveau d'énergie [117]. Le soutien psychologique permet en effet de faire face à la maladie. Ce temps d'écoute et d'échange aide la personne malade à exprimer ce qu'elle ressent.

Les objectifs à travers la prise en charge de la fatigue par un psychologue sont nombreux :

- ❖ Encourager à communiquer sur le symptôme, favoriser la verbalisation
- ❖ Rechercher des symptômes de dépression
- ❖ Explorer les ressources et analyser les croyances
- ❖ Limiter les risques de repli sur soi du patient
- ❖ Fournir une échelle qualitative précise de l'asthénie (suivi++)
- ❖ Fournir au médecin une appréciation sur les déterminants psychologique (type de personnalité, type de désadaptation)
- ❖ Disposer d'une évaluation quantitative et qualitative précise et régulière de la fatigue
- ❖ Apprécier les déterminants psychologiques de la fatigue

A savoir que l'intervention d'un psychologue est proposée systématiquement si asthénie sur l'échelle EVA > 6 ou impact sévère sur la vie quotidienne.

2) Les thérapies cognitives et comportementales

Les patients atteints de FLC peuvent bénéficier de plusieurs types d'intervention psychologique. Une revue de 27 études, a démontré que les interventions axées spécifiquement sur la fatigue sont plus efficace que les interventions non spécifiques [118].

Par exemple, la stratégie de conservation de l'énergie et d'activité, en anglais « Strategy of Energy Conservation and Activity Management (ECAM) » a démontré un bénéfice dans une étude chez 396 patients cancéreux [119].

Certains essais ont également montré que des approches cognitivo-comportementales [120], comme la relaxation musculaire progressive ou la respiration de relaxation, peuvent soulager la fatigue.

V. Les approches alternatives/ complémentaires

Les médecines complémentaires (CAM) sont fréquemment utilisées en oncologie [121]. Chez les patientes traitées et suivies pour un cancer du sein, la fréquence d'utilisation est de 72 % [122].

Elles sont définies par le National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) comme un « *groupe de systèmes médicaux et de santé, de pratiques et de produits divers qui ne sont pas considérés actuellement comme faisant partie de la médecine conventionnelle* » [123].

En France, le terme de « médecines non conventionnelles » recouvre les notions de « médecines alternatives », « médecines douces » et « médecines complémentaires ».

Aujourd'hui, il existe quelques études concernant ces médecines alternatives dans le traitement de la FLC. Toutefois, les avantages de ces traitements alternatifs doivent encore être étudiés car nous ne disposons pas encore de données assez robustes.

1) L'acupuncture

L'acupuncture peut être définie comme « une discipline de santé dont le but est d'obtenir un effet thérapeutique en stimulant certains endroits précis du corps ».

L'acupuncture est basée sur le principe de régulation « de l'énergie vitale, le « Qi », qui circulerait dans le corps par la voie des méridiens ». En introduisant des aiguilles, on stimulerait les points d'acupuncture situés le long des méridiens, pour régulariser le Qi et avoir une action sur les fonctions physiologiques et organiques correspondantes.

Plusieurs études cliniques suggèrent les avantages de l'acupuncture dans le traitement de la fatigue.

Dans une première étude, 37 patients présentant une fatigue persistante, ont été traités avec 6 à 8 séances d'acupuncture. Les résultats montrent une amélioration statistiquement significative au BFI par rapport à leurs évaluations de base.

Dans une autre étude [124], 47 patients souffrant de fatigue ont été randomisés et ont reçu des séances d'acupuncture, d'acupression (= « l'acupression consiste à stimuler les points d'acupuncture par la pression des doigts ») ou une « simulation d'acupuncture ». Un avantage significatif a été retrouvé chez le groupe recevant l'acupuncture par rapport à l'acupression et acupuncture fictive.

Enfin une méta-analyse [125] de 10 essais cliniques randomisés, incluant au total 1327 patients a montré que l'acupuncture a eu un effet important sur la fatigue chez les patients cancéreux, indépendamment de traitement anticancéreux et en particulier chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

L'acupuncture présente de faibles risques et peut, à ce titre, être un complément aux traitements conventionnels principalement dans la gestion des effets indésirables en oncologie, la balance bénéfice / risque y étant favorable.

Exemple du cancer du sein, schéma « classique »:

- 1 consultation avant chaque chimiothérapie (48 heures)
- 1 consultation tous les 15 jours pdt la radiothérapie
- 1 consultation 3 semaines après la fin de la radiothérapie
- Puis en fonction des effets secondaires d'hormonothérapie



2) Le yoga

Le yoga est une discipline qui combine « corps et esprit », par la pratique de la méditation, de poses et de respiration [126].

Une méta-analyse [127] de 13 essais contrôlés randomisés a démontré un **effet bénéfique** du yoga pour lutter contre la fatigue liée au cancer. En effet, les patients ayant suivi des séances de yoga régulières ont une amélioration du sommeil, de l'estime de soi, de leur santé émotionnelle et une diminution de la sensation de fatigue comparés aux groupes contrôles (Banerjee B. et al., 2007 ; Danhauer S.C. et al., 2009 ; Dhruva A., 2012 ; Chandwani K.D. et al., 2010).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, un programme de 8 semaines de yoga réduirait significativement la fatigue quotidienne (Taso C.-J. et al., 2014).

3) Le Shiatsu

Le shiatsu est une technique de « bien-être qui consiste en des pressions, étirements et mobilisations des différentes parties du corps, afin d'équilibrer tout le système énergétique ».

Outre un effet très positif sur la détente et le bien-être général, une étude [128] révèle une diminution significative des effets secondaires (incluant la fatigue), chez un groupe de patients atteints de cancer et traités par une chimiothérapie.

L'étude a été réalisée de septembre 2004 à mai 2005 auprès de 16 patients (13 femmes et 3 hommes, 9 étaient atteintes d'un cancer du sein) dans le service d'oncologie du centre hospitalier de Saintes. Les séances de shiatsu ont été réalisées à la suite des séances de chimiothérapie et de préférence le jour même. L'ensemble des patients ont ressenti une diminution des effets secondaires (présentés dans le tableau 8).

Tableau II. Prévalence des principaux effets secondaires.

Effets secondaires	%
Fatigue physique	100,0
Nausées	93,8
Chute des cheveux	81,3
Fatigue psychologique	81,0
Vomissements	56,3
Troubles de la bouche	56,3
Constipation	37,5
Troubles de la peau	31,3
Paresthésies	31,0
Autres effets	9,7

Tableau 8 : Prévalence des effets indésirables

Le tableau 9 montre l'amélioration obtenue pour chacun des effets secondaires.

Effets secondaires	Note moyenne avant prise en charge shiatsu	Note moyenne après prise en charge shiatsu	Gain en %
Chute des cheveux	7,6	6,1	20,0
Nausées	7,0	2,2	68,6
Vomissements	6,9	1,2	82,6
Fatigue physique	8,4	2,8	66,7
Fatigue psychologique	8,2	4,7	42,7
Troubles de la peau	4,8	1,3	71,7
Paresthésies	4,8	1,0	79,2
Maux de tête	3,0	1,0	66,7
Frissons	6,0	1,0	83,3
Diarrhées	4,0	2,9	28,8
Constipation	6,2	1,8	71,0
Troubles de la bouche	6,5	1,4	78,5
Douleur du foie	6,0	0,0	100,0
Fièvre	8,5	2,7	68,8
Muscles/articulations	4,0	2,2	45,0
Cervicalgies	4,0	4,0	n.n

Tableau 9 : Amélioration des symptômes (les chiffres des colonnes 2 et 3 sont les moyennes des évaluations avant et après shiatsu pour les patients ayant présenté ces symptômes).

Le shiatsu s'intègre parfaitement dans le système de soins hospitaliers. Cette approche pour le bien-être des patients reste une technique adjuvante d'aide et non l'axe majeur du traitement.

Des études plus robustes doivent être cependant réalisées afin de confirmer ces résultats à grande échelle.

4) L'Hypnose

L'hypnose est définie « *comme un état de conscience modifié au cours duquel des processus d'attention et de concentration focalisées permettent au sujet une absorption dans son monde intérieur associée à une relative mise en suspens de la conscience de l'environnement* » [129].

Avec cette démarche, le professionnel suggère au patient des changements dans ses sensations, perceptions, pensées ou comportements.

De nombreuses études ont été conduites en cancérologie afin d'évaluer l'intérêt et l'efficacité de l'hypnose pour manager différents effets indésirables. Ces dernières années, on note d'ailleurs un intérêt croissant de l'hypnose dans le cadre de la gestion de la fatigue [130-131].

Une étude publiée dans le Journal of the National Cancer Institute [132], a en effet mesuré l'intérêt de l'hypnose pour les patientes qui se faisaient opérer d'un cancer du sein. Un groupe de femmes bénéficiaient d'une séance d'hypnose et de conseils pour utiliser l'auto-hypnose juste avant de se faire opérer ; l'autre avait simplement eu une conversation avec un psychologue.

Les résultats ont montré que les femmes qui avaient bénéficié de l'hypnose ont eu besoin de moins d'anesthésiques, leur opération a duré moins longtemps, et elles souffraient moins de douleurs, nausée et fatigue après l'opération.

L'hypnose est également souvent étudiée en association avec d'autres approches, comme la thérapie cognitivo-comportementale [133]. En effet, différentes études réalisées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ont montré l'efficacité d'une intervention combinant hypnose et thérapie cognitivo-comportementale [134-135].

VI. Des conseils pratiques à donner aux patients pour surmonter leur fatigue

La prise en charge de la fatigue liée au cancer repose également sur un ensemble de règles hygiéno-diététiques que les professionnels de santé doivent rappeler aux patients pour une meilleure gestion de leur fatigue.

Dans la partie ci-dessous nous présenterons quelques conseils simples mais efficaces pour accompagner les patients au quotidien.

1) Du repos mais pas trop

En cas de fatigue liée au cancer, il est en effet important de favoriser le repos avec des siestes réparatrices. Mais il faut tout de même préciser au patient qu'il faut être vigilant car trop de repos risque d'aggraver et d'entretenir la fatigue en créant des problèmes liés à la sédentarité (diminution du taux d'énergie, réduction de la fonction musculaire) et une perturbation du sommeil.

La durée du repos étant variable d'un individu à l'autre, il est important d'évaluer cette durée afin de permettre à la personne malade de continuer à bien dormir.

En pratique on recommandera donc :

- ❖ De faire des siestes courtes (inférieures à 1H)
- ❖ De se reposer dans un fauteuil en position allongée ou assise afin de limiter la durée du sommeil

Cependant, quand les troubles du sommeil deviennent trop importants, le patient peut se voir proposer par son médecin des médicaments.

2) Favoriser les techniques d'économie d'énergie

Pendant un cancer, il est difficile pour les patients de « vivre comme avant ». Il est parfois nécessaire d'adapter et de planifier autrement leur vie quotidienne.

Pour faire face à la fatigue et rendre les tâches indispensables plus faciles, il est donc indispensable de rappeler aux patients de :

- ❖ Tenir compte de son rythme personnel et des moments de la journée où l'énergie ou la fatigue sont les plus présentes.
- ❖ Hiérarchiser leurs objectifs journaliers
- ❖ Déléguer certaines tâches à l'entourage ou aux professionnels d'aide à domicile.
- ❖ Répartir les tâches ménagères sur la semaine
- ❖ Aménager des pauses dans la journée (Fractionner les activités)

3) Prise en charge nutritionnelle adaptée

Nous l'avons vu précédemment, les traitements entraînent fréquemment des effets secondaires tels que des nausées, vomissements, diarrhées etc... et provoquent donc des difficultés pour s'alimenter. Les patients voient en effet, une modification ou bien même une disparation de leur goût et leur odorat et de ce fait une diminution de leur appétit. L'alimentation devient alors déséquilibrée et entraîne une augmentation de la fatigue.

Une alimentation adaptée permettra alors de diminuer cette fatigue. Une consultation avec un diététicien peut être envisagée afin d'accompagner la personne malade et lui fournir des conseils et recettes adaptés à ses besoins.

Quelques conseils à donner aux patients :

- ❖ Manger des aliments riches en :
 - Protéines (viandes, poissons, œuf...)
 - Glucides (céréales, fruits, légumes) : source d'énergie
 - Privilégier les herbes et aromates pour donner plus de goût afin de stimuler l'appétit
- ❖ Boire beaucoup :
 - Au moins deux litres d'eau par jour
 - Varier avec des colas qui peuvent aider pour les nausées
 - Soupes, tisanes

VII. Nouvelles perspectives grâce au digital

Il existe aujourd'hui une demande croissante d'interventions sur mesure pour promouvoir les connaissances sur la fatigue, renforcer l'auto-suivi, augmenter l'activité physique, gérer le poids et améliorer les comportements alimentaires.

Les progrès de la technologie mobile ont ouvert de nouvelles possibilités, pour assurer le suivi des patients mais aussi les impliquer dans leurs propres soins.

À l'heure actuelle, il existe peu d'approches digitales santé pour les patients atteints de fatigue liée au cancer. Cependant, certaines applications digitales en ligne accompagnées d'un suivi avec un thérapeute ont vu le jour et ont montré leur efficacité pour réduire la fatigue [136, 137]. Ces web-applications ont également montré un potentiel pour des applications d'autogestion/ suivi.

Ces résultats ont donc inspiré deux chercheurs (Kuiper et Vonk) pour créer une application globale de suivi de la fatigue, l'application Untire [138].

1) Présentation de l'application « Untire »

A) Principe

L'application « **Untire** » (Figure 19) permet aux utilisateurs de faire un suivi quotidien de leur fatigue mais aussi d'acquérir des conseils outils et astuces pour gérer cette fatigue et améliorer leur qualité de vie.

L'application commence par recenser un minimum d'informations sur la fatigue de l'utilisateur afin d'adapter la manière dont l'application peut les aider à contrôler leur énergie.

Chaque semaine l'utilisateur est invité à fournir une évaluation de son « Vase of energy (VAS) (niveau de fatigue, son ressenti, son état psychique, ...).

Le programme quotidien comprend quatre composants :

- ❖ **Mon activité physique** : L'objectif est que l'utilisateur soit actif au moins 30 minutes par jour, tous les jours. Cette partie encourage l'utilisateur à mieux comprendre leur dépense énergétique.
- ❖ **Mes thèmes** : Cette partie plus complète intègre les recommandations du NCCN (sommeil, soins, nutrition etc.). Chaque thème contient de la psychoéducation, des animations et des conseils. Les utilisateurs peuvent choisir les thèmes qui les intéressent.
- ❖ **Mes exercices** : Cette partie contient une variété d'exercices de réduction du stress (par exemple, respiration, méditation, exercices de yoga) et des activités qui aideront les utilisateurs à identifier, gérer et libérer leur stress.
- ❖ **Le conseil du jour** : une pensée ou un conseil est présenté chaque jour dans le but d'initier une bonne humeur (ils proviennent surtout de la psychologie positive).

Outre le programme quotidien, l'application offre un environnement social à l'utilisateur de trois manières :

- ❖ Une fonctionnalité qui permet de partager les résultats des analyses avec les soignants
- ❖ La possibilité d'impliquer un ou plusieurs « copains » (par exemple, partenaire, amis, collègues, famille etc.),
- ❖ Une plateforme sociale permettant aux utilisateurs de partager leurs expériences les uns avec les autres.

L'application peut être très intéressante et utile pour les soignants (médecins, infirmiers, médecins généralistes, kinésithérapeutes, psychologues, etc.) suivant des patients cancéreux dans le cadre de soins de supports.

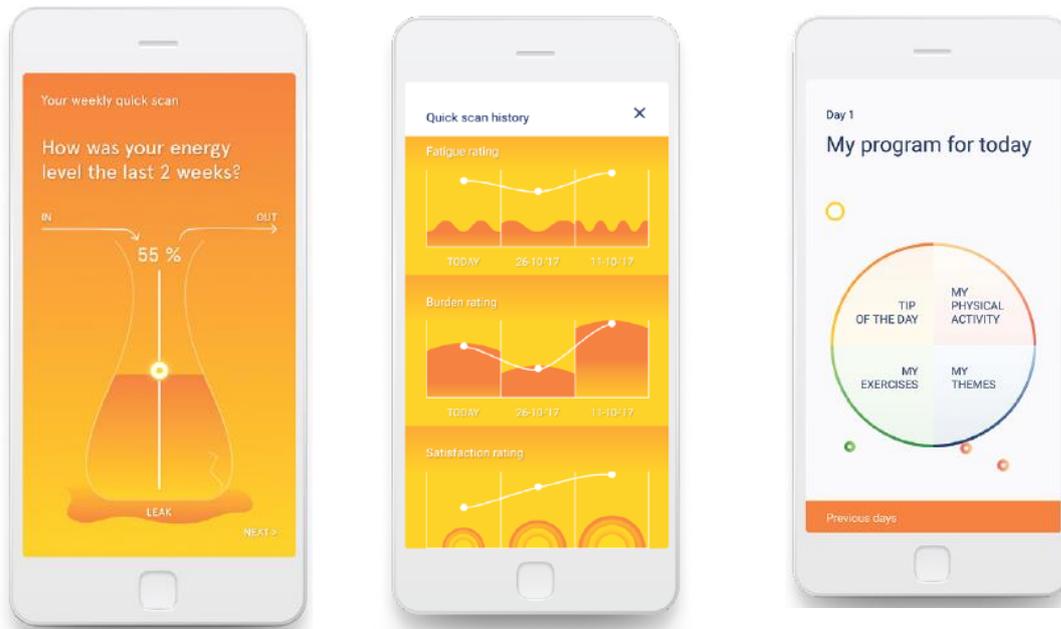


Figure 19 : Présentation de l'application Untire

B) Next-step pour l'application « Untire »:

En 2018, l'application « Untire » sera lancée dans plusieurs langues à travers l'Union européenne et dans d'autres pays hors Europe, comme les États-Unis.

Son efficacité sera étudiée au moyen d'un **essai contrôlé randomisé** afin d'évaluer son utilisation, ses effets et son efficacité. Au total, 6 000 participants seront impliqués (3 000 utilisateurs et 3 000 participants dans le groupe de contrôle). L'étude sera menée dans plusieurs pays en 2018 et 2019 par un organisme indépendant de l'Université de Groningen [138].

L'étude consistera en plusieurs collectes de données à 4, 8, 12 et 24 semaines afin d'étudier la réduction de la fatigue comme critère principal.

CONCLUSION

Depuis plusieurs années, nous observons une avancée considérable des traitements des cancers, avec une modification de la prise en charge des patients. L'augmentation de la durée de vie a transformé le cancer en une maladie chronique. Certains aspects négligés sont devenus nécessaires à une prise en charge optimale, notamment en ce qui concerne la qualité de vie. Elle est devenue essentielle pour les professionnels de santé et les malades. Ainsi le médecin ne va pas seulement essayer de prolonger la vie, mais également améliorer la qualité de vie ou du moins la préserver au maximum. C'est d'ailleurs l'un des points forts du Plan Cancer français 2014-2019 [139] qui insiste sur la nécessité de développer les soins de supports.

Ce dernier précise dans son objectif N°7 que « Les soins de support et l'accompagnement médico-social et social doivent être intégrés au sein de programmes personnalisés de soins ».

La fatigue liée au cancer est l'un des symptômes les plus répandus chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Il affecte énormément leur qualité de vie, en plus de diminuer leurs capacités fonctionnelles quotidiennes. Malgré son caractère invalidant, il reste encore cependant sous-déclaré et peu traité.

Il y a donc une nécessité de sensibiliser les équipes soignantes et les patients afin de mieux prendre en charge ce symptôme.

Introduction

1 Institut National du Cancer (INCa, 2013). Les traitements des cancers du sein. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-sein>, consulté 06 août 2018.

2 Mortimer, J. E., Barsevick, A. M., Bennett, C. L., Berger, A. M., Cleeland, C., DeVader, S. R., ... & Rugo, H. S. (2010). Studying cancer-related fatigue: report of the NCCN scientific research committee. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(12), 1331-1339.

3 Winningham, M. L., Nail, L. M., Burke, M. B., Brophy, L., Cimprich, B., Jones, L. S., ... & Beck, S. (1994). Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *In Oncology nursing forum*, 21(1), 23-36.

4 Morrow, G. R., Andrews, P. L., Hickok, J. T., Roscoe, J. A., & Matteson, S. (2002). Fatigue associated with cancer and its treatment. *Supportive Care in Cancer*, 10(5), 389-398.

Partie 1 : Le cancer du sein

5 <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>

6 La ligue contre le cancer (2018). Tous les cancers Cancer du sein. https://www.ligue-cancer.net/article/26094_cancer-du-sein, consulté le 10 août 2018

7 Se référer à l'annexe n°1 pour une présentation complète de cette classification

8 Ramakrishna, N., Temin, S., Chandarlapaty, S., Crews, J. R., Davidson, N. E., Esteva, F. J., ... & Levinson, J. (2014). Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 32(19), 2100-2108.

9 http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=65

10 <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>

11 http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=66

12 Institut National du Cancer (INCa, 2015). Les cancers en France – édition 2014 - 2015. http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france, consulté le 07 août 2018.

13 Thiesse, P., Carretier, J., Vincent, C., Digabel-Chabay, C., Troufleau, P., Brunereau, L., ... & Bourguet, P. (2004). Understanding scans. *Bulletin du cancer*, 91(4), 359

14 Davila, D., Antoniou, A., & Chaudhry, M. A. (2015, January). Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 45, No. 1, pp. 3-15). WB Saunders.

15 NCCN (2018). Breast cancer-metastatic. In *National Comprehensive Cancer Network* (Eds.). *Guidelines for Patients*.

16 Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>, consulté le 15 juillet 2018.

17 Cottu, P. & Delaloge, S. (Eds). (2017). *Protocoles de traitement 2016-2017. Cancers et pathologie du sein*. <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-cancer-du-sein-gustaveroussy-curie-2016-2017.pdf>, consulté le 24 juin 2018.

Partie 2 : la Fatigue

18 Bardwell, W. A., & Ancoli-Israel, S. (2008). Breast cancer and fatigue. *Sleep medicine clinics*, 3(1), 61-71.

19 Mock, V., Atkinson, A., Barsevick, A., Cella, D., Cimprich, B., Cleeland, C., ... & Jacobsen, P. B. (2000). NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology* (Williston Park, NY), 14(11A), 151-161.

20 Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS, 2016). *Fatigue et cancer*. http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/fatigue_et_cancer.pdf consulté le 23 février 2018.

21 Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*, 362(9384):640-650.

22 Ganz, P. A., Desmond, K. A., Leedham, B., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2002). Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *Journal of the National Cancer institute*, 94(1), 39-49.

23 Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., ... & Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist*, 5(5), 353-360

- 24 Ashbury, F. D., Findlay, H., Reynolds, B., & McKerracher, K. (1998). A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? *Journal of pain and symptom management*, 16(5), 298-306.
- 25 Vogelzang, N. J., Breitbart, W., Cella, D., Curt, G. A., Groopman, J. E., Horning, S. J., ... & Portenoy, R. K. (1997). Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Seminars in hematology*, 34(3), 4-12.
- 26 Hinds, P. S., Quargnenti, A., Bush, A. J., Pratt, C., Fairclough, D., Rissmiller, G., ... & Gilchrist, G. S. (2000). An evaluation of the impact of a self-care coping intervention on psychological and clinical outcomes in adolescents with newly diagnosed cancer. *European Journal of Oncology Nursing*, 4(1), 6-17.
- 27 Wang, X. S., Zhao, F., Fisch, M. J., O'mara, A. M., Cella, D., Mendoza, T. R., & Cleeland, C. S. (2014). Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer*, 120(3), 425-432.
- 28 Bardwell, W. A., & Ancoli-Israel, S. (2008). Breast cancer and fatigue. *Sleep medicine clinics*, 3(1), 61-71.
- 29 Irvine, D., Vincent, L., Graydon, J. E., Bubela, N., & Thompson, L. (1994). The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer nursing*, 17(5), 367-378.
- 30 Simon, A. (2003). Cancer et fatigue. *Médecine Palliative*, 2, 14-22.
- 31 Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of clinical oncology*, 18(4), 743-743.
- 32 Andrykowski, M. A., Schmidt, J. E., Salsman, J. M., Beacham, A. O., & Jacobsen, P. B. (2005). Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(27), 6613.
- 33 Andrykowski, M. A., Curran, S. L., & Lightner, R. (1998). Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Journal of behavioral medicine*, 21(1), 1-18.
- 34 Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., & Weitzner, M. A. (2003, October). Distinguishing Fatigue and Depression in. In *Seminars in clinical neuropsychiatry*, 8(4), 229-240.

- 35 Andrykowski, M. A., Schmidt, J. E., Salsman, J. M., Beacham, A. O., & Jacobsen, P. B. (2005). Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(27), 6613.
- 36 Bardwell, W. A., Profant, J., Casden, D. R., Dimsdale, J. E., Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., ... & Women's Healthy Eating & Living (WHEL) Study Group. (2008). The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-Oncology*, 17(1), 9-18.
- 37 Sateia, M. J., & Lang, B. J. (2008). Sleep and cancer: recent developments. *Current oncology reports*, 10(4), 309-318.
- 38 Kurzrock, R. (2001). The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 92(S6), 1684-1688.
- 39 Kilgour, R. D., Vigano, A., Trutschnigg, B., Hornby, L., Lucar, E., Bacon, S. L., & Morais, J. A. (2010). Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 1(2), 177-185.
- 40 Cella D. (1998). Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Seminair Oncology* , 25(3), 43-46.
- 41 Lalloum, M. (2018). Fatigue et cancer du sein. http://www.saint-louis-reseau-sein.org/documents_pdf/fatigue_cancer.pdf, consulté le 15 juin 2018.
- 42 *Journal of Cancer Toxicity Management*, Novembre 2016
- 43 Cimprich, B. (1999). Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nursing*, 22(3), 185-194.
- 44 Ancoli-Israel, S., Liu, L., Marler, M. R., Parker, B. A., Jones, V., Sadler, G. R., ... & Fiorentino, L. (2006). Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 14(3), 201-209.
- 45 Ancoli-Israel, S., Liu, L., Cooke, J. R., Fiorentino, L., Parker, B. A., & Natarajan, L. (2007). O0005 Women with breast cancer who experience fatigue, depression and poor sleep before chemotherapy have more fatigue and poorer quality of life during chemotherapy. *Sleep Medicine*, 8.

- 46 Irvine, D., Vincent, L., Graydon, J. E., Bubela, N., & Thompson, L. (1994). The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer nursing*, 17(5), 367-378.
- 47 Blesch, K. S., Paice, J. A., Wickham, R., Harte, N., Schnoor, D. K., Purl, S., ... & Coveny, S. B. (1991). Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. In *Oncology nursing forum*, 18(1), 81-87.
- 48 Meyerowitz, B. E., Watkins, I. K., & Sparks, F. C. (1983). Quality of life for breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *The American journal of nursing*, 83(2), 232-235.
- 49 Cella, D., Davis, K., Breitbart, W., Curt, G., & Fatigue Coalition. (2001). Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *Journal of clinical oncology*, 19(14), 3385-3391.
- 50 Andrykowski, M. A., Schmidt, J. E., Salsman, J. M., Beacham, A. O., & Jacobsen, P. B. (2005). Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(27), 6613.
- 51 Schnur, J. B., Hallquist, M. N., Bovbjerg, D. H., Silverstein, J. H., Stojceska, A., & Montgomery, G. H. (2007). Predictors of expectancies for post-surgical pain and fatigue in breast cancer surgical patients. *Personality and individual differences*, 42(3), 419-429.
- 52 Irvine, D. M., Vincent, L., Graydon, J. E., & Bubela, N. (1998). Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer nursing*, 21(2), 127-135.
- 53 Berger, A. M., & Walker, S. N. (2001). An explanatory model of fatigue in women receiving adjuvant breast cancer chemotherapy. *Nursing research*, 50(1), 42-52.
- 54 Wratten, C., Kilmurray, J., Nash, S., Seldon, M., Hamilton, C. S., O'Brien, P. C., & Denham, J. W. (2004). Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 59(1), 160-167.
- 55 Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2007). Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. *Acta oncologica*, 46(4), 474-479.
- 56 Eversley, R., Estrin, D., Dibble, S., & Wardlaw, L. (2005). Post-treatment symptoms among ethnic minority breast cancer survivors. *Oncology nursing forum*, 32(2), 250.

57 Badger, T., Segrin, C., Meek, P., Lopez, A. M., Bonham, E., & Sieger, A. (2005). Telephone interpersonal counseling with women with breast cancer: symptom management and quality of life. *Oncology nursing forum*, 32(2).

58 Manoudi, F., Chagh, R., Asri, F., Tarwate, M., Tazi, I., Tahiri, A., & Bouras, N. (2010). Depression in cancer patients. A moroccan study. *Psycho-Oncologie*, 4(1), 13.

59 Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *Journal of clinical oncology*, 19(3), 895-908.

60 Koopman, C., Nouriani, B., Erickson, V., Anupindi, R., Butler, L. D., Bachmann, M. H., ... & Spiegel, D. (2002). Sleep disturbances in women with metastatic breast cancer. *The breast journal*, 8(6), 362-370.

61 Tchen, N., Juffs, H. G., Downie, F. P., Yi, Q. L., Hu, H., Chemerynsky, I., ... & Tweedale, M. E. (2003). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(22), 4175-4183.

62 Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of clinical oncology*, 18(4), 743-743.

63 Bardwell, W. A., Profant, J., Casden, D. R., Dimsdale, J. E., Ancoli-Israel, S., Natarajan, L., ... & Women's Healthy Eating & Living (WHEL) Study Group. (2008). The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psycho-Oncology*, 17(1), 9-18.

Partie 3 : Prise en charge de la fatigue

64 Stone, P., Richardson, A., Ream, E., Smith, A. G., Kerr, D. J., Kearney, N., & Cancer Fatigue Forum. (2000). Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Annals of Oncology*, 11(8), 971-975.

65 Knobel, H., Loge, J. H., Lund, M. B., Forfang, K., Nome, O., & Kaasa, S. (2001). Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *Journal of clinical oncology*, 19(13), 3226-3233.

66 Escalante, C. P., Kallen, M. A., Valdres, R. U., Morrow, P. K., & Manzullo, E. F. (2010). Outcomes of a cancer-related fatigue clinic in a comprehensive cancer center. *Journal of pain and symptom management*, 39(4), 691-701.

67 Alexander, S., Minton, O., & Stone, P. C. (2009). Evaluation of screening instruments for cancer-related fatigue syndrome in breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology*, 27(8), 1197-1201.

68 Mock, V., Abernethy, A. P., Atkinson, A., Barsevick, A. M., Berger, A. M., Cella, D., ... & Hinds, P. (2007). Cancer-related fatigue clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 5(10), 1054-1078.

69 Campos, M. P. O., Hassan, B. J., Riechelmann, R., & Del Giglio, A. (2011). Cancer-related fatigue: a practical review. *Annals of Oncology*, 22(6), 1273-1279.

70 Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., & Huber, S. L. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85(5), 1186-1196.

71 Alexander, S., Minton, O., & Stone, P. C. (2009). Evaluation of screening instruments for cancer-related fatigue syndrome in breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology*, 27(8), 1197-1201.

72 (PIPER et al 1998)

73 Pélissier, J., Pellas, F., & Benaim, C. (2008). Principales échelles d'évaluation en médecine physique et réadaptation adultes (COFEMER 2ème édition). [http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/EHELLES% 20ADULTES% 20TOME% 202_page80. Pdf](http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/EHELLES%20ADULTES%20TOME%202_page80.Pdf), consulté le 05 juillet 2018.

74 Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (2010). Fatigue et cancer. http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/fatigue_et_cancer.pdf, consulté le 23 février 2018.

75 Attitude prévention (s. d.). Qu'est-ce que l'activité physique adaptée (APA) ?. <https://www.attitude-prevention.fr/activite-physique-sport-adapte-APA.html>, consulté le 24 juin 2018.

76 Stanko, C.; Romestaing, P.; Lagauche, D.; & Volckmann, P. (2013). Fatigue après cancer du sein : évaluation d'un programme d'activité physique adaptée organisé dans un service de soins de suite et de réadaptation. *Traitement personnalisé des cancers du sein*. Springer.

77 Vincent, F., Labourey, J. L., Lebon, S., Antonini, M. T., Lavau-Denes, S., & Tubiana-Mathieu, N. (2013). Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 49(3), 319-329.

- 78 Fong, D. Y., Ho, J. W., Hui, B. P., Lee, A. M., Macfarlane, D. J., Leung, S. S., ... & Taylor, A. J. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 344, e70
- 79 Duijts, S. F., Faber, M. M., Oldenburg, H. S., van Beurden, M., & Aaronson, N. K. (2011). Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psycho-Oncology*, 20(2), 115-126.
- 80 Johansson, K., Ohlsson, K., Ingvar, C., Albertsson, M., & Ekdahl, C. (2002). Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology*, 35(2), 59-71.
- 81 Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama*, 293(20), 2479-2486.
- 82 Beasley, J. M., Kwan, M. L., Chen, W. Y., Weltzien, E. K., Kroenke, C. H., Lu, W., ... & Shu, X. O. (2012). Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the after breast cancer pooling project. *Breast cancer research and treatment*, 131(2), 637-643.
- 83 Bouillet, T., Pavic, M. & Zelek L. (2012). Effects of physical activity among cancer patients. *La Lettre du Cancérologue*, 21(2), 112-116.
- 84 Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., ... & Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist*, 5(5), 353-360.
- 85 Glaspy, J. (2001). Anemia and fatigue in cancer patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 92(S6), 1719-1724.
- 86 Ludwig, H., Van Belle, S., Barrett-Lee, P., Birgegård, G., Bokemeyer, C., Gascon, P., ... & Schneider, M. (2004). The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European journal of cancer*, 40(15), 2293-2306.
- 87 Mercadante, S., Gebbia, V., Marrazzo, A., & Filosto, S. (2000). Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer treatment reviews*, 26(4), 303-311.
- 88 Pezzella, G., Moslinger-Gehmayr, R., & Contu, A. (2001). Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast cancer research and treatment*, 70(1), 1-10.
- 89 Fisch, M. J., Loehrer, P. J., Kristeller, J., Passik, S., Jung, S. H., Shen, J., ... & Einhorn, L. H. (2003). Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a

double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), 1937-1943.

90 Costa, D., Mogos, I., & Toma, T. (1985). Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta psychiatrica scandinavica*, 72, 85-

91 Van Heeringen, K., & Zivkov, M. (1996). Pharmacological treatment of depression in cancer patients: a placebo-controlled study of mianserin. *The British Journal of Psychiatry*, 169(4), 440-443.

92 Rouby, P. (2010). Utilisation des antidépresseurs en oncologie: actualités en matière de traitement pharmacologique. *La Lettre du cancérologue*, 19(8), 461-466.

93 National Institutes of Health. (2005). NIH state-of-the-science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens Sci Statements*, 22, 1-30.

94 Estivill, E., Bové, A., García-Borreguero, D., Gibert, J., Paniagua, J., Pin, G., ... & Cilveti, R. (2003). Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clinical drug investigation*, 23(6), 351-386.

95 Morin, C. M., Colecchi, C., Stone, J., Sood, R., & Brink, D. (1999). Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Jama*, 281(11), 991-999.

96 Cervena, K., Dauvilliers, Y., Espa, F., Touchon, J., Matousek, M., Billiard, M., & Besset, A. (2004). Effect of cognitive behavioural therapy for insomnia on sleep architecture and sleep EEG power spectra in psychophysiological insomnia. *Journal of Sleep Research*, 13(4), 385-393.

97 Morin, C. M. (2004). Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl 16), 33-40.

98 Fiorentino, L., & Ancoli-Israel, S. (2006). Insomnia and its treatment in women with breast cancer. *Sleep medicine reviews*, 10(6), 419-429.

99 Theobald, D. E. (2004). Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone*, 6(1), 15-21.

100 Scotté F., Rey J.B., Launay-Vacher V., Richard S., Médioni J., Oudard S. (2012). Supportive Care. *La lettre du Cancérologue*, 11(2), 76-83.

101 Garnier, C., Villard, M. L., & Comandini, F. (2005). L'asthénie chez le patient cancéreux en soins palliatifs. *InfoKara*, 20(2), 39-46.

102 <http://ansm.sante.fr/>

103 Sarhill, N., Walsh, D., Nelson, K. A., Homsy, J., LeGrand, S., & Davis, M. P. (2001). Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 18(3), 187-192.

104 Bruera, E., Driver, L., Barnes, E. A., Willey, J., Shen, L., Palmer, J. L., & Escalante, C. (2003). Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *Journal of Clinical Oncology*, 21(23), 4439-4443

105 Hanna, A., Sledge, G., Mayer, M. L., Hanna, N., Einhorn, L., Monahan, P., ... & Bhatia, S. (2006). A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Supportive Care in Cancer*, 14(3), 210-215.

106 Carroll, J. K., Kohli, S., Mustian, K. M., Roscoe, J. A., & Morrow, G. R. (2007). Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *The Oncologist*, 12(Supplement 1), 43-51.

107 Bruera, E., Valero, V., Driver, L., Shen, L., Willey, J., Zhang, T., & Palmer, J. L. (2006). Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13), 2073-2078.

108 Le Vidal (s. d.). Modafinil. <https://www.vidal.fr/substances/5886/modafinil>, consulté le 08 août 2018.

109 Morrow, G. R., Gillies, L. J., Hickok, J. T., Roscoe, J. A., Padmanaban, D., & Griggs, J. J. (2005). The positive effect of the psychostimulant modafinil on fatigue from cancer that persists after treatment is completed. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16_suppl), 8012-8012.

110 Kaleita, T. A., Wellisch, D. K., Graham, C. A., Steh, B., Nghiemphu, P., Ford, J. M., ... & Cloughesy, T. F. (2006). Pilot study of modafinil for treatment of neurobehavioral dysfunction and fatigue in adult patients with brain tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18_suppl), 1503-1503.

111. Barton, D. L., Soori, G. S., Bauer, B. A., Sloan, J. A., Johnson, P. A., Figueras, C., ... & Christensen, B. (2010). Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA. *Supportive Care in Cancer*, 18(2), 179.

112 Campos, M. P., Martins, R. R. L. C., Hassan, B. J., Casa, F. B., & Del Giglio, A. (2010). Effect of guarana (Paullinia cupana) on fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(7s).

Campos, M. P., Riechelmann, R., Martins, L. C., Hassan, B. J., Casa, F. B., & Del Giglio, A. (2010). Effect of guarana (Paullinia cupana) on fatigue in breast cancer patients

undergoing systemic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15_suppl), 9007-9007.

113 Bower, J. E. (2007). Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain, behavior, and immunity*, 21(7), 863-871.

114 Monk, J. P., Phillips, G., Waite, R., Kuhn, J., Schaaf, L. J., Otterson, G. A., ... & Caligiuri, M. A. (2006). Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 24(12), 1852-1859.

115 Trivanovic, D., Plestina, S., Jerin, L., & Honovic, L. (2011). An open-label randomized phase II trial of oral vitamin D3 supplementation in combination with standard chemotherapy or best supportive care compared with standard chemotherapy and best supportive care in patients with advanced solid tumors. Communication présentée à la conférence annuelle de l'American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois.

116 Law, K. S., Azman, N., Omar, E. A., Musa, M. Y., Yusoff, N. M., Sulaiman, S. A., & Hussain, N. H. N. (2014). The effects of virgin coconut oil (VCO) as supplementation on quality of life (QOL) among breast cancer patients. *Lipids in health and disease*, 13(1), 139.

117 Leukomia & Lymphoma Society (2016). La fatigue liée au cancer – Les faits. https://www.ils.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS3F_FR_Cancer%20Related%20Fatigue%20Facts_FINAL.pdf, consulté le 18 juin 2018.

118 Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2009;(1):CD006953.

119 Barsevick, A. M., Dudley, W., Beck, S., Sweeney, C., Whitmer, K., & Nail, L. (2004). A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(6), 1302-1310.

120 Given, C., Given, B., Rahbar, M., Jeon, S., McCorkle, R., Cimprich, B., ... & Courtney, K. (2004). Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 22(3), 507-516.

121 Ernst, E. (1998). The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 83(4), 777-782.

122 Tagliaferri, M., Cohen I., & Tripathy, D. (2001). Complementary and alternative medicine in early-stage breastcancer. *Seminars in Oncology*, 28, 121-34.

123 National Center for Complementary and Alternative Medicine (2016). Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? <http://nccam.nih.gov/health/whatiscom>, consulté le 12 juillet 2018.

124. Melchart, D., Ihbe-Heffinger, A., Leps, B., von Schilling, C., & Linde, K. (2006). Acupuncture and acupressure for the prevention of chemotherapy-induced nausea—a randomised cross-over pilot study. *Supportive Care in Cancer*, 14(8), 878-882.

125 Zhang, Y., Lin, L., Li, H., Hu, Y., & Tian, L. (2018). Effects of acupuncture on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 1-11.

126 Lipton, L. (2008). Using yoga to treat disease: an evidence-based review. *Journal of the American Academy of PAs*, 21(2), 34-41.

127 Buffart, L. M., Van Uffelen, J. G., Riphagen, I. I., Brug, J., van Mechelen, W., Brown, W. J., & Chinapaw, M. J. (2012). Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cancer*, 12(1), 559.

128

129 Vanhauzenhuysse, A., Jerusalem, G., Charland-Verville, V., & Faymonville M. E. (2017). Intérêt de l'hypnose en oncologie et dans la pratique de l'hépatogastro-entérologue. *Hegel*, 7(1), 101-2.

130 Cramer, H., Lauche, R., Paul, A., Langhorst, J., Kümmel, S., & Dobos, G. J. (2015). Hypnosis in breast cancer care: a systematic review of randomized controlled trials. *Integrative cancer therapies*, 14(1), 5-15.

131 Montgomery, G. H., Bovbjerg, D. H., Schnur, J. B., David, D., Goldfarb, A., Weltz, C. R., ... & Silverstein, J. H. (2007). A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(17), 1304-1312.

132 Chevalier D. Intérêt du shiatsu chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie. *Kinesithérapie Revue*, 62, 27-32

133 Kirsch, I., Montgomery, G., & Sapirstein, G. (1995). Hypnosis as an adjunct to cognitive-behavioral psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 63(2), 214..

134 Montgomery, G. H., David, D., Kangas, M., Green, S., Sucala, M., Bovbjerg, D. H., ... & Schnur, J. B. (2014). Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(6), 557.

135 Montgomery, G. H., Kangas, M., David, D., Hallquist, M. N., Green, S., Bovbjerg, D. H., & Schnur, J. B. (2009). Fatigue during breast cancer radiotherapy: An initial randomized study of cognitive-behavioral therapy plus hypnosis. *Health Psychology*, 28(3), 317.

136 Abrahams HJG., Gielissen MFM., and Donders RRT, et al (2017). The efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy for severely fatigued survivors of breast cancer compared with care as usual: a randomized controlled trial *Cancer* 123(19) 3825–3834

137 Bruggeman-Everts FZ, Wolvers MDJ, and van de Schoot R, et al (2017). Effectiveness of two web-based interventions for chronic cancer-related fatigue compared to an active control condition: results of the "Fitter na kanker" randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 19(10)

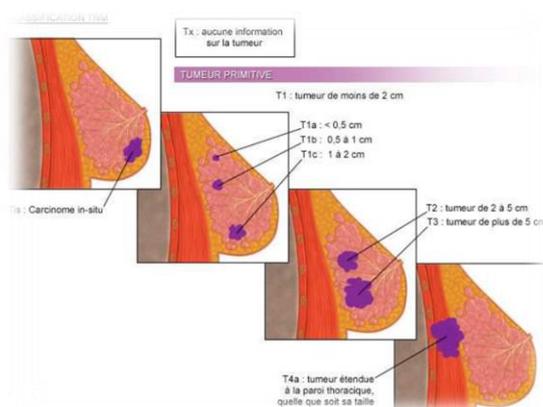
138 Abraham JP., Maria Dorothea Jacoba Wolvers, Dora Vonk, and Anton Hagenbeek (2018). Untire: an all-embracing self-management eHealth program to cope with cancer-related fatigue. *Eancer*

139 <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>

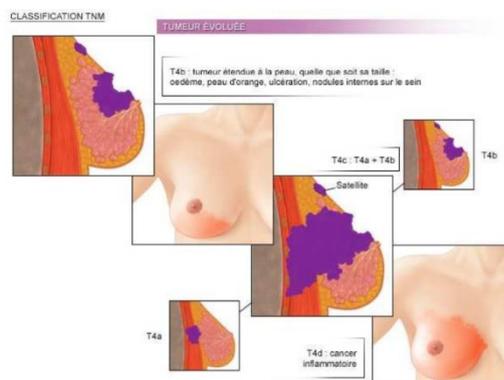
ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM

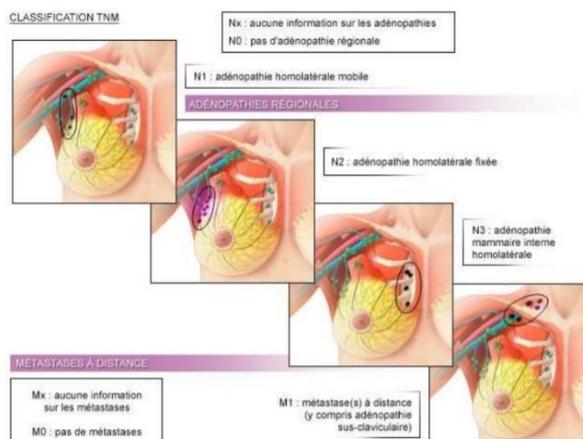
T	Description
T x	la tumeur primitive ne peut être étudiée
T 0	il n'y a pas de tumeur primitive
T 1	atteinte très limitée,
T 2	atteinte plus importante (en général, la taille dépasse 2 cm)
T 3	atteinte des tissus conjonctifs voisins (fixité),
T 4	atteinte des organes voisins.



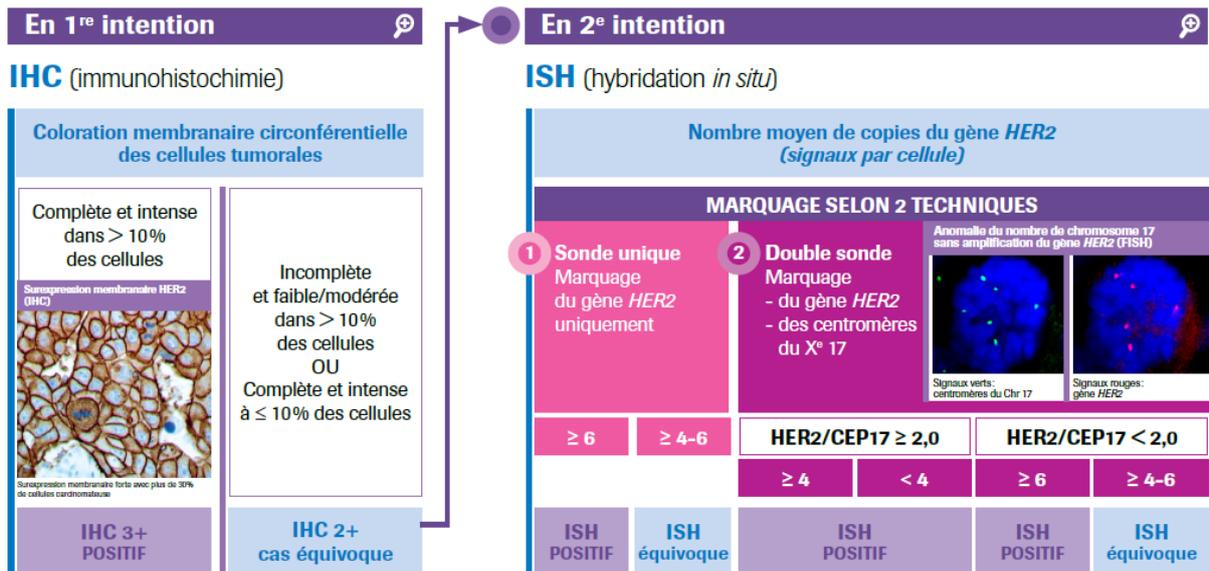
N	Description
N x	il n'est pas possible de statuer sur les ganglions,
N 0	la recherche de ganglions satellites est négative,
N 1	atteinte minime ganglionnaire des ganglions proximaux,
N 2	atteinte majeure ganglionnaire des ganglions proximaux,
N 3	atteinte des ganglions au delà des ganglions proximaux.



M	Description
M x	il n'y a pas d'éléments permettant de statuer sur les métastases,
M 0	il n'y a pas de métastases à distance,
M 1	il existe une (ou des) métastase(s) à distance



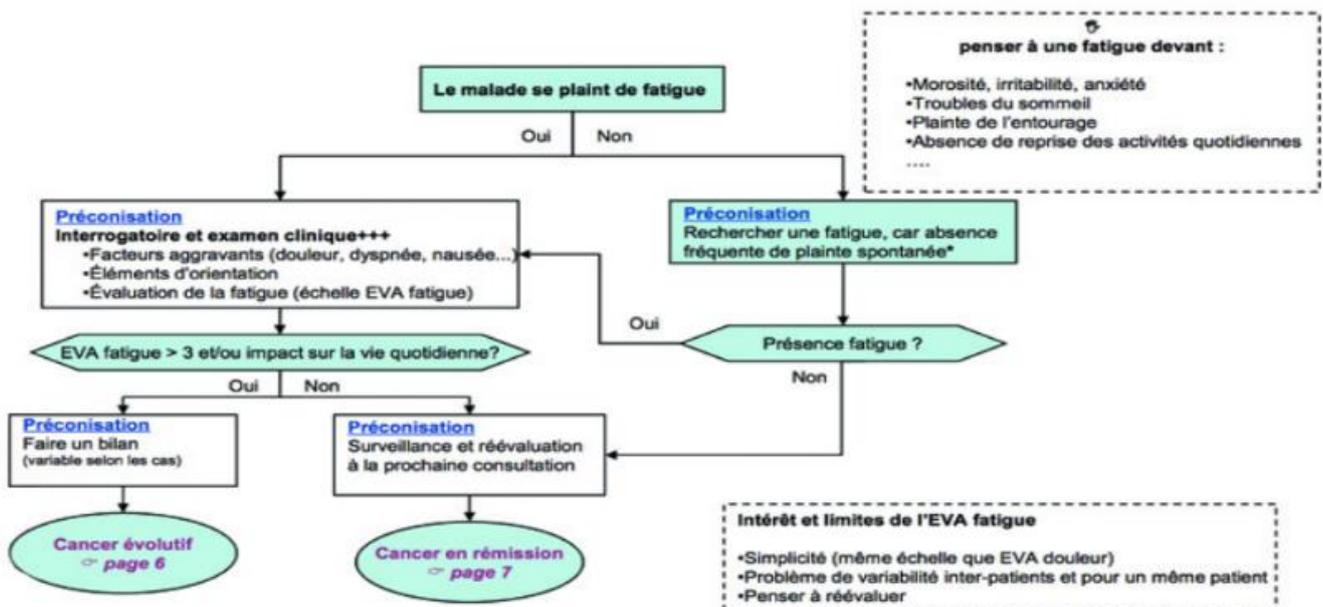
Annexe 2 : Détermination du statut HER2



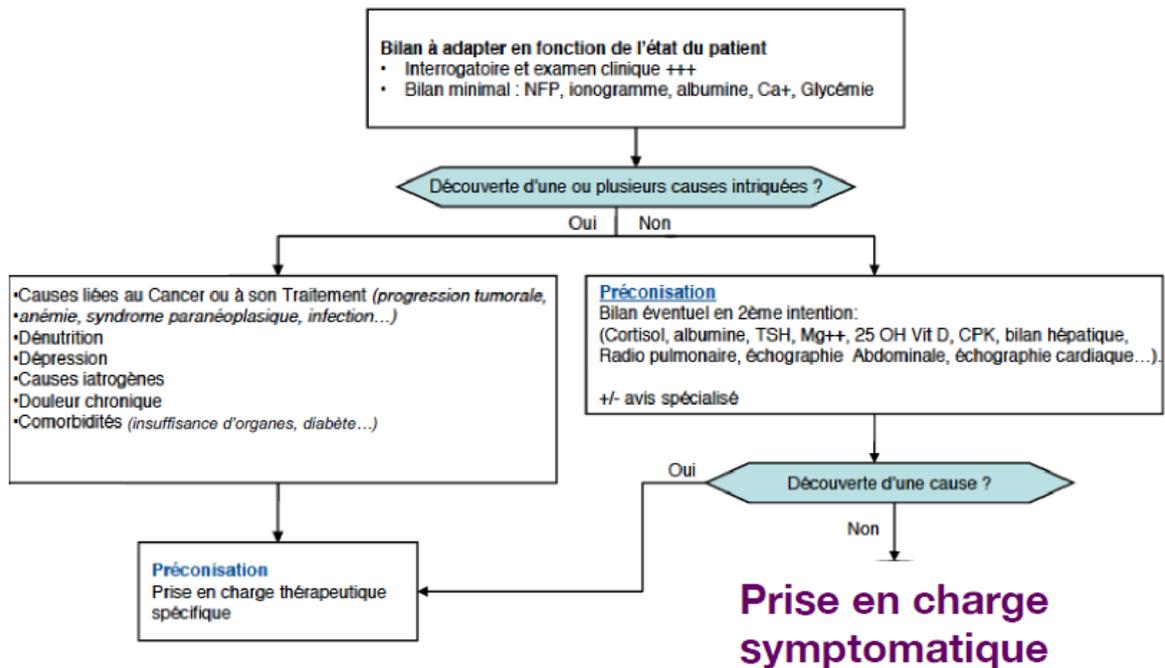
Source : Wolff AC *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31:3997-4013

Annexe 3 : Diagnostic et évaluation de la fatigue, AFSOS (2010)

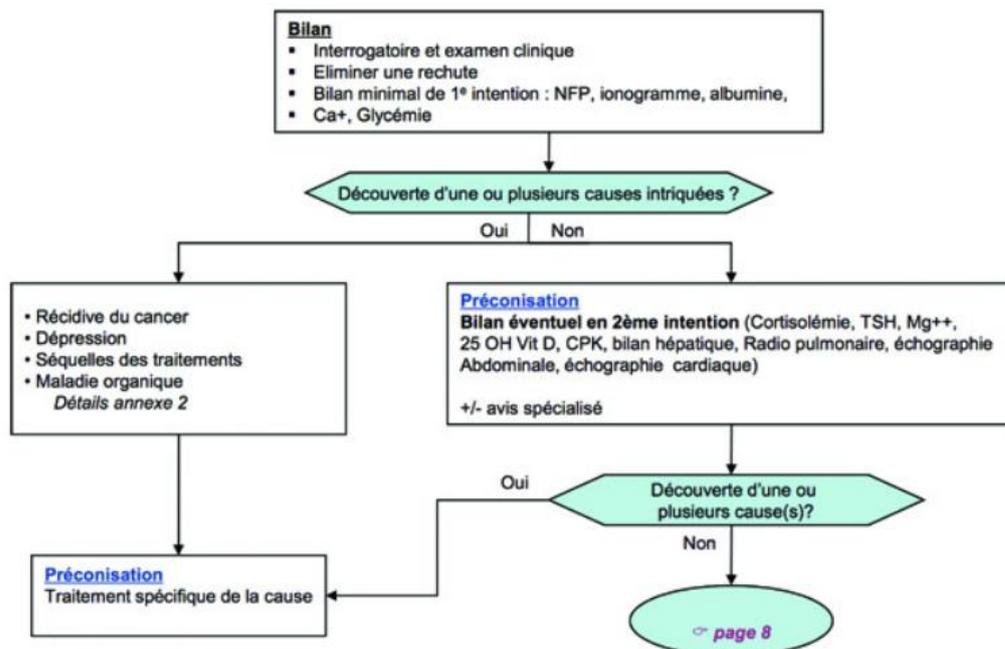
1. Evaluation générale



1. Diagnostic et évaluation en cas de cancer évolutif en cours de traitement



2. Diagnostic et évaluation en cas de cancer en rémission



3/ Voici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

Liste d'activités	OUI beaucoup limité (e)	OUI peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
A			
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport...	1	2	3
B			
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
C			
Soulever et porter les courses	1	2	3
D			
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
E			
Monter un étage par l'escalier	1	2	3
F			
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
G			
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
H			
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
I			
Marcher une centaine de mètres	1	2	3
J			
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
D		
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux (se) ou déprimé(e) :

	OUI	NON
A		
Avez vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles?	1	2
B		
Avez vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité?	1	2
C		
Avez vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude?	1	2

6/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

1: Pas du tout 2: Un petit peu 3: Moyennement 4: Beaucoup 5: Énormément

7/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

1: Nulle

2: Très faible

3: Faible

4: Moyenne

5: Grande

6: Très grande

8/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limitées dans votre travail ou vos activités domestiques ?

1: Pas du tout 2: Un petit peu 3: Moyennement 4: Beaucoup 5: Énormément

Annexe 6 : Effets secondaires des principaux antidépresseurs tricycliques.

Effets anticholinergiques	Effets sur le système nerveux central	Effets cardio-vasculaires
<ul style="list-style-type: none">• Sécheresse buccale• Constipation• Troubles de la vision• Rétention urinaire• Difficultés d'érection	<ul style="list-style-type: none">• Sédation• Confusion mentale• Inversion de l'humeur avec virage maniaque• Abaissement du seuil épileptogène• Tremblement des extrémités• Dysarthrie, etc.	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension orthostatique• Tachycardie• Troubles de la repolarisation• Prise de poids (fréquente, elle est une cause d'arrêt ou de non-observance)• Rares troubles allergiques et hématologiques

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

