



HAL
open science

Prévalence des effets secondaires cutanés de la radiothérapie administrée dans le traitement du cancer du sein en médecine générale

Maud Antoine

► To cite this version:

Maud Antoine. Prévalence des effets secondaires cutanés de la radiothérapie administrée dans le traitement du cancer du sein en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02951098

HAL Id: dumas-02951098

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02951098>

Submitted on 28 Sep 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Maud ANTOINE

Le 08/11/2018

TITRE :

**“PRÉVALENCE DES EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS DE LA
RADIOTHÉRAPIE ADMINISTRÉE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN
EN MÉDECINE GÉNÉRALE”**

Directeur de thèse : Dr FRANCES Pierre

JURY

Président de jury : Pr. DEREURE Oliver

1^e Assesseur : Pr. STOEBNER Pierre

2^e Assesseur : Dr. BOURGIER Céline

Directeur de thèse : Dr FRANCES Pierre

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury,

Le professeur DEREURE Olivier, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous avez passé à la lecture de ce travail.

A mon Directeur de thèse,

Le Dr FRANCES Pierre, mon infinie reconnaissance pour cette proposition de thèse, votre aide précieuse, votre disponibilité sans faille, votre gentillesse envers nous, jeunes médecins face à ce monde professionnel parfois déconcertant.

Au Pr STOEBNER Pierre, et au Dr BOURGIER Céline,

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Thibault, mon pacsé, futur père d'Agathe, pour notre mutuel soutien pour passer ces 12 travaux que sont la préparation d'une thèse, ainsi que son organisation en or massif, qui m'a permis d'arriver jusque là.

A mes parents et ma famille, qui m'ont toujours beaucoup soutenus dans ces études marathoniennes.

A mes cher(e)s futur(e)s collègues, avec qui j'ai hâte de démarrer ces 30 années de travail collaboratif.

A mes chers amis carabins,

A Célest, Ophélie et Emeline, l'une à participer au début de ces études, les deux autres à la fin, sans jamais se quitter des yeux. A Elisa, pour ses expressions improbables.

A tous ceux que j'ai rencontrés durant ces années.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

1. Epidémiologie
2. Histoire naturelle
3. Traitements
4. Indications radiothérapie
5. Séances de radiothérapie
6. Effets secondaires de la radiothérapie
 - A. Radiodermites aiguës
 - B. Radiodermites chroniques
 - C. Autres manifestations plus rares
 - D. Carcinomes
7. Prévalence des radiodermites
8. Prévention des effets secondaires de la radiothérapie
9. Traitement des radiodermites
10. Place du médecin généraliste

MÉTHODE ET MOYENS D'ÉTUDE

1. Présentation de l'étude

RÉSULTATS

1. Données générales
2. Données démographiques
3. Données dermato démographiques des radiodermites
 - 3.1 Incidence des radiodermites aiguës
 - 3.2 Radiodermites selon leur stade
 - 3.3 Incidence des radiodermites chroniques
4. Incidence des lésions en fonction de l'âge
 - 4.1. Radiodermites aigues en fonction de l'âge
 - 4.2. Radiodermites chroniques en fonction de l'âge
5. Radiodermites et traitements complémentaires
 - 5.1. Incidence des traitements complémentaires
 - 5.2. Radiodermites chroniques et traitements complémentaires

6. Incidence des cancers
7. Effets secondaires locorégionaux

DISCUSSION

1. Critiques concernant cette étude
 - 1.1 Les points négatifs
 - 1.2 Les points positifs
2. Incidence de l'âge des patientes atteintes d'un cancer du sein
3. En ce qui concerne les radiodermites aiguës
 - 3.1. Incidence des radiodermites aiguës grade 1
 - 3.2. Incidence des radiodermites aiguës grade 2
 - 3.3. Incidence des radiodermites aiguës grade 3
4. Manifestations cutanées tardives
 - 4.1. Incidence
 - 4.2 Radiodermites chroniques et chimiothérapie
 - 4.3 Radiodermites chroniques et thérapies ciblées
5. En ce qui concerne les carcinomes épidermoïdes
6. En ce qui concerne les effets secondaires généraux
 - 6.A. Effets secondaires pulmonaires
 - 6.B. Effets secondaires cardiaques
 - 6.C. Effets secondaires osseux
7. Extension de la thèse

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ANNEXES : ILLUSTRATIONS

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

.....

1. EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du sein est une pathologie qui touche une grande partie de la population, en particulier féminine. En effet, moins de 1% des cancers du sein touchent l'homme. (52)

L'incidence du cancer du sein est de 54 000 nouveaux cas par an en France, dont 12.000 décès par an ; il se situe au 2e rang des cancers les plus fréquents et au 3e rang de la mortalité par cancer. (1)

En France, c'est le cancer le plus fréquent chez la femme (1).

2. HISTOIRE NATURELLE

Les principales structures du sein sont les lobules et les canaux qui s'agencent vers le mamelon.

Le carcinome in situ, ne franchit pas la membrane basale, il est soit lobulaire soit canalaire.

Le carcinome in situ lobulaire est une lésion précancéreuse sans malignité vraie mais prédispose au carcinome canalaire.

Le carcinome in situ canalaire, cellules tumorales des canaux, représente environ 20% des carcinomes, et est révélé dans 70-80% des cas par des microcalcifications à la mammographie.

Le carcinome infiltrant, qui franchit la membrane basale et envahit le tissu conjonctif, est à 90% canalaire, 5% lobulaire et 1% indifférencié. Son un grade histopronostique est défini selon la classification de Scarff Bloom et Richardson, qui comprend : le degré de différenciation, le pléiomorphisme nucléaire et l'activité mitotique.

La prise en charge thérapeutique de ce carcinome va dépendre de son expression de Ki67, de HER2 et de l'expression de ses récepteurs hormonaux.

L'extension est initialement locorégionale, par envahissement des ganglions axillaires, puis générale (hépatique, pulmonaire, cérébrale...). (2) (3)

Les facteurs prédictifs de récurrence sont : la présence de nécrose, le grade nucléaire élevé, la taille élevée de la tumeur et l'envahissement des marges.

A noter, un type particulier et rare de tumeur du sein : la tumeur phyllode, de structure fibro-épithéliale, qui peut être bénigne ou maligne lorsqu'elle est sarcomateuse, et qui répond très bien à la radiothérapie néo-adjuvante. (49)

3. TRAITEMENTS

Les principaux traitements du cancer du sein sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées : l'hormonothérapie si le cancer exprime les récepteurs hormonaux ; et le trastuzumab si le gène HER2 est surexprimé.

La chirurgie du cancer du sein consiste en une tumorectomie ou une mastectomie, selon la taille de la tumeur.

La radiothérapie peut être utilisée soit en phase curative : en post chirurgical ou en néoadjuvant pour réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie ; ou bien en soin palliatif : pour réduire la taille de la tumeur si elle est responsable d'un inconfort. (46)

Les thérapies ciblées ont permis, chez les patientes ayant des récepteurs HER-2 positifs, de réduire de 50% les récurrences lors d'un traitement précoce (après une chimiothérapie) (4).

4. INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

Les indications de la radiothérapie sont :

- tous les carcinomes infiltrants après tumorectomie;
- les carcinomes canaux in situ.
- les carcinomes infiltrants après mastectomie et stade T3-T4 ou association de 2 facteurs de risque : (âge <40 ans, multi-focalité macroscopique, grade III, embolies vasculaires, Her2 positif, triple négatif, pT2) ou au moins 1 ganglion atteint.(2)

Ce qui représente la très grande majorité des patientes atteintes du cancer du sein.

5. SEANCES DE RADIOTHERAPIE

Les patientes sont, pour 90% d'entre elles, traitées en ambulatoire.

Actuellement, le schéma standard repose sur la délivrance d'une dose de 50 Gy en 25 fractions, associée à un complément de dose (10 à 16 Gy au niveau du lit opératoire).

De nouvelles options sont actuellement proposées avec notamment un fractionnement standard allant jusqu'à 2 Gy. Cette dose permet une réduction de la durée de traitement (on passe ainsi à 40 Gy en 15 séances au lieu de 50 Gy en 25 fractions) (6).

Un autre concept est également en cours de développement : l'irradiation partielle et accélérée du sein. On intervient dans ce cas sur le lit tumoral à raison de 2 séances par jour avec une dose plus importante (3,4 à 3,8 Gy) (7).

Les effets secondaires seraient directement liés au dosage de la radiation créant une chaleur plus ou moins intense. (32)

Des modifications de protocoles ont donc été proposées par les oncologues pour réduire les effets secondaires de ce traitement avec de bons résultats depuis le développement d'accélérateurs de haute et moyenne énergie.

6. EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHERAPIE

Selon la société francophone de cancérologie digestive (35), la description d'un effet secondaire est décrite comme un signe, symptôme ou maladie, non désiré, inattendu, associé à l'utilisation d'un traitement ou d'une procédure.

Ces effets secondaires ont été décrits sous une terminologie, la CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, qui est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables en fonction du grade de la sévérité des atteintes pour chaque terme.

Grade 1 : léger ou asymptomatique, diagnostic à l'examen clinique, pas de traitement nécessaire

Grade 2 : modéré, nécessitant un traitement minimal, local

Grade 3 : sévère, invalidant, nécessitant une hospitalisation, sans mise en jeu du pronostic vital

Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence.

Les effets secondaires de la radiothérapie sont divers et fréquents :

Cardiologiques (22) : effets cardiaques à long terme - insuffisance cardiaque, coronaropathie, infarctus du myocarde, décès - fréquents et graves.

Pneumologiques (23) : Les lésions pulmonaires induites par les radiations les plus fréquentes sont la pneumopathie radique précoce, la fibrose tardive et plus rarement la bronchiolite oblitérante, responsable d'une pneumonie.

Osseux : ostéonécrose, fractures costales, tassements vertébraux.(59)

Oncologiques : Malignité secondaire au traitement. (35)

Neurocognitifs : un déclin neurocognitif pourrait être secondaire à la radiothérapie via la libération d'interleukine 6. (44)

Dermatologiques (24,25, 26) : la radiothérapie est responsable de lésions, les radiodermites, aiguës ou chroniques, mais aussi de cancers cutanés de type mélanome malin ou carcinome épidermoïde.

6.A. Radiodermites aiguës

La radiothérapie a pour effet physiopathologique une production chronique de TGF β qui stimule la production des fibroblastes, qui entraîne une production excessive de matrice extracellulaire responsable d'une fibrose.

Ces effets s'observent sur les tissus dont le turn-over est important (cas de l'épiderme) (8).

Plusieurs facteurs sont responsables de ces effets : la dose, la nature du rayonnement (photons, électrons) et l'incidence du faisceau reçu.

Une action au niveau des phanères est également observée. A ce niveau, le follicule pileux est le premier à être touché (apparition d'une atteinte suite à l'administration d'au moins 20 Gy) (9). A partir de 40 Gy, on observe une atteinte des glandes sudorales dans 70% des cas (9).

A partir de la classification CTCAE (35), une classification internationale définit ces radiodermites aiguës et permet de les diviser en 4 stades.(10) (Voir tableau 1)

| Tableau 1 : les différents types de radiodermite |
|---|
| <p>Grade 1 : il s'agit d'un <u>érythème</u> léger, d'une desquamation sèche, d'un œdème et d'une dépilation par atteinte des follicules pileux.</p> <p>Cette atteinte est souvent associée à une sensation de cuisson et d'œdème, et survient entre le 9e jour et 3 semaines après le début du traitement.</p> <p>Elle disparaît en une semaine de jours après desquamation cutanée.</p> <p>Elle est quasi-constante au cours de la radiothérapie.</p> <p>Une dyschromie temporaire peut être résiduelle.</p> <p>La radiodermite aiguë de grade 1 est le résultat d'une déplétion tardive et progressive des cellules à renouvellement faible, capable de se diviser un petit nombre de fois.</p> <p>(ILLUSTRATION 1)</p> |
| <p>Grade 2 : Aggravation de l'<u>érythème</u>, devenant d'intensité moyenne, associé à un œdème plus important, ainsi qu'une apparition de plaques d'exsudation sur le site d'irradiation.</p> <p>(ILLUSTRATION 2)</p> |
| <p>Grade 3 : A ce stade, on parle de <u>radiodermite exsudative</u>. On observe des placards ulcérés et un œdème dont le diamètre avoisine les 1,5 cm.</p> <p>Les décollements cutanés touchent l'épiderme qui disparaît à certains endroits en laissant le derme à nu.</p> |

Des séquelles dyschromiques sont souvent observées lors de la phase de cicatrisation.

La réparation va être longue, parfois plusieurs mois dans certains cas, et se faire au prix d'une cicatrice pigmentée atrophique, associée à une alopécie définitive quand la zone irradiée est une zone pileuse.

Cet effet est maximal si la radiothérapie est poursuivie au-delà de 40 Gy chez une patiente ayant un érythème important.

(ILLUSTRATION 3)

Grade 4 : on parle de radionécrose aiguë : placards inflammatoires douloureux avec des hémorragies qui conduisent à des nécroses profondes (elles peuvent concerner les muscles et les tendons).

Elle est secondaire à un surdosage en radiothérapie.

Cette lésion rarissime, entraîne une prise en charge en urgence et une contre-indication absolue à la radiothérapie.

6.B. Radiodermites chroniques

A côté de ces manifestations cutanées aiguës, nous pouvons observer des manifestations cutanées chroniques ou radiodermites chroniques.

Elles sont souvent polymorphiques, et se traduisent souvent par des difficultés lors de la cicatrisation tissulaire.

Le délai d'apparition de ces radiodermites varie, ils peuvent survenir 30 ans après la radiothérapie.

Ces radiodermites sont favorisées par des irradiations itératives, une exposition solaire intense ou des traumatismes répétés. (5)

Classiquement trois phases sont définies (8) :

1. La phase de constitution.

Elle apparaît au décours de la première ou deuxième année de la radiothérapie. On observe dans ce cas une inflammation chronique avec douleur, œdème et prurit.

2. La phase séquellaire.

Elle se caractérise par une peau sèche et dépilée non prurigineuse. On peut également observer des télangiectasies. En parallèle il existe un épaissement du tissu cutané profond. **ILLUSTRATIONS 4 et 5**

3. La phase tardive.

Phase au décours de laquelle il existe une poïkilodermie avec une atrophie et une rétraction cutanée.

6.C. Autres manifestations plus rares

D'autres manifestations tardives sont également décrites, mais dans des proportions moins importantes dans le cadre qui nous concerne :

Le réveil radique ou Syndrome de rappel de la radiothérapie ou radiation recall (8,11) est une réaction cutanée inflammatoire aigüe causée par un médicament, plus particulièrement de la chimiothérapie, plusieurs semaines ou mois après la radiothérapie. La réaction est localisée à la zone irradiée.

Le syndrome EPPER (Eosinophilic Polymorphic and Pruritic Eruption associated with Radiotherapy)(10). Cette entité se caractérise par un prurit des extrémités ou du tronc qui survient à l'arrêt de la radiothérapie ou dans les 7 mois qui suivent. On observe souvent des papules ou des vésicules. Dans 40% des cas il existe une éosinophilie sanguine.

Le pemphigus foliacé ou pemphygoïde radio-induit, est un effet indésirable rare de la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein ; cette lésion dermatologique est constituée de papules érythémateuses squameuses et d'érosions, dans cette étude sur le tronc, cuir chevelu et le visage, après 28 séances de radiothérapie, 10 jours après la dernière séance. (39)

6.D. Carcinomes

Les principaux cancers cutanés développés post radiothérapie sont les mélanomes et les cancers épidermoïdes. On peut observer plus rarement des carcinomes basocellulaires.

(ILLUSTRATION 6)

7. PREVALENCE DES RADIODERMITES

Les réactions cutanées au cours de la radiothérapie mammaire touchent la majorité de nos patientes mais il y a peu de chiffre précis sur la fréquence et la prise en charge de ces effets dans la littérature. (1, 2)

Il est important de distinguer les réactions fréquentes et peu graves de celles plus rares et dont le traitement est plus difficile.

Elles surviennent essentiellement dans la deuxième moitié du traitement, rarement après la fin de la radiothérapie.

Pendant la radiothérapie, chaque patiente doit être vue une fois par semaine pour constater la présence de réactions cutanées et apporter les recommandations et prescriptions adéquates (guide des bonnes recommandations). (27)

8. PREVENTION DES EFFETS SECONDAIRES DE RADIOTHERAPIE

Pour limiter les effets secondaires cutanés de la radiothérapie, il existe des règles de prévention simples ainsi que des consignes à respecter afin de limiter l'apparition ou l'aggravation de ces lésions. Selon le département douleur de l'institut Curie voici des éléments de prévention des radiodermites (31):

- porter des vêtements amples ou en coton ;
- éviter les armatures dans le soutien-gorge, qui risquent de frotter contre la peau dans le sillon sous-mammaire ;
- ne pas exposer la peau irradiée aux ultra-violets ;
- éviter tout cosmétique à base d'alcool (parfum, déodorant) ;
- laver la peau à l'eau et au savon plutôt surgras.
- éviter d'appliquer des émoullients (conseils très souvent évoqués par les radiothérapeutes).

En ce qui concerne les effets secondaires généraux, des méthodes nouvelles, basées sur la diététique (36) ou sur la mélatonine (48), commencent à voir le jour.

De nouvelles techniques d'irradiation de la radiothérapie sont encore en cours d'étude afin de conserver son efficacité mais de limiter les effets secondaires, cardiaques notamment. (37)

9. TRAITEMENTS DES RADIODERMITES

Selon l'AFSOS, Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (28), le traitement des radiodermites consiste en :

- Pour les radiodermites de type 1, il est indiqué de poursuivre des soins locaux d'hygiène et l'utilisation de crèmes émoullientes de type dermocosmétiques ou type Dexeryl®, Cérat de Galien*, vaseline, Calendula....
- Pour les radiodermites de type 2, une prise en charge par des topiques tels que des crèmes à base d'acide hyaluronique ; ou des pansements absorbants et protecteurs comme les pansements hydrocolloïdes ou hydrocellulaires en fonction des exsudats. L'utilisation d'un asséchant est discutée et le laser basse énergie est en cours d'évaluation.
- En ce qui concerne les radiodermites de type 3, il est nécessaire de discuter l'interruption temporaire de l'irradiation et de rechercher un facteur aggravant. Il est à nouveau indiqué d'appliquer un pansement mais plutôt hydratant tel que le tulle gras ou hydrocellulaire si la plaie est exsudative. L'arrêt de la radiothérapie est à discuter selon le contexte et les lésions.
- Pour la radiodermite de type 4, son apparition entraîne un arrêt définitif de la radiothérapie et oriente vers la chirurgie réparatrice. Cette lésion est très rare et est le reflet d'un surdosage accidentel.

Un traitement antalgique adapté doit également être prescrit car les douleurs post radiothérapie sont importantes et parfois persistantes après l'arrêt de la radiothérapie. (38)

Ainsi, nous pouvons observer que le traitement de ces radiodermites est celui des plaies types ulcères ou escarres, et que les radiodermites n'ont pas de traitement particulier.

10. PLACE DU MEDECIN GENERALISTE

Bien entendu, la prise en charge des patientes ayant cette pathologie s'est considérablement améliorée avec une « spécialisation » dans cette pratique grâce à des professionnels de santé très aguerris dans ce domaine (oncologues, chirurgiens notamment), ainsi qu'une validation des traitements au décours de réunions pluridisciplinaires (les RCP : réunions de concertation pluridisciplinaires).

Actuellement, la disponibilité des oncologues, gynécologues et dermatologues est limitée pour encadrer dans sa globalité la prise en charge chirurgicale ou radiothérapeutique du traitement du cancer du sein.

La disponibilité quasi quotidienne du médecin généraliste, permet une consultation rapide en cas de lésion.

Les consultations des spécialistes d'organes sont fréquemment réalisées au CHU et donc nécessitent un transport très éloigné du domicile des patients.

De plus, certains effets secondaires de ces traitements se manifestent plus tardivement, parfois plusieurs années plus tard, alors que le suivi régulier par les médecins hospitaliers s'est espacé considérablement ; élément qui peut mettre en défaut la prise en charge dans ces situations.

Nous pouvons ajouter à cela a problématique du vieillissement de la population qui ne permet plus aux spécialistes oncologues de s'occuper des effets secondaires de traitements car ces derniers sont absorbés par le nombre de plus en plus important de patients atteints par des cancers.

Ainsi, sur Perpignan, lieu de notre étude, les équipes de cancérologie sont de plus en plus fournies (plus de 10 oncologues actuellement alors qu'il y a 15 ans, il y en avait uniquement 2), mais cela reste néanmoins insuffisant pour gérer le nombre important de patients atteints de cancer.

Le médecin généraliste est un acteur de proximité qui prend en charge le patient dans sa globalité (évaluation et traitement des autres pathologies organiques). Cette proximité incite plus volontiers les patientes à se confier sur des manifestations cliniques qui peuvent au départ sembler anodines, mais qui peuvent avoir de répercussions sur leur qualité de vie.

Le généraliste, en plus d'être un acteur de soin, est aussi un pilier indispensable dans la prise en charge psychologique. Cette prise en charge psychologique mais aussi sociale demeure parfois difficile. Le plus souvent elle débute dès la découverte de la pathologie néoplasique.

Méthode et moyen d'étude

1. PRESENTATION DE L'ETUDE

Cette étude est réalisée au sein d'un cabinet de médecine générale sur une population de patientes ayant été traitées pour un cancer du sein.

C'est une étude quantitative rétrospective explicative, monocentrique.

Elle a été effectuée au sein d'un groupe médical rural de Banyuls sur mer (cité de 5.000 habitants), comprenant 3 médecins généralistes.

Nous avons répertorié les patientes se présentant pour le motif suivant : radiodermite chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traité par radiothérapie ou ayant eut un cancer du sein anciennement traité par une radiothérapie.

Le recueil a été réalisé sur une année : 2016.

Les dossiers ont été consignés dans le logiciel métier (Médicawind).

Un répertoire des patientes et des lésions cutanées a ensuite été établi dans un fichier Excel.

Le but du travail est de mettre en exergue les effets secondaires cutanés fréquents de ce traitement en médecine générale afin que les praticiens puissent intervenir et informer les patientes de manière plus éclairée.

Toute patiente ayant eu un cancer du sein a été répertoriée dans un fichier Excel, et nous avons décidé d'exclure de cette étude les patientes n'ayant pas bénéficié de radiothérapie, ainsi que celles qui ont bénéficié de ce traitement précocement (moins de 2 ans).

Nous avons recueillis les données suivantes :

- âge de la patiente
- côté du sein atteint
- type histologique de néoplasie mammaire
- date de début de la radiothérapie
- dose de radiothérapie reçue en Gy
- irradiation de la chaîne mammaire interne

- traitements concomitants (chirurgie, chimiothérapie et hormonothérapie)
- nature des effets secondaires extracutanés précoces (datant de moins de 6 mois après radiothérapie)
- nature des effets secondaires extracutanés tardifs (apparaissant plus de 6 mois après radiothérapie)

Exploitation des données et analyses statistiques :

Les résultats sont une analyse de fréquence et sont donc exprimés en pourcentage.

Résultats

1. DONNEES GENERALES

Dans notre étude, au total sur cette période, nous avons pu inclure 113 patientes.

Ont été exclues : 10 patientes car 6 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie entre 2014 et 2016; et 4 ont reçu des traitements dans le cadre de leur néoplasie mammaire, traitement qui ne comportait pas de radiothérapie.

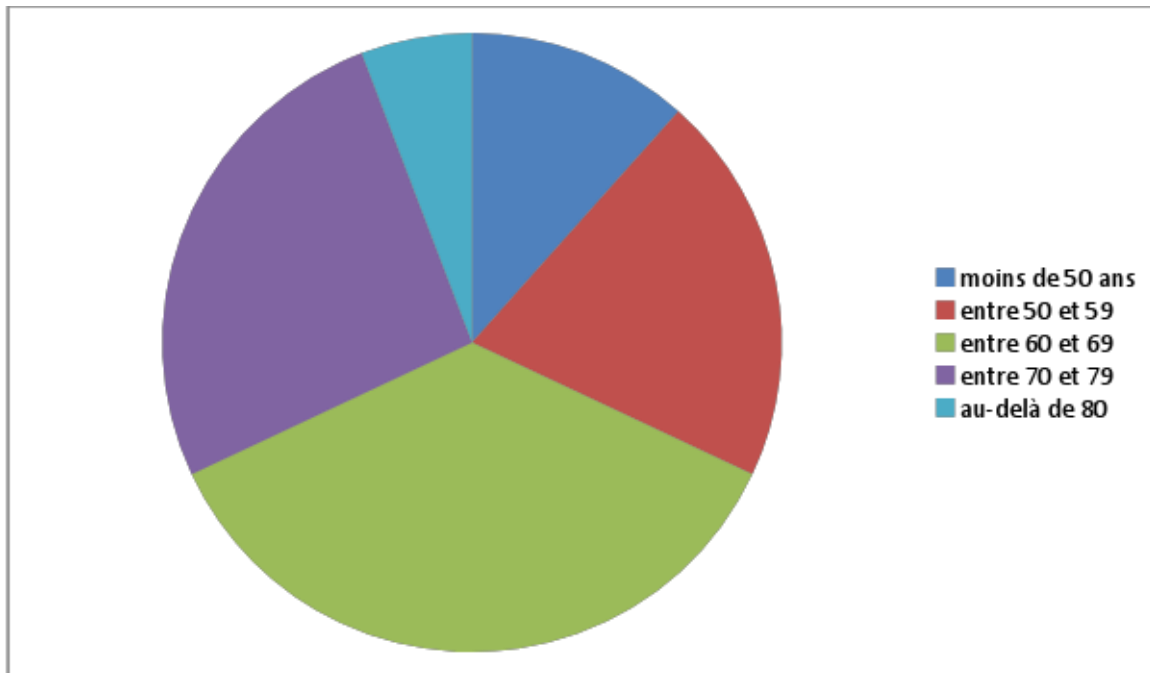
En tenant compte de ces exclusions, nous avons donc pu recenser 103 patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant reçu de la radiothérapie, dont des données ont pu être exploitées dans un fichier Excel au cours de l'année 2016.

Les patientes ont reçu une radiothérapie de 50 Gy pour 98 d'entre elles, trois ont reçu 30 Gy, et deux 20 Gy. Cette différence de dose est due à l'interruption de ce traitement à la demande des patientes (effets délétères de la radiothérapie pour une, ou souhait pour deux qui n'y voyaient pas d'avantages).

2. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'âge des patientes au moment où elles ont reçu la radiothérapie (tableau 1)

Tableau 1 : Tranches d'âge des patientes atteintes d'un cancer du sein (en pourcentage).



Pour les patientes de moins de 50 ans, nous avons 12 patientes (11,6%)

Pour les patientes entre 50 et 59 ans, nous avons 21 patientes (20,4%)

Pour les patientes entre 60 et 69 ans, nous avons 37 patientes (36%)

Pour les patientes entre 70 et 79 ans nous avons 27 patientes (26,2%)

Pour les patientes de plus de 80 ans, nous avons 6 patientes (6%)

On note une prédominance de la tranche d'âge 60-69 ans.

3. DONNÉES DERMATO-DERMOGRAPHIQUES DES RADIODERMITES

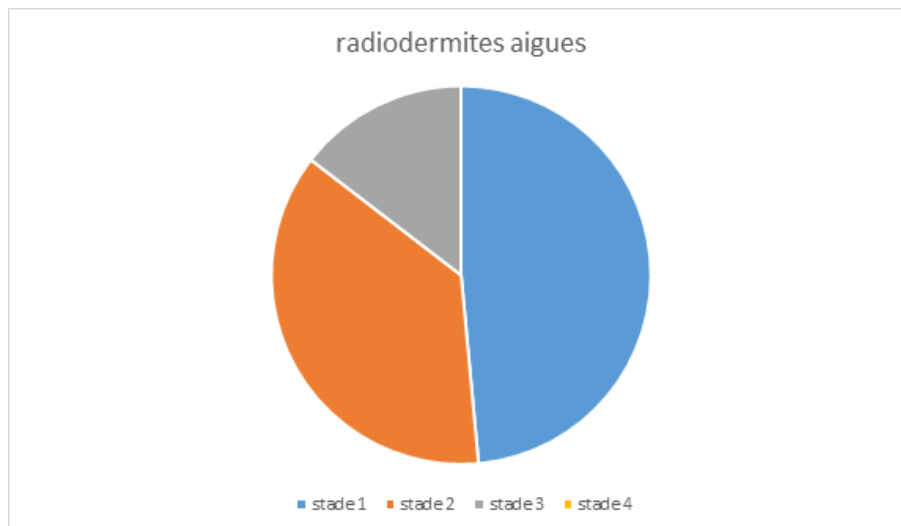
3.1 Incidence des radiodermites aiguës

103 patientes ont été analysées et 103 radiodermites aiguës ont été retrouvées.

3.2 Radiodermites selon leur stade

Parmi les radiodermites aiguës répertoriées (103) :

- stade 1 : 50/103 : 48.5%
- stade 2 : 38/103 : 37%
- stade 3 : 15/103 : 14.5%
- stade 4 : 0



3.3 Incidence des radiodermites chroniques

Toutes les radiodermites chroniques ont toutes été des radiodermites aiguës qui se sont chronicisées :

Parmi les 103 radiodermites aiguës, 34 se sont chronicisées (34/103 : 33%)

Parmi ces radiodermites chroniques :

- 8 étaient en phase de constitution : 23.5%
- 17 étaient en phase séquellaire : 50%
- 9 étaient en phase tardive : 26.5%

4. INCIDENCE DES LESIONS EN FONCTION DE L'ÂGE

4.1. Radiodermites aiguës en fonction de l'âge

Dans un second temps nous nous sommes intéressés aux radiodermites aiguës en fonction de l'âge des patientes. (Tableau 2).

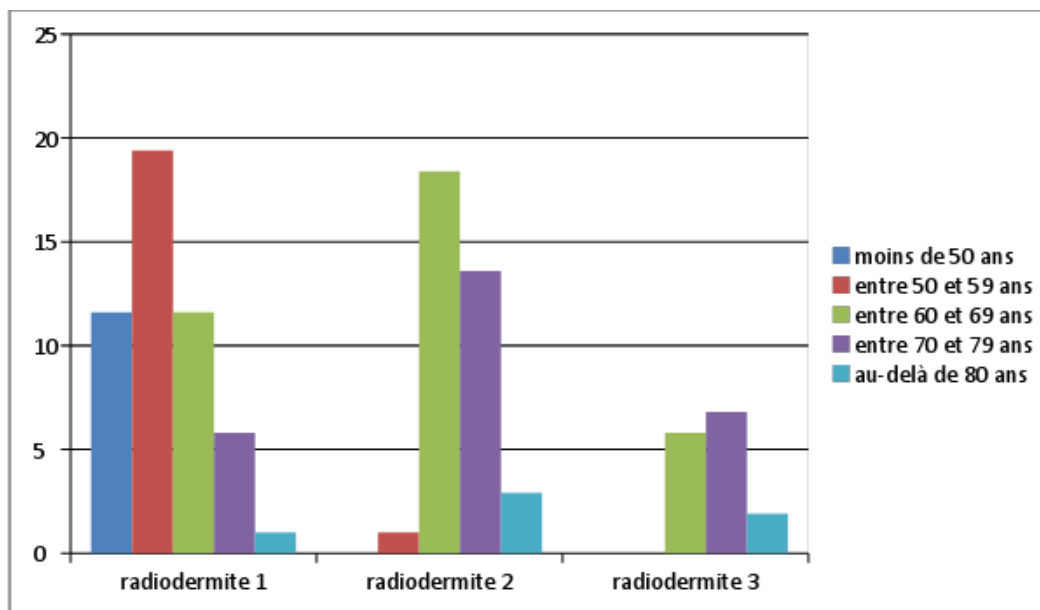


Tableau 2 : Les différentes radiodermites observées chez les patientes en fonction de la classe d'âge (en pourcentage).

Pour la radiodermite aiguë de type 1, nous avons un total de 51 patientes concernées (49,5%) avec :

Pour la classe d'âge des moins de 50 ans, 12 patientes (11,6%)

Pour la classe d'âge 50-59, 20 patientes (19,4%)

Pour la classe d'âge 60-69, 12 patientes (11,6%)

Pour la classe d'âge 70-79, 6 patientes (5,8%)

Pour la classe d'âge des plus de 80 ans, 1 patiente (1%)

Pour la radiodermite aiguë de type 2, nous avons un total de 37 patientes (35,9%)

avec :

Pour la classe d'âge des moins de 50 ans, 0 patiente (0%)

Pour la classe d'âge 50-59, 1 patiente (1%)

Pour la classe d'âge 60-69, 19 patientes (18,4%)

Pour la classe d'âge 70-79, 14 patientes (13,6%)

Pour la classe d'âge des plus de 80 ans, 3 patientes (2,9%)

Pour la radiodermite aiguë de type 3, nous avons un total de 15 patientes (14,6%)

avec :

Pour la classe d'âge des moins de 50 ans, 0 patiente (0%)

Pour la classe d'âge 50-59, 0 patiente (0%)

Pour la classe d'âge 60-69, 6 patientes (5,8%)

Pour la classe d'âge 70-79, 7 patientes (6,8%)

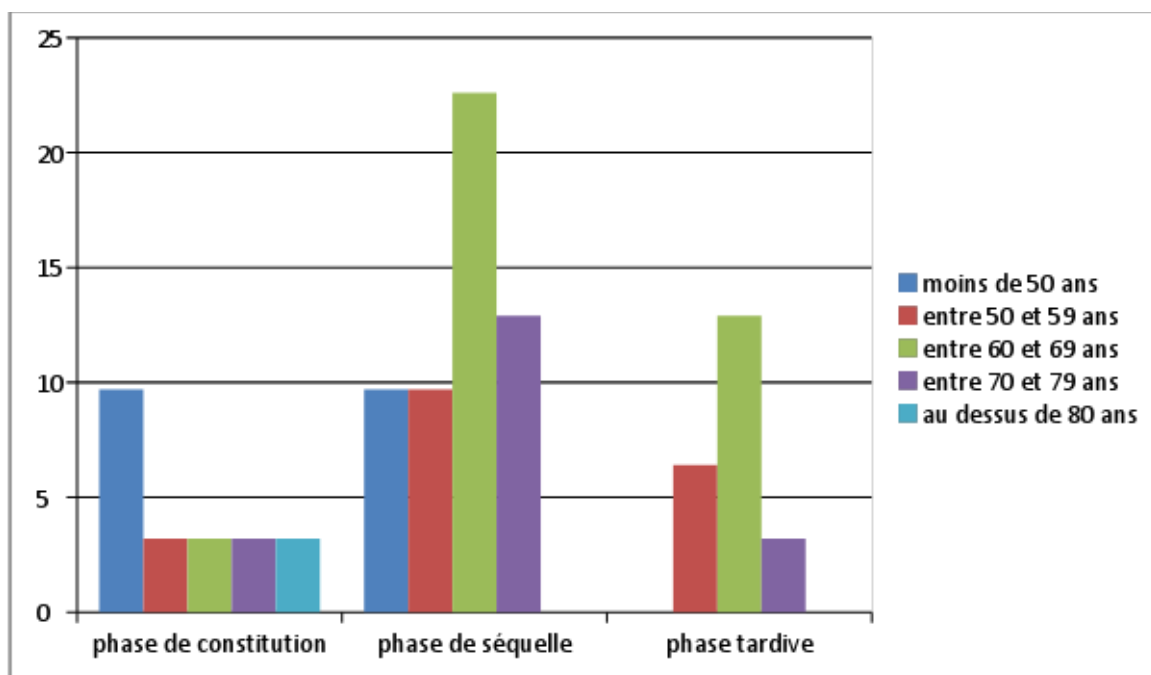
Pour la classe d'âge des plus de 80 ans, 2 patientes (1,9%)

Nous n'avons pas observé de radiodermite aiguë de type 4.

4.2 Radiodermites chroniques en fonction de l'âge

Nous nous sommes également intéressés à la survenue de ces manifestations cutanées chroniques en fonction de l'âge du patient (pourcentage obtenu en fonction des événements chroniques cutanés) (tableau 3)

Tableau 3 : Type des radiodermites chroniques en fonction de l'âge des patientes



En ce qui concerne la radiodermite chronique, plusieurs cas de figure ont été mis en évidence :

- En ce qui concerne la phase de constitution, 3 cas (9,7%) pour les moins de 50 ans, 1 cas (3,2%) pour les autres classes d'âge.
- En ce qui concerne la phase de séquelle, 3 cas (9,7%) pour les moins de 50 ans, et ceux ayant entre 50/59 ans, 7 cas (22,6%) pour les 60/69 ans, 4 cas (12,9%) pour les 70/79 ans, 0 cas pour les plus de 80 ans.

- En ce qui concerne la phase tardive, 0 cas pour les moins de 50 ans, et les plus de 80 ans, 2 cas (6,4%) pour les 50/59 ans, 4 cas (12,9%) pour les 60/69 ans, et 1 cas (3,2%) pour les 70/79 ans.

5. RADIODERMITES ET TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES

5.1 Incidence des traitements complémentaires

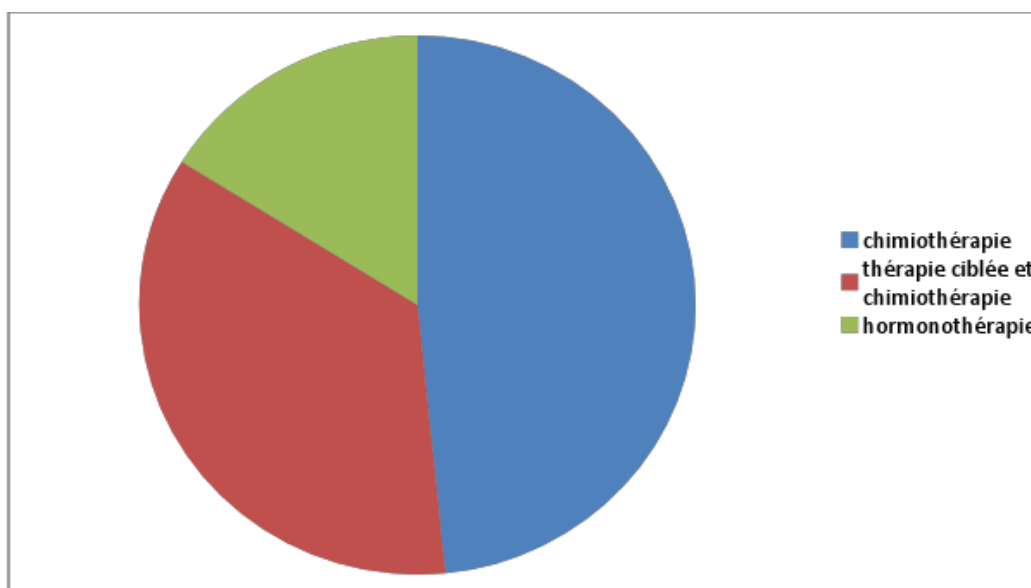
Nous nous sommes par la suite intéressés aux différents traitements administrés à la suite de la chirurgie et de la radiothérapie :

- la chimiothérapie
- la thérapie ciblée + chimiothérapie
- l'hormonothérapie

Afin de déterminer leur éventuelle responsabilité dans la survenue des manifestations cutanées (tableau 4).

Pour rappel, toutes les femmes de l'étude ont bénéficié de chirurgie.

Tableau 4 : Les différents types de traitement complémentaires chez les patientes ayant une radiodermite chronique



Nous avons obtenu :

- 15 cas de chimiothérapie : 48,4% des traitements complémentaires,
- 11 cas de thérapie ciblée avec chimiothérapie : 35,5% des traitements complémentaires
- 5 cas d'hormonothérapie : 16,1% des traitements complémentaires.

5.2. Radiodermites chroniques et traitements complémentaires

Pour trouver une relation entre traitement complémentaire et radiodermite chronique, nous avons calculé l'incidence des radiodermites chroniques en fonction des traitements complémentaires. De plus, nous avons également mesuré l'incidence des patientes indemnes de radiodermite chronique en fonction des traitements complémentaires reçus. (Tableau 5).

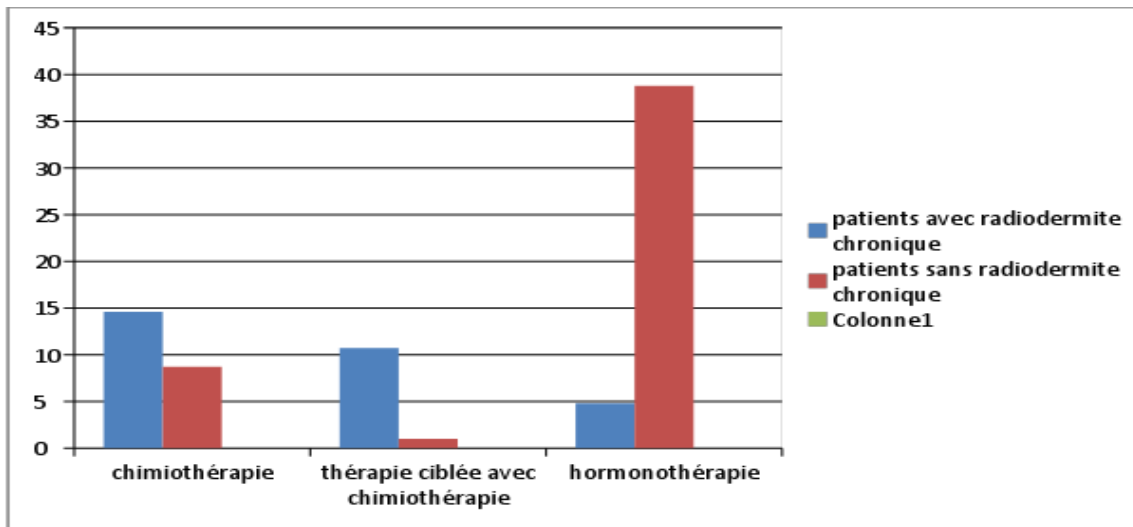
Pour les patientes ayant une radiodermite chronique

- une prépondérance de la chimiothérapie (15 cas, soit 14,6%)
- puis la thérapie ciblée + chimiothérapie (11 cas, soit 10,7%),
- et enfin l'hormonothérapie (5 cas, soit 4,8%).

Pour les patientes n'ayant pas de radiodermite chronique :

- prépondérance du traitement complémentaire par hormonothérapie : 40 cas, soit 38,8%
- puis la chimiothérapie : 9 cas, soit 8,7%
- et enfin la thérapie ciblée + chimiothérapie : 1 cas soit 1%.

Tableau 5 : comparaison des traitements complémentaires administrés aux patientes ayant une radiothérapie entre celles ayant une radiodermite chronique ou non.



6. INCIDENCE DES CANCERS

Dans les manifestations cutanées tardives, nous avons eu 5 cas de carcinomes épidermoïdes survenus au décours de la radiothérapie correspondant à 5% des radiodermites aiguës et à 14.7% des radiodermites chroniques.

Ces patientes avaient plus de 70 ans et avaient reçu un traitement associant radiothérapie et hormonothérapie. Le diagnostic a été posé entre 7 et 10 ans après la radiothérapie.

7. EFFETS SECONDAIRES LOCO-REGIONAUX

Les effets secondaires cutanés sont ceux que nous avons décidé d'étudier dans notre travail.

Cependant, il ne faut pas oublier les autres effets secondaires qui peuvent être répertoriés suivant la classification CTCAE, très utile pour mieux répondre aux doléances des patientes souvent désespérées par une pathologie qui peut avoir une consonance péjorative à leurs yeux.

C'est ainsi que parmi les effets secondaires locorégionaux, nous avons pu observer, plusieurs d'entre eux :

- En majorité pneumologiques dans 21% des cas (22/103): dont 10 pneumopathies interstitielles (9,7%) ,12 fibroses pulmonaires (11,6%).
Pour les patientes entre 50 et 59 ans : 2 cas (2%)
Pour les patientes entre 60 et 79 ans : 10 cas (9,8%)
Pour les patientes au-delà de 80 ans : 10 cas (9,6%)
- Des effets cardiologiques dans 8,7% des cas (9/103), dont 1 péricardite (0.9%), ainsi qu'une myocardite (0.9%),5 coronaropathies (4,85%), et 2 Blocs auriculo ventriculaires (BAV) (1,9%).
- Des manifestations rhumatologiques (3,88% des cas) avec surtout des fractures vertébrales et costales. L'atteinte est prépondérante chez les patientes de plus de 80 ans.
- Plusieurs symptômes aigus secondaires à la radiothérapie fréquents ont été également retrouvés : mucite ou chéilite, anorexie, douleurs mammaires, céphalée, diarrhée ou constipation, dépression, reflux gastro-œsophagien.

Discussion

1. CRITIQUES CONCERNANT CETTE ÉTUDE

1.1 Les points négatifs

Cette étude a été effectuée au sein d'un seul cabinet de médecine générale. Ce cabinet est localisé en zone rurale avec une patientèle qui n'est pas nécessairement représentative de la population générale. En effet, de nombreux facteurs peuvent modifier l'analyse des données concernant les effets par rapport à ceux observés en milieu urbain : l'éloignement des lieux de traitements, relation de proximité avec les professionnels de santé, etc.

L'analyse des données a été effectuée à partir d'informations issues de l'expertise de professionnels de santé en médecine générale et qui ne sont donc pas des dermatologues, ni des oncologues.

Le diagnostic dermatologique n'a pu être recontrôlé à posteriori par des dermatologues au vu de la situation géographique : difficulté pour les patientes de se déplacer, rendez-vous chez ces spécialistes tardif et satisfaction de la décision thérapeutique du médecin généraliste.

L'échantillon de patientes a permis de débiter une thèse et d'ébaucher des conclusions afin de poursuivre dans ce sens. Mais les conclusions sur cet échantillon de 113 patientes ne peuvent être significatives.

Cet échantillon peut être considéré comme peu important, et aurait mérité d'être confronté avec l'expérience d'autres cabinets médicaux.

Concernant les traitements supplémentaires type hormonothérapie etc., ces traitements sont récents, et ont donc été introduits tardivement chez les patientes. De ce fait, notre cohorte concernant ces traitements n'est pas suffisamment fournie actuellement pour avoir des données ayant une valeur plus conséquente.

Le recueil des données est dans certains cas déclaratif, ce qui peut conduire à des erreurs dans leur évaluation.

Des inexactitudes sont également dues au fait que la radiothérapie n'ait pas été effectuée de la même façon chez les patientes traitées il y a plus de 10 ans, par rapport à celles traitées plus précocement : en effet, la nature du rayonnement, la dose administrée ne sont pas les mêmes à ces différentes périodes.

1.2 Les points positifs

L'étude a été effectuée sur une période d'une année entière, ce qui a permis de rencontrer la quasi-totalité des patientes suivies au sein du cabinet.

La radiothérapie a été effectuée pour la totalité des patientes étudiées au sein de la même unité ; élément qui permet de mieux comprendre l'uniformité dans la répartition des doses, et la plus grande facilité dans la collecte des données.

Cette étude a été effectuée avec le concours de 3 praticiens (2 femmes, et un homme).

En fait cette mixité professionnelle permet de mieux appréhender la problématique du cancer du sein. En effet, certaines femmes souhaitent se faire suivre par des praticiens de sexe féminin, et d'autres par un médecin du sexe opposé, ce que nous avons réalisé au sein de ce cabinet médical.

L'originalité de cette étude vient du fait qu'elle a été effectuée au sein d'un cabinet de médecins généralistes qui ne sont pas nécessairement formés pour ces pathologies, et qui ne connaissent pas nécessairement les problématiques engendrées par la radiothérapie.

De plus, les données recueillies restent une première car aucune étude de la sorte n'a été réalisée au sein d'un cabinet de médecine générale. C'est la raison qui a par ailleurs motivé ces praticiens à effectuer cette étude.

Un contrôle de certaines données récoltées a pu être réalisé, et parfois une correction s'est opérée ; cela à partir des lettres de spécialistes (oncologues surtout) qui ont consulté les patientes au décours de leur prise en charge.

2. L'INCIDENCE DE L'AGE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Nous remarquons dans cette étude que la classe d'âge la plus représentée est celle des 60/69 ans (36%) (Tableau 1).

En reprenant les données de la littérature, nous voyons que ces valeurs sont superposables à celles obtenues dans les différentes études réalisées au sein de populations plus importantes. En effet, une étude effectuée chez les femmes en 2012 (1) a permis de montrer que l'incidence augmente entre 30 et 70 ans, pour décroître ensuite (phénomène que nous pouvons observer dans notre cohorte). Le pic d'incidence est observé entre 60/69, ce qui est tout à fait superposable à nos données.

Tout aussi intéressant, en reprenant les données de l'HAS en date de février 2015 (12), nous remarquons que l'âge moyen lors de la réalisation du diagnostic est de 61 ans. Le tableau 6 permet de voir également une distribution (en fonction de l'âge des patientes) du cancer du sein qui reste prépondérante sur la classe d'âge comprise entre 50 et 74 ans (54% des patientes concernées).

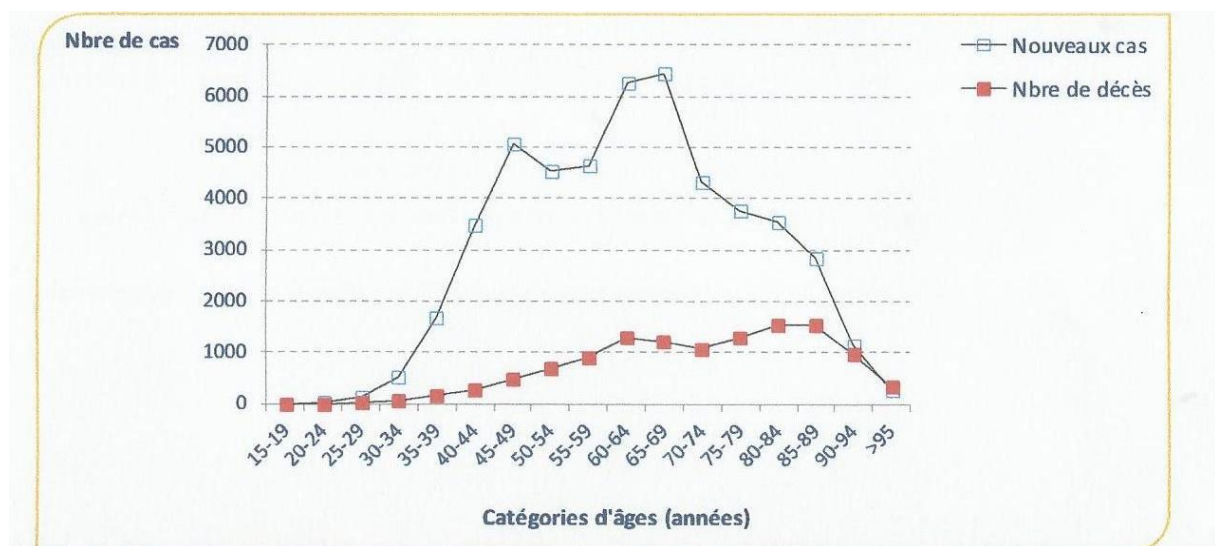


Tableau 6 : Incidence et mortalité du cancer du sein en France en 2012 (12)

Notre étude permet donc de voir que l'incidence de ce cancer est superposable aux données recueillies dans la littérature.

Cela pouvait très aisément se concevoir car la plupart des pathologies néoplasiques surviennent chez le patient âgé. Cette constatation est à mettre en relation avec le fait qu'il existe une exposition continue et prolongée à un agent carcinogène, mais aussi à une modification des réactions immunitaires des patients qui peuvent engendrer une majoration des pathologies néoplasiques. (53)

3. EN CE QUI CONCERNE LES RADIODERMITES AIGUËS

3.1 Incidence des radiodermites aiguës grade 1

En reprenant les chiffres avancés dans cette étude, nous remarquons que toutes les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie ont eu une radiodermite.

Le tableau 2 permet de voir une prépondérance des radiodermites de grade 1 qui représentent 49,5% des patientes.

En fait elles s'observent chez les patientes dès que la dose de 12 Gy est obtenue (chez les patientes ayant un phototype clair) (9). Cela explique les raisons des valeurs obtenues, y compris chez celles ayant reçu 20 Gy. Pour de nombreux auteurs, il suffit de 1,8 Gy par fraction (à raison de 5 fractions par semaine) pour obtenir de telles manifestations (8-9).

La survenue de ces manifestations dépend de nombreux facteurs : dose délivrée, nature et énergie du rayonnement administré, volume et site irradié (14).

Cette toxicité cutanée est d'autant plus importante que la patiente reçoit un bolus.

Au niveau des régions les plus exposées par cette radiothérapie nous avons les plis (creux axillaires, et sillon sous-mammaire) (8).

La radiodermite est d'autant plus importante que la patiente présente des altérations cutanées concomitantes (pathologies dermatologiques notamment).

En fait, nous voyons derrière ces chiffres une réalité fondamentale : la radiodermite de type 1 est une entité très fréquente qui doit être systématiquement recherchée, prise en charge et expliquée aux patientes.

Lorsqu'on observe près de 50% des radiodermites de type 1, on ne peut pas rester insensible à cette manifestation.

Même si les conséquences restent très limitées, elles représentent un inconfort certain pour les patientes, et peuvent conduire à majorer des situations d'anxiété ou de dépression parfois non évaluées ou quiescentes.

En conséquence, les chiffres obtenus nous démontrent que cet effet de la radiothérapie doit être connu des médecins généralistes.

3.2 Incidence des radiodermites de grade 2

Les radiodermites de grade 2 représentent 35.9% des radiodermites aiguës. Cette fréquence est due à leur apparition rapide (2 semaines) et pour des doses relativement faibles.

En reprenant les données de la littérature (13), nous remarquons que les radiodermites de grades 2 et 3 représentent une proportion comprise entre 40 et 85% des patientes.

Dans notre cas, nous sommes dans la tranche basse des chiffres de la littérature (50,5%) et cela peut tenir à plusieurs raisons :

- La performance des équipes d'oncologie de la clinique qui prend en charge les patientes
- Une meilleure prise en charge des mesures préventives pour réduire ce type de manifestations
- Une prise en charge au décours de la radiothérapie plus serrée par le médecin généraliste.
- Ce constat peut également être secondaire à un recueil effectué de manière plus aléatoire par les oncologues instigateurs de ces études.

De plus, comme nous l'avons dit au préalable, il est important de sensibiliser les acteurs médicaux de terrain. Il est fort possible que dans ce cadre, les généralistes n'aient pas tous souhaité ou n'ont pas été contactés pour être sensibilisés à cette problématique.

- Une évaluation différente de la radiodermite de type 2 entre les différentes équipes.

Un tel constat doit nous inciter à assurer, dans ce domaine, une formation plus importante des acteurs impliqués pour la prise en charge.

C'est de cette manière que les patientes, déjà très affectées par cette pathologie qui peut avoir des répercussions sur leur identité de femme, pourront mieux appréhender une situation qui n'est pas grave.

Leur apparition entraîne un ralentissement des séances de radiothérapie avec un renforcement des mesures de prévention.(28)

Leur diagnostic et leur niveau de prise en charge sont donc essentiels pour permettre une bonne cicatrisation de ces lésions et une poursuite de la radiothérapie afin d'obtenir un traitement optimal du cancer.

3.3. Incidence des radiodermites aiguës de grade 3

Dans cette étude, les radiodermites de type 3 représentent 15% des radiodermites aiguës.

Elles sont évidemment plus rares que les radiodermites de grades 1 et 2 car elles sont dues à une altération de la barrière cutanée associée à une dose trop importante de radiothérapie. De ce fait, à l'apparition d'une radiodermite de grade 1 ou 2, des mesures de prévention des radiodermites de grade 3 vont être appliquées telles que : mise en place d'une crème à l'acide hyaluronique ou pansements adaptés et/ou arrêt temporaire de la radiothérapie jusqu'à amélioration de l'état cutané. (28)

Ces radiodermites sont donc d'autant plus rares au fil des années grâce au perfectionnement des techniques de radiothérapie, aux techniques de prévention et aux techniques de traitements des radiodermites.

Nous avons également observé dans cette étude que les manifestations observées sont d'autant plus importantes que l'âge de la patiente est élevé. En effet, en ce qui concerne les radiodermites de grade 3, la classe d'âge la plus impactée dans notre étude est celle des 70-79 ans avec 6,8% pour un total d'atteinte de ce type de 14,6%.

Le turn-over des tissus ayant subi la radiothérapie n'est pas le même chez les patientes plus âgées : réduction de la capacité mitotique et phénomène d'apoptose plus fréquent.

Le vieillissement cutané entraîne une fragilité cutanée par manque de renouvellement cellulaire et cela est dû à différents facteurs tels que : les facteurs intrinsèques comme la génétique ou la ménopause, les facteurs extrinsèques comme l'exposition aux UV, le tabagisme, le stress, l'alimentation, la consommation d'alcool, etc. (29)

Plus particulièrement, l'exposition aux UV, en particulier UVB, qui est un des principaux facteurs de vieillissement cutané. (33) Et ce facteur est très présent dans notre région : 2200 à 2400 KWh/m², contrairement à la moitié nord de la France qui se situe à 1000 KWh/m². (30)

De plus, il est régulièrement montré que la photo-protection par crème solaire est majoritairement insuffisante dans la population générale.

Ainsi, notre pourcentage de radiodermite de grade 3 dans cette tranche d'âge des 70-79 ans est probablement supérieur comparé à celui d'étude réalisée sur des femmes provenant d'autres régions.

Il est possible que cette supériorité numérique dans notre étude puisse également être mise sur le compte d'une plus grande distance avec les équipes oncologiques. En effet, dans les régions rurales les patients ont une latence plus importante pour avoir accès à l'offre de soin, d'autant plus pour l'offre de soin hospitalière.

Néanmoins, il reste fondamental de prendre en charge de tels effets secondaires car les conséquences sont d'autant plus importantes que ces effets secondaires concernent des patientes âgées, donc susceptibles d'avoir des répercussions en termes de morbidité plus importantes par rapport au reste de la population.

Nous n'avons pas observé de radiodermite de type 4 car cette manifestation cutanée demeure exceptionnelle et reste le marqueur d'un surdosage, rare en France.

4. MANIFESTATIONS CUTANÉES TARDIVES

4.1. Incidence

Nous remarquons que ces manifestations cutanées touchent surtout les patientes âgées. Les patientes de moins de 60 ans sont peu représentées (19,4%) au sein de notre échantillon (tableau 3).

Ce phénomène est le résultat de deux modifications physiologiques liées à l'âge : une qui consiste en une action des fibroblastes qui favorisent le développement de TGF- β , un agent responsable d'une inflammation cutanée et de l'angiogenèse, celle-ci étant responsable de l'apparition des télangiectasies. La deuxième est la fabrication de radicaux libres oxygénés qui altère le bon fonctionnement du renouvellement tissulaire. (15-16)

4.2 Radiodermites chroniques et chimiothérapie

Le tableau 4 nous permet de remarquer une prépondérance des radiodermites chroniques chez les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie (48,4%), ou d'une thérapie ciblée associée à la chimiothérapie (35,5%).

Ces manifestations sont moins fréquentes chez celles qui ont bénéficié d'un traitement complémentaire par hormonothérapie (16,1%).

De même, dans la littérature, nous remarquons une plus grande incidence des manifestations cutanées tardives suite à l'administration d'une chimiothérapie : en 2009, l'ASTRO (American Society for Radiation Oncology) avait démontré qu'une radiotoxicité cutanée pouvait être observée de manière bien plus importante chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie par rapport à celles ayant reçu uniquement une radiothérapie (17).

Plusieurs chimiothérapie ont été jugées responsables de ces manifestations (surtout les cytostatiques : les anthracyclines, l'actinomycine D (8-18).

4.3 Radiodermites chroniques et thérapies ciblées

En ce qui concerne le trastuzumab, il est établi une surreprésentation des manifestations cutanées lorsqu'il est associé à une radiothérapie et une

chimiothérapie (19) ; élément qui n'est pas nécessairement attribuable à la seule responsabilité de cette molécule.

Cependant, le nombre d'études effectuées en ce qui concerne cette toxicité est peu important pour deux raisons :

D'abord, la relative nouveauté de ce traitement qui n'est administré que depuis 2010. Deuxièmement, le fait que l'apparition des radiodermites chroniques nécessite au moins 6 mois après l'administration du traitement, et peut parfois survenir au bout de 20 ans.

La toxicité de la chimiothérapie et des thérapies ciblées est d'ailleurs bien mise en exergue dans le tableau 5 (25,3% des patientes sur une proportion de 30,1% des patientes ayant eu un traitement complémentaire).

Elle est bien plus importante que celle induite par l'hormonothérapie qui est prépondérante dans le groupe témoin des patientes n'ayant pas eu de manifestations cutanées tardives (38,8%).

5. EN CE QUI CONCERNE LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES

Nous notons chez les 103 patientes 5 cas de carcinomes épidermoïdes.

Ces lésions malignes se sont développées chez des patientes de plus de 70 ans, et ayant eu comme traitement complémentaire une hormonothérapie.

Les épithéliomas épidermoïdes et basocellulaires sont classiquement décrits comme pouvant survenir au décours d'une radiothérapie. Le plus souvent les lésions observées se centralisent au niveau des zones ou de la périphérie proche de la partie ayant bénéficié de la radiothérapie (5).

En parallèle, nous voyons une nouvelle fois (comme dans le cas des radiodermites chroniques) que ces carcinomes se développent chez des patientes dont le turn-over cellulaire est moins important, les patientes plus âgées.

En effet, la tranche d'âge des patientes de notre étude qui ont développé un carcinome épidermoïde est de plus de 70 ans, ce chiffre étant corrélé aux données littéraires, en effet l'INCa et l'HAS ont publié en 2009 des recommandations (61)

indiquant que la moyenne d'âge d'apparition des carcinomes épidermoïdes est de 76 ans.

Dans la littérature l'incidence de ces carcinomes est nettement moindre (0,003%) mais ce chiffre augmente avec l'âge.

De plus, comme pour les radiodermites de type 3, ces patientes ont été étudiées dans une région où l'indice UV est important, facteur primordial de développement de ces carcinomes, en particulier des carcinomes épidermoïdes. (34).

D'autre part comme nous avons pu le dire précédemment, nos patientes vivent dans le sud de la France.

Or la zone où notre étude a été réalisée est concernée par un ensoleillement plus important. Par voie de conséquence une majoration des manifestations cutanées en rapport avec cette exposition est observée.

En ce qui concerne les carcinomes basocellulaires, leur incidence est multipliée par 4 dans les zones ensoleillées (54-55).

En ce qui concerne les carcinomes épidermoïdes, la photothérapie est également un facteur responsable de sa genèse (56-57).

A ce propos, il faut savoir que les kératoses actiniques (ce sont des dysplasies kératinocytaires) se développent au niveau des parties les plus exposées au soleil. Une transformation maligne de ces lésions est observée dans un pourcentage des cas allant de 10 à 20% (54).

De ce fait, il est certain que la conjonction de facteurs toxiques pour le tissu cutané est responsable de la genèse de ces cancers.

Quant à la responsabilité de la radiothérapie, bien que dans notre étude les patientes aient reçu radiothérapie et hormonothérapie, elle reste pleine et entière, car aucun travail n'a pu jusqu'à présent démontrer la responsabilité de l'hormonothérapie dans la genèse de ces lésions (20).

Cet élément est d'autant plus important que les patientes, ayant eu une radiothérapie dans notre région, nécessitent un suivi cutané plus resserré pour rechercher une éventuelle transformation maligne.

6. EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES GENERAUX

Nous remarquons une importante atteinte pulmonaire, cardiaque et osseuse, du fait de la proximité anatomique des structures.

6. A. Effets secondaires pulmonaires

Les effets secondaires pulmonaires post radiothérapie sont préférentiellement situés à l'apex pulmonaire et sont souvent asymptomatiques initialement, puis la fibrose s'étend avec le vieillissement accéléré et deviennent symptomatiques (58).

La gravité de l'atteinte est liée à la dose d'irradiation reçue (51) ainsi qu'à l'association avec un traitement par chimiothérapie.

Notre étude retrouve 20% des patientes traitées par radiothérapie atteintes d'un effet secondaire pulmonaire. De tels résultats semblent très importants, mais ils correspondent à une étude réalisée en 2009 (58). Cette étude, effectuée sur un nombre de patientes plus grand que le nôtre (413 patientes), avait découvert 21% de complications pulmonaires à la suite de la radiothérapie dans le traitement du cancer du sein. Cette étude montre également que les effets secondaires sont liés à la proximité du rayonnement, à la dose délivrée et à l'irradiation ganglionnaire.

Ainsi, des repérages scanographiques et des calculs des doses sont effectués avant toute radiothérapie afin d'obtenir une meilleure balance bénéfico-risque de l'utilisation de ce traitement et réduire son effet délétère sur le poumon.

6. B. Effets secondaires cardiaques

En ce qui concerne les effets secondaires cardiaques, nous retrouvons 8,9% des patientes atteintes d'effets secondaires cardiaques.

Dans la littérature, une étude plus large concernant 40.000 femmes atteintes d'un cancer du sein et traitées (entre autre) par radiothérapie montre une augmentation du risque cardio vasculaire ischémique de 30%. (50)

Une autre étude nous montre que l'atteinte est en effet majoritairement coronaire, en particulier l'artère coronaire droite. (22)

L'atteinte cardiaque dépend :

- du volume traité
- du côté irradié (la radiothérapie mammaire gauche expose plus le cœur par rapport au côté droit), (43)
- de la dose délivrée : les effets secondaires sont dose-dépendants avec une augmentation de 7,5% par Gy au dessus de 5Gy. (50)
- de l'irradiation de la zone axillaire ; en effet ce chiffre est en augmentation si l'irradiation concerne aussi la zone axillaire mais nos données sont malheureusement limitées pour conclure. (51)
- du fractionnement utilisé, de l'association à d'autres facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, antécédents familiaux, obésité).
- de l'association ou non à une chimiothérapie cardiotoxique (anthracyclines)

Dans notre étude nous avons retrouvé un risque moindre par rapport à cette littérature, peut être par :

- Manque de dépistage ; que ce soit potentiellement à cause de long délai de rendez-vous de consultation chez le cardiologue dans certaines régions ; le faible taux de recours à la consultation cardiologique des patientes ; le manque de sensibilisation des médecins généralistes pour le dépistage ECG chez les patientes irradiées pour un cancer du sein.
- Amélioration des techniques depuis 2015 ; diminution des doses du rayonnement.
- La prise en charge optimale des patientes dans les centres de radiothérapie de la région.
- Le régime méditerranéen, faible en graisse, présent dans la région de Perpignan.

Ces effets cardiaques et pulmonaires sont donc largement décrits dans la littérature, et beaucoup de nouvelles techniques visent à réduire les effets secondaires locorégionaux de la radiothérapie dans le traitement de nombreux cancers, en particuliers le cancer du sein du fait de la comorbidité majeure des effets cardiaques et pulmonaires. (37) (42)

6. C. Effets secondaires osseux

En ce qui concerne les effets osseux, notre étude retrouve 3,88% de fractures, essentiellement vertébrales.

La prévalence de l'ostéoporose dans la population générale est de 9,7%. (60)

Notre chiffre se trouve donc à priori sous estimé par rapport à la littérature.

Plusieurs explications sont possibles :

- Une exposition solaire importante dans cette région et un taux en vitamine D élevé, ralentissant l'ostéoporose.
- Des fractures sous diagnostiquées du fait du caractère asymptotique de certaines fractures
- Un sous diagnostic dû à la qualité des radiographies.

La radiothérapie est aussi responsable d'une destruction des tissus glandulaires, induisant ainsi une ménopause précoce et donc une ostéoporose plus précoce ou plus sévère. (59)

Nous pourrions compléter les chiffres de cette étude en y intégrant des résultats d'ostéodensitométrie afin d'évaluer si les fractures post radiques sont dues à une ostéoporose accélérée ou à une fragilisation localisée aux rayonnements.

D'après une étude (59) faite chez un grand nombre de femmes jeunes ayant reçu de la radiothérapie pour un cancer du sein, le risque de fracture est augmenté pour les patientes ayant reçu de la radiothérapie.

En conclusion, le cancer du sein traité par radiothérapie semble être un facteur d'accélération ou d'aggravation d'ostéoporose, le suivi de ces patientes nécessite donc une surveillance par ostéodensitométrie plus assidue.

7. EXTENSION DE LA THÈSE

Les extensions possibles de la thèse seraient d'augmenter le nombre de patientes, afin d'obtenir une plus forte significativité, mais également de multiplier la diversité

des patientes en prenant des cabinets de ville, des cabinets semi-ruraux et ruraux des différentes régions de France.

Nous pourrions en outre comparer l'apparition des radiodermites de grade 3 et des radiodermites chroniques selon les régions afin de mieux sensibiliser les femmes aux mesures de prévention.

Il serait également intéressant de trouver des mesures afin d'étendre l'information des règles de prévention, l'information des effets secondaires possibles, de sensibiliser les patientes sur la nécessité de consulter si une anomalie apparaît. En effet, comme le montre cette étude, les patients et patientes traités par radio ou chimiothérapie sont demandeurs de mesures d'information, et, à ce jour, l'utilisation d'applications sont un bon moyen de communication et d'information. (45)

Conclusion

Les manifestations cutanées précoces ou tardives dans le cadre d'une radiothérapie pour le cancer du sein doivent être connues par les médecins généralistes.

En effet, la prise en charge au décours d'un traitement du cancer du sein de patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie est très fréquente actuellement au sein d'un cabinet de médecine générale.

Il pourrait donc être intéressant d'utiliser, par exemple, la télé-expertise en association avec les dermatologues et/ou les radiothérapeutes pour l'aide au diagnostic et la prise en charge médicale rapide des lésions.

De même, le dépistage des lésions malignes secondaires à ces traitements s'avère un impératif pour les praticiens, et des consultations organisées de dépistage des cancers cutanés chez ces patientes devraient être mises en place, soit par organisation d'un dépistage chez le médecin généraliste aidé d'une téléconsultation, soit en coordination médecin généraliste-dermatologue dans une structure de soin type Maison de Santé Pluriprofessionnelle.

Il serait donc intéressant de proposer un protocole de soin et de suivi aux femmes ayant pour antécédent un cancer du sein traité par radiothérapie.

D'autre part, du fait de l'incidence importante des cancers du sein chez les femmes, les oncologues ont modifié au cours des années leur approche thérapeutique : en ciblant la radiothérapie pour limiter les effets cutanés et en favorisant la découverte d'une nouvelle thérapeutique (thérapie ciblée) : le trastuzumab.

Bien entendu, l'arrivée de ce traitement ciblé est très prometteuse pour certaines patientes dont le cancer était précédemment de mauvais pronostic.

Cependant, ce type de traitement expose à des effets secondaires cutanés tardifs comme notre étude l'a mis en évidence ; effets potentialisés par la radiothérapie, et la chimiothérapie en association.

Compte tenu d'une administration récente du trastuzumab, il reste difficile de connaître de manière précise l'importance de ces effets à long terme.

Aussi, devons-nous être vigilant vis-à-vis de ce traitement, et de ses effets cutanés à moyen et long terme.

Bibliographie

1. Arveux P, Bertaut A. Epidémiologie du cancer du sein. La Revue du Praticien 2013 ; 63 : 1362-1366.
2. Institut national du cancer. Les données du cancer. INCa. <http://www.e-cancer.fr/>.
3. MATHIEU DM. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES CANCERS DU SEIN.
4. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. New England Journal of Medicine 2005;353:1659-72.
5. Pinto AC, Ades F, De Azambuja E, Piccart- Gebhart M. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. Breast 2013; 22 (suppl 2): S152-S155.
6. Bensadoun R-J, Thomas O. Gestion ambulatoire du patient en cours de radiothérapie. http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/06_gestion_ambul_rte/Radiotherapie.pdf.
7. Belkacemi Y, Khodari W, Grelier N, Calitchi E. Radiothérapie des cancers du sein : ce qui a changé. La Revue du Praticien 2013 ; 63 : 1402-1403.
8. Belkacemi Y, Bourgier C, Kramar A, Auzac G, Dumas I, Lacorneau T, Mége JP, Mijonnet S, Lemonnier J, Lartigau E. SHARE : a French multicenter phase III trial comparing accelerated partial irradiation versus standard or hypofractionated whole breast irradiation in breast patients at low risk of local recurrence. Clinical Advances in Hematology and Oncology 2013 ; 11 : 76-83.
9. Bessis D. Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique. Ed. Springer 2009.
10. Mateus C, Thomas M. Radiodermites. <http://www.therapeutique-dermatologique.org/>.
11. Azria D, Magne N, Zouhair A, Castadot P, Culine S, Ychou M, Stupp R, Van Houtte P, Dubois JB, Ozsahin M. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. Cancer Treatment Reviews 2005; 31: 555-570.
12. Carrotte- Lefebvre I, Delaporte E, Mirabel X, Piette F. Complications cutanées de la radiothérapie (hors tumeurs malignes). Bulletin du Cancer 2005 ; 50 : 255-258.
13. Dépistage et prévention du cancer du sein. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf.
14. Heymann S, Bourgier C. Comment gérer la radiodermite aiguë ? La Lettre du Sénologue 2011 ; 54 : 37-38.

- 15.** Mazon JJ, Locoche P, Maugis A. Techniques d'irradiation des cancers. Ed. Vigot 1993.
- 16.** Delanian S. Aspects physiopathologiques de la fibrose radio-induite. Bulletin de Cancérologie et de Radiothérapie 1995 ; 82 : 88-93.
- 17.** Gruber BL, Marchese MJ, Kew RR. Transforming growth factor-beta 1 mediates mast cells chemotaxis. Journal of Immunology 1994; 152: 5860-5867.
- 18.** Garcia - Huttenlocher HI, Timke C, Dinkel J et al. Acute Toxicity Of Skin And Mucosa In Patients With Head And Neck Cancer Receiving Radio therapy Alone Or In Combination With Chemotherapy Or Cetuximab. Proceedings of the 5th Annual ASTRO Meeting 2009.
- 19.** Cutuli B, De Lafontan B, Lemanski C. Effets secondaires des traitements locorégionaux. 32^{ème} journée de la SFSPM, Strasbourg 2010.
- 20.** Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncology 2010; 11: 21–28.
- 21.** Kerbat P, Vauleon E, Desclos H. L'hormonothérapie a-t-elle une place en prévention et/ou dans les carcinomes canaux in situ (CCIS) ? 26^{ème} journée de la SFSPM, Nancy 2004.
- 22.** Sophie Jacoba,* , Jean Ferrières b. « Breast cancer radiotherapy: A case of double Jeopardy Radiothérapie pour le cancer du sein : une double peine », 9 novembre 2016, elsevier édition
- 23.** Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: A case report », 5 septembre 2017, elsevier édition.
- 24.** The incidence of postoperative radiotherapy-induced acute dermatitis in breast cancer and its influencing factors for Chinese women. Ding J#1,2, Guo Y#3, Li Q1, Chen J4, Hu P4, Liu Q4, Cao Y4, Wu J5,6.
- 25.** Rev Enferm. 2013 Dec;36(12):42-8.[Radiation therapy in breast cancer. Education and care nurses].[Article in Spanish]Castaños Jaúregui I1, Balsa Marco JC1.
- 26.** Topical Treatment of Skin Injury Inflicted in Mice by X-Ray Irradiation.Meimeti E1, Kafanas A2, Pavlou P1, Evangelatou A3, Tsouparelou P3, Kanellopoulos S3, Kipouros P3, Koliarakis N3, Leonis G1, Ioannou E4, Roussis V4, Rallis M1
- 27.** Steve Heymann. Comment gérer la radio-dermite aiguë ? In (institutGustave

Roussy, Villejuif); 2011.

28. afsos. Toxicité cutanée radio induite. 12 déc 2014;

29. Vieillissement cutané .:. Union des dermatologues belges - Société royale belge de dermatologie [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur:

<http://www.dermanet.be/fr/dermatologie-esthetique/vieillissement-cutane>

30. IFSS. indice UVB et UVA en france.

31. fromantin. Comment optimiser les soins cutanés pendant la radiothérapie ? juin 2015;

32. O.Maillotb1N.Leduc1V.AtallahcP.EscarmantbA.PetitaS.BelhommeaP.

SargosaV.Vinh-Hungb. Thermographie et incidence de la radiodermite chez 64 patientes atteintes de cancer mammaire traité par irradiation au CHU de Martinique :résultats d'une étude observationnelle monocentrique prospective. 2017;

33. Arisi M, Zane C, Caravello S, Rovati C, Zanca A, Venturini M, et al. Sun Exposure and Melanoma, Certainties and Weaknesses of the Present Knowledge. Frontiers in Medicine [Internet]. 30 août 2018 [cité 17 sept 2018].

34. Vieillissement cutané .:. Union des dermatologues belges - Société royale belge de dermatologie [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur:

<http://www.dermanet.be/fr/dermatologie-esthetique/vieillissement-cutane>

35. Fédération Francophone de, Cancérologie Digestive. Critères de toxicité. In 2009. http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf

36. Elio Rossi,. Complementary and Integrative Medicine to Reduce Adverse Effects of Anticancer Therapy. THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE. 2018;

37. Modiri A. Estimations individualisées de la survie globale dans l'optimisation du plan de radiothérapie - Une étude de concept. 23 sept 2018;

38. Wang K. Prévalence de la douleur chez les patients atteints de cancer du sein après le traitement: une revue systématique. 4 sept 2018;

39. Criado PR. Pemphigus foliacé induit par radiothérapie: un effet indésirable rare du traitement du cancer du sein. International jrnal of dermatology. 2018;

40. Kung TA. Changements cutanés induits par le rayonnement après radiothérapie postmastectomie: étude pilote sur les indicateurs de synchronisation de la reconstruction du sein retardée . 19 sept 2018;

- 41.** Pfeffer RM. Radiothérapie pour le cancer du sein : guérir le cancer tout en protégeant le cœur. *israelmedical association journal*. 20 sept 2018;
- 42.** Kirby AM. L'essai IMPORT LOW: la recherche collaborative accélère le changement de pratique dans la radiothérapie du sein. 17 sept 2018;
- 43.** Altınok A. Évaluation dosimétrique de l' artère coronaire droite en radiothérapie pour le cancer du sein. In: *medicaldosimetrie*. 2018.
- 44.** Osamu Shibayama. L'influence à long terme de la radiothérapie mammaire adjuvante sur la fonction cognitive chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traité par une thérapie de conservation. *International Journal of ClinicalOncology*. 10 janv 2018;
- 45.** El Shafie RA, Weber D, Bougatf N, Sprave T, Oetzel D, Huber PE, et al. Supportive Care in RadiotherapyBased on a Mobile App: Prospective Multicenter Survey. *JMIR MhealthUhealth [Internet]*. 30 août 2018 [cité 27 sept 2018];6(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137282/>
- 46.** Caitlin Yee JL E Chow. Radiothérapie pour les patientes atteintes d' un cancer du sein localement avancé non réséqué. 12 juin 2018;
- 47.** Michelle S. Han¹ & Seema A. Khan. Essais cliniques pour le carcinome canalaire in situ du sein. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 4 juin 2018;
- 48.** B. Farhood¹, - N. H. Goradel², - K. Mortezaee³. La mélatonine comme adjuvant en radiothérapie pour la radioprotection et la radiosensibilisation. In: *Clinical and TranslationalOncology*. 2018.
- 49.** Bousquet G, Confavreux C, Magne N. Phyllodes malignes: excellente réponse à la radiothérapie néoadjuvante. *Royal AustralasianCollege of Surgeons*. 2018;
- 50.** C.W. Taylor *, A.M. Kirby. Effets secondaires cardiaques de la radiothérapie du cancer du sein. *ClinicalOncology*. 6 juin 2015;
- 51.** Trofimova OP , Tkachev SI. Pneumopathie Radiation dans le traitement du stade précoce du cancer du sein. 2015; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016156>
- 52.** Elbachiri M, Fatima S, Bouchbika Z, Benchekroun N, Jouhadi H, Tawfiq N, et al. Cancer du sein chez l'homme: à propos de 40 cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J [Internet]*. 4 déc 2017 [cité 30 sept 2018];28. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5903709/>
- 53.** P. Nève. Pathologies néoplasiques gériatriques. *college belge de geriatrie*.
- 54.** Habib T. Maladies cutanées. Diagnostic et traitement. France. Ed. Elsevier 2008.

- 55.** Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Ed Elsevier-Masson 2017.
- 56.** Fitzpatrick TB. Atlas en couleurs de Dermatologie clinique. Ed. Flammarion Médecine-Sciences 2007.
- 57.** Bologna JL. Dermatologie : l'essentiel. Ed. Elsevier Masson 2018.
- 58.** Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani H. Risks factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast conserving surgery. J Med Invest 2009 ; 56 (3-4) : 99-110.
- 59.** Chang CH 1 , Chen SJ 2 , Liu CY 3 . Risque de fracture et traitements adjuvants chez les jeunes patients atteints de cancer du sein. 24 juin 2015;
- 60.** Lespessailles É, Cotté F-E, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F. Prévalence et caractéristiques de l'ostéoporose dans la population générale en France : l'étude Instant. Revue du Rhumatisme. 1 juill 2009;76(7):685-92.
- 61.** INCa H. carcinome épidermoïde cutané - label HAS-INCa - recommandations. HAS; 2009.

Annexes



ILLUSTRATIONS

ILLUSTRATION 1 : Radiodermite aiguë grade 1



ILLUSTRATION 2 : Radiodermite aigue grade 2



ILLUSTRATION 3 : Radiodermite aiguë grade 3



ILLUSTRATIONS 4 et 5 : Télangiectasies post radiques présentes dans les radiodermites chroniques



ILLUSTRATION 6 : Cancer épidermoïde post radiothérapie



SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.