

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2016

Thèse n°

**THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 25 novembre 2016 à POITIERS

par Mademoiselle GUYONNAUD Juliette
née le 26 Août 1990

**Évaluation d'une cure thermale à la Station thermale d'Avène
sur la qualité de vie de patientes traitées pour un cancer du sein et
sur les effets secondaires cutanés des traitements anticancéreux**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU

Membres : Madame le Docteur Stéphanie RAGOT, Maître de conférences-
Praticien hospitalier
Madame le Docteur Virginie RIBET, Pharmacien-Responsable du
service de Développement Clinique, Pierre Fabre Dermocosmétique

Directeur de thèse : Madame le Docteur Stéphanie RAGOT



PHARMACIE

Professeurs

CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
COUET William, Pharmacie Clinique
FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
IMBERT Christine, Parasitologie
MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
OLIVIER Jean Christophe, Galénique
PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
SARROUILHE Denis, Physiologie
SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
BARRIER Laurence, Biochimie
BODET Charles, Bactériologie
BON Delphine, Biophysique
BRILLAULT Julien, Pharmacologie
CHARVET Caroline, Physiologie
DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
DEJEAN Catherine, Pharmacologie
DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
GIRARDOT Marion, Pharmacognosie, Botanique,
Biodiversité Végétale
GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
GRIGNON Claire, PH
HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
INGRAND Sabrina, Toxicologie
MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmacochimie

PAIN Stéphanie, Toxicologie
RAGOT Stéphanie, Santé Publique
RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

DELOFFRE Clément, Pharmacien
HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

JORDAN Steven

Poste d'ATER

COSTA Damien

Poste de Moniteur

VERITE Julie

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Bernard Fauconneau de me faire l'honneur d'assurer la présidence de mon jury de thèse.

Je remercie aussi tout particulièrement Madame Stéphanie Ragot pour m'avoir encadrée tout au long de ce projet. Malgré la distance, elle s'est toujours rendue disponible pour répondre à mes questions et m'apporter son aide dans la conduite de cette thèse. Ses commentaires et conseils m'ont été précieux. J'aimerais également la remercier pour la qualité de l'enseignement qu'elle nous a dispensé à l'Université de Poitiers et plus précisément en MASTER 2.

Je tiens à adresser de chaleureux remerciements à Madame Virginie Ribet pour faire partie de ce jury mais avant tout, pour m'avoir choisie comme stagiaire et m'avoir permis de prendre part à cette étude clinique, point de départ de tout ce travail. Je souhaite lui témoigner mon plus profond respect et ma plus vive reconnaissance pour tout ce qu'elle a pu m'apporter professionnellement mais aussi personnellement. J'espère aujourd'hui avoir été digne de la confiance qu'elle m'a accordée et lui exprime toute ma gratitude pour ses qualités pédagogiques, sa gentillesse, son énergie et son soutien.

Mes remerciements se tournent ensuite naturellement vers ma famille et mes amis. Pour citer Victor Hugo, « les mots manquent aux émotions ». J'espère avoir trouvé les bons afin de remercier comme il se doit toutes les personnes qui comptent dans ma vie.

À ma maman,

Sans toi, je n'aurais peut être pas choisi la Pharmacie. Sans toi, je n'aurais peut être pas su traverser ma première année à l'Université et cette terrible épreuve qu'est le concours. Sans toi, je n'aurais pas la même personnalité qui fait de moi la femme que je suis aujourd'hui. Sans toi, je n'existerais tout simplement pas... Mon amour pour toi s'étend bien au-delà de la lune !

À mon papa,

Bien que je me sois orientée vers la Pharmacie et non la Médecine comme toi, je sais que tu as toujours été fier de moi et j'espère que tu le seras encore davantage aujourd'hui.

À mon frère,

Toi aussi, malgré tes taquineries autour de la Pharmacie (filiale d'« épiciers ») je sais que j'ai toujours pu compter sur ton soutien et tes encouragements. Merci pour toutes ces années de complicités fraternelles passées ensemble.

À tous les autres membres de ma famille, ma grand-mère maternelle, mes grands-parents paternels, ma tante, mon cousin, ma cousine, leurs conjoints et enfants...,

Chaque instant partagé avec vous est pour moi source de bonheur et de joie. Une pensée également à ma famille outre atlantique et en particulier à ma cousine Jade avec qui je passerais bien plus que quelques jours chaque année.

À mes amis d'enfance,

Même si les années passent et que la distance parfois nous éloigne, notre groupe reste toujours aussi soudé et prêt à se retrouver. Je souhaitais vous témoigner à tous mais encore davantage à vous les filles, Leslie, Charlie, Adeline, Charlotte, Laura, Lucie, Sabine et Sophie, ma sincère affection et vous remercier pour ces excellents moments passés ensemble qui rendent ma vie tellement plus belle.

À mes amis de la Faculté de Poitiers,

De Rémi venant de Saintes comme moi, aux amitiés qui se sont créées dès les premières années avec Adèle, Inès, Alexandre, Kévin, Julien G..., à celles qui se sont ajoutées au fur et à mesure avec Maud et Lucile, sans oublier les dernières rencontres, non des moindres, avec Charlotte et Christophe : un grand merci pour avoir rendu mes années étudiantes, ainsi que les suivantes, si palpitantes et inoubliables.

À toutes les personnes que j'ai eu la chance de découvrir également au travers de mes expériences professionnelles, comprenant le super groupe de stagiaires chez Servier et l'incroyable team de l'Hôtel Dieu, ainsi qu'à toutes celles que je n'ai pu citer mais qui je l'espère se reconnaîtront.

Et enfin à Julien mon chéri,

Cela fait maintenant plus de 6 ans que tu me vois grandir, murir et m'épanouir à tes côtés. Merci de m'aimer telle que je suis. Ta présence et tes encouragements, jour après jour, m'aident à aller de l'avant et me donnent envie de voir encore plus grand.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR	American College of Radiology
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA	BReast CAncer
CH(U)	Centre Hospitalier (Universitaire)
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSQ-8	Client Satisfaction Questionnaire-8
DA	Dermatite Atopique
DLQI	Dermatological Life Quality Index
cDLQI	children's Dermatological Life Quality Index
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (soit récepteur du facteur de croissance épidermique)
EI(s)	Effet(s) Indésirable(s)
EMN	Eau Minérale Naturelle
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ETA	Eau Thermale d'Avène
FAS	Full Analysis Set
FEC	5-Fluoro-uracile + Epirubicine + Cyclophosphamide
5-FU	5-Fluoro-Uracile
Gy	Gray
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-2
IL	InterLeukine
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LSS	Lauryl Sulfate de Sodium
M	Mois
N	Nombre de sujets
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
(N)S	(Non) Significatif
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGWBI	Psychological General Well-Being Index
PP	Per Protocol
PPS	Programme Personnalisé de Soins
QdV	Qualité de Vie
QLQ-C30 /-BR23	Quality of Life Questionnaire Core 30 / BReast cancer specific 23
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
Sa	Staphylococcus aureus
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis

Système BIRADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
TNM cTNM et pTNM	Tumor, Nodes, Metastasis (soit Tumeur, Ganglions, Métastases) c pour clinique et p pour post-chirurgical
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UV	Ultra Violet
V	Visite
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (soit facteur de croissance endothélial vasculaire)
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Index des figures :

Figure 1 - Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France métropolitaine entre 1980 et 2012 [8]	1
Figure 2 - La structure du sein [11].....	3
Figure 3 - Drainage lymphatique ganglionnaire des seins [5]	4
Figure 4 - Différents types de cancer du sein [11]	5
Figure 5 - Réalisation d'une mammographie d'un sein (face) [35].....	10
Figure 6 - Densité suspecte dans un cliché mammographique (face) [36]	10
Figure 7 - Cancer du sein : Principes de prise en charge thérapeutique d'après les recommandations de la HAS et l'INCa [14]	13
Figure 8 - La chirurgie mammaire conservatrice [5]	15
Figure 9 - La mastectomie totale [5]	15
Figure 10 - L'exérèse des ganglions sentinelles [5]	16
Figure 11 - Exemples de prothèses mammaires externes [48]	17
Figure 12 - Chambre implantable ou Port-A-Cath® [35]	21
Figure 13 - Exemples d'atteintes unguéales : Lignes de Beau (à gauche) et oncholyse (à droite) [83]	29
Figure 14 - Xérose de grade 1 selon l'échelle NCI CTCAE [88]	30
Figure 15 - Hyperpigmentation palmaire induite par la capécitabine, localisée aux plis de flexion (a) ou diffuse (b) [91].....	31
Figure 16 - Lésion acnéiforme au niveau de la jambe [101]	31
Figure 17 - Syndrome palmo-plantaire après l'utilisation de paclitaxel : (A). Plaque érythémateuse violacée sur le pouce droit (B). Plaque érythémateuse et œdémateuse sur la face latérale postérieure du pied droit [101].....	32
Figure 18 – Exemple de radiodermite de grade 2 [107].....	33
Figure 19 - Plaque métallique provenant de l'ancien établissement thermal [148]	40
Figure 20 - La Station thermale d'Avène en 1990 (à gauche) et en 2004 (à droite) [148].....	40
Figure 21 - Zones aquifères et de forages de l'ETA [151].....	42
Figure 22 - Collections de photographies du Dr D. Wallach et du Pr J. Mazereeuw sur la dermatite atopique [162].....	44
Figure 23 - Photographies de différentes formes de psoriasis [169].....	45
Figure 24 - Bain (à gauche) [148] et source d'ETA (à droite) [146] de la Station thermale d'Avène	46
Figure 25 - Douche filiforme (en haut), enveloppement (en bas) et massage sous ETA (à droite) à la Station d'Avène [148].....	47
Figure 26 - Évaluation clinique de dermatite atopique avant (Day 0) et après (Day 18) une cure thermale à Avène [151].....	49
Figure 27 - Évaluation clinique de psoriasis avant (Day 0) et après (day 18) une cure thermale à Avène [151]	49
Figure 28 - Évolution clinique du psoriasis avant (à gauche) et après (à droite) une cure thermale à Avène [176]	50
Figure 29 - Évolution clinique de l'ichtyose avant (à gauche) et après (à droite) une cure thermale à Avène [184]	51
Figure 30 - Biopsies de surface dans un cas de dermatite atopique (à gauche : J2 exocytose lymphocytaire et exosérose ; à droite : J18 absence de lésions spécifiques) [151].....	51

Figure 31 - Évolution des scores cliniques et marqueurs staphylococciques ou inflammatoires étudiés au cours de l'étude à la Station d'Avène [197]	53
Figure 32 - Thermographies montrant la température du visage d'un patient traité par laser avec application d'ETA sur l'hémi-visage droit [204]	54
Figure 33 - Évaluation clinique par l'investigateur des effets indésirables dermatologiques selon l'échelle NCI CTCAE à V1 et V2 pour le groupe cure (population FAS, N=35)	63
Figure 34 - Évaluation clinique par l'investigateur des effets indésirables dermatologiques selon l'échelle NCI CTCAE à V1 et V2 pour le groupe contrôle (population FAS, N=33)	63
Figure 35 - Évaluation clinique par l'investigateur des effets indésirables dermatologiques selon l'échelle NCI CTCAE à V2 et V3 (population FAS, groupe « cure » N=35 à V2 et N=34 à V3 ; groupe contrôle N=33 à V2 et V3)	66
Figure 36 - Évaluation de l'efficacité globale de la cure thermale à V3 (population FAS, groupe « cure », N=34)	71
Figure 37 - Évaluation de la tolérance globale de la cure par l'investigateur à V3 (population FAS, groupe « cure », N=34)	71

Index des tableaux :

Tableau 1 - Résumé du Système International T.N.M. de classification des tumeurs malignes du sein [15]	6
Tableau 2 - Grade histopronostique des cancers du sein d'Elston-Ellis [9]	7
Tableau 3 - Types d'hormonothérapie utilisés chez la femme ménopausée et non ménopausée, dans le cancer du sein non métastatique [5]	23
Tableau 4 - Composition de l'ETA : Prélèvement à l'émergence de la source Sainte-Odile effectué par le Laboratoire National de la Santé [151]	43
Tableau 5 - Calendrier d'étude	58
Tableau 6 - Questionnaire EORTC QLQ-BR23 : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)	65
Tableau 7 - Échelle NCI CTCAE : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)	66
Tableau 8 - Questionnaire DLQI : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)	67
Tableau 9 - Questionnaire QLQ-C30 : Évolutions V3-V2 pour les deux groupes (population FAS)	69
Tableau 10 - Questionnaire PGWBI : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)	70

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
PARTIE I : LE CANCER DU SEIN	3
1. ANATOMIE DU SEIN	3
2. PHYSIOPATHOLOGIE	4
3. CLASSIFICATION	4
3.1 LES DIFFERENTS TYPES DE CANCER DU SEIN	4
3.2 LES STADES DU CANCER DU SEIN	5
3.3 LES GRADES DU CANCER DU SEIN.....	6
3.4 LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DU CANCER DU SEIN (RH ET HER2)	7
4. FACTEURS DE RISQUE	7
5. SYMPTOMES	8
6. DIAGNOSTIC	9
6.1 BILAN INITIAL.....	9
6.1.1 <i>Interrogatoire et examen clinique</i>	9
6.1.2 <i>L'imagerie médicale</i>	10
6.1.3 <i>L'examen anatomopathologique</i>	11
6.2 BILAN D'EXTENSION	11
6.3 DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU SEIN.....	11
7. TRAITEMENTS	12
7.1 CHIRURGIE MAMMAIRE.....	14
7.1.1 <i>Chirurgie mammaire conservatrice</i>	14
7.1.2 <i>Chirurgie mammaire non conservatrice</i>	15
7.1.3 <i>Techniques du ganglion sentinelle et curage axillaire</i>	16
7.1.4 <i>Examen anatomopathologique des pièces opératoires</i>	17
7.1.5 <i>Prothèses mammaires externes et reconstruction mammaire</i>	17
7.2 RADIOTHERAPIE	18
7.3 CHIMIOTHERAPIE.....	20
7.4 THERAPIES CIBLEES.....	21
7.5 HORMONOTHERAPIE	22
7.6 LE SUIVI	23
8. EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS	24
8.1 PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES	25
8.1.1 <i>Fatigue</i>	25
8.1.2 <i>Douleurs</i>	25
8.1.3 <i>Lymphœdème</i>	28
8.1.4 <i>Atteinte des phanères</i>	29
8.1.5 <i>Troubles cutanés</i>	30
8.1.6 <i>Troubles du cycle menstruel et de la sexualité</i>	33
8.1.7 <i>Autres effets</i>	34
8.2 IMAGE CORPORELLE ET ESTIME DE SOI	35
8.3 QUALITE DE VIE	36
8.4 SOINS DE SUPPORT.....	36

PARTIE II : INTERET D'UNE CURE THERMALE A AVENE DANS LA PRISE EN CHARGE POST CANCER DU SEIN 39

1. LE THERMALISME A LA STATION D'AVENE	39
1.1 HISTORIQUE	39
1.2 L'EAU THERMALE D'AVENE (ETA)	41
1.2.1 <i>Origine de l'ETA</i>	41
1.2.2 <i>Composition de l'ETA</i>	42
1.3 LA CURE THERMALE A AVENE	43
1.3.1 <i>Indications</i>	43
1.3.2 <i>Soins prodigués</i>	45
1.4 PROPRIETES DE L'ETA	48
1.4.1 <i>Évaluation clinique des cures thermales d'Avène</i>	48
1.4.2 <i>Évaluation paraclinique des cures thermales d'Avène</i>	51
1.4.3 <i>Évaluation de l'ETA en dehors de la Station thermale d'Avène</i>	53
1.4.4 <i>Propriétés biologiques de l'ETA</i>	55
2. ÉTUDE CLINIQUE EVALUANT LES BIENFAITS DE LA CURE THERMALE A AVENE CHEZ DES FEMMES EN POST CANCER DU SEIN [222]	56
2.1 OBJECTIFS DE L'ETUDE	56
2.1.1 <i>Objectif principal</i>	56
2.1.2 <i>Objectifs secondaires</i>	57
2.2 METHODOLOGIE	57
2.2.1 <i>Plan expérimental</i>	57
2.2.2 <i>Modalités de la cure thermale durant l'étude</i>	58
2.3 CRITERES DE SELECTION	59
2.3.1 <i>Critères d'inclusion</i>	59
2.3.2 <i>Critères de non inclusion</i>	60
2.4 CRITERES D'EVALUATION CLINIQUE	60
2.4.1 <i>Critère principal d'évaluation</i>	60
2.4.2 <i>Critères secondaires d'évaluation</i>	60
2.5 ÉVALUATION DE LA TOLERANCE	61
2.6 ANALYSE DES RESULTATS	61
2.6.1 <i>Population à l'étude</i>	61
2.6.2 <i>Résultats d'efficacité</i>	64
2.6.3 <i>Résultats de tolérance</i>	71
2.7 CONCLUSIONS ET DISCUSSIONS PORTANT SUR L'ETUDE CLINIQUE MENE E A LA STATION THERMALE D'AVENE	72
CONCLUSION	75
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
ANNEXES	89
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN, 7^{EME} EDITION 2010, ET STADE UICC [15]	89
ANNEXE 2 : CLASSIFICATION ACR DES IMAGES MAMMOGRAPHIQUES (CORRESPONDANCE AVEC LE SYSTEME BIRADS DE L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY) [14]	91
ANNEXE 3 : CATEGORIES DE DENSITE MAMMAIRE SOUS MAMMOGRAPHIE [9]	93

Introduction

En France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de cancers a considérablement augmenté (+109%) entre 1980 (170 000 cas estimés) et 2012 (355 000 cas estimés) [1, 2]. Cette augmentation s'explique en grande partie par l'accroissement de la population, qui mécaniquement augmente le nombre de cas, et par son vieillissement, la majorité des cas survenant chez les sujets âgés [1 - 3]. Les comportements à risque (tabac, alcool, rayons UV), le mode de vie (nutrition, sédentarité, obésité) et l'environnement (pollutions diverses, expositions professionnelles) de la population française prennent également part à cette augmentation [3].

En 2012, les trois cancers les plus fréquents chez l'homme sont ceux de la prostate, du poumon et du colon-rectum [2]. Chez la femme, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent [2, 4] avec 48 800 cas estimés, devant le cancer colorectal (18 900 cas estimés) et le cancer du poumon (11 284 cas estimés) [1, 2, 5]. Sur le plan mondial aussi, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes et représente 16% de l'ensemble des cancers féminins [6].

Le cancer du sein est bien sûr majoritairement féminin, moins d'1% des cas de cancers du sein en France concerne des hommes [5]. Même s'il est beaucoup plus fréquent après la ménopause (78% des cancers du sein se déclarent après 50 ans [1]), le cancer du sein survient aussi chez les femmes jeunes. Le nombre de cas de cancers du sein a doublé entre 1980 et 2000 et a continué d'augmenter jusqu'en 2005, année à partir de laquelle son incidence a commencé à diminuer [1, 2].

Au cours des années 2000, le cancer (tous types confondus) est devenu la première cause de mortalité en France (30% des décès en 2009), devant les maladies cardiovasculaires (27%) et les accidents ou morts violentes (7%) [3, 7, 8]. Le cancer du sein représente la première cause de décès par cancer chez la femme [1, 2, 4] avec 11 900 décès estimés en 2012, devant le cancer du poumon (8 600 décès) et le cancer colorectal (8 400 décès) [1, 2]. La mortalité par cancer du sein représente 18,8% des décès féminins par cancer [1, 2]. Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme diminue en France depuis près de 15 ans [2].

Les évolutions inverses de la mortalité (en baisse) et de l'incidence (en hausse) du cancer du sein au cours des dix dernières années (cf. figure ci-dessous) sont essentiellement liées aux progrès thérapeutiques et aux diagnostics plus précoces du fait du développement du dépistage en France [1, 3].

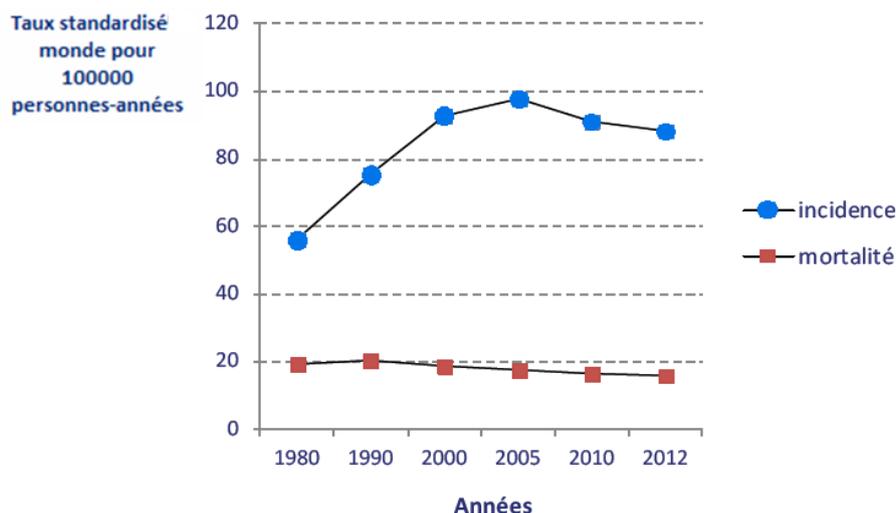


Figure 1 - Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France métropolitaine entre 1980 et 2012 [8]

Au cours des générations, le risque de développer un cancer du sein avant 75 ans en France a considérablement augmenté, passant de 5,8% chez les femmes nées en 1920 à 9,1% pour celles nées en 1950 [1]. Mais l'espoir est là : le cancer du sein est un cancer de bon pronostic. Pour preuve, le taux de survie à 5 et 10 ans après le diagnostic du cancer (diagnostic posé entre 1989 et 2007) est respectivement de 86% et 76% [10].

Le cancer du sein impacte fortement et souvent durablement la vie des patientes. De plus, les traitements anticancéreux utilisés entraînent fréquemment de nombreux effets secondaires, notamment des manifestations dermatologiques, dont la gravité variable et le caractère affichant fragilisent la patiente. Traiter le cancer du sein reste donc l'objectif premier, mais la prise en charge des patientes doit, de plus en plus, s'élargir et englober tous les paramètres pouvant être affectés par la maladie [3]. La qualité de vie (QdV) apparaît aujourd'hui comme une composante à part entière de la prise en charge des patients atteints de cancer. La préservation de la QdV est par ailleurs l'un des quatre axes du Plan Cancer 2014-2019 définissant les objectifs nationaux en matière de lutte contre le cancer et d'optimisation de la prise en charge des patients [3].

L'impact des effets indésirables (EIs) des traitements anticancéreux en termes de QdV et de fardeau pour la patiente et son entourage est souvent majeur au cours, ou plus encore dans les suites immédiates de la prise en charge d'un cancer du sein. Dans ce contexte, les soins de support, particulièrement dermatologiques, devraient donc aujourd'hui être systématiquement proposés. C'est dans cet objectif que les Laboratoires Pierre Fabre, propriétaires des thermes à Avène, ont souhaité étudier les bienfaits d'une cure thermale dans « l'après cancer du sein ». À ce titre, une étude clinique a été mise en place afin d'évaluer l'intérêt d'une telle cure à la Station d'Avène sur les EIs dermatologiques, la QdV et le bien-être des patientes après traitement d'un cancer du sein.

Cette thèse a pour objectif de valoriser cette étude. Il s'agit de la première étude clinique, randomisée et comparative, conduite afin d'évaluer les bénéfices de la réalisation d'une cure thermale dans le contexte d'une prise en charge post-traitement d'un cancer du sein. Elle débutera, après un bref rappel de l'anatomie du sein, par la présentation du cancer du sein avec la description des modalités actuelles de sa prise en charge et les effets secondaires induits par les différents traitements anticancéreux. Dans une seconde partie, la Station thermale d'Avène, la cure et les soins qui y sont dispensés, seront présentés afin de mieux appréhender le rationnel de l'étude mise en place, dont les résultats seront ensuite décrits.

Partie I : Le cancer du sein

1. Anatomie du sein

La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né. Chaque sein se compose d'une glande mammaire, elle-même constituée de 15 à 20 lobes séparés par du tissu graisseux et entourés par du tissu conjonctif, qui donnent au sein la forme qu'on lui connaît. Ces lobes sont composés de 20 à 40 lobules capables de sécréter du lait en période d'allaitement et de canaux galactophores ou lactifères chargés de transporter le lait jusqu'au mamelon, situé au centre d'une zone pigmentée (l'aréole). L'élément actif de la glande mammaire correspond aux alvéoles mammaires, regroupées en grappes pour former un lobule. [5, 9]

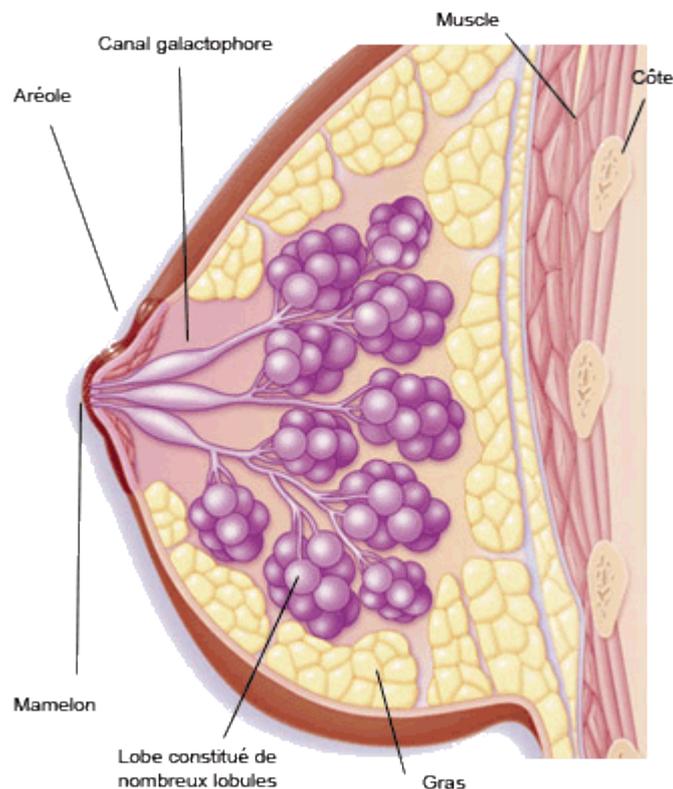


Figure 2 - La structure du sein [11]

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui se développe et fonctionne sous l'influence de deux types d'hormones sexuelles, les œstrogènes et la progestérone, fabriquées par les ovaires en quantité variable tout au long de la vie [5, 9]. Ces hormones jouent un rôle important au moment de la puberté, de chaque cycle menstruel, de la grossesse ou encore de la ménopause [5, 9].

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Ces derniers composent avec les ganglions lymphatiques, le système lymphatique du sein qui aide à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés [5] :

- au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires)
- au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires)
- sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires)
- à l'intérieur du thorax, autour du sternum (ganglions mammaires internes).

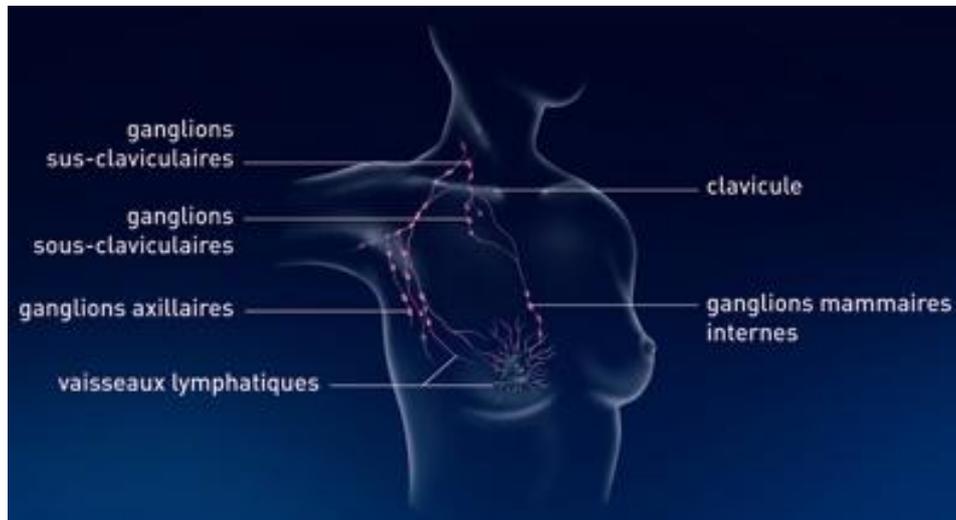


Figure 3 - Drainage lymphatique ganglionnaire des seins [5]

2. Physiopathologie

Un cancer est une maladie provoquée par le dérèglement et la transformation d'une cellule initialement normale. Celle-ci se multiplie et produit des cellules anormales qui prolifèrent de façon anarchique et excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne ou cancéreuse [5, 6]. Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules constituant la glande mammaire [5].

Les cellules cancéreuses ont la capacité de s'échapper de la tumeur primitive et de migrer, par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, vers les tissus voisins, les ganglions lymphatiques et autres régions du corps, pour y former d'autres tumeurs à distance, appelées tumeurs secondaires ou métastases [5]. Les métastases sont la principale cause de décès par cancer [6]. Les sites de métastases d'un cancer du sein sont, par ordre de fréquence, l'os, le foie, le poumon, la peau, la moelle osseuse et le cerveau [9]. Elles peuvent perturber le fonctionnement normal de ces organes mais elles ne sont pas considérées comme un cancer de ces derniers.

Le développement d'un cancer du sein est un processus lent qui peut prendre plusieurs années [9]. De plus, le cancer du sein est une maladie dite hétérogène : il existe plusieurs types de tumeurs selon le type de cellules à partir desquelles elles se forment et qui seront traitées différemment [5, 9].

3. Classification

3.1 Les différents types de cancer du sein

Les cancers du sein les plus fréquents (95% des cas) sont des adénocarcinomes. Ils se développent à partir des cellules épithéliales (= carcinome) de la glande mammaire (= adéno) [5, 9]. Il existe également d'autres formes, beaucoup plus rares, comme des lymphomes et des sarcomes (se développant à partir des cellules lymphatiques ou conjonctives) [5].

La majorité des cancers du sein se développe au niveau des canaux galactophores, appelés cancers canaux et plus rarement des lobules, appelés cancers lobulaires et se classent en deux grandes catégories : non invasifs (*in situ*) et invasifs (infiltrants) [5].

Les cancers du sein *in situ* représentent environ 10% des cas [12]. Les cellules cancéreuses restent « sur place » et ne se disséminent pas aux ganglions ou à d'autres organes. 85 à 90% des cancers *in situ* sont des carcinomes canaux et 10 à 15% des carcinomes lobulaires [13]. Les cancers du sein infiltrants représentent quant à eux environ 90% des cas [12]. Ils surviennent en cas de franchissement de la membrane basale des canaux ou lobules et envahissement des tissus entourant la tumeur [5, 9, 14]. Les cancers infiltrants sont également le plus souvent des cancers canaux (80% des cas). Le cancer lobulaire infiltrant est plus rare [9].

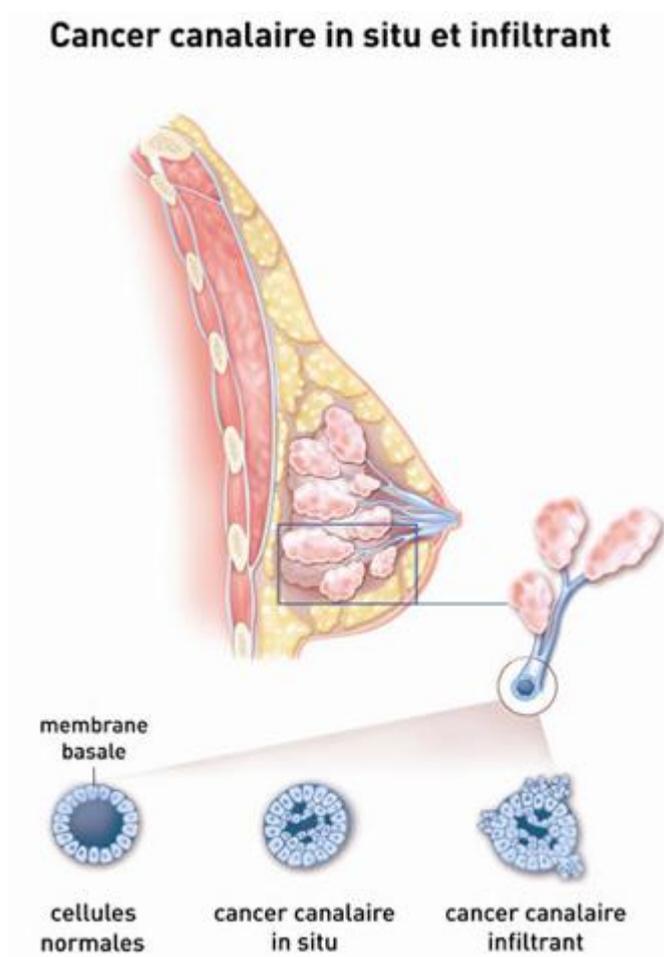


Figure 4 - Différents types de cancer du sein [11]

S'ils ne sont pas traités à temps, les cancers du sein invasifs peuvent ensuite se propager et générer des métastases [5, 9].

3.2 Les stades du cancer du sein

Au moment du diagnostic, on détermine le stade du cancer, c'est-à-dire l'étendue de la maladie, à l'aide d'un système standard de classification. Il est primordial d'évaluer la propagation du cancer du sein car le stade aide à déterminer quels sont les risques de récurrence et influence le choix du traitement [9].

Pour évaluer l'étendue d'un cancer du sein, trois critères sont pris en compte : la taille et l'infiltration de la tumeur (carcinome *in situ* ou infiltrant), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques (nombre et emplacement) et la présence ou non de métastases [9].

Ces trois critères permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7^{ème} édition [15]. TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » soit « tumeur, ganglions, métastases ». L'examen clinique réalisé avant tout traitement permet de définir un stade du cancer dit pré-thérapeutique, on parle de classification cTNM (c pour clinique). Après la chirurgie, l'examen anatomopathologique des tumeurs et des ganglions prélevés permet de définir un stade dit anatomopathologique, on parle de classification pTNM (p pour post-chirurgical).

En fonction des caractéristiques observées, une annotation par lettre (x : non évaluable) ou par chiffre (0 à 4) est portée pour T, N ou M. Ci-dessous un résumé de cette classification détaillée en Annexe 1 :

T : extension locale	Dimension de la tumeur	N : extension locorégionale	Atteinte des ganglions	M : extension à distance	Métastases
T0	Tumeur non palpable	N0	Pas d'atteinte ganglionnaire	M0	Absence de métastase
T1	Tumeur ≤ 2cm	N1	1 à 3 ganglions axillaires atteints	M1	Présence de métastase(s) à distance
T2	Dimension comprise entre 2 et 5 cm	N2	4 à 9 ganglions axillaires atteints		
T3	Tumeur > 5 cm	N3	Au moins 10 ganglions axillaires atteints		
T4	Extension aux structures adjacentes				

Tableau 1 - Résumé du Système International T.N.M. de classification des tumeurs malignes du sein [15]

Le stade des cancers du sein peut également être classé de 0 à IV en fonction des résultats T, N et M (Cf. détails en Annexe 1). Plus le chiffre est petit, plus petits sont les risques de récurrence et inversement [15].

3.3 Les grades du cancer du sein

Le grade de la tumeur permet de comparer l'agressivité d'un cancer par rapport à un autre. C'est l'examen anatomopathologique qui permet également de définir le grade d'un cancer, au cours duquel trois paramètres morphologiques sont évalués : l'apparence des cellules cancéreuses (ou architecture tumorale), la forme et la taille du noyau et le nombre de cellules en division (ou activité mitotique) [9].

Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères (note allant de 1 à 3). On obtient ainsi un score global classé de I à III correspondant au grade histopronostique d'Elston-Ellis (grade Scarff-Bloom-Richardson modifié) [16]. Plus ce grade est élevé, plus la tumeur est agressive, grandit rapidement et présente donc un plus grand risque de propagation [9].

Grade	Descriptif	Score
I	Tumeurs les moins agressives	3, 4 ou 5
II	Grade intermédiaire entre les grades 1 et 3	6 ou 7
III	Tumeurs les plus agressives	8 ou 9

Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères ci-après :

Critère	Note attribuée		
	1	2	3
Architecture[†]	La tumeur contient beaucoup de structures bien formées		La tumeur contient peu ou pas du tout de structures bien formées
Noyau[‡]	Les noyaux de la tumeur sont petits et uniformes		Les noyaux de la tumeur sont gros et leur taille et leur forme varient
Activité mitotique[†]	Les cellules de la tumeur se divisent lentement : faible nombre de mitoses		Les cellules de la tumeur se divisent rapidement : important nombre de mitoses

† : En devenant cancéreuse, la cellule perd progressivement sa fonction d'origine, elle se développe plus rapidement que les cellules non cancéreuses et change d'apparence. On dit alors qu'elle est indifférenciée, c'est-à-dire qu'elle a perdu toutes ses caractéristiques d'origine. Plus une cellule cancéreuse ressemble aux cellules normales (elle est dite alors bien différenciée), moins elle est agressive. Plus une cellule s'est modifiée par rapport aux cellules normales (elle est dite alors indifférenciée), plus elle est agressive.

‡ : En devenant cancéreux, le noyau de la cellule peut changer de taille et de forme.

T : Plus une cellule cancéreuse se divise rapidement et plus le risque de propagation du cancer dans l'organisme augmente. Ce critère est étroitement lié au nombre de cellules qui se divisent.

Tableau 2 - Grade histopronostique des cancers du sein d'Elston-Ellis [9]

3.4 Les marqueurs biologiques du cancer du sein (RH et HER2)

Chez la femme, si les œstrogènes et la progestérone sont responsables de la croissance et du développement normal des seins, ces hormones augmentent également le risque de développer certains cancers du sein [17 - 20]. Des tests doivent être réalisés sur un prélèvement tumoral pour évaluer s'il y a présence ou non de récepteurs hormonaux (RH) [21]. Si la tumeur exprime ces récepteurs, on dit qu'elle a des récepteurs positifs (RH+) ou encore qu'elle est hormonodépendante ou hormonosensible.

Les avancées en génétique humaine ont également permis de découvrir que 15 à 20% [5] des tumeurs du sein présentent à leur surface une très grande quantité d'un récepteur particulier : la protéine HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2), du fait de la surexpression du gène HER2 par les cellules tumorales. La présence en trop grande quantité de ce récepteur pour les facteurs de croissance épidermique accélère la prolifération cellulaire et peut mener à une forme plus agressive de cancer du sein [22]. On parle de cancers du sein HER2 positif (HER2+).

Il est important de déterminer si la tumeur est hormonosensible ou HER2+ puisqu'il existe des traitements capables de cibler spécifiquement les récepteurs hormonaux ou la protéine HER2 et de lutter plus efficacement contre ces types de cancers [21]. De manière systématique au moment du diagnostic, il est donc primordial de déterminer le type précis de tumeur, le stade de développement (*in situ*, infiltrant, métastatique) et le grade du cancer afin de proposer les traitements les plus adaptés [5].

4. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer et inversement. Il existe des facteurs de risque internes, constitutifs des individus et donc non modifiables (sexe, âge, mutation génétique, histoire familiale, etc.) et des facteurs de risque externes, liés à l'environnement, aux modes et conditions de vie (surpoids, tabagisme, alcool, etc.) [23].

Outre le sexe (plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes [9]), les trois autres principaux facteurs de risque de cancer du sein sont :

- l'âge : Le risque relatif de cancer du sein est 4 fois plus élevé chez les femmes âgées de plus de 50 ans comparé à celles de moins de 50 ans [24], ce qui justifie un dépistage par mammographie à partir de 50 ans [9].
- les antécédents familiaux de cancer du sein [25] : Environ 25% des femmes atteintes d'un cancer du sein possèdent un antécédent familial de ce même cancer [26].
- les prédispositions génétiques au cancer du sein : En cas d'antécédents familiaux, dans 10% des cas, un syndrome héréditaire est très probable [26]. Parmi les mutations génétiques favorisant la survenue de cancers du sein identifiées actuellement, les plus fréquentes portent sur les gènes BRCA1 [27 - 30] et BRCA2 [31, 32] (pour BREast CAncer 1 ou 2 : gène 1 ou 2 du cancer du sein) [9]. On estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 et dans ce cas, le risque de cancer du sein avant 80 ans est augmenté de 40 à 90% [33, 34]. Néanmoins, toutes les femmes porteuses de ces mutations génétiques ne développeront pas un cancer du sein [9].

Il existe également des facteurs de risque de récurrence d'un cancer du sein. Parmi ces facteurs de risque, on compte par exemple : la taille importante et le grade élevé de la tumeur primitive, le fait que les ganglions lymphatiques soient atteints et nombreux, le caractère hormonodépendant ou non de la tumeur, la surexpression de la protéine HER2 ou non [5].

5. Symptômes

Il n'existe pas de symptômes caractéristiques du cancer du sein. En revanche, un certain nombre de signes doivent inciter à consulter rapidement [9] :

- Une grosseur dans un sein : Une masse dans un sein est le signe le plus couramment observé. Cette masse, en général non douloureuse, est le plus souvent de consistance dure et de contours irréguliers, encore plus suspecte si elle est « fixée » dans le sein.
- Des ganglions au niveau de l'aisselle : Une ou plusieurs masse(s) dure(s) axillaire(s), à priori indolore(s), évoque(nt) la propagation lymphatique du cancer du sein.
- Des modifications de la peau du sein et du mamelon :
 - la peau du sein peut devenir capitonnée ou plissée et des rides peuvent apparaître
 - le mamelon peut s'invaginer
 - la peau du sein peut être rouge, ulcérée, recouverte de croûtes et celle du mamelon peut se mettre à desquamer
 - un écoulement d'un seul mamelon peut être le signe de cancer du sein, en particulier s'il se manifeste sans qu'il n'y ait de compression du mamelon et s'il contient du sang.
- Un changement de taille ou de forme du sein : Le sein peut augmenter de volume, se déformer et perdre de son galbe sous l'influence de la masse cancéreuse. Un érythème, un œdème et une chaleur importante au niveau du sein peuvent être le signe d'un cancer du sein inflammatoire. Le cancer inflammatoire du sein est un cancer rare (1 à 4% de tous les cas de cancer du sein [9]). Les cellules cancéreuses ont la caractéristique de se déplacer rapidement dans les vaisseaux lymphatiques de la peau du sein qu'elles finissent par bloquer, provoquant une inflammation locale.

Si le cancer n'est pas diagnostiqué à son début, la tumeur peut engendrer des métastases, entraînant ainsi d'autres symptômes dits plus tardifs, tels que des douleurs osseuses, des nausées, une perte d'appétit, une perte de poids et un ictère, un essoufflement, une toux et un épanchement pleural, des céphalées, une diplopie et une faiblesse musculaire...

6. Diagnostic

Le cancer du sein peut être suspecté en dehors de toute expression clinique dans le cadre d'un dépistage (organisé ou individuel, environ 90% des cas) ou devant l'apparition d'une symptomatologie mammaire évocatrice à l'examen clinique (10% des cas) [13, 14]. Le diagnostic du cancer du sein comporte une phase de localisation et classification de la maladie locorégionale (le bilan initial) et une phase d'évaluation de sa propagation à distance éventuelle (le bilan d'extension).

6.1 Bilan initial

Le bilan initial a pour objectifs de [9, 14] :

- confirmer toute suspicion diagnostique et préciser le type histologique de la tumeur
- recueillir, pour guider la décision thérapeutique :
 - o les éléments nécessaires pour la classification du cancer selon le stade cTNM et les autres critères pronostiques (étendue et agressivité du cancer)
 - o les facteurs prédictifs connus de réponse à certains traitements
 - o les éventuelles comorbidités de la patiente et contre-indications à certains traitements.

Il comprend une consultation médicale, incluant un examen clinique des seins, une mammographie associée à une échographie mammaire bilatérale et des aires ganglionnaires ainsi qu'un examen anatomopathologique de prélèvements réalisés au niveau de l'anomalie.

Aucun autre examen ne doit être réalisé de façon systématique (absence de données suffisantes justifiant leur utilisation lors du bilan initial), notamment l'examen biologique incluant le dosage des marqueurs tumoraux [14].

6.1.1 Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire recherche des signes permettant d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur (temps d'évolution de la symptomatologie et présence de signes inflammatoires locaux), la prise éventuelle d'un traitement (oestro)progestatif à interrompre (incluant le port d'un stérilet hormonal, habituellement à retirer) et le statut ménopausique de la patiente. Il devra préciser les antécédents personnels et familiaux de cancer (en particulier de cancer du sein ou de l'ovaire évoquant une mutation BRCA 1 ou 2). [14]

L'examen clinique quant à lui inclut un examen détaillé (inspection puis palpation) des seins pour caractériser la tumeur (palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole) et des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires ainsi que la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique [9, 14].

6.1.2 L'imagerie médicale

La mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein [14]. Elle peut être réalisée en cas de signes d'appel cliniques ou dans le cadre d'un dépistage [9, 14].

La mammographie est une technique de radiographie utilisant un mammographe, composé d'un générateur de rayons X de faible énergie et d'un système de compression du sein, qui radiographie chaque sein, dans différentes incidences (à minima de face et en oblique externe) [9].

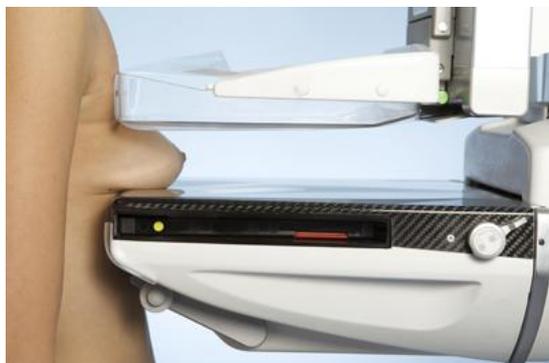


Figure 5 - Réalisation d'une mammographie d'un sein (face) [35]

Un cancer du sein est essentiellement suspecté devant une désorganisation architecturale, une densité et/ou un foyer de micro-calcifications. Les images mammographiques sont classées en six catégories, selon le degré de suspicion de malignité, en correspondance avec le système BIRADS de l'ACR (American College of Radiology), de ACR1 = mammographie normale, à ACR5 = anomalie évocatrice de cancer, avec ACRO = investigation complémentaire nécessaire (Cf. Détails Classification ACR en Annexe 2) [9, 14].

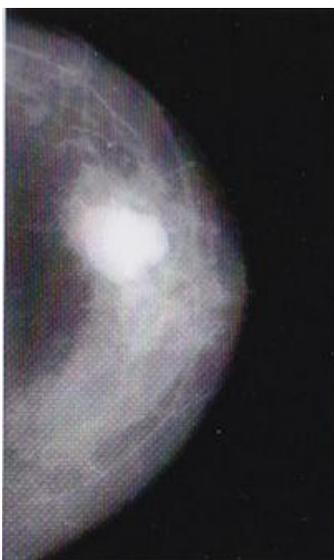


Figure 6 - Densité suspecte dans un cliché mammographique (face) [36]

Une échographie mammaire bilatérale (ultrasons), comprenant l'examen des aires axillaires, est indiquée en complément de la mammographie [9, 14] :

- pour visualiser l'anomalie dépistée cliniquement, mais non visible à la mammographie, ou étudier l'anomalie dépistée radiologiquement et en préciser la nature liquide (kyste bénin) ou solide (potentiellement cancéreuse)
- ou pour affiner l'analyse des seins denses (densité 3 ou 4, cf. Annexe 3, pouvant masquer les petites lésions de même densité que le tissu mammaire environnant).

Plus rarement, une IRM (Imagerie à Résonance Magnétique) peut être réalisée en complément de la mammographie, mais elle est loin d'être systématique. L'IRM mammaire est très performante pour exclure, lorsqu'elle est négative, la présence d'un cancer invasif du sein (forte valeur prédictive négative), mais son indication est controversée compte tenu du nombre important de faux positifs associés à cette technique (faible spécificité), inquiétant inutilement alors la patiente [9].

6.1.3 L'examen anatomopathologique

C'est l'examen anatomopathologique des tissus mammaires prélevés au niveau de l'anomalie qui établit le diagnostic de cancer du sein [14]. Cet examen peut permettre également d'apprécier des éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements, éléments déterminants pour la décision thérapeutique [14].

Le prélèvement est réalisé généralement par biopsies percutanées [9, 14]. La biopsie, qu'il s'agisse de micro- ou de macro-biopsie, consiste en l'introduction d'une aiguille dans le sein, afin de prélever un échantillon du tissu anormal, sous contrôle échographique, mammographique ou exceptionnellement sous IRM. C'est un examen rapide (durée < 1 heure) qui ne nécessite pas d'hospitalisation [9]. Un prélèvement de l'anomalie à travers la peau n'est pas toujours possible. Il est alors nécessaire d'enlever une partie ou la totalité de l'anomalie au cours d'une chirurgie. En cas de ganglion(s) suspect(s), un prélèvement percutané ganglionnaire axillaire peut être fait, dans le même temps que la biopsie tumorale [9, 14].

Tous les prélèvements (tumeur, micro-calcifications et/ou ganglions) sont ensuite étudiés au microscope, ce qui permet d'évaluer la nature cancéreuse ou non de la lésion et son degré d'extension locale (*in situ* ou infiltrant). Néanmoins, comme une partie seulement des lésions a été prélevée et étudiée, le diagnostic complet n'est pas disponible à ce stade (possibilité de sous estimer la gravité ou de ne pas identifier un cancer en fonction de la localisation du prélèvement effectué).

6.2 Bilan d'extension

À la fin du bilan initial, l'extension locorégionale de la tumeur a été évaluée. Si des métastases sont suspectées, d'autres examens d'imagerie peuvent être réalisés, comme un scanner thoracique, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse, à la recherche de métastases pulmonaires, hépatiques ou osseuses [9]. Un bilan biologique est souvent proposé en complément [9]. La recherche de métastase (par l'imagerie ou la biologie) n'est donc pas systématique et ne doit pas retarder la prise en charge de la patiente en milieu spécialisé [14].

6.3 Dépistage organisé du cancer du sein

Mettre en évidence des anomalies susceptibles d'évoluer en cancer, diagnostiquer la maladie le plus rapidement possible, afin de réduire l'incidence du cancer du sein ou d'en améliorer le pronostic, sont des objectifs du dépistage. Pour un dépistage précoce du cancer du sein dans la population générale (en dehors des femmes à haut risque), plusieurs recommandations sont émises :

- l'auto-examen des seins (méthode simple, sans danger, qui peut être réalisée 1 fois par mois par toutes les femmes [37])
- un suivi régulier auprès de son médecin ou gynécologue (une consultation annuelle à partir de 25 ans est recommandée [24])

- la réalisation de mammographies régulières grâce au programme national de dépistage organisé du cancer du sein [9].

Un programme national de dépistage organisé du cancer du sein a été mis en place en 1994 par la Direction Générale de la Santé et généralisé à tout le territoire français en 2004. Ce programme cible les femmes âgées de 50 à 74 ans sans symptôme apparent, ni facteur de risque de cancer du sein autre que leur âge et leur propose de se faire dépister gratuitement tous les 2 ans (prise en charge à 100% par l'Assurance maladie) [9]. Il comprend une palpation des seins et une mammographie bénéficiant d'une double lecture par deux radiologues. Si besoin, une échographie complémentaire doit être proposée.

Les femmes non éligibles car devant bénéficier d'un suivi personnalisé sont celles à risque élevé (exemples : antécédent personnel de cancer du sein invasif, d'irradiation thoracique médicale à haute dose ou d'antécédent familial de cancer du sein invasif) ou très élevé (prédisposition génétique) [9, 24]. La HAS rappelle qu'en l'absence des facteurs de risque pour lesquels un dépistage spécifique du cancer du sein est recommandé, il n'y a pas lieu de réaliser une mammographie ou une échographie mammaire de dépistage en dehors de la tranche d'âge de participation au programme national de dépistage organisé, c'est-à-dire entre 50 et 74 ans [24].

Selon les données de l'Institut de Veille Sanitaire [38], 51,5% des femmes de la population cible (2,5 millions) ont participé au dépistage organisé en 2015. Ce taux reste en deçà des recommandations (fixées à 70% [9]). Néanmoins, l'efficacité du dépistage organisé du cancer du sein pour réduire la mortalité a été établie à partir des résultats de onze essais randomisés internationaux depuis 1963 [39]. Ces derniers ont montré que le dépistage permet de réduire la mortalité par cancers du sein de 15 à 32% avec un suivi d'au moins 10 ans chez les femmes de 50 à 69 ans incluses dans ces essais. Les résultats ré-analysés en 2009 sur neuf anciens essais et un essai récent par l'US Preventive Task Force [40] montrent une réduction de la mortalité de 14% pour la tranche d'âge 50-59 ans et de 32% pour celle de 60-69 ans.

7. Traitements

Les traitements du cancer du sein s'organisent autour de quatre approches complémentaires et souvent associées : la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) [5, 9, 14].

Le choix des traitements doit être personnalisé et adapté à la situation de chaque patiente. Il dépend du type de cancer (type de cellules impliquées, localisation, caractère uni- ou multi-focal) de son stade, de son grade et de sa sensibilité à certains traitements (statuts RH et HER2). Il varie aussi en fonction des éventuelles contre-indications de la patiente aux traitements, son état de santé général, son âge, son statut ménopausique ou non, ses antécédents personnels et familiaux et enfin de son avis et de ses préférences. [5, 9]

Une proposition de traitement est établie par des médecins d'au moins trois spécialités différentes (chirurgien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, anatomo-pathologiste, gynécologue...) dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en s'appuyant sur des recommandations de bonne pratique [5, 9, 14]. Celle-ci est ensuite expliquée à la patiente au cours d'une consultation d'annonce. Lorsque cette dernière a donné son accord, les modalités de traitement sont décrites dans un programme personnalisé de soins (PPS). Il peut également lui être proposé de participer à un essai clinique [5, 9, 14].

Selon les cas, les traitements peuvent avoir différents objectifs : supprimer la tumeur ou les métastases, réduire le risque de récurrence, ralentir le développement tumoral ou des métastases ou encore améliorer le confort et la QdV de la patiente, en traitant les symptômes engendrés par la maladie [5].

Il arrive parfois qu'un seul type de traitement soit suffisant mais une association de traitements peut être préférable pour mieux maîtriser la maladie. L'indication et le choix du traitement complémentaire, appelé traitement adjuvant, sont discutés en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements [14].

Les informations qui suivent résument les principales recommandations de traitements définies par la Haute Autorité de Santé (HAS) selon le stade du cancer du sein au moment du diagnostic :

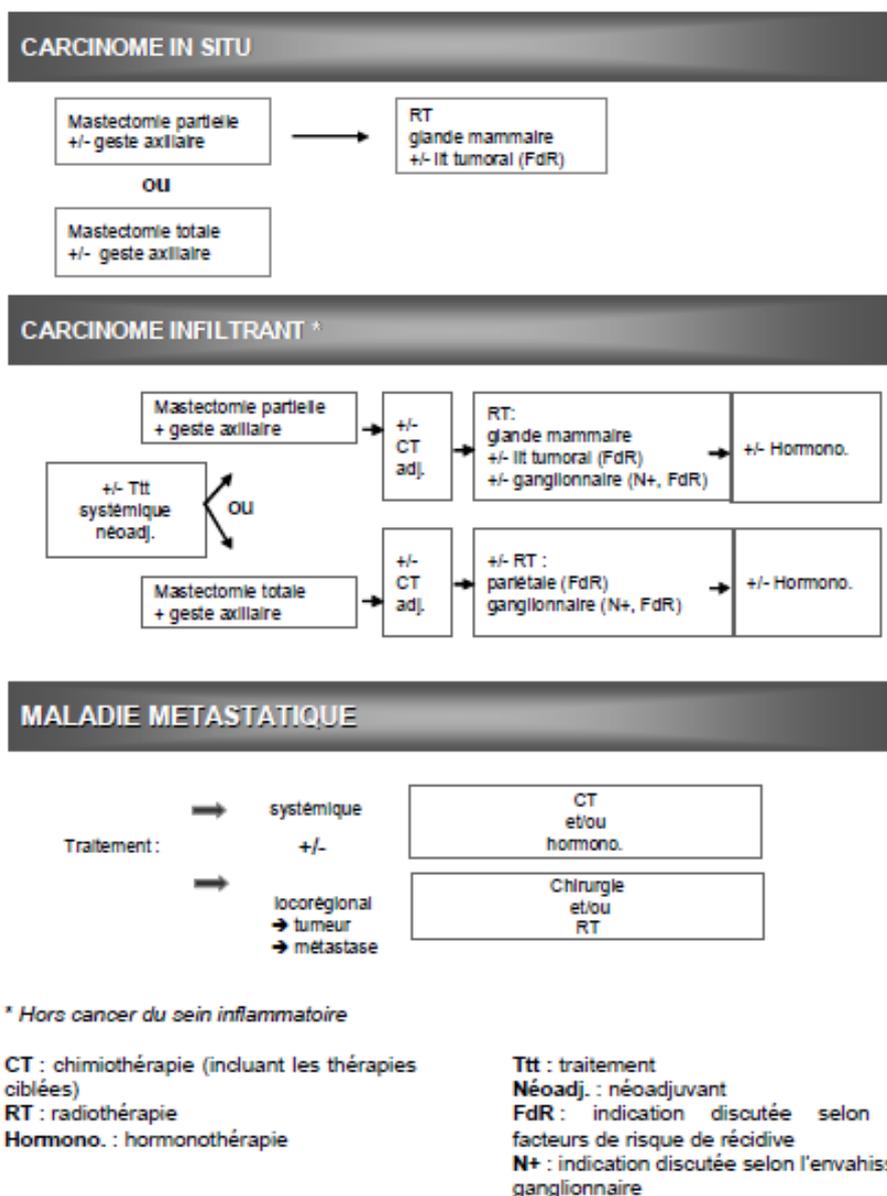


Figure 7 - Cancer du sein : Principes de prise en charge thérapeutique d'après les recommandations de la HAS et l'INCa [14]

Le traitement du cancer du sein non métastatique, *in situ* ou infiltrant, repose principalement sur un traitement locorégional (chirurgie mammaire), accompagné le plus souvent d'une chirurgie ganglionnaire et/ou d'une radiothérapie [5, 14]. Une chimiothérapie, une thérapie ciblée ou une hormonothérapie peuvent également être envisagées.

Le traitement principal d'un cancer du sein métastatique quant à lui, est un traitement systémique à base de chimiothérapie, éventuellement associé à une thérapie ciblée et/ou d'une hormonothérapie [5, 14]. Dans certaines situations, un traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie) de la tumeur ou des métastases est associé au traitement médicamenteux.

En cas de cancer infiltrant et volumineux et/ou inflammatoire, un traitement systémique néoadjuvant est parfois indiqué en vue d'une réduction première du volume tumoral [5, 14]. Il peut être discuté en cas de cancer d'emblée inopérable, ou selon la taille de la tumeur pour permettre l'accès à une chirurgie partielle. Les traitements de référence sont l'hormonothérapie et la chimiothérapie [14].

7.1 Chirurgie mammaire

La chirurgie est presque toujours le traitement de première intention des cancers du sein non métastatiques. Elle a pour objectif d'enlever les tissus atteints par les cellules cancéreuses. Le plus souvent, la chirurgie consiste à retirer uniquement la tumeur (chirurgie mammaire conservatrice, appelée encore tumorectomie, segmentectomie ou mastectomie partielle) mais peut parfois être plus large et nécessiter d'enlever la totalité du sein (chirurgie mammaire non conservatrice, appelée mastectomie totale). [5, 9, 14]

Le choix entre ces deux types d'interventions chirurgicales dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même mais aussi dès que c'est possible, de la patiente et de ses envies [5, 9, 14]. Des essais prospectifs randomisés [41 - 43] et une méta-analyse de six essais randomisés [44] ont montré une équivalence en terme de survie globale entre une chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie et une chirurgie non conservatrice. Aujourd'hui, cette chirurgie cherche donc à être la moins traumatisante possible.

Selon les recommandations de la HAS, dans le cas d'un cancer du sein inflammatoire (stade T4b), la chirurgie en première intention est contre-indiquée [9, 14].

7.1.1 Chirurgie mammaire conservatrice

La chirurgie du cancer du sein la plus fréquente en France (75% des cas) est la chirurgie conservatrice [9]. Cette technique est privilégiée aussi souvent que possible, en concertation avec la patiente [5, 14].

L'ablation de la tumeur doit toujours être faite en berge saine, c'est-à-dire qu'une marge de tissu autour de la tumeur ne doit pas être atteinte par des cellules cancéreuses. La patiente doit donc être prévenue de l'éventualité d'une seconde intervention chirurgicale en cas de berges de résection atteintes ou de marges insuffisantes [5, 14]. Si l'exérèse d'un ou plusieurs ganglions est indiquée (cancers infiltrants), elle est effectuée le plus souvent au cours de la même intervention [5].

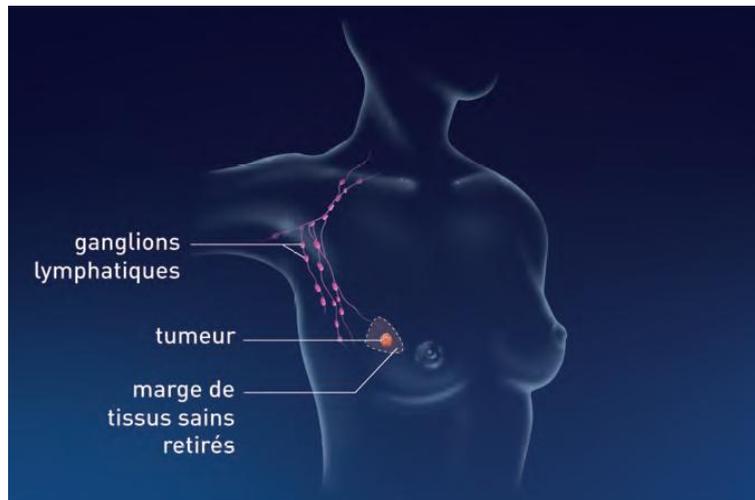


Figure 8 - La chirurgie mammaire conservatrice [5]

7.1.2 Chirurgie mammaire non conservatrice

Une chirurgie mammaire non conservatrice consiste à enlever dans son intégralité le sein dans lequel se situe la tumeur, y compris l'aréole et le mamelon [5, 9]. Cette chirurgie plus lourde nécessite généralement une hospitalisation de 2 à 3 jours.

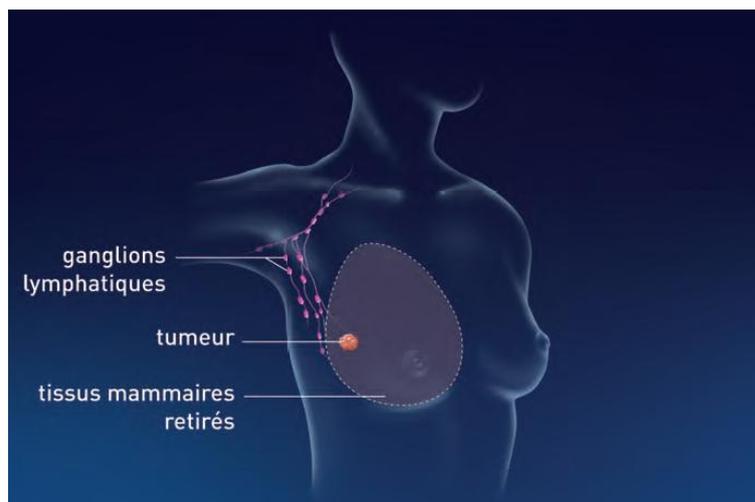


Figure 9 - La mastectomie totale [5]

Une mastectomie peut être uni- ou bi-latérale à visée principalement curative mais parfois également préventive lorsque le risque d'avoir un cancer du sein est très élevé. Néanmoins, compte-tenu du fait que le sein est un organe superficiel, visible qui représente la féminité, la maternité, la sexualité et la beauté, la perte d'au moins un sein modifie souvent profondément l'image que l'on a de soi [5, 45]. Une mastectomie constitue donc un événement bouleversant dans la vie d'une femme. Grâce aux progrès et à l'évolution des traitements complémentaires, l'indication d'une mastectomie est devenue moins fréquente dans le cadre du traitement du cancer du sein et limitée aux seuls cas nécessitant un tel geste à savoir [5] :

- une masse tumorale trop volumineuse par rapport à la taille du sein pour réaliser une chirurgie conservatrice, avec un traitement néoadjuvant qui pourrait en diminuer le volume non réalisable
- une forme et localisation tumorale rendant impossible la réalisation d'une chirurgie conservatrice (déformation du sein ou trop peu de tissu mammaire restant)
- plusieurs tumeurs présentes dans le même sein.

En cas de mastectomie totale, la patiente doit être informée des possibilités de prothèses externes ou de reconstruction mammaire [5, 9, 14].

7.1.3 Techniques du ganglion sentinelle et curage axillaire

Lors d'une mastectomie, partielle ou totale, certains ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires) peuvent également être retirés. Le chirurgien dispose de deux techniques pour enlever ces ganglions : l'exérèse du ganglion sentinelle, encore appelée technique du ganglion sentinelle, ou le curage axillaire [5].

Le ganglion sentinelle est l'un des ganglions situés dans l'aisselle, recevant le drainage lymphatique axillaire du sein. Il est anatomiquement le plus proche de la tumeur mammaire, et en conséquence, le premier ganglion susceptible d'être atteint en cas de propagation tumorale [5, 9, 14].

La technique du ganglion sentinelle consiste à détecter et à ne prélever que le ou les premiers ganglions de l'aisselle et à vérifier, par examen anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses. L'objectif est de préciser si la tumeur s'étend au-delà du sein, de déterminer si un traitement adjuvant est nécessaire ou si une radiothérapie des ganglions est justifiée. [5]

Cette technique s'effectue en deux étapes : le repérage (à l'aide d'un colorant et/ou d'une substance radioactive circulant par les vaisseaux lymphatiques) puis l'ablation des ganglions repérés. Celle-ci s'effectue en même temps que l'ablation de la tumeur primitive du sein [5].

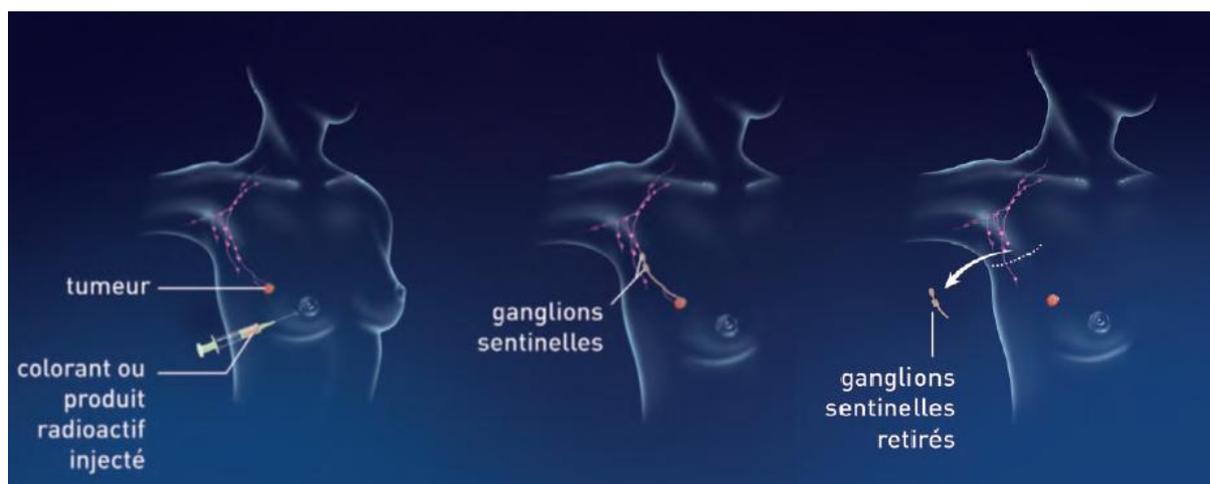


Figure 10 - L'exérèse des ganglions sentinelles [5]

Pendant l'opération, si les ganglions sentinelles ne sont pas détectables ou si l'analyse révèle que les ganglions sont atteints, un curage axillaire est indiqué, lors de la même intervention ou dans un deuxième temps opératoire. La technique du ganglion sentinelle permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent et permet donc de réduire considérablement les conséquences désagréables liées au curage axillaire telles qu'un potentiel lymphœdème [5, 46].

Si le ganglion sentinelle est négatif, le risque que des cellules cancéreuses soient présentes dans d'autres ganglions de l'aisselle est faible (<5% [5]). Les autres ganglions lymphatiques sont par conséquent laissés en place [5]. Lors d'un curage axillaire, une dizaine de ganglions en moyenne sont retirés pour être analysés [5, 9, 14]. L'ensemble des ganglions retirés pendant un curage axillaire fait lui aussi l'objet d'un examen anatomopathologique afin de déterminer combien sont atteints par des cellules cancéreuses.

7.1.4 Examen anatomopathologique des pièces opératoires

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires permet de confirmer le type de tumeur et son stade pTNM [5, 14]. Il permet aussi, si cela n'a pas été effectué sur les tissus prélevés par biopsie au moment du diagnostic, d'établir les statuts RH et HER2 [5]. Ces données sont indispensables au choix de l'option thérapeutique.

7.1.5 Prothèses mammaires externes et reconstruction mammaire

La perte d'un sein ou sa déformation, secondaires à une chirurgie mammaire, sont traumatisantes. Certaines femmes choisissent dans un premier temps de porter une prothèse externe avant d'opter secondairement pour une reconstruction mammaire [5].

Une prothèse mammaire externe permet de combler le vide dû à l'intervention et de recréer une forme plus naturelle du sein. Celle-ci peut être utilisée dès que la plaie est suffisamment cicatrisée et l'œdème atténué, soit environ 1 à 2 mois après l'opération chirurgicale [5]. On distingue trois types de prothèses : les prothèses temporaires initiales (coussinets souples, légers, en mousse et donc très confortables, qui peuvent être épinglés à l'intérieur d'un vêtement ou glissés dans un soutien-gorge), les prothèses partielles (utilisées en cas de grande quantité de tissu mammaire enlevé lors d'une chirurgie conservatrice, qui se portent par-dessus le sein pour lui donner une apparence plus naturelle et uniforme) ou les prothèses permanentes (en silicone le plus souvent, conçues de façon à avoir le même poids et la même apparence que le sein normal, avec certains modèles qui sont adhésifs et se fixent directement sur la poitrine tandis que d'autres se glissent dans un soutien-gorge). [5, 47]



Figure 11 - Exemples de prothèses mammaires externes [48]

Une reconstruction mammaire, quand elle est envisageable, doit être systématiquement proposée par le chirurgien à la patiente et il existe deux principales méthodes de reconstruction, parfois associées [5] :

- la mise en place d'une prothèse interne (implant mammaire) : Si l'ablation du sein et les traitements associés ont préservé la qualité de la peau et des muscles, le plus simple est la mise en place d'une prothèse mammaire interne. Le plus souvent, les femmes se déclarent satisfaites de cette technique. Néanmoins, la mise en place d'une prothèse peut induire une réaction fibreuse et la formation d'une capsule autour de la prothèse (« une coque »), parfois douloureuse, donnant un aspect figé à la reconstruction et donc différent de l'autre sein non reconstruit. De plus, l'introduction d'un corps étranger comporte un risque infectieux, majoré par la radiothérapie, qui peut nécessiter de retirer la prothèse. Enfin, au bout de quelques années, la prothèse peut s'altérer (suintement ou rupture) et nécessiter d'être changée.

- l'utilisation de tissus provenant d'autres parties du corps (reconstruction par lambeau) : Le volume du sein est reconstitué par l'apport d'un tissu provenant du propre corps de la patiente (dos, ventre) qui est transféré au niveau du thorax et modelé pour former un sein. Les résultats de cette technique sont souvent satisfaisants d'un point de vue esthétique (forme et souplesse du sein plus naturelles, moins figées qu'avec un implant mammaire). L'intervention est cependant plus complexe et plus longue. Des complications peuvent survenir telles qu'une infection, un hématome, une accumulation de liquide lymphatique là où le tissu a été enlevé ou remplacé, une éventration ou la nécrose du lambeau par défaut d'alimentation. Quel que soit le type de reconstruction mammaire choisi, plusieurs mois peuvent être nécessaires avant l'obtention d'un résultat physique et psychologique satisfaisant.

Parmi les diverses motivations qui peuvent conduire une femme à choisir une reconstruction mammaire, on peut trouver : le désir de combler la perte du sein, le souhait d'éviter les contraintes liées au port d'une prothèse mammaire externe, l'envie de se sentir plus désirable et à l'aise dans son corps ou encore la volonté d'oublier ce qui rappelle le cancer du sein et de tourner la page. Néanmoins, selon une étude conduite en 2011 par l'Institut Curie, 60% des patientes évoquent le manque d'information sur le sujet [49]. Plusieurs mesures ont été prises dans le cadre du Plan cancer 2014-2019 [3] afin d'améliorer l'accès de toutes les femmes à la reconstruction mammaire après un cancer du sein.

Dans certains cas, la reconstruction peut être pratiquée en même temps que la chirurgie du cancer (reconstruction immédiate) mais le plus souvent, elle est pratiquée 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires au cours d'une nouvelle intervention (reconstruction différée) [5]. Si une radiothérapie et/ou une chimiothérapie adjuvantes sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée en l'état actuel des connaissances [5, 9, 14]. Une reconstruction du sein immédiate évite une seconde opération et engendre aussi moins de stress puisqu'à aucun moment, la patiente se retrouve « sans sein ». En revanche, la reconstruction différée permet à la patiente de se concentrer pleinement sur son traitement [5]. Elle laisse du temps pour accepter la perte du sein, ce qui peut aider à accepter le sein reconstruit.

Chaque cancer est particulier et nécessite une reconstruction appropriée (immédiate ou différée, par implant ou par lambeau).

7.2 Radiothérapie

La radiothérapie fait quasiment toujours partie du protocole de soins d'un cancer du sein. Elle utilise des rayonnements ionisants (rayons X) pour détruire localement les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier [5, 9]. La radiothérapie doit diriger précisément les rayonnements sur la zone à traiter ciblée, tout en préservant le mieux possible les tissus et organes avoisinants sains [5, 9]. Les cellules saines touchées ont un potentiel de réparation et de régénération que n'ont plus les cellules tumorales.

On distingue [5] :

- la radiothérapie externe : Elle utilise une source externe de rayonnements dirigés à travers la peau vers la zone à traiter. Pour les cancers du sein, c'est la modalité la plus fréquemment utilisée.

- la curiethérapie : Elle utilise une source radioactive placée directement à l'intérieur du corps au contact de la zone à traiter. Dans le cas du cancer du sein, elle est de moins en moins fréquemment utilisée.

Pour un cancer du sein, quatre zones du corps peuvent être traitées par radiothérapie : la glande mammaire, le lit tumoral (région du sein où se trouvait la tumeur avant l'intervention chirurgicale), la paroi thoracique (radiothérapie pariétale) et les ganglions (notamment de la chaîne mammaire interne et/ou sus-claviculaires) [5].

Les indications de la radiothérapie varient en fonction du stade du cancer. Pour les cancers du sein *in situ* et infiltrants, la radiothérapie est le plus souvent utilisée en complément de la chirurgie avec pour but de détruire les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles après l'intervention et diminuer le risque de récurrence [5]. Après une chirurgie conservatrice, une radiothérapie externe de la glande mammaire est quasiment systématiquement réalisée [14]. Après une mastectomie totale, une irradiation de la paroi thoracique est uniquement indiquée pour les cancers infiltrants en présence de facteurs de risque de récurrence et de gravité [5].

Enfin, une irradiation des aires ganglionnaires peut être discutée selon qu'ils sont atteints ou non [5, 14]. Dans certains cancers du sein métastatiques, une radiothérapie du sein peut être envisagée pour freiner l'évolution tumorale. La radiothérapie peut aussi être utilisée pour traiter des métastases, notamment cérébrales ou osseuses [5].

Le délai d'initiation de la radiothérapie est associé au risque de récurrence locorégionale. En l'absence de chimiothérapie adjuvante, le délai maximum après chirurgie doit être inférieur à 12 semaines [14]. Le plus souvent, si une chimio- et une radio-thérapie adjuvantes sont indiquées, c'est la chimiothérapie qui est réalisée en premier [14]. En effet, certains médicaments de chimiothérapie peuvent entraîner des effets secondaires plus importants lorsqu'ils sont administrés après la radiothérapie. Dans ce cas, la radiothérapie doit être initiée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie [9, 14]. Si une hormonothérapie est indiquée, celle-ci démarre à l'issue de la radiothérapie [5].

Avant le traitement proprement dit, une radiothérapie comporte une étape de préparation regroupant un repérage (par imagerie) de la zone à traiter sur laquelle les rayons vont être dirigés et des organes à protéger (cœur et poumons), ainsi que le calcul de la distribution de la dose de rayons à appliquer à la zone à irradier [5, 14]. Le plan de traitement définitif établit quelle dose doit être utilisée et ses modalités de délivrance (dose par séance, nombre et fréquence des séances...). La dose de rayons en radiothérapie est exprimée en gray ou Gy (1 Gy correspond à une énergie de 1 joule absorbée dans une masse de 1 kilo) [5].

Le schéma thérapeutique de référence (en cas de radiothérapie complémentaire d'une chirurgie conservatrice), prévoit une dose de 50Gy délivrée en 25 fractions de 2Gy, 5 jours par semaine pendant 5 semaines [5, 9, 14]. En cas de facteurs de risque de récurrence, une dose additionnelle de 10 à 16Gy (encore appelée « surimpression » ou « boost ») est délivrée en 1 à 2 semaines au niveau du lit tumoral, par irradiation externe voire par curiethérapie [5, 9, 14].

7.3 Chimiothérapie

Trois types de médicaments anticancéreux peuvent être utilisés dans le traitement des cancers du sein : la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie [5]. Ce sont des traitements systémiques pouvant atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation, même isolées ou non détectées lors du diagnostic.

Les médicaments de chimiothérapie agissent sur les mécanismes de la division cellulaire et s'attaquent aux cellules de l'organisme en division, notamment les cellules cancéreuses [5]. La chimiothérapie adjuvante a donc pour but de supprimer d'éventuelles cellules tumorales résiduelles non détectables et de prévenir le risque de récurrence [9].

L'inconvénient majeur des chimiothérapies est leur absence de spécificité pour les cellules cancéreuses. Par conséquent, elles agissent aussi sur les cellules saines, notamment celles qui se divisent rapidement, comme celles de la peau ou du système pileux [50]. S'ensuivent donc de nombreux effets secondaires lourds. Avant chaque cure, un examen clinique et des examens sanguins sont réalisés pour vérifier que l'état de santé de la patiente permet de poursuivre le traitement [5, 14].

Les médicaments utilisés, les doses administrées, le rythme des cures de chimiothérapie ou la durée du traitement employé varient d'une personne à l'autre, en fonction des caractéristiques du cancer, de leur efficacité et de la tolérance au traitement, sur la base de protocoles prédéfinis [5]. Une cure de chimiothérapie s'administre le plus souvent en quelques heures. Chaque cure (souvent séance de perfusion) est suivie d'une période de repos qui permet au corps de récupérer et aux cellules saines (principalement leucocytes et thrombocytes) de se régénérer. Les schémas d'administration sont variables d'un protocole de traitement à l'autre [5]. Dans le cas d'une chimiothérapie adjuvante, les schémas comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21 jours, administrées dans les 3 mois après la chirurgie du cancer du sein [5, 9, 14]. En tout, la chimiothérapie s'échelonne donc souvent sur une période de 3 à 6 mois.

Une chimiothérapie n'est pas proposée de façon systématique. Son utilité est appréciée en fonction du stade du cancer au moment du diagnostic, des facteurs de risque de récurrence, mais également de l'état général de la patiente, de son âge, de ses préférences, de ses antécédents chirurgicaux et médicaux et de ses traitements antérieurs [5].

Dans le traitement du cancer du sein, les produits habituellement employés (seuls, ou en association le plus souvent) sont la doxorubicine ou l'épirubicine (famille des anthracyclines), le cyclophosphamide, le 5-fluoro-uracile (5-FU), le méthotrexate et les taxanes (comme le docétaxel ou le paclitaxel) ou encore la capécitabine, la gemcitabine et la vinorelbine dans les cas de cancers du sein métastatiques ou récidivants [5]. En l'absence de contre-indication, la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein est réalisée avec des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes [9, 14, 51].

L'une des associations chimio-thérapeutiques les plus souvent administrées pour traiter le cancer du sein correspond au protocole FEC-T : plusieurs cycles de 5-FU + Epirubicine + Cyclophosphamide, suivis de Taxanes (docétaxel notamment). Il a été démontré que l'addition de taxanes améliore l'efficacité des chimiothérapies à base d'anthracyclines [52] et que l'utilisation séquentielle des anthracyclines et taxanes est supérieure à une utilisation concomitante de ces derniers [53].

Les médicaments de chimiothérapie sont généralement injectés par voie intraveineuse au goutte-à-goutte en perfusion (le plus souvent à l'hôpital) mais depuis peu, certaines chimiothérapies comme la capécitabine peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, facilitant la prise à domicile [5].

Administrer les traitements médicaux dans des petites veines comme celles du bras peut être difficile et toxique car elles sont fragiles et les injections répétées deviennent vite douloureuses. Il existe également un risque d'extravasation du produit de chimiothérapie et donc d'altération des tissus alentour. Pour préserver le capital veineux, la pose d'un cathéter dans une voie centrale (veine cave supérieure en général) est recommandée. Le dispositif le plus couramment utilisé est la chambre implantable encore appelée Port-A-Cath® [5, 9]. À chaque perfusion, les médicaments sont injectés à travers la peau directement dans la chambre implantable puis se retrouvent directement dans la veine centrale grâce au cathéter. Ce dispositif reste en place pendant toute la durée du traitement et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes [5, 14].

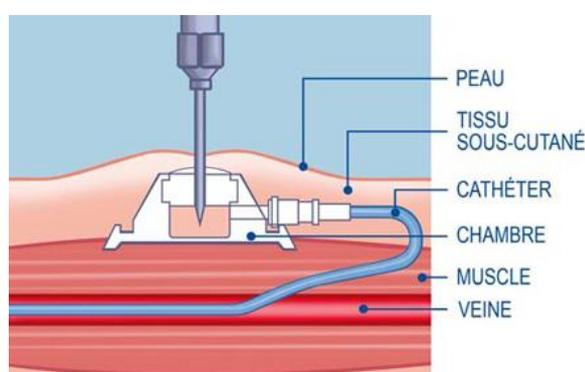


Figure 12 - Chambre implantable ou Port-A-Cath® [35]

7.4 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments bloquant certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses [5]. Contrairement à la chimiothérapie qui détruit les cellules cancéreuses, les thérapies ciblées stoppent leur prolifération. Le principal intérêt de ces thérapies est d'obtenir une meilleure efficacité avec une action ciblée, tout en réduisant le risque d'EIs [9].

Plusieurs thérapies ciblées peuvent être utilisées dans le traitement du cancer du sein avec notamment le trastuzumab, le bévacizumab, le lapatinib et l'évérolimus [5, 9].

- Le trastuzumab (Herceptin®) : Le trastuzumab est un anticorps monoclonal anti-HER2. En bloquant spécifiquement le récepteur HER2, le trastuzumab bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses HER2+. Le trastuzumab est utilisé dans la prise en charge des cancers du sein HER2+ [5, 54]. Le plus souvent, il est administré après une radiothérapie, en association avec une chimiothérapie adjuvante ou une hormonothérapie, et généralement maintenu durant 1 an [9, 54].
- Le bévacizumab (Avastin®) [5, 54] : Le bévacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il a été conçu pour se lier au VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, inhibant ainsi la liaison du VEGF à ces récepteurs. Avastin® bloque donc l'action du VEGF. Par conséquent, les cellules cancéreuses ne peuvent développer leur propre alimentation sanguine et sont privées d'oxygène et de nutriments,

inhibant ainsi la croissance tumorale. Le bévacizumab est utilisé pour certains cancers du sein métastatiques, en association avec une chimiothérapie.

- Le lapatinib (Tyverb®) [5, 54] : Le lapatinib est un inhibiteur de la protéine kinase des Récepteurs Epidermal Growth Factor (ou EGFR) et HER2. En bloquant ces récepteurs, le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes de ces derniers. Il est utilisé pour certains cancers du sein métastatiques HER2+.
- L'évérolimus (Afinitor®) [5, 54] : L'évérolimus est lui aussi un inhibiteur de protéines kinases. L'évérolimus agit en se fixant sur une protéine à l'intérieur de la cellule tumorale pour bloquer un des mécanismes de prolifération et de division cellulaire. L'évérolimus est un inhibiteur puissant de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales. Il peut être utilisé en association avec certaines hormonothérapies dans le cas de cancers du sein métastatiques RH+.

7.5 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée si le cancer est hormonosensible ou hormonodépendant (80% des cas de cancer du sein [5, 9]) et consiste à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses [5, 9, 14]. Plus le taux de récepteurs hormonaux (RH) est élevé, plus la tumeur réagit à l'hormonothérapie. Deux types d'hormonothérapie peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein : les traitements médicamenteux ou plus rarement, les traitements non médicamenteux.

Les traitements médicamenteux sont des traitements systémiques agissant sur l'ensemble des cellules sensibles aux hormones. Il en existe trois principaux types :

- Les anti-œstrogènes [5, 9, 14] : Ils empêchent les œstrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en prenant leur place au niveau des RH ou en altérant ces derniers. Ces médicaments entraînent donc une inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes. L'anti-œstrogène le plus souvent utilisé en cas de cancer du sein est le tamoxifène.
- Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) [5, 9, 14] : Ils entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme après la ménopause de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes. Les anti-aromatases bloquent donc la fabrication des œstrogènes chez la femme ménopausée.
- Les agonistes (ou analogues) de la LHRH [5, 9] : Ils agissent en supprimant la production ovarienne des hormones féminines chez la femme non ménopausée, production influencée notamment par la sécrétion hormonale hypothalamique de LHRH.

Les traitements non médicamenteux quant à eux consistent à stopper la production ovarienne d'œstrogènes en retirant les ovaires chirurgicalement (ovariectomie) ou en les irradiant par radiothérapie [5].

Les bénéfices escomptés de l'hormonothérapie dépendent du stade du cancer. En cas de cancer infiltrant non métastatique RH+, une hormonothérapie adjuvante peut être proposée en complément de la chirurgie. Elle a pour objectifs de réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein, réduire le risque d'évolution vers une métastase à distance [5]. Lorsqu'une chimiothérapie et/ou une radiothérapie adjuvantes sont

prescrites, l'hormonothérapie est en général initiée à la suite de ces traitements [5, 14]. Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente [9, 14].

Type d'hormonothérapie	Femme non ménopausée	Femme ménopausée
Anti-œstrogènes	Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pendant 2 à 3 ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase, pour un total de 5 ans de thérapie hormonale ■ ou pendant 5 ans
Anti-aromatases		<ul style="list-style-type: none"> ■ Le plus souvent proposé comme premier traitement pour une durée de 5 ans ■ ou pendant 2 ans, suivi par un traitement par tamoxifène (pour un total de 5 ans de thérapie hormonale)
Agonistes de la LH-RH	Envisageable au cas par cas pour une durée de 3 à 5 ans	

Tableau 3 - Types d'hormonothérapie utilisés chez la femme ménopausée et non ménopausée, dans le cancer du sein non métastatique [5]

Dans d'autres situations, moins fréquentes, une hormonothérapie est proposée avant la chirurgie afin de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée, pour permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de cancer inflammatoire [5, 9]. En cas de cancer RH+ métastatique, une hormonothérapie peut être proposée seule afin de traiter ou de stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la QdV [5].

7.6 Le suivi

Une fois la phase de traitement terminée, débute une période de surveillance post-thérapeutique aussi longue qu'indispensable. Le suivi a pour objectifs de [9, 14] :

- détecter le plus tôt possible les signes d'une éventuelle rechute ou l'apparition d'un cancer dans l'autre sein
- détecter et traiter d'éventuels effets secondaires tardifs et séquelles des traitements
- mettre en œuvre les soins de support nécessaires
- permettre un accompagnement médico-social et faciliter la réinsertion socioprofessionnelle.

Le schéma de référence prévoit une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans avec la réalisation annuelle d'une mammographie (examen de référence de la surveillance paraclinique), très souvent associée à une échographie mammaire [9, 14]. D'après les recommandations de la HAS, la première mammographie de surveillance doit être réalisée 1 an après la mammographie initiale et au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie [9, 14]. Pour les patientes traitées par tamoxifène, une échographie pelvienne est prescrite en cas de métrorragies du fait du risque accru de cancer de l'endomètre [14], avec une surveillance annuelle recommandée par certains praticiens.

Certains signes et symptômes anormaux, en particulier s'ils persistent, doivent amener le patient à consulter son médecin en dehors des rendez-vous de suivi programmés [9]. Même s'ils ne sont pas toujours le signe d'une récurrence du cancer, ces troubles peuvent être [9] :

- l'apparition récente de ganglions palpables voire visibles au niveau du cou ou de l'aisselle
- des modifications du sein traité et de la cicatrice
- la découverte d'une masse dans l'un ou l'autre des seins
- un œdème du bras
- des symptômes généraux comme une fatigue générale et inexplicquée ou une perte de poids en dehors de tout régime amaigrissant
- des symptômes osseux (douleurs plus ou moins précises, de plus en plus fortes, surtout la nuit et mal calmées par des antalgiques)
- des symptômes respiratoires (essoufflement récent, toux d'irritation, douleurs thoraciques, expectorations sanguinolentes)
- des symptômes digestifs (perte d'appétit, nausées ou dégoût pour certains aliments)
- des symptômes neurologiques (céphalées, vertiges, troubles de la vision, picotements, engourdissement ou faiblesse des bras, des mains ou des jambes).

8. Effets secondaires des traitements

Tous les traitements anticancéreux, quels qu'ils soient, peuvent entraîner des EIs.

Les EIs de la chirurgie ne sont pas systématiques, varient selon les personnes, le type d'intervention pratiquée et peuvent être majorés par les autres traitements du cancer [5, 14].

Ceux de la radiothérapie découlent de l'irradiation des cellules saines situées à proximité de la zone tumorale ciblée. Les effets secondaires dépendent également de la zone traitée (glande mammaire, paroi thoracique, ganglions), la dose de rayons délivrée, l'effet des autres traitements utilisés, la sensibilité propre à la patiente et son état de santé général [5].

Les EIs d'une chimiothérapie sont liés à l'absence de sélectivité des produits employés et donc la destruction de cellules saines, notamment à croissance rapide (cheveux, ongles, paroi du tube digestif et cellules sanguines) [9]. Les effets secondaires d'une chimiothérapie varient selon les molécules utilisées, leur dosage et les patientes [5]. L'apparition d'un effet indésirable (EI) ne contre-indique pas systématiquement la réalisation d'une nouvelle cure mais peut nécessiter un ajustement de dose [14]. Les effets secondaires s'arrêtent en général quelques semaines ou mois après la chimiothérapie.

Les thérapies ciblées n'agissent en réalité pas uniquement sur les cellules tumorales car les cibles qu'elles visent sont aussi exprimées sur certaines cellules normales [55]. Elles présentent donc des EIs, même si souvent moins marqués qu'avec une chimiothérapie, fréquemment spécifiques à la molécule administrée [14].

Les EIs de l'hormonothérapie sont variables, mais généralement moins nombreux et d'intensité modérée [14]. Ils diffèrent en fonction des médicaments utilisés et des individus [5].

Les principaux effets secondaires des différents traitements et molécules utilisés dans le cadre d'un cancer du sein sont décrits ci-après (liste non exhaustive).

8.1 Principaux effets secondaires

8.1.1 Fatigue

La fatigue est un état se traduisant par une difficulté à effectuer des efforts physiques et à maintenir une activité intellectuelle. En bonne santé, la fatigue est un phénomène normal. Si elle est parfois gênante, les répercussions sur la vie quotidienne sont faibles et une nuit de sommeil permet le plus souvent de récupérer [56].

Une fatigue liée à un cancer est nettement plus importante, pas ou peu soulagée par le sommeil et ne doit pas être banalisée [5, 56, 57]. Ressentie comme anormale, la fatigue est souvent invalidante au quotidien : les activités les plus simples deviennent de vraies épreuves [56, 57].

Les causes de la fatigue en cancérologie sont complexes et multiples [5, 56] :

- la maladie elle-même, selon le type de cancer et son stade d'évolution
- les traitements ainsi que les conditions de prise en charge (une hospitalisation, des déplacements fréquents notamment pour les radio- et chimio-thérapies, l'attente avant les consultations, l'anesthésie en cas de chirurgie)
- certains effets secondaires des traitements comme une anémie liée à une perte de sang au cours de la chirurgie, des nausées, des vomissements, une infection, de la fièvre
- un état d'anxiété généré par l'appréhension des examens et des traitements, parfois associé à une perte de poids, des troubles du sommeil ou une dépression
- des problèmes sociaux (perte d'emploi, déséquilibre familial, etc.) ou des conditions de vie inadaptées.

Pour prendre en charge la fatigue, il est préconisé de rassurer la patiente, de favoriser certaines techniques d'économie d'énergie comme déléguer des tâches et si nécessaire, d'avoir recours à un psychologue. En termes d'approche médicamenteuse, aucun médicament n'a un niveau de preuve suffisant pour être recommandé pour la prise en charge de la fatigue. Le Ginseng ou le Guarana ont montré un intérêt, mais non confirmé [58]. Enfin, il est fortement conseillé de pratiquer une activité physique adaptée et progressive (au moins 30 et idéalement 45 à 60 minutes, au moins 2 à 5 fois par semaine) [59 - 63].

Globalement, 60 à 100% des patients expérimentent une fatigue au cours de leur prise en charge et pour 50% d'entre eux, dès le début de celle-ci. 80% des patients rapportent une fatigue persistante à distance du traitement, ressentie sévère par 17 à 38% d'entre eux [59]. De nombreuses études [64 - 69] montrent que la fatigue est l'un des symptômes les plus fréquents du cancer et de ses traitements, avec un impact majeur sur la vie quotidienne des patients, autant voire plus que la douleur [56].

8.1.2 Douleurs

Une majorité des personnes traitées pour un cancer ressentent des douleurs au cours de leur maladie. Ces douleurs ne doivent pas être minimisées. Souffrir physiquement entraîne des répercussions importantes sur la QdV, le moral, la vie professionnelle, les relations avec les proches ou les professionnels de santé [70]. La prise en charge de la douleur représente une véritable priorité. Aujourd'hui, on considère que près de 90% des douleurs peuvent être soulagées [70].

La douleur est personnelle, subjective et donc difficile à définir. Tout le monde possède les mêmes mécanismes de déclenchement de la douleur et pourtant, chacun la ressent différemment. La douleur est une sensation complexe qui se traduit par quatre aspects, indissociables et nécessaires pour comprendre et soulager celle-ci [70] :

- une sensation physique, caractérisée par la localisation, la nature (« ça pique », « ça brûle »), l'intensité (ça fait « un peu » ou « très mal ») et l'évolution de la douleur (« ça augmente » ou « ça diminue »)
- une émotion (c'est « désagréable », « pénible », « inquiétant », « insupportable »)
- un comportement correspondant à la réaction face à la douleur, et son expression par le corps ou la parole (position, grimace, pleurs, cris, plainte)
- une réaction mentale, qui correspond à la façon de la gérer, de l'interpréter, de lui donner un sens, de chercher à l'oublier ou encore à vivre avec.

La douleur fait partie du système de défense naturel de l'organisme. Le plus souvent, la douleur se déclenche lorsque le corps détecte une anomalie ou un danger (brûlure, infection, corps étranger, virus, blessure...) à l'aide des nocicepteurs (récepteurs sensibles à la douleur) qui émettent un message douloureux. Ce message est ensuite véhiculé jusqu'à la moelle épinière qui va alors déclencher des réactions de défense si nécessaire (comme retirer la main en cas de brûlure) puis transmettre le message jusqu'au cerveau. Ce dernier reçoit, localise et interprète donc ressent la sensation douloureuse. La douleur a donc une fonction d'alerte et de protection, on parle de douleurs nociceptives. Ce sont les douleurs les plus fréquentes. [70]

Mais lors d'un cancer, il arrive que le système nerveux soit endommagé et qu'il ne fonctionne plus normalement. Il déclenche alors parfois de manière anarchique, des douleurs particulières dites neuropathiques. Ces douleurs surviennent sans raison apparente, sous forme de crises soudaines ou peuvent être permanentes et sont d'intensité variable. Elles ne sont pas immédiates et apparaissent généralement quelques jours voire plusieurs mois après l'altération du système nerveux. Pendant un cancer, les douleurs neuropathiques sont fréquentes et nécessitent un traitement spécifique, souvent à long terme. Lorsque ces deux types de douleurs (nociceptives et neuropathiques) coexistent, on parle de douleur mixte. [70]

Lors d'un cancer, une douleur peut avoir différentes causes possibles. Elle peut être liée à la tumeur elle-même, aux traitements du cancer (chirurgie, chimio-, hormono- ou radio-thérapie principalement [71]) ou aux soins et examens médicaux nécessaires au diagnostic et au suivi de la maladie (piqûres, pansements, prélèvements) [70]. Par exemple, des douleurs musculaires ou articulaires peuvent survenir en particulier avec les taxanes [72].

Une douleur aiguë est une douleur de courte durée (disparition en quelques heures ou semaines) provoquée par une cause précise, connue ou non [70]. Ce sont par exemple les douleurs provoquées par des soins ou examens médicaux, par les EIs des traitements ou par la tumeur elle-même. Ces douleurs disparaissent dès lors que leur cause est supprimée. Le terme aigu n'est pas forcément synonyme d'intense. Lorsqu'une douleur est ressentie, il est important de la signaler et de la traiter rapidement. En effet, plus une douleur perdure, plus elle risque de s'installer voire de devenir permanente. On parle alors de douleur chronique [70]. Une douleur chronique est une douleur [70] :

- persistante depuis au moins 3 mois, malgré un traitement antidouleur ou la disparition de la cause initiale
- difficile à comprendre car la cause n'est pas toujours visible ou identifiable
- envahissante, moralement et physiquement.

Les douleurs chroniques sont des pathologies à part entière nécessitant un traitement à long terme. Plus elles durent dans le temps, plus elles ont des impacts importants sur la QdV : perte d'autonomie, risque de dépression, isolement, perte d'appétit, troubles du sommeil, difficultés professionnelles et conséquences relationnelles [57, 70].

Le plus souvent, le cancer se développe sans symptomatologie douloureuse, ce qui est souvent la cause d'un diagnostic tardif. Les traitements anticancéreux sont de plus en plus efficaces mais cette période peut être éprouvante car ils engendrent des EIs, souvent responsables des premières douleurs. Pour de nombreuses patientes, l'initiation des traitements représente l'entrée concrète dans la maladie. [70]

La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique en cas de cancer [14]. En premier lieu, la prise en charge de la douleur repose sur son évaluation [73]. Au-delà de l'écoute, cette évaluation inclut l'utilisation d'échelles et de questionnaires validés, constituant des outils pour aider à identifier, quantifier, qualifier ou décrire la douleur. Une auto-évaluation doit être privilégiée dès qu'elle est possible. En effet, l'interprétation de la douleur ne peut être qu'intra-individuelle.

L'évaluation de la douleur doit permettre de déterminer son caractère aigu ou chronique, son étiologie, ses mécanismes d'action (douleur nociceptive, neuropathique ou mixte), mais aussi son retentissement sur la QdV ainsi que son traitement, qui doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et du terrain [14].

De nombreuses possibilités existent pour soulager la douleur et sont souvent associées entre elles [14, 70] :

- des médicaments qui agissent directement sur la douleur :
 - les antalgiques, du paracétamol à la morphine pour les douleurs nociceptives
 - certains antidépresseurs et antiépileptiques pour les douleurs neuropathiques
 - et les co-antalgiques (tels que les corticoïdes), pour renforcer ou compléter l'efficacité du traitement
- les traitements du cancer (lorsque la douleur est provoquée par la tumeur)
- des techniques non médicamenteuses (kinésithérapie/rééducation, hypno-analgésie, neurostimulation transcutanée, thérapies cognitives et comportementales appliquées à la douleur chronique...), qui améliorent le bien-être physique et moral en complétant l'action des médicaments
- et des techniques médicales spécialisées, utilisées lorsque les autres méthodes ne suffisent pas à la soulager.

Accompagnant la douleur, des séquelles fonctionnelles sont fréquentes avec la chirurgie ou la radiothérapie, telles qu'une faiblesse musculaire, une raideur ou une mobilité réduite du bras ou de l'épaule du côté opéré [71]. Il peut également survenir des troubles de la sensibilité (engourdissement, fourmillement, sensibilité réduite ou au contraire accrue au toucher ou à la pression, sensation de froid, de brûlure ou encore de picotement) survenant principalement au niveau des membres et de leurs extrémités, soit par section accidentelle du nerf responsable de la sensibilité de la face interne du bras, soit par effet toxique sur les nerfs de certains médicaments de chimiothérapie (notamment le paclitaxel ou la vinorelbine) [5]. Ces troubles peuvent être douloureux et handicapants. S'ils persistent ou s'ils entraînent une gêne fonctionnelle importante (difficulté à saisir un objet ou difficulté à marcher par exemple), le traitement peut être arrêté et remplacé [5].

8.1.3 Lymphœdème

Le lymphœdème du membre supérieur est une complication spécifique au traitement du cancer du sein [14]. Il s'agit d'un gonflement entraîné par le ralentissement ou le blocage de la circulation de la lymphe qui s'accumule dans le bras du côté du sein opéré et peut provoquer une augmentation de son volume [14, 74]. Son apparition peut être immédiate ou tardive (jusqu'à plusieurs années).

Tout geste ou traitement réalisé au niveau de l'aisselle peut engendrer un lymphœdème du membre supérieur par section accidentelle ou altération des canaux lymphatiques [5, 9, 14, 74]. Le risque augmente avec le nombre de ganglions retirés [5, 9, 14, 74] et la technique du ganglion sentinelle à la place du curage axillaire permet de réduire cet EI [74]. Le membre ainsi atteint est très fragilisé. Tout incident mineur (coup de soleil, mouvement brusque ou port de charges) peut favoriser l'engorgement de la lymphe dans le membre et aggraver la détérioration du réseau lymphatique.

Pour confirmer le diagnostic de lymphœdème, la mesure de la circonférence des deux bras, des poignets et des mains doit mettre en évidence une différence de 2cm entre les deux membres (ou une différence volumétrique de 200mL ou de 10%) [9, 74]. Un lymphœdème peut évoluer de différentes façons : il peut être temporaire et disparaître dans les quelques mois suivant la chirurgie ou persister et devenir fluctuant mais ne régressant jamais totalement [9].

Très peu de données scientifiques existent sur la prise en charge du lymphœdème et à ce jour, aucun traitement médicamenteux n'a d'efficacité prouvée [14]. Un lymphœdème peut disparaître par la simple mise au repos du bras en position surélevée ou encore après la nuit. Lorsque sa disparition n'est plus spontanée, une kinésithérapie spécialisée (drainage lymphatique manuel et/ou techniques de compression) est nécessaire. Le but est d'empêcher l'accumulation de liquide, de réduire au maximum l'œdème présent et d'éviter ou limiter tout changement pouvant devenir irréversible [14].

Le drainage manuel provoque un étirement des vaisseaux lymphatiques stimulant leur contraction et facilitant ainsi la circulation de la lymphe en leur sein. La contention du membre est complémentaire au drainage lymphatique manuel. Dans un premier temps, elle est réalisée par des bandages de décongestion qui permettent de maintenir et d'optimiser les résultats du drainage manuel. Ces bandages sont gardés entre 24 et 48 heures et refaits régulièrement pendant 2 à 3 semaines. Ensuite, la contention est effectuée par le port du matin au soir d'un manchon compressif, très souvent réalisé sur mesure afin que le degré de contention soit adapté aux besoins de chacun. [74]

Plusieurs conseils pratiques peuvent aider à prévenir l'apparition d'un lymphœdème en protégeant le bras (éviter de prendre la tension artérielle ou de faire des prises de sang notamment) ou en stimulant le drainage de la lymphe (bouger le bras ou pratiquer des activités sportives en suivant des recommandations appropriées).

Le lymphœdème est souvent considéré comme un souvenir perpétuel de la lutte menée contre le cancer du sein [74]. Il représente un vrai handicap dans la vie quotidienne de par la douleur et la gêne qu'il provoque dans le bras atteint. En plus de l'impact fonctionnel, le lymphœdème peut avoir de nombreux retentissements psychologiques et sociaux, influençant négativement la QdV des patientes [74].

8.1.4 Atteinte des phanères

Les différents traitements anticancéreux (chimiothérapie, thérapies ciblées, radiothérapie) entraînent de nombreux effets secondaires sur les phanères (cheveux, ongles ou poils). Ces derniers varient en fonction des molécules utilisées, de leurs doses et de leurs modes d'administration [75].

- **L'alopecie** :

L'alopecie est fréquente lors d'une chimiothérapie du cancer du sein, notamment avec les anthracyclines et les taxanes [5, 76, 77]. Certaines thérapies ciblées peuvent également engendrer une toxicité sur la pilosité et peuvent donner aux cheveux un aspect caractéristique, ceux-ci étant alternativement pigmentés ou blancs [76].

La chute des cheveux est fréquemment difficile à vivre car c'est un signe concret et visible du cancer. C'est même souvent le seul « signe extérieur » de maladie qui oblige à affronter le regard des autres, rappelle à la personne elle-même sa maladie et ce, de façon quotidienne [5, 75, 76]. Il s'agit de l'effet secondaire le plus connu et fréquemment le plus redouté de la chimiothérapie [75, 76].

L'alopecie est souvent progressive et temporaire [5]. Elle débute en général 2 à 3 semaines après la première perfusion et est maximale au bout de 2 mois [5, 75, 76]. Les cheveux commencent à repousser environ 6 à 8 semaines après la fin du traitement [5] de façon progressive (1cm par mois environ [75]). Les cils, les sourcils ou encore les poils pubiens peuvent également tomber de façon provisoire [5].

Il n'existe aujourd'hui aucun moyen pour empêcher totalement cette chute des cheveux. On peut néanmoins en limiter l'importance avec l'utilisation d'un casque réfrigérant sur la tête pendant les cures de chimiothérapie [78 - 80]. Le principe consiste à provoquer une vasoconstriction par le froid au niveau du cuir chevelu, diminuant le flux sanguin et réduisant par conséquent la concentration en chimiothérapie à ce niveau [75]. Son efficacité est estimée entre 56 et 70% [81]. Pour améliorer leur vécu, les femmes souffrant d'alopecie peuvent avoir recours à une perruque ou toute autre coiffe.

- **Toxicité unguéale** :

Une chimiothérapie, en endommageant les cellules de la matrice unguéale [82], va entraîner une toxicité unguéale avec une modification de la couleur (dyschromie), de la forme et/ou une fragilisation des ongles. Les ongles deviennent cassants, ondulés et striés (lignes de Beau) et finissent parfois par tomber (oncholyse = décollement à onchomadèse = perte complète de l'ongle) [5, 75, 83, 84].



Figure 13 - Exemples d'atteintes unguéales : Lignes de Beau (à gauche) et oncholyse (à droite) [83]

Ces modifications peuvent aussi bien toucher les ongles des mains que des pieds [75]. La famille des taxanes, avec principalement le docétaxel, est celle qui donne le plus de toxicité unguéale [77, 84] avec une incidence de 10 à 44% [85], tous grades confondus.

Cette toxicité est transitoire mais peut néanmoins persister 6 mois pour les doigts, et jusqu'à 12 ou 18 mois pour les orteils, soit le temps de croissance d'un ongle dans sa totalité [75, 76].

Afin de limiter ce phénomène, il est possible de porter des gants ou des chaussons réfrigérants dont l'efficacité a été démontrée par Scotté F. et al. [86, 87] ou encore d'utiliser un vernis à ongles (à base de silicium pour renforcer l'ongle et/ou teinté pour protéger des UV) à appliquer la veille ou le jour de la séance de chimiothérapie [5, 75]. Certaines toxicités unguéales sont asymptomatiques avec un impact esthétique seulement mais d'autres, à contrario, peuvent être douloureuses, entraîner un inconfort et perturber les activités quotidiennes [84], altérant la QdV et menant parfois à un arrêt du traitement [76].

8.1.5 Troubles cutanés

Tous les traitements anticancéreux peuvent avoir des répercussions sur la peau du visage et du corps [88]. Dans un premier temps, une chirurgie peut provoquer un hématome et une cicatrice plus ou moins disgracieuse, s'atténuant progressivement [5]. Certains médicaments de chimiothérapie ou de thérapies ciblées peuvent également entraîner des troubles cutanés tels que [5, 88] :

- **Xérose ou sécheresse cutanée** : L'effet du dessèchement de la peau varie selon les traitements de chimiothérapie. Une sécheresse cutanée peut également être observée avec les thérapies ciblées et notamment l'utilisation d'inhibiteurs EGFR comme le lapatinib [89]. Les patients sous hormonothérapie souffrent eux-aussi majoritairement de xérose [89].



Figure 14 - Xérose de grade 1 selon l'échelle NCI CTCAE [88]

- **Hyperpigmentation** [90, 91] : L'apparition d'une hyperpigmentation est l'un des EIs dermatologiques les plus fréquemment constatés sous chimiothérapie (5-FU, capécitabine, doxorubicine ou cyclophosphamide) [50, 92 - 96]. Une hyperpigmentation cutanée chimio-induite se traduit par la survenue de tâches brunâtres ou violacées. Elle peut apparaître d'emblée pigmentée ou faire suite à des lésions inflammatoires, survenir de façon localisée ou diffuse et concerner aussi bien la peau, les muqueuses que l'appareil unguéal [50, 92, 94, 96 - 99]. L'intensité des lésions est variable mais reste le plus souvent modérée [94]. En grande majorité, ces hyperpigmentations induites régressent progressivement mais souvent lentement à l'arrêt du traitement, en quelques semaines, mois voire années [93, 94, 96 - 98]. Une décoloration des dents, persistante même après l'arrêt du traitement, peut également survenir et requérir des soins dentaires pour masquer les tâches. Il n'existe aucun moyen parfaitement efficace pour prévenir ou atténuer ces troubles pigmentaires. En règle générale, il est préconisé d'éviter de s'exposer au soleil ou à minima, d'appliquer régulièrement de l'écran solaire. Même si une interruption de traitement est rarement nécessaire, ces variations de la pigmentation peuvent induire des retentissements esthétiques et psychologiques majeurs, et peuvent persister longtemps après l'arrêt des traitements, à l'inverse de la plupart des autres EIs des chimiothérapies. Une prise en charge

esthétique, par laser notamment, peut être proposée. L'utilisation de thérapies ciblées anticancéreuses peut s'accompagner elle-aussi de modifications pigmentaires, souvent caractéristiques, avec le plus souvent des lésions hypopigmentées à l'inverse des chimiothérapies [100].

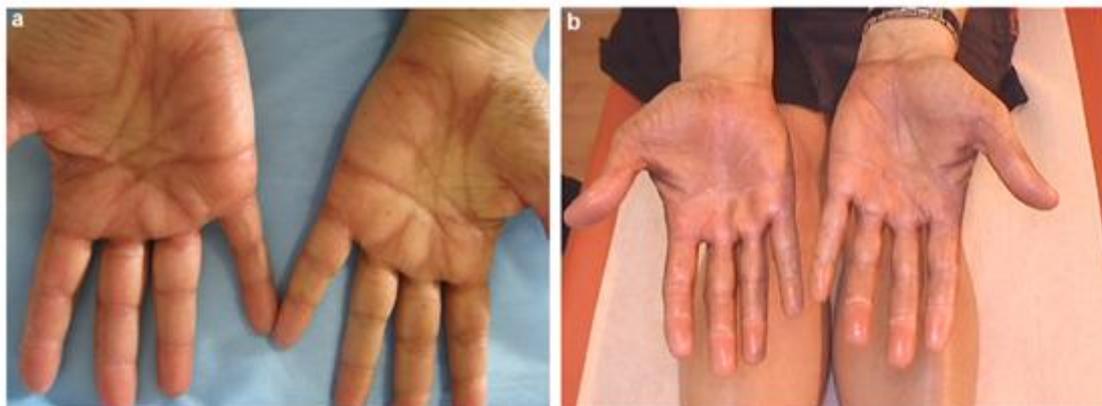


Figure 15 - Hyperpigmentation palmaire induite par la capécitabine, localisée aux plis de flexion (a) ou diffuse (b) [91]

- **Éruptions cutanées [90, 101]** : Diverses formes d'éruptions cutanées peuvent survenir au cours d'une chimiothérapie [95]. Avec certaines molécules, ces éruptions sont semblables à de l'acné et se développent sur le visage, le cuir chevelu, le torse et/ou le haut du dos et peuvent survenir rapidement (entre 7 et 10 jours après le début du traitement). Les lésions peuvent être douloureuses et provoquent le plus souvent des démangeaisons. Cependant la plupart du temps, elles disparaissent une fois le traitement terminé, laissant parfois des cicatrices. Pour camoufler les éventuelles éruptions cutanées secondaires aux traitements anticancéreux, le maquillage correcteur à base de produits hypoallergéniques peut être une solution satisfaisante.



Figure 16 - Lésion acnéiforme au niveau de la jambe [101]

- **Les érythèmes [90, 101]** : Des érythèmes cutanés, accompagnés ou non de papules ou vésicules, peuvent survenir au cours d'une chimiothérapie. Ils touchent principalement les mains, les pieds et les zones intertrigineuses. Dans certains cas, les érythèmes peuvent évoluer vers des formes sévères nécessitant une interruption du traitement anticancéreux et des soins spécifiques. Les érythèmes pouvant être liés à une photosensibilisation, il est conseillé d'éviter les expositions au soleil, de porter des vêtements couvrants et d'appliquer régulièrement des écrans solaires.

- **Le syndrome main-pied [90, 101]** : Ce syndrome peut apparaître après l’administration de certaines molécules de chimiothérapie comme la capécitabine, la doxorubicine, le paclitaxel ou le docétaxel [102 – 104], qui ont tendance à s’accumuler au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Le syndrome main-pied se caractérise par une fragilité de la peau, un érythème, un œdème, une xérose, voire des petites bulles ou cloques. Ces signes peuvent s’accompagner de squames, de picotements, tiraillements ou engourdissements et de douleurs [5, 88, 90]. Les extrémités des doigts ou les talons peuvent devenir sensibles et entraîner des difficultés pour l’usage des mains et la marche. Habituellement, ces symptômes disparaissent en 2 à 4 semaines, mais ils peuvent ressurgir au cours des cycles suivants de chimiothérapie, avec une intensité plus ou moins accrue. Aucun traitement ayant une efficacité prouvée n’existe à ce jour mais des mesures générales peuvent être prises : une réduction des doses administrées, un changement de médicament ou encore l’application de compresses froides [105]. Les activités comportant un risque de frottement et/ou de pression au niveau des mains et des pieds doivent également être évitées. Ce syndrome peut également survenir sous thérapies ciblées, notamment avec les inhibiteurs EGFR comme le lapatinib [89].



Figure 17 - Syndrome palmo-plantaire après l’usage de paclitaxel : (A). Plaque érythémateuse violacée sur le pouce droit (B). Plaque érythémateuse et œdémateuse sur la face latérale postérieure du pied droit [101]

- **Les réactions allergiques [90]** : Comme tous les médicaments, les molécules de chimiothérapies ou de thérapies ciblées sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques [5]. Elles se manifestent par la survenue d’une urticaire prurigineuse, accompagnée ou non de placards érythémateux. D’autres symptômes allergiques peuvent également survenir tels que des nausées, des vertiges, une sensation d’oppression thoracique, des dyspnées, une hypotension artérielle et une tachycardie. Ces troubles peuvent apparaître dès la première administration du traitement. Avec une prise en charge appropriée, la peau reprend son aspect normal en 7 à 10 jours mais parfois avec un changement de pigmentation persistant.

Enfin, la radiothérapie peut elle-aussi engendrer des troubles cutanés [106]. La réaction cutanée radio-induite la plus fréquente est l’érythème cutané, semblable à un coup de soleil. Il survient habituellement à partir de la troisième semaine de traitement et régresse lentement. D’autres effets cutanés radio-induits, plus tardifs, peuvent également survenir tels que : une desquamation de la peau au niveau du sillon situé sous le sein, une irritation de la peau du sein qui peut être sèche, des rougeurs (télangiectasies) ou encore une hyper-ou une hypo-pigmentation cutanée [5].

Globalement dans le cadre d'une radiothérapie, on parle de radiodermite. La radiodermite correspond à toutes les lésions affectant la peau après une exposition aux rayonnements ionisants. Il existe plusieurs grades de radiodermites en fonction de la sévérité des signes cutanés [107 – 109]. On distingue également les radiodermites aiguës, survenant pendant ou quelques jours à quelques semaines après le début de l'irradiation (l'apparition des radiodermites a lieu généralement entre la cinquième et dixième séance de radiothérapie) et les radiodermites chroniques qui surviennent des mois voire des années après l'irradiation et qui peuvent s'aggraver avec le temps [107 - 109].



Figure 18 – Exemple de radiodermite de grade 2 [107]

Des mesures préventives existent : avoir une bonne hygiène, appliquer quotidiennement un émollient, éviter l'exposition au soleil de la zone irradiée et toute source d'irritation pour la peau (parfums, déodorants, vêtements irritants...). Des solutions de traitement existent également telles que certains topiques spécifiques (dermocorticoïdes, crème à l'acide hyaluronique) ou des pansements (protecteur ou absorbant) et les soins locaux d'hygiène ainsi que l'application de produits dermocosmétiques hydratants doivent être poursuivis. [107, 110]

Quel que soit le traitement à l'origine de tous ces Els dermatologiques, leur sévérité et leur fréquence sont très variables d'un individu à l'autre. Ces événements mettent rarement en jeu le pronostic vital cependant, ils peuvent avoir des répercussions conséquentes sur les plans physique et psychologique, compte tenu de la douleur et du désagrément qu'ils engendrent ainsi qu'en raison du caractère visible des symptômes, impactant fortement la QdV des patients [89]. Prendre soin de sa peau de manière anticipée permet de retarder l'apparition et réduire l'intensité de certains signes [88]. Afin de limiter la toxicité cutanée à type d'érythrose ou de xérose, notamment au niveau des mains ou des pieds, des enveloppes réfrigérantes peuvent être utilisées et doivent recouvrir l'ensemble de la zone touchée [76, 86, 87, 111]. L'emploi de produits dermocosmétiques issus du thermalisme ou de laboratoires pharmaceutiques/dermatologiques est à privilégier (meilleure innocuité) pour la réalisation de soins corporels. En complément, il est également possible de bénéficier d'une cure thermale (soumise à prescription) [88].

8.1.6 Troubles du cycle menstruel et de la sexualité

Chez les femmes non ménopausées sous chimiothérapie et/ou hormonothérapie, il peut survenir une sécheresse vaginale, des pertes vaginales et un dérèglement du cycle menstruel (règles irrégulières ou absentes, d'une durée variable et pouvant perdurer plusieurs mois après la fin des traitements) [5].

Dans certains cas, une ménopause peut être induite par ces mêmes traitements, ce risque augmentant avec l'âge. Cette ménopause artificielle peut se manifester par des bouffées de chaleur (phénomène le plus fréquent), une sudation excessive, une prise de poids, des changements d'humeur, des difficultés lors des rapports sexuels et bien évidemment l'aménorrhée [5, 112]. En plus de ces manifestations, les traitements d'un cancer du sein et leurs effets impactant l'image corporelle et le sentiment de féminité des patientes, peuvent entraîner une perturbation de leur désir ou celui de leur partenaire.

En cas d'hormonothérapie sous tamoxifène, il existe également des risques de kystes de l'ovaire (sans gravité) et une augmentation de la fréquence des anomalies de l'endomètre (dont un risque de cancer) [53] imposant une surveillance annuelle et un signalement de tout saignement vaginal anormal au médecin [5].

Une contraception non hormonale (stérilet au cuivre, préservatifs, ovules ou gels spermicides) est nécessaire pendant toute la durée de la chimiothérapie, en raison des risques de malformations et de fausses couches pendant le premier trimestre de grossesse, et sous tamoxifène (produit tératogène) [5]. En revanche, avoir un enfant est envisageable après un cancer du sein si l'on respecte un certain délai et surtout l'avis du cancérologue.

Les couples confrontés à ces situations ont besoin de temps pour apprivoiser ce nouveau corps, se rassurer mutuellement et retrouver leur intimité [107]. La sexualité est un critère pertinent de QdV et de bien-être [113, 114]. Pendant un certain laps de temps, la tendresse peut remplacer la sexualité et il est essentiel d'essayer d'en parler en couple afin de maintenir une bonne communication et un équilibre au sein de celui-ci [114]. Malheureusement, la littérature et des enquêtes menées auprès de femmes traitées pour un cancer du sein soulignent un défaut d'information sur cette thématique de la part du monde (para)médical [114 - 116].

8.1.7 Autres effets

Une infection au niveau du site opératoire peut survenir après une chirurgie mammaire. Ce risque est accru en particulier après un curage axillaire [5]. En effet, lorsque certains ganglions lymphatiques sont retirés, la capacité de défense de l'organisme diminue face aux infections possibles.

Sous hormonothérapie, un risque accru d'accidents thromboemboliques existe avec le tamoxifène [117]. Ce risque existe également sous chimiothérapie [117]. Lors de l'utilisation des anti-aromatases ou agonistes LHRH il faut craindre la diminution de la densité minérale osseuse [118], facteur de risque d'une ostéoporose. Avant le début du traitement et/ou sous traitement, une ostéodensitométrie est indiquée et un traitement anti-ostéoporotique institué en cas de risque fracturaire élevé [5, 14].

Des troubles pulmonaires ou cardiaques [119] peuvent être engendrés par une radiothérapie lorsque la dose reçue par une partie du cœur (en particulier en cas de traitement du sein gauche) ou des poumons dépasse un certain seuil. Des troubles cardiaques peuvent aussi survenir sous chimiothérapie et majoritairement avec les anthracyclines (doxorubicine ou épirubicine) [120] et sont liés à la dose totale de médicaments administrée. Ces effets sont toutefois rares dans la mesure où le protocole de traitement est défini pour que la dose reçue soit inférieure à ce seuil et qu'il limite le nombre maximal de cures. Une surveillance rapprochée de la fonction cardiaque est toutefois nécessaire [5]. Certaines molécules de thérapies ciblées, comme le trastuzumab (Herceptin®) ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase, peuvent elles-aussi provoquer des troubles cardiaques [121], imposant une surveillance cardiaque obligatoire tous les 3 mois pendant le traitement [9].

Sous chimiothérapie, il peut également survenir des :

- Nausées et vomissements [122] : Les nausées débutent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion et durent rarement plus de 72 heures. Elles ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements, ces derniers ne persistant généralement pas plus de 48 heures après le traitement. Des médicaments antiémétiques sont le plus souvent prescrits avant ou pendant la chimiothérapie afin de réduire ces risques [5]. Une chimiothérapie peut aussi provoquer une altération du goût ou une hypersensibilité aux odeurs, entraînant éventuellement des nausées. La mauvaise gestion des nausées et vomissements chimio-induits a un impact majeur sur la QdV, les activités quotidiennes et professionnelles, la vie sociale et relationnelle [123].
- Diarrhées : Un risque de diarrhées existe avec certaines chimiothérapies [124], pour lequel un traitement anti-diarrhéique préventif peut être prescrit. En cas de diarrhée persistante ou associée à de la fièvre ou des vomissements, une hospitalisation en urgence doit être envisagée [5]. Dans tous les cas, il est conseillé de boire suffisamment pour éviter toute déshydratation.
- Atteintes des cellules sanguines et de la moelle osseuse [5] : Une leucopénie entraînant un risque accru d'infection, une anémie se manifestant principalement par une pâleur et une fatigue ne s'atténuant pas avec le repos, ou encore une thrombopénie augmentant le risque d'hématomes et de saignements, peuvent survenir [125 - 127]. Une à 3 semaines après la chimiothérapie, une baisse importante et simultanée du nombre de leucocytes, hématies et thrombocytes peut également se produire (aplasie). Avant chaque cure de chimiothérapie, des prises de sang sont donc réalisées afin de vérifier les taux de ces cellules sanguines et en dessous d'un certain seuil, la séance de chimiothérapie peut être décalée.
- Lésions buccales (aphtes, douleurs, rougeurs) : Les muqueuses buccales sont particulièrement fragiles sous chimiothérapie (en particulier avec le 5-FU ou la capécitabine) [5]. Une bonne hygiène bucco-dentaire et des bains de bouche réguliers à base de bicarbonate de soude sont recommandés [14].

8.2 Image corporelle et estime de soi

L'image corporelle correspond à la perception qu'une personne a de son propre corps. Elle est un fondement de l'estime de soi, qui est justement l'évaluation, le jugement que nous pouvons nous faire de nous-mêmes, tant individuellement que dans les interactions avec les autres. Le cancer du sein et ses traitements peuvent affecter l'image corporelle et l'estime de soi [5].

Il est possible de se trouver différente, voire étrangère face à son propre corps jusqu'à parfois ne plus se supporter. Ce ressenti est particulièrement présent après une chirurgie mammaire. Même si des reconstructions sont envisageables, la perte définitive d'une partie de soi engendre une sensation de déséquilibre et nécessite un long travail de deuil [5, 57]. De plus, certaines femmes ont la sensation que le sein retiré au cours d'une mastectomie totale est toujours présent et parfois douloureux. On parle de sein fantôme [5, 9]. Les effets secondaires des traitements anticancéreux, comme l'alopecie, les modifications de l'apparence du sein (changement de taille, forme ou de fermeté), les altérations cutanées, la perte ou la prise de poids, la fatigue parfois invalidante et la baisse de la libido peuvent également entraîner des séquelles physiques et des répercussions psychologiques [5, 57].

Plusieurs méthodes sont envisageables pour essayer de faire face à ce ressenti pénible. Beaucoup de patientes choisissent d'arrêter de travailler, de se reposer pour prendre soin d'elles, quand d'autres au contraire ont besoin de rester actives, de préserver leur univers comme avant [57]. Il est très important de discuter, d'exprimer ses émotions et de les partager avec d'autres (son partenaire, la famille, un(e) ami(e) ou un membre de l'équipe soignante). Il est également possible de participer à un groupe de soutien, pour témoigner de son expérience, partager ses difficultés et se sentir reconnue. Quoi qu'il en soit, il est primordial de s'accorder du temps pour accepter sa nouvelle image et récupérer une estime de soi.

8.3 Qualité de vie

La survenue d'un cancer a très souvent de fortes conséquences sur la vie sociale ou professionnelle des malades et celle de leurs proches. Confrontées aux conséquences de la maladie sur leur vie au quotidien, les patientes les ressentent comme une « double peine ». C'est pourquoi, bien que les protocoles de traitements contre le cancer du sein améliorent les chances de guérison et minimisent le risque de récurrence, les effets indésirables associés à ces traitements ont un impact majeur sur la QdV des patientes traitées, à la fois pendant et après la thérapie [128 - 130]. La qualité de vie (QdV) est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé [113] comme la « perception qu'un individu a de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. La QdV est associée de manière complexe avec : la santé physique, l'état psychologique, le niveau d'indépendance, les relations sociales, la relation avec l'environnement, la culture et la politique ».

Les toxicités dermatologiques (radiodermite, toxicité unguéale, syndrome main-pied, éruptions cutanées, sécheresse, prurit ou encore hyperpigmentation) sont un effet secondaire courant des thérapies anticancéreuses et l'un des principaux facteurs impactant le bien-être fonctionnel, émotionnel, physique et social des patientes atteintes d'un cancer du sein [128, 131, 132]. Selon la dose et le schéma thérapeutique établi, l'incidence des toxicités cutanées varie de 6 à 67% en cas de traitement par docétaxel [133]. Dans une autre étude sur des cancers gynécologiques avancés [77], dans laquelle 46% des patientes étaient traitées par des taxanes, les toxicités dermatologiques étaient identifiées comme le principal des effets secondaires limitant la QdV.

Le Plan cancer 2014-2019 affirme la nécessité de préserver la QdV des patients atteints d'un cancer, pendant et après leur traitement [3]. En effet, 2 ans après le diagnostic, 56% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont une QdV dégradée (enquête VICAN 2 [134]). Malgré les progrès thérapeutiques et les chances accrues de guérison, le cancer reste une épreuve éprouvante physiquement et psychologiquement. Le Plan 2014-2019 vise à accompagner et soutenir les efforts des patients à travers trois objectifs : assurer des prises en charge globales et personnalisées, réduire les séquelles des traitements et les risques de second cancer et enfin, diminuer les conséquences du cancer sur la vie personnelle [3].

8.4 Soins de support

Soigner les malades demeure l'objectif premier mais le traitement doit, de plus en plus, s'insérer dans une prise en compte plus large de la personne, touchée dans toutes les sphères de sa vie par la maladie [3]. Tous les patients atteints de cancer doivent avoir accès à des soins de support et ce, quel que soit leur lieu de prise en charge.

En oncologie, ces soins sont définis comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a » [14].

Les soins de support font donc partie intégrante de la prise en charge d'un patient. Ils ne sont ni secondaires, ni optionnels [5]. Ils ont pour objectif d'assurer la meilleure QdV possible aux patients sur les différents plans physique, psychologique et social en prenant en compte la diversité de leurs besoins mais aussi ceux de leurs proches [5, 14]. La prise en charge et la réévaluation des symptômes ou besoins sont systématiques à chaque consultation dès l'annonce du cancer. Tous les soignants sont impliqués et parfois, le recours à des experts est nécessaire (centres de la douleur, psycho-oncologie, nutrition, soins palliatifs, service social, rééducation et réadaptation fonctionnelle, socio-esthétique, etc.) [5, 14].

Les soins de support comprennent notamment [3, 5, 14] :

- la prise en charge des effets secondaires des différents traitements anticancéreux, avec par exemple l'accès à des soins de kinésithérapie en cas de lymphœdème
- l'évaluation et le traitement de la douleur, qu'elle soit causée par le cancer lui-même ou ses traitements ainsi que l'évaluation et la prise en charge de la fatigue, incluant la recherche d'un état dépressif sous-jacent
- la possibilité de bénéficier d'un soutien psychologique constant avec un psychologue (se confier à un thérapeute spécialisé peut s'avérer salvateur) pour la patiente et ses proches
- la possibilité de rencontrer un spécialiste de la nutrition, un assistant social pour les démarches administratives ou une socio-esthéticienne
- l'évaluation systématique du contexte social et professionnel avec l'opportunité de faire appel au service social pour la patiente et ses proches.

Dans certaines situations à risque telles que le sujet âgé ou à certains moments clés (annonce de la rémission, de la récurrence), une vigilance particulière est recommandée [14].

- **Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support :**

Au cours de leur maladie, certaines personnes se tournent vers des médecines dites « douces » ou « complémentaires » (homéopathie, phytothérapie, acupuncture, techniques de relaxation, etc.), ou vers des traitements alternatifs (régimes alimentaires particuliers, produits liés à une tradition culturelle, etc.) [57]. D'après la définition du National Center for Complementary and Alternative Medicine, « les thérapies complémentaires regroupent des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle, à un endroit et à une période donnés » [135].

En France, la prévalence de l'utilisation des thérapies complémentaires varie de 28 à 60% [136, 137]. Les plus fréquemment utilisées sont l'homéopathie, la phytothérapie, les compléments alimentaires, les régimes diététiques, l'acupuncture et l'activité physique adaptée [136 - 138]. Pour les patients, les objectifs attendus sont : atténuer les EIs des traitements anticancéreux, stimuler le système immunitaire et renforcer les défenses de l'organisme pour mieux supporter le traitement, augmenter la QdV et le bien-être global, voire parfois guérir la maladie [135, 139, 140]. 84% des utilisateurs estiment que les thérapies complémentaires sont efficaces [137]. Ils se disent satisfaits de l'amélioration de leur état général et des symptômes comme la fatigue, les nausées ou les vomissements, et rares sont ceux qui n'ont reporté aucune amélioration subjective [136].

- **Soins onco-dermatologiques de support et hydrothérapie :**

Il n'y a actuellement aucun protocole spécifique pour la prise en charge des atteintes dermatologiques pendant et après une thérapie anticancéreuse [141]. Néanmoins, plusieurs études ont évalué l'utilisation d'une hydrothérapie pour améliorer les symptômes et la QdV chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. En 2013 par exemple, Kwiatkowski et al. [142] ont démontré que 2 semaines dans un centre thermal, incluant un entraînement physique, un accompagnement diététique et une physiothérapie, entraînaient une amélioration de la QdV, de l'état de santé mental et des habitudes de sommeil pendant 12 mois suivant la thérapie.

Des programmes incluant une hydrothérapie ont également montré une amélioration des seuils de douleur chez les patients atteints d'arthralgie [143], une amélioration de la fatigue [144] et des effets positifs sur les aptitudes et capacités des patients cancéreux pour retrouver des activités professionnelles et familiales [145]. Les Laboratoires Pierre Fabre ont donc décidé de mettre en place une étude pour démontrer que l'hydrothérapie constitue une approche thérapeutique bénéfique comme soin de support pour améliorer les EIs dermatologiques et la QdV chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, comparativement à une prise en charge classique.

PARTIE II : Intérêt d'une cure thermale à Avène dans la prise en charge post cancer du sein

1. Le thermalisme à la Station d'Avène

Le thermalisme, encore appelé crénothérapie, correspond à l'utilisation thérapeutique d'une eau minérale telle qu'elle est à la sortie de sa source [146]. Les origines du thermalisme semblent remonter à plusieurs milliers d'années avec une utilisation de sources thermales décrite par certains auteurs dès 3000 avant J.-C., notamment chez les Égyptiens. Néanmoins, ce sont les civilisations romaine et grecque qui ont le plus œuvré pour son développement en tant que technique thérapeutique avec la construction de nombreux thermes publics. Il faudra ensuite attendre le XIXe siècle, siècle d'or du thermalisme principalement grâce à Napoléon, pour que les stations thermales se développent, s'organisent et deviennent plus aisément accessibles [146, 147].

Aujourd'hui, la cure thermale est une pratique médicale à part entière et elle est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le thermalisme occupe une place importante dans la prise en charge globale de nombreuses affections chroniques en apportant une solution complémentaire aux traitements médicamenteux. Le plus souvent, la cure thermale est prescrite 3 semaines par an, sous la direction d'un médecin consultant thermal [146, 148]. En France, elle concerne chaque année plus d'un demi-million de curistes [149].

1.1 Historique

Le village d'Avène [150], situé à 350m d'altitude, au pied des Cévennes et au nord du département de l'Hérault, est signalé pour la première fois en 1135 sous le nom d'Avenna [146, 151]. L'utilisation thérapeutique de l'Eau Thermale d'Avène (ETA) remonterait probablement à 1736 [148, 151 - 153]. D'après l'histoire populaire locale, les propriétés curatives de l'ETA ont été découvertes fortuitement. Un cheval appartenant au Marquis Pons de Rosset de Rocozels (1690-1763), propriétaire de la terre d'Avène à l'époque, était atteint d'une éruption cutanée intense. Laisse en liberté par crainte de contagion, l'animal guérit après s'être baigné, plusieurs fois par jour, à la source dont il buvait également l'eau.

C'est en 1743 que l'établissement thermal voit le jour à Avène [148, 152]. Les premiers curistes venus du voisinage font progressivement la renommée de l'ETA pour son efficacité, non seulement sur les dermatoses mais également sur les ophtalmies. En conséquence, la source est dédiée à Sainte-Odile, née aveugle mais guérie par l'eau reçue à son baptême [151, 152].

La réputation de la source Sainte-Odile s'étend grâce aux nombreuses guérisons observées. Des praticiens de renom commencent à attester des vertus curatives de la source [152, 153]. La première publication médicale consacrée à l'eau d'Avène date de 1772 [154] : le Dr Amilhau y déclare que « dans le traitement des maladies de peau invétérées, j'ai recours à Avène comme à une ancre suprême de salut ». L'essor des eaux d'Avène est également très lié à l'intérêt porté par la Faculté de Médecine de Montpellier, toute proche. Dès le XIXe siècle, Avène est déjà une station thermale active et renommée pour son efficacité dans le domaine des affections cutanées. La Station bénéficie aussi d'une aide impériale importante [155]. En effet, souffrant de vives démangeaisons aux cuisses, Napoléon voulu réaliser une cure de « crénothérapie dermatologique » à Avène en 1811.

Consécutivement, les projets d'aménagement du site hydrothermal furent nombreux mais malheureusement pour Avène, Napoléon n'eut pas la possibilité de s'y rendre [148, 151].

Un grand nombre de publications au début du XIXe siècle témoigne des qualités spécifiques de l'eau d'Avène en dermatologie. La fréquentation de la Station augmente d'année en année pour dépasser les 500 curistes par an. Mais, c'est avec le succès de l'utilisation de l'eau d'Avène pour soigner les grands brûlés de l'incendie de Chicago en 1871, que la renommée internationale de l'ETA débute réellement [148, 151, 152]. En 1874, l'Académie Nationale de Médecine déclare la source Sainte-Odile d'intérêt public par un décret signé par le Maréchal de Mac-Mahon, président de la République à l'époque. L'ETA y trouve là une validation officielle de ses propriétés thérapeutiques [148, 151, 152]. En 1878, elle reçoit un prix lors de l'Exposition Universelle de Paris.



Figure 19 - Plaque métallique provenant de l'ancien établissement thermal [148]

Cependant, l'activité de la Station thermale commence à stagner puis à progressivement baisser jusqu'à sa fermeture provisoire. Avène finit par renaître en 1975 avec l'acquisition de la source Sainte-Odile par les Laboratoires Pierre Fabre. La Station ouvre à nouveau ses portes en 1977 et dès lors, Avène est inscrite sur la liste des stations thermales françaises, sa spécialisation dermatologique est officiellement reconnue et elle est agréée par la Sécurité Sociale [148, 151, 152].

Une unité de production, sur le site même de la source, est inaugurée en 1989. L'ETA donne naissance à une large gamme de produits de soins dermocosmétiques, destinés à toutes les peaux sensibles, fragiles, irritées et allergiques [148, 151]. Après divers travaux d'aménagement, un nouvel établissement thermal est créé en 1990. La fréquentation de la Station d'Avène grandissant chaque année (13 curistes en 1977, 560 en 1991 puis 1200 en 1995 [151]), une extension de l'établissement est également réalisée en 2004 [148]. Dotée d'une unité de soins moderne et innovante parfaitement adaptée à un thermalisme scientifique, la Station d'Avène peut désormais accueillir 1500 curistes par an dans d'excellentes conditions de confort [148, 151, 152].



Figure 20 - La Station thermale d'Avène en 1990 (à gauche) et en 2004 (à droite) [148]

En 2007, le Laboratoire de l'Eau est bâti. Stratégiquement situé entre la Station thermale et l'Unité de production, ce laboratoire de recherche participe aux actions confortant la notion de service médical rendu et de médicalisation des eaux thermales [148]. Ses missions sont les suivantes : contrôle et surveillance, recherche et évaluation scientifique, formation et communication autour de l'ETA.

Enfin en 2010, Avène devient la première Station thermale dermatologique à acquérir la Certification AQUACERT HACCP Thermalisme® [156]. Ce référentiel correspond à la reconnaissance par des professionnels, associations de consommateurs et experts indépendants, de la démarche qualité engagée par Avène depuis ses débuts. Ayant pour objectifs l'amélioration constante de la satisfaction et la sécurité sanitaire des curistes, cette certification a été renouvelée en 2013 pour 3 ans [148].

1.2 L'Eau thermale d'Avène (ETA)

Une eau thermale est une eau minérale naturelle (EMN) utilisée à des fins thérapeutiques dans un établissement thermal. L'EMN est une eau d'origine souterraine qui se définit par sa pureté originelle et se distingue des autres eaux par la nature et la stabilité des éléments physico-chimiques essentiels la constituant (minéraux, oligoéléments). Ceux-ci lui confèrent un ensemble de propriétés favorables à la santé. [147, 148, 157]

En tant qu'EMN, une eau thermale fait l'objet d'une réglementation nationale précise reposant sur les dispositions du code de la santé publique (articles L. 1322-1 à L. 1322-13 ; R. 1322-1 à R. 1322-44-8 ; R. 1322-45 à R. 1322-67) [157]. L'exploitation d'une EMN à des fins thérapeutiques dans un établissement thermal nécessite une autorisation par le Ministère de la Santé, après avis de l'Académie Nationale de Médecine évaluant le bénéfice thérapeutique de l'eau. Une fois l'exploitation autorisée, l'Agence Régionale de la Santé est chargée d'assurer le contrôle sanitaire de l'eau *via* des inspections régulières sur site [157]. Concernant l'ETA, un rapport d'autorisation pour son exploitation a été validé par l'Académie Nationale de Médecine et publié dans le bulletin de l'Académie en 1987 [158], puis reconduit en 1991 [159].

1.2.1 Origine de l'ETA

Les sources thermales jaillissent de la Terre et puisent leurs propriétés du sol dont elles sont issues. La diversité géologique de la région d'Avène, unique en France, a permis de donner naissance à une eau d'origine profonde et issue de précipitations très anciennes. Les pluies abondantes qui tombent sur les massifs au nord de la Station s'infiltrent dans les différents terrains perméables pour atteindre les couches les plus anciennes et les plus profondes, où elles se réchauffent. Au cours de leur progressive remontée vers la surface, elles migrent très lentement au sein d'une couche géologique datant du Cambrien, constituée de dolomites (carbonates de calcium et magnésium) et de calcaires dolomitiques. Au contact de cette roche sédimentaire, ces eaux s'enrichissent en minéraux et oligo-éléments avant de finir par émerger naturellement à la source Sainte-Odile. [148, 151, 152]

Cette minéralisation et cette circulation s'effectuent par des voies ascendantes dites privilégiées, appelées aquifères. Ce sont des zones plus ou moins profondes mais possédant une perméabilité et une porosité suffisantes pour accumuler et laisser circuler l'eau qui s'y est infiltrée. Certaines aquifères peuvent être très vastes et emmagasiner des centaines de milliards de tonnes d'eau, alors prélevables par captage.

Cette technique a été privilégiée dans le cadre de l'exploitation de l'ETA afin de préserver ses caractéristiques minérales naturelles et sa pureté. C'est pourquoi, deux lieux de captage ont été mis en place à Avène : celui de Sainte-Odile et celui du Val-d'Orb. Des contrôles y sont régulièrement effectués afin de garantir la conformité de l'eau avec la réglementation en vigueur. [151]

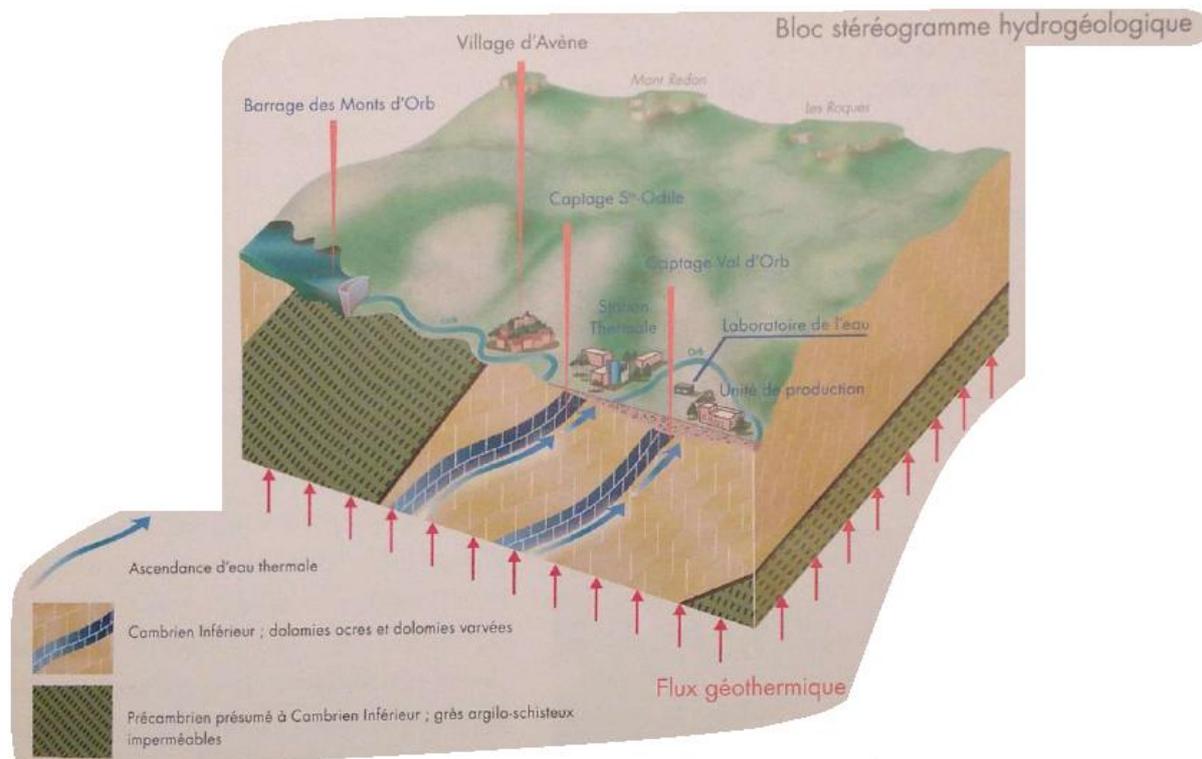


Figure 21 - Zones aquifères et de forages de l'ETA [151]

1.2.2 Composition de l'ETA

L'Eau thermale d'Avène est une eau unique qui ne subit aucun traitement physique ou chimique, ni aucune influence saisonnière ou climatique [148, 151]. Depuis 1809, date de la première analyse effectuée par le Dr Auguste Saint-Pierre, la composition chimique et la qualité bactériologique de l'ETA ont été maintes fois contrôlées et se révèlent d'une remarquable constance [151, 152].

L'ETA se classe parmi le groupe des eaux faiblement minéralisées (pauciminéralisées) à profil bicarbonaté calcique et magnésien [148, 151]. Les principales caractéristiques physicochimiques de l'eau de la source Sainte-Odile sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Débit important	70m ³ /h sous haute pression
Température d'émergence constante	25,6°C/78,1°F
Neutralité	pH = 7,5
Propriétés organoleptiques	inodore, incolore, sans saveur
Faible minéralisation : Résidu sec à 180°C	207,0mg/L
Richesse en silicates SiO ₂	14,0mg/L

<u>ANIONS</u> :	mg/L	<u>CATIONS</u> :	mg/L
Bicarbonates HCO ₃ ⁻	226,7	Calcium Ca ²⁺	42,7
Sulfates SO ₄ ⁻	13,1	Magnésium Mg ²⁺	21,2
Chlorures Cl ⁻	5,4	Potassium K ⁺	0,8
Nitrates NO ₃ ⁻	1,4	Sodium Na ⁺	4,8
Fluorures F ⁻	0,1	Lithium Li ⁺	<0,1
Bromures Br ⁻	0,3	Fer Fe ²⁺	<0,005
Phosphates PO ₄ ³⁻	0,3	Manganèse Mn ²⁺	<0,002
Nitrites NO ₂ ⁻	<0,01	Strontium Sr ²⁺	0,1
<u>OLIGO-ÉLÉMENTS</u> :			µg/L
Bore B			220
Zinc Zn			20
Cadmium Cd			2
Chrome Cr			<2
Cuivre Cu			<5
Plomb Pb			<5
Sélénium Se			<5

Tableau 4 - Composition de l'ETA : Prélèvement à l'émergence de la source Sainte-Odile effectué par le Laboratoire National de la Santé [151]

Sa faible minéralisation, sa richesse en de multiples oligo-éléments, la présence de silicates mais la pauvreté en sodium et le fait qu'elle possède un rapport calcium/magnésium égal à 2 (soit le même rapport que celui retrouvé au niveau des cellules de l'épiderme), font de l'ETA une eau aux propriétés intéressantes et adaptée aux peaux sensibles [148, 152].

Des analyses isotopiques au tritium ont été réalisées par le Bureau de Recherche Géologique et Minière en 1994 afin d'établir la datation des eaux d'Avène [160]. Ces analyses ont montré que l'âge de l'eau, directement à la sortie de la source Sainte-Odile, est d'au moins 40 ans [151].

De très nombreuses analyses microbiologiques ont été et sont toujours conduites sur l'ETA. Elles ont démontré et assurent que l'ETA satisfait aux exigences microbiologiques des eaux destinées à la consommation humaine [151]. Elle est d'une excellente qualité bactériologique, d'autant qu'un vaste périmètre de protection sanitaire est établi autour de la source afin d'écartier toute possibilité de contamination superficielle [152].

1.3 La cure thermale à Avène

1.3.1 Indications

Aucune liste officielle d'indications de cure validées par l'Académie de Médecine ou les autorités de Santé n'existe à ce jour. Le thermalisme concerne avant tout des dermatoses chroniques nécessitant des soins contraignants, invalidants, avec un impact fort sur la QdV, en raison de l'absence de traitement radical [151]. Les indications cliniques privilégiées de l'ETA reposent sur la diminution des manifestations de l'inflammation cutanée [152].

L'eczéma, et plus particulièrement la dermatite atopique (DA), représente la première indication de cure thermale à Avène (60% des cas) [151, 161]. C'est une dermatose chronique prurigineuse et inflammatoire avec une xérose associée, évoluant par poussées tout au long de la vie des sujets qui

sont génétiquement prédisposés [162 - 167]. La DA est une maladie fréquente qui touche plus d'1 nourrisson sur 10 et apparaît le plus souvent chez ce dernier au cours des 3 premiers mois de la vie [162]. En période de poussée, les lésions sont provoquées par un état inflammatoire et consistent en un érythème devenant suintant avec vésicules puis croûtes, associé ou non à un œdème. Ils entraînent alors un prurit qui à son tour génère des lésions de grattage (type excoriation avec risque de surinfection) et une lichénification (épaississement). En période de rémission, une xérose générale ou localisée aux lésions apparaît, source elle aussi de démangeaisons. Un cercle vicieux s'installe alors : inflammation, démangeaisons, grattage, surinfection, inflammation... [162] L'eczéma atopique désigne les manifestations inflammatoires cutanées récidivantes qui apparaissent dans le cadre d'un terrain atopique.



Figure 22 - Collections de photographies du Dr D. Wallach et du Pr J. Mazereeuw sur la dermatite atopique [162]

Sont pris en charge à la Station thermale d'Avène : la DA de l'enfant, la DA persistante de l'adolescent et de l'adulte, les eczémats de contact, les eczémats infectieux et les eczémats liés aux troubles circulatoires veineux des membres inférieurs [148]. Grâce à la cure, les bénéfices attendus sont : une disparition des sérosités, croûtes et germes de la surface cutanée par l'effet de lavage des pratiques thermales, une réduction de l'inflammation et des démangeaisons liées aux propriétés spécifiques de l'ETA, un espacement des poussées, une réduction de la consommation médicamenteuse et une amélioration très importante de la QdV [148].

Le psoriasis représente le deuxième motif principal de séjour à la Station thermale d'Avène (30% des cas) [151]. Le psoriasis est lié à une inflammation chronique de la peau, d'origine exacte encore inconnue, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés pour lesquels des circonstances favorisantes (un stress, certains médicaments comme les bêtabloquants ou le lithium [168], le statut hormonal, le soleil ou encore certains agents infectieux) vont déclencher des poussées de la maladie [169]. Cette inflammation entraîne un emballement de la prolifération des kératinocytes qui se renouvellent en 3 jours (au lieu de 28) et une maturation anormale des cellules. C'est une maladie fréquente touchant environ 2% de la population française, à tous les âges de la vie. La plupart du temps, le psoriasis est considéré comme une maladie bénigne mais il peut constituer un handicap difficile à vivre au quotidien et avoir un retentissement psychologique important. Il existe différentes formes de psoriasis [169] :

- Les formes classiques : psoriasis en plaques (lésions érythémato-squameuses en gouttes ou en plaques), psoriasis du cuir chevelu ou psoriasis unguéal.
- Les formes plus rares : psoriasis inversé (ou psoriasis des plis), psoriasis des muqueuses, psoriasis palmo-plantaire (de type kératodermie) ou psoriasis du visage.

- Et les formes graves liées à la grande étendue des lésions, lorsqu'elles constituent un handicap pour la vie quotidienne, ou du fait d'une spécificité clinique : psoriasis érythrodermique (90% surface cutanée corporelle atteinte), psoriasis pustuleux, rhumatisme psoriasique ou psoriasis arthropathique, psoriasis au cours de l'infection par le VIH.



Figure 23 - Photographies de différentes formes de psoriasis [169]

À Avène, tous les stades et toutes les localisations du psoriasis, en périodes de poussée ou de rémission, peuvent être pris en charge. Les bénéfices attendus sont un décapage complet des lésions psoriasiques, une réduction de l'inflammation et la disparition progressive des lésions jusqu'à un arrêt possible des soins locaux avec espacement des poussées [148].

Les autres indications de l'ETA sont [148, 151, 152] : les prurits chroniques et prurigos, les acnés (dont l'acné juvénile liée à une inflammation du follicule pilo-sébacé), les diverses formes d'ichtyose, l'urticaire, la couperose, la dermite séborrhéique, les érythèmes photo-induits, la prise en charge des séquelles de brûlure, les troubles de la cicatrisation, et plus généralement tous les états de « peau sensible » mais aussi les gingivites, les glossites, et ce aussi bien chez le bébé, l'enfant, l'adulte ou le sénior. La cure d'ETA peut aussi intervenir dans les soins post cancer ou post radiothérapie.

1.3.2 Soins prodigués

Chaque année, dès début avril et jusqu'à fin octobre, la Station thermale d'Avène propose aux patients une cure thermale de 3 semaines avec des soins quotidiens (excepté le dimanche, soit 18 jours de soins) [146, 151, 152]. Cette période de cure a été définie sur des bases anciennes et empiriques. Elle est nécessaire et habituellement suffisante pour obtenir une amélioration significative des affections dermatologiques traitées [151].

La cure thermale associe une approche externe (application de l'ETA sur la peau avec différentes techniques) et interne (la cure de boisson) avec comme objectif de faire pénétrer l'eau thermale dans l'organisme malade [147, 151]. Chaque patient est suivi par un médecin thermal qui lui prescrit, et ajuste si besoin, les soins thermaux adaptés à sa pathologie [152].

Les pratiques thermales quotidiennes, effectuées en cabines individuelles, se différencient en deux groupes : les soins de base et les soins complémentaires [151, 152].

- **Soins de base** [151, 152] :

Sauf contre-indication exceptionnelle, ils sont dispensés à l'ensemble des curistes. Ils regroupent :

- **Un bain** : À une température de 32 à 34°C, de 20 minutes en moyenne, il est réalisé en eau courante donc parfaitement pure grâce au débit élevé de la source d'Avène. Ce soin est qualifié de fondamental car il représente le cœur du traitement thermal. Ses effets sont multiples : émollient, anti-inflammatoire, décongestionnant et sédatif. Ils peuvent être

renforcés par la réalisation de douches sous-marines, assouplissantes et kératolytiques, sur les zones spécifiquement identifiées par le médecin thermal.

- **La douche générale** : Elle facilite l'élimination des squames ou croûtes qui ont pu être préalablement décollés par le bain. La douche d'ETA dure en moyenne 5 minutes.
- **La pulvérisation générale** : Véritable brouillard d'ETA, la pulvérisation possède un pouvoir mouillant important grâce à la finesse des gouttes en suspension. Elle imprègne en profondeur le revêtement cutané et optimise les propriétés antiprurigineuses et apaisantes de l'ETA.
- **La cure de boisson** : Elle est systématiquement associée aux soins externes cités précédemment. Pour un sujet adulte, il est conseillé de consommer 1,5L d'ETA par jour.

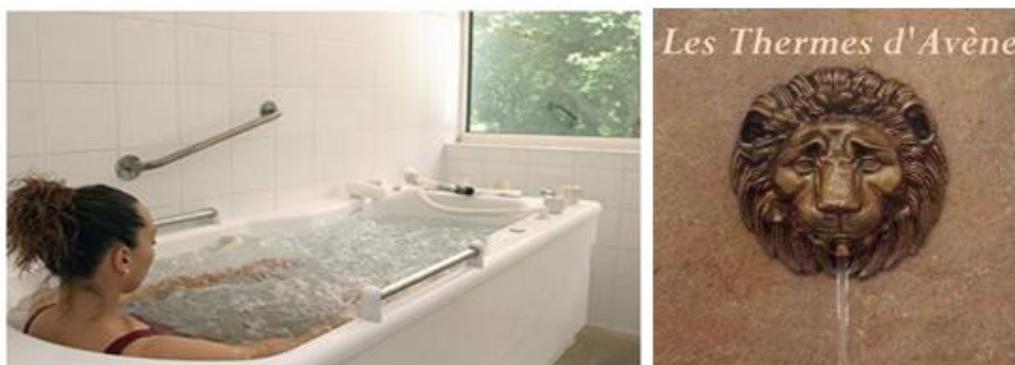


Figure 24 - Bain (à gauche) [148] et source d'ETA (à droite) [146] de la Station thermale d'Avène

- **Soins complémentaires [151, 152] :**

Les soins complémentaires sont prescrits par le médecin thermal en fonction de la nature, de la sévérité et de la localisation de la dermatose.

- **Les douches filiformes** : Toujours dispensées par les médecins de la Station, elles permettent un traitement très ciblé des lésions. En fonction de la pression de l'eau, la taille des jets et la distance entre l'opérateur et le patient, ce soin peut s'adapter à différentes situations.
- **Les compresses imbibées d'ETA** : Laissées en place environ 30 minutes et ré-humidifiées régulièrement, elles sont destinées aux zones les plus inflammatoires.
- **Les massages sous l'eau thermale** : Ces massages sont réalisés par le kinésithérapeute de la Station sous une douche d'ETA à faible pression. Ils visent à assouplir le tégument, à mobiliser les cicatrices, en particulier en cas de tissu cicatriciel à tendance fibreuse et rétractile, et à détendre le patient. Ils sont également prescrits pour les lésions lichenifiées et hyperkératosiques.
- **La pulvérisation localisée** : Elle permet de diffuser une fine brume d'ETA, apaisante et décongestionnante, sur une zone inflammatoire localisée. Elle peut être réalisée sur le visage et le cou, les avant-bras ou encore sur les mains.
- **La douche capillaire** : Dispositif unique à Avène, elle est proposée pour décaper les cuirs chevelus squameux mais présente également un intérêt par son action massante. D'autres soins du cuir chevelu peuvent être proposés grâce à un fauteuil capillaire qui permet d'effectuer des soins spécifiques pour les pathologies du cuir chevelu (eczéma, psoriasis).
- **Les enveloppements [170]** : Cette technique, utilisée majoritairement en début de cure, consiste à appliquer sur la peau un émoullient ou un kératolytique en couche épaisse et sous occlusion pendant 45 minutes en moyenne. L'excédent de produit est ensuite éliminé avec une douche générale. Les enveloppements peuvent concerner l'ensemble du corps ou une zone localisée et sont réservés aux peaux très sèches, atopiques ou psoriasiques. Non

agressif, ce soin permet de potentialiser les effets de la cure en diminuant l'épaisseur de la couche cornée et en apportant davantage de confort.

- **L'hydrohéliothérapie** : Il s'agit de la combinaison de l'hydrothérapie et de l'ensoleillement. Un solarium a été aménagé sur le toit de l'établissement thermal d'Avène permettant de réaliser une exposition contrôlée au soleil grâce à des dosimètres mesurant le niveau d'ensoleillement reçu. Plusieurs emplacements sur le solarium permettent une pulvérisation d'ETA en cours d'exposition. En collaboration avec des photobiologistes (Dr J.L. Peyron), un protocole d'hydrohéliothérapie en complément du programme complet de la cure a été mis en place à Avène et a montré des améliorations significatives sur le psoriasis et la DA [171].
- **Les soins buccaux** : Des soins buccaux locaux tels que des bains de bouche, des douches gingivales ou des pulvérisations d'ETA directement dans la cavité buccale peuvent être proposés pour masser et nettoyer la muqueuse avec un effet anti-inflammatoire et décongestionnant.

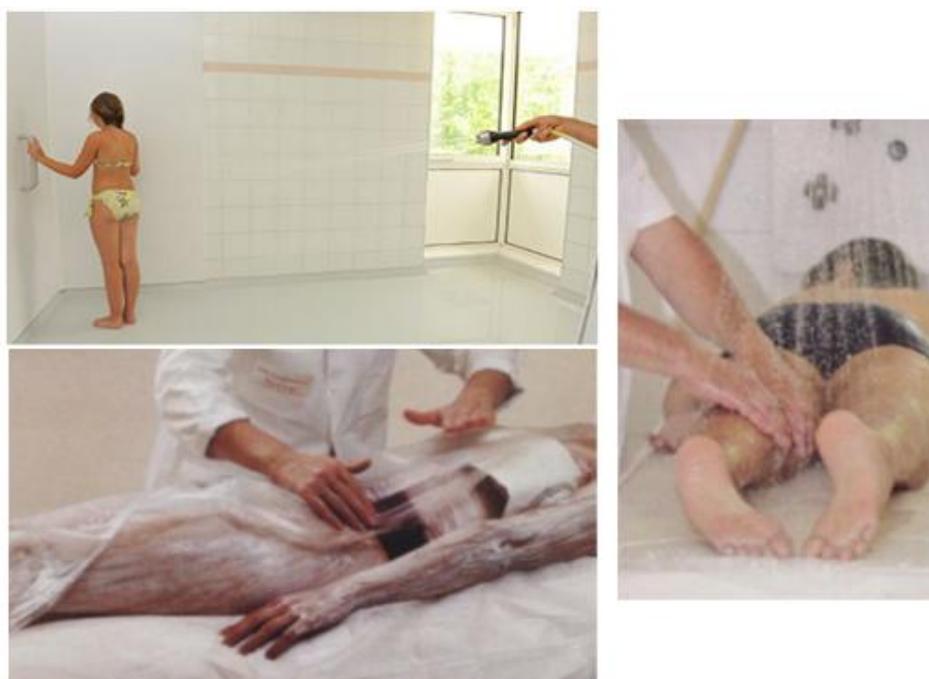


Figure 25 - Douche filiforme (en haut), enveloppement (en bas) et massage sous ETA (à droite) à la Station d'Avène [148]

Entre ces différents soins, il est indispensable de conserver des temps de repos et de détente. Des espaces ont été aménagés à la Station d'Avène afin de bénéficier de moments de relaxation mais également de convivialité entre curistes. Enfin, les soins thermaux n'occupant que 2 heures quotidiennes du planning des curistes, une partie de leur temps libre peut être consacrée à des ateliers pédagogiques. Les informations dispensées sur les pathologies dermatologiques elles-mêmes ou bien les conseils aux patients sur la gestion de leur maladie, sont tous strictement issus des conférences de consensus sur les dermatoses chroniques validées par la communauté scientifique et commentées par les médecins de la Station.

Un atelier de maquillage médical correcteur est également proposé à la Station d'Avène pour apporter des réponses aux problèmes des peaux cicatricielles (séquelles de brûlures, cicatrices d'acné), des dermatoses érythémateuses, hyper- ou hypo-pigmentées (eczéma, couperose, mélanome...) ou des troubles temporaires (post -peeling, -laser, -intervention chirurgicale...). Les conseils et pratiques ainsi dispensés permettent une resocialisation plus rapide des sujets concernés par des atteintes cutanées dites « affichantes ». [151]

Aux bénéfices que le patient retire de la cure thermale en elle-même, il convient d'ajouter les facteurs psychologiques, qui ont sans nul doute une grande importance. Le repos, le climat, l'ensoleillement, les montagnes d'altitude moyenne qui entourent la Station et le cadre d'une réelle beauté, contribuent à l'amélioration de l'état des malades, tout comme la technicité des soins [152].

1.4 Propriétés de l'ETA

À ce jour, l'ETA possède des propriétés apaisantes, anti-irritantes et anti-inflammatoires reconnues, associées à une sensation de confort cutané et de fraîcheur [148, 151]. L'efficacité de cette eau a d'abord été constatée de façon empirique, puis démontrée scientifiquement, à la suite des cures thermales réalisées à Avène. Rapidement, un Spray d'ETA contenant l'eau directement prélevée à la source, a été commercialisé par les Laboratoires Pierre Fabre afin d'offrir les bénéfices de l'ETA en dehors du contexte de la cure [148, 151].

Depuis la fin des années 1980, de nombreux travaux de recherche ont été entrepris par le groupe Pierre Fabre et des laboratoires indépendants. Dans ce chapitre, un certain nombre des études cliniques, paracliniques ou biologiques qui ont pu être conduites vont être brièvement décrites.

1.4.1 Évaluation clinique des cures thermales d'Avène

Les cures thermales à Avène sont évaluées en mesurant un score de sévérité d'une dermatose ou d'un symptôme spécifique, par les dermatologues de la Station, au début de la cure puis après les 3 semaines de prise en charge. Des échelles analogiques simples ou bien des outils de mesure validés, comme le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) [172, 173] et le PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [174, 175] pour la dermatite atopique (DA) et le psoriasis respectivement, peuvent être utilisés. Les patients peuvent également être amenés à compléter eux-mêmes des questionnaires d'auto-évaluation. Ainsi, l'efficacité et la tolérance d'une cure thermale à Avène peuvent être étudiées.

L'évaluation clinique d'une cure thermale n'en reste pas moins un défi majeur afin de démontrer la part exacte d'efficacité qui revient à l'eau thermale elle-même. L'effet cure est l'addition des propriétés intrinsèques à l'ETA mais également de plusieurs paramètres tels que : climat, ensoleillement, qualité de la relation malade-équipe soignante, facteurs psychologiques... La démarche scientifique doit idéalement intégrer les principes méthodologiques des essais expérimentaux, notamment le caractère comparatif et l'attribution du traitement par randomisation.

- **Dermatite atopique (DA) et Psoriasis :**

Depuis 1998, chaque année une étude de cohorte est réalisée sur les patients pris en charge à la Station thermale d'Avène [151]. En 2005, les données épidémiologiques portaient sur 6180 patients dont 43,3% étaient atteints de DA et 28,9% de psoriasis. Concernant les patients atopiques, l'évolution de la dermatose a été évaluée *via* le SCORAD, prenant en considération l'intensité et l'étendue des signes, ainsi que le prurit et l'insomnie, deux symptômes subjectifs représentatifs de la QdV de ces sujets. Les études ont montré qu'entre le début et la fin de la cure : le SCORAD moyen diminuait de 45 à 50%, la sévérité du prurit diminuait de 34 à 38% et l'insomnie s'améliorait de 72 à 74%. En revanche concernant le psoriasis, dont la forme la plus rencontrée était le psoriasis en plaques (81 à 86% des cas), l'évaluation a été basée sur la mesure du PASI, appréciant spécifiquement la sévérité et l'étendue des lésions psoriasiques. Les résultats ont montré une amélioration du PASI variant de 59 à 62%.

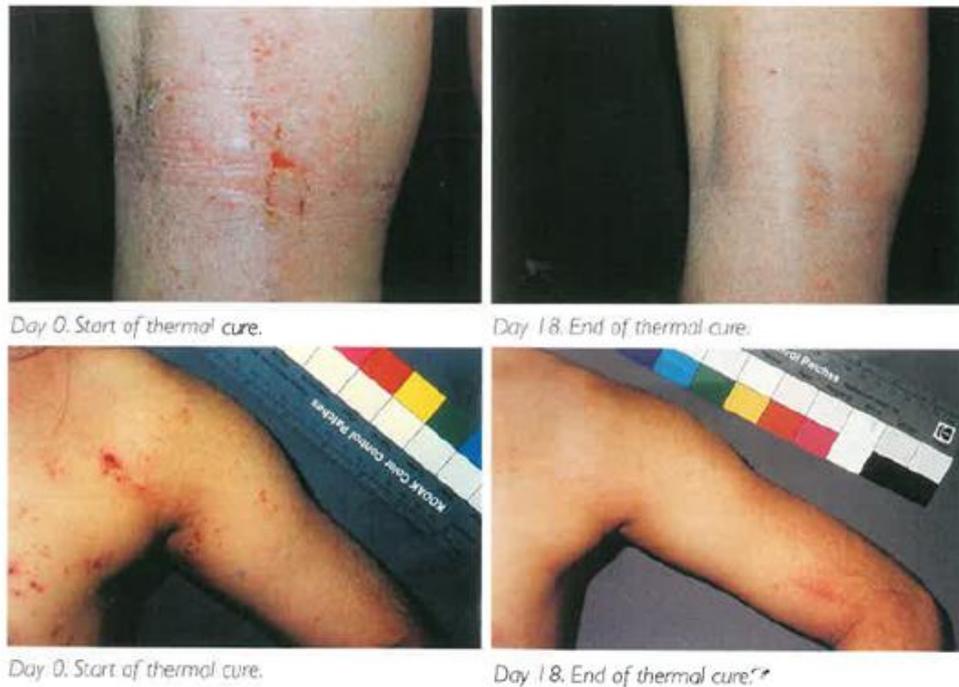


Figure 26 - Évaluation clinique de dermatite atopique avant (Day 0) et après (Day 18) une cure thermale à Avène [151]



Figure 27 - Évaluation clinique de psoriasis avant (Day 0) et après (day 18) une cure thermale à Avène [151]

En 2011, une étude observationnelle [176] menée de 2001 à 2009 a montré que, parmi les 14 328 patients souffrant d'une dermatose et ayant réalisé une cure thermale de 3 semaines à la Station d'Avène, 41,3% d'entre eux avaient une DA et 34,1% un psoriasis. Les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative du SCORAD de -41,6% ($p < 0,0001$) et une réduction significative du PASI de -54,4% ($p < 0,0001$) entre J0 (admission à la Station) et J18 (fin de la cure).



Figure 28 - Évolution clinique du psoriasis avant (à gauche) et après (à droite) une cure thermale à Avène [176]

Au fil des années, ces études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence la reproductibilité des bénéfices de 3 semaines de cure. De plus, au-delà de l'effet immédiat obtenu au cours de la cure thermale, un résultat à plus long terme a également été démontré au cours d'une étude [177] sur 249 patients atopiques. Leur niveau de dermatose, évalué 3, 6 et 9 mois après leur prise en charge à la Station, était amélioré en comparaison à celui existant à la même période l'année précédant la cure. Cette évolution clinique était corrélée à une diminution significative (estimée à 50%) de l'utilisation des dermocorticoïdes, principal traitement utilisé lors des poussées.

Une autre étude [178] a permis d'évaluer les bénéfices à court et moyen terme d'une cure thermale à Avène chez 18 sujets atteints de psoriasis pour lesquels des mesures par échographie de l'épaisseur dermique ont été réalisées avant, immédiatement après et jusqu'à 7 mois après la cure. Entre le début et la fin de la cure, l'épaisseur dermique n'a pas évolué alors qu'après 2 et 3 mois, une réduction statistiquement significative ($p < 0,05$) d'environ 11% de l'épaisseur des plaques a été observée par rapport aux valeurs d'inclusion. Cette réduction était de 8%, 5 et 7 mois après la prise en charge à la Station.

Enfin, l'efficacité d'une cure thermale à Avène a également été démontrée sur l'amélioration de la QdV de patients atopiques et psoriasiques, immédiatement après les 3 semaines de cure, puis avec un recul de 3 et 6 mois. Les résultats de cette étude [179] ont montré une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) du score de DLQI (Dermatological Life Quality Index [180]), index de QdV spécifique aux dermatoses, et de cDLQI (Children's Dermatological Life Quality Index [181]), adaptation du DLQI pour les enfants à partir de 4 ans, après les 3 semaines de cure et se maintenant à 3 et 6 mois.

- **Ichtyose :**

L'ichtyose est une affection cutanée chronique à lésions sévères. Elle se caractérise par la présence, à la surface de la peau, d'une quantité excessive de squames, épaisses et sombres ou blanches et plus fines, recouvrant généralement l'ensemble du corps [182]. C'est une pathologie avec un retentissement important sur la QdV, impactant les activités quotidiennes et la vie sociale, en raison d'un caractère affichant très inesthétique et des symptômes chroniques comme les démangeaisons [183].

En 2009-2010, les Laboratoires Pierre Fabre ont mené une étude [184] afin d'évaluer l'impact d'une cure thermale sur la QdV de 44 patients, âgés d'au moins 4 ans et atteints d'ichtyose héréditaire, immédiatement en fin de cure puis à moyen et long termes, soit 3 et 6 mois respectivement après la fin de celle-ci. Un score clinique spécifique d'ichtyose, le DLQI [180] et le cDLQI [181] ont été utilisés. Dans un premier temps, les résultats ont montré une amélioration statistiquement significative du score clinique d'ichtyose à court (-38% en fin de cure ; $p < 0,0001$), moyen et long termes (-30% et -31% 3 et 6 mois après la cure respectivement ; $p < 0,0001$). Ensuite, les résultats ont mis en évidence

une amélioration immédiate (-56% en fin de cure ; $p < 0,001$) et durable (-28% et -26% 3 et 6 mois après la cure respectivement ; $p < 0,05$) statistiquement significative des scores de DLQI ou cDLQI.



Figure 29 - Évolution clinique de l'ichtyose avant (à gauche) et après (à droite) une cure thermique à Avène [184]

Cette étude a permis de démontrer un bénéfice considérable de la cure thermique dans cette indication en améliorant la QdV des patients et les symptômes cliniques jusqu'à 6 mois après la cure.

Les dermatoses citées précédemment ne sont pas les seules pour lesquelles l'efficacité d'une cure thermique à la Station d'Avène a pu être démontrée. C'est le cas notamment du lichen plan buccal avec une efficacité mise en évidence après les 3 semaines de cure et persistant jusqu'à 3 et 6 mois après celle-ci [185, 186].

1.4.2 Évaluation paraclinique des cures thermales d'Avène

En complément des observations cliniques, des tests cutanés utilisant des techniques biométriologiques ont été conduits afin de mesurer les effets de la cure thermique.

- **Évaluations histologiques par biopsies de surface :**

Une évaluation histologique [187] par biopsies de surface (technique non invasive décrite par Marks R. en 1972) a été réalisée chez des patients atopiques ou psoriasiques afin d'analyser le stratum corneum, de préciser l'intensité des signes d'eczéma ou de psoriasis et de quantifier la xérose. Entre le 2^{ème} et le 18^{ème} jour de cure, l'analyse des biopsies des patients atteints de DA a mis en évidence une diminution des signes de DA (exosérose, parakératose, exocytose de lymphocytes) ainsi qu'une diminution voire une disparition des signes de xérose. Chez les sujets atteints de psoriasis, il a été observé une diminution de l'intensité de la xérose et une diminution ou une disparition de la parakératose et de l'exocytose de polynucléaires neutrophiles.

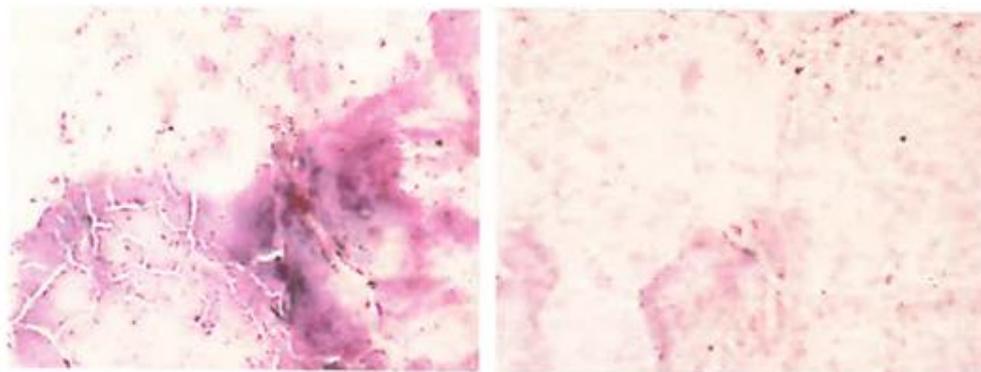


Figure 30 - Biopsies de surface dans un cas de dermatite atopique (à gauche : J2 exocytose lymphocytaire et exosérose ; à droite : J18 absence de lésions spécifiques) [151]

- **Étude des enzymes épidermiques dans la dermatite atopique :**

En cas de DA, il a été mis en évidence [188] une variation de l'activité de certaines enzymes épidermiques par rapport à un patient sain. Des prélèvements par stripping ont été effectués sur un groupe de 10 patients atopiques en début (J0) et fin de cure (J15) à Avène [189], sur des zones sèches et relativement inflammatoires. Trois activités enzymatiques, représentatives du déséquilibre enzymatique cutané existant en cas d'atopie, ont été analysées : l'activité trypsine-like (impliquée dans le processus de desquamation), l'activité phosphatase acide (marqueur du degré de régénération de la fonction barrière) et l'activité phospholipase-A2-like (impliquée dans la libération de l'acide arachidonique, précurseur de médiateurs de l'inflammation). À l'issue de la cure (J15), les résultats ont montré des variations statistiquement significatives en comparaison à J0 ($p \leq 0,005$) des activités enzymatiques trypsine et phospholipase-A2 des patients atopiques avec un retour à des valeurs proches de celles obtenues avec des sujets sains. Les résultats cliniques observés à savoir une réduction du SCORAD et une amélioration du paramètre de xérose étaient en corrélation avec ces variations enzymatiques [190].

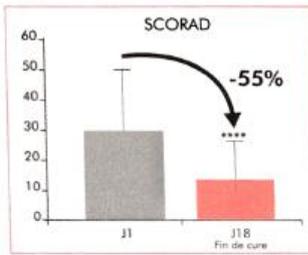
- **Évaluations bactériologiques et marqueurs de l'inflammation :**

De plus en plus d'études [191, 192] indiquent que la colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus* (Sa) joue un rôle majeur dans plusieurs dermatoses inflammatoires, en particulier la DA. Ces Sa présents à la surface de la peau sécrètent des entérotoxines qui, par un mécanisme superantigénique, stimulent l'inflammation. Une relation entre ces souches staphylococciques productrices d'entérotoxines et la sévérité clinique a été mise en avant [193 - 196] dans la DA ou le psoriasis. Une étude clinique [197] a donc été conduite par les Laboratoires Pierre Fabre pour démontrer les effets bénéfiques d'une cure thermale de 3 semaines à Avène chez 18 enfants atopiques et 39 adultes psoriasiques en mesurant à l'inclusion (J1) et à la fin de la cure (J18) :

- l'index de sévérité SCORAD (DA) ou PASI (psoriasis)
- des marqueurs de colonisation staphylococcique : gène spa (protéine A du Staphylocoque) gènes sed et sen (entérotoxines pathogènes)
- et un marqueur de l'inflammation : IL-8 (selon les méthodes d'échantillonnage, identification, validation et quantification des marqueurs inflammatoires ou bactériens décrits par C. Casas et al. [198]).

Les résultats (présentés ci-dessous) ont montré que, tant pour la DA que pour le psoriasis, l'amélioration clinique apportée par la cure à Avène (amélioration du SCORAD ou du PASI) s'accompagnait de diminutions significatives de la colonisation staphylococcique et de l'inflammation décelables en surface des lésions.

Dermatite atopique



Prélèvements réalisés sur zones xérotiques

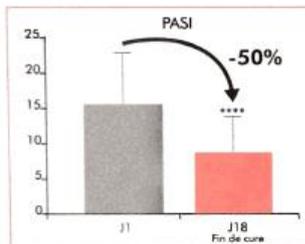
	J1	J18 Fin de cure	%
Spa X10 ³ (nb de copies/cm ²)	147	15*	-90%

Dosage réalisé sur zones enflammées

IL-8 (pg/mg de prélèvement)	3060	1949***	-36%
Sed X10 ³ (nb de copies/cm ²)	93	3,6**	-96%

* : p<0,05
** : p<0,01
*** : p<0,005
**** : p<0,001

Psoriasis



Prélèvements réalisés sur zones xérotiques

	J1	J18 Fin de cure	%
Spa X10 ³ (nb de copies/cm ²)	7	1,5	-78%

Dosage réalisé sur zones enflammées

IL-8 (pg/mg de prélèvement)	4756	2250****	-53%
Sen X10 ³ (nb de copies/cm ²)	114	7,5*	-93%

Figure 31 - Évolution des scores cliniques et marqueurs staphylococciques ou inflammatoires étudiés au cours de l'étude à la Station d'Avène [197]

1.4.3 Évaluation de l'ETA en dehors de la Station thermale d'Avène

Une unité de remplissage d'aérosols en condition stérile a été implantée sur le site même d'Avène où l'ETA est directement acheminée de la source et conditionnée en spray. Toutes les mesures prises permettent de garantir la qualité de l'eau et de préserver au mieux l'intégralité de ses propriétés. [151] L'efficacité du Spray d'ETA a été démontrée en dermatologie médicale, interventionnelle et en situation chirurgicale.

- **Dermatologie médicale :**

Une étude ouverte multicentrique avec comparaison intra-individuelle [199, 200], conduite sur 76 enfants de 1 à 3 ans présentant des lésions de DA symétriques sur les bras, a conclu à une amélioration statistiquement significative de la xérose ($p=0,0001$) et de l'ensemble des signes d'inflammation et d'inconfort cutané mesurés ($p<0,05$) avec un traitement associant émoullients et ETA en spray *versus* l'utilisation d'émoullients seuls.

Une autre étude [201], réalisée dans un centre spécifique pour patients brûlés sur 47 sujets en phase inflammatoire atteints de brûlures étendues en cours de ré-épidermisation, a mis en évidence une amélioration significative de tous les signes cliniques (érythème, douleur, tension cutanée) après application 3 fois / jour de compresses imbibées d'ETA pendant 15 et 30 jours. Les résultats de cette étude ont également montré, par comparaison avec l'eau distillée précédemment appliquée par les sujets, que l'ETA utilisée pour le lavage des plaies avait de réelles propriétés antalgiques et antiprurigineuses.

L'efficacité de l'ETA a également été démontrée comme soin complémentaire de traitements irritants, en améliorant significativement ($p=0,04$) la tolérance locale aux produits anti-acnéiques avec une étude [202] conduite chez 69 patients acnéiques appliquant de l'acide rétinoïque seul pour 34 d'entre eux et de l'acide rétinoïque en association à des pulvérisations d'ETA (*ad libitum*) pour les 35 autres.

- **Dermatologie interventionnelle :**

Pour traiter certaines atteintes cutanées comme la rosacée ou les cicatrices d'acné, des techniques interventionnelles peuvent être utilisées. Un inconfort cutané ou des problèmes de tolérance limitent très souvent l'adhésion des patients à ces techniques [151]. Plusieurs études ont été conduites afin de démontrer l'efficacité des pulvérisations d'ETA sur l'amélioration du confort cutané dans les suites d'interventions. C'est le cas pour les techniques suivantes par exemple :

- **Peelings** : Une étude [203] ouverte multicentrique internationale incluant 68 patients ayant subi un peeling chimique à l'acide trichloroacétique ou un peeling à la préparation de Jessner et utilisant des pulvérisations d'ETA, associées pendant les premiers jours à un pansement occlusif et les jours suivants à l'application d'un émollient, a montré une évolution favorable de tous les paramètres inflammatoires, ainsi que de toutes les sensations d'inconfort secondaires au peeling. Dans 58% des cas, les investigateurs ont jugé que l'évolution post-peeling était de meilleure qualité qu'au cours de procédures traditionnelles.
- **Traitements laser** : Dix patients atteints de rosacée avec lésions symétriques ont été traités par laser et inclus dans une étude clinique [204] avec pulvérisation d'ETA en héli-visage après la séance de laser. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une réduction visible par thermographie de la température cutanée du visage (cf. figure ci-dessous) et une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) de tous les signes cliniques mesurés (érythème, brûlure et douleur) grâce à l'application d'ETA *versus* contrôle, engendrant une sensation de confort immédiat pour le patient.

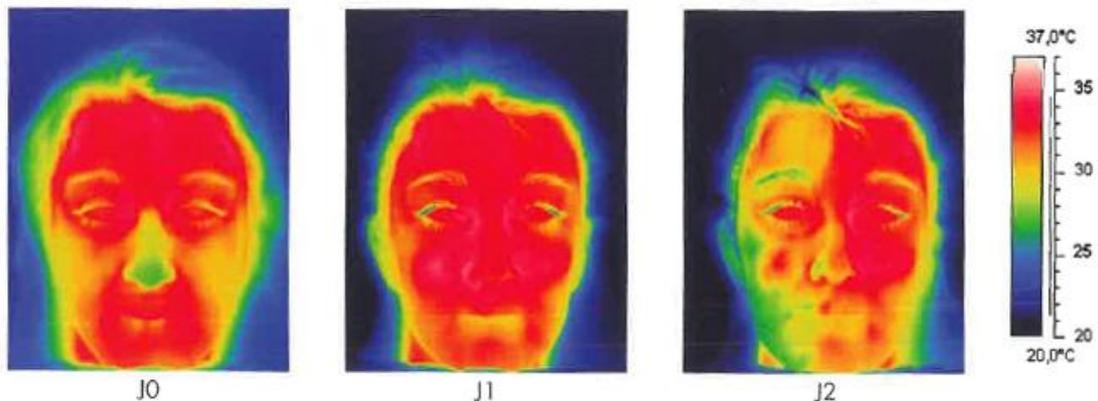


Figure 32 - Thermographies montrant la température du visage d'un patient traité par laser avec application d'ETA sur l'hémi-visage droit [204]

- **Dermatologie chirurgicale :**

En dermatologie chirurgicale, type exérèses-sutures simples, il est préconisé d'appliquer une pulvérisation d'ETA sur les zones suturées dès la fin de l'intervention, sans adjonction d'antiseptiques ou autres topiques, puis des pulvérisations régulières, biquotidiennes pendant toute la durée de cicatrisation [151]. Pour les dermatologues, la chirurgie plastique est également concernée avec des pulvérisations biquotidiennes depuis la fin de l'intervention jusqu'à l'ablation des fils de sutures [151]. Dans ces deux cas, les investigateurs ayant participé aux études menées [205 - 207], ont souligné la qualité de la cicatrisation, l'absence ou la réduction de l'inflammation, l'effet de lavage obtenu avec détersion mécanique des croûtes par le jet d'ETA, la propreté de la plaie et la prévention des surinfections. Les patients quant à eux ont indiqué une bonne hydratation et ont apprécié les sensations de fraîcheur et d'apaisement.

1.4.4 Propriétés biologiques de l'ETA

Afin d'apporter une explication rationnelle aux bénéfices cliniques des cures et des pulvérisations d'ETA observés, divers travaux de recherche ont été mis en place et ont notamment confirmé les propriétés anti-inflammatoire et anti-irritante de l'ETA :

- Action anti-inflammatoire : L'effet anti-inflammatoire de l'ETA a été évalué au cours d'une étude [208] sur un modèle de peau humaine maintenue en survie dans un milieu de culture. Pour induire l'inflammation, le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), puissant agent vasodilatateur, a été ajouté au milieu de culture en contact avec les fragments cutanés. Simultanément, des patchs imbibés d'ETA ou d'eau distillée ont été appliqués sur l'épiderme de ces derniers. Les résultats ont montré que l'application de patchs imbibés d'ETA réduisait significativement ($p < 0,05$) l'œdème induit par le VIP en comparaison à l'effet des patchs imbibés d'eau distillée. Après traitement par l'ETA, il a également été mis en évidence une diminution significative ($p < 0,05$) de la surface des vaisseaux dilatés par le VIP, toujours en comparaison avec l'eau distillée.
- Effet anti-irritant : Le lauryl sulfate de sodium (LSS) est un agent tensio-actif qui induit des lésions de la couche cornée à l'origine d'une inflammation dermo-épidermique. Afin d'évaluer l'effet anti-irritant de l'ETA, une dermatite de contact au LSS a été induite chez des volontaires sains. Dans cette étude [209], le LSS a été dilué dans différentes eaux dont l'ETA puis appliqué sur la peau sous patch occlusif pendant 24 heures. L'intensité de l'irritation et de l'inflammation associée a été déterminée en mesurant le flux sanguin cutané à l'aide d'un laser Doppler. Les résultats ont indiqué que l'ETA entraînait une réduction du flux sanguin de 40% par rapport à la zone traitée par le LSS seul, soit le signe d'une diminution de l'intensité de l'inflammation. Cette étude a mis en évidence le rôle que peut avoir l'ETA dans la prévention des irritations cutanées. Cette efficacité anti-irritante a également été démontrée au cours d'une étude [210] avec application de capsaïcine sous patch occlusif au niveau des avant-bras. L'application de capsaïcine engendre l'apparition d'un érythème, des sensations de brûlure et une augmentation transitoire des démangeaisons. Les résultats de cette seconde étude ont montré, qu'après application de gel d'ETA *versus* non traité, on observait une diminution statistiquement significative ($p < 0,05$) de la sensation de brûlure et de la température cutanée.

De nombreuses autres études ont été conduites. Certaines d'entre elles ont ainsi mis en évidence une action sur les cellules de l'immunité [211 - 214], le cytosquelette [215], la fluidité membranaire [216], les mouvements calciques [217 - 219] ou encore une activité anti-radicalaire [220, 221].

Cependant, tous les bénéfices et toutes les actions de cette eau ne sont pas encore connus. La Station thermale est toujours tournée vers le thermalisme scientifique puisque des travaux de recherche sont mis régulièrement en place pour continuer à démontrer les propriétés de son eau et son utilité dans la prise en charge de diverses pathologies.

2. Étude clinique évaluant les bienfaits de la cure thermale à Avène chez des femmes en post cancer du sein [222]

Comme évoqué dans un chapitre antérieur, le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme et dans 75% des cas il s'agit d'un cancer du sein infiltrant. La prise en charge thérapeutique classique actuelle d'un tel cancer repose sur une chirurgie, bien souvent associée à une radiothérapie et, en fonction des paramètres histopronostiques de la tumeur, sur d'éventuels traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie et/ou thérapies ciblées). Si ces traitements ont permis d'apporter une amélioration significative de la survie sans récurrence et de la survie globale [223 - 226], ils ne sont pas dénués d'Effets Indésirables notamment dermatologiques. On peut notamment citer les séquelles de radiodermite, les syndromes main-pied, l'alopecie, la toxicité unguéale ou la xérose cutanée, comme précédemment décrits. L'impact de ces Effets Indésirables en termes de QdV et de fardeau pour la patiente et son entourage est souvent majeur au cours, ou dans les suites immédiates de la prise en charge de ce cancer. Les soins de support dermatologiques [227] devraient donc aujourd'hui être systématiquement proposés dans ce contexte.

Comme également cité précédemment, les soins proposés à la Station thermale d'Avène associent l'utilisation de l'ETA aux caractéristiques pharmacologiques spécifiques à des soins dermatologiques adaptés, qui ont démontré leur efficacité en améliorant significativement les symptômes cliniques, à court et moyen termes et sur de larges cohortes, chez des patients présentant une maladie inflammatoire chronique dermatologique comme le psoriasis ou la DA, ou bien atteints de maladies génétiques orphelines comme l'ichtyose héréditaire, ou encore des patients « grands brûlés ». Plus récemment, des patients ont également été adressés par des oncologues ou radiothérapeutes après traitement de différents types de cancer, pour la prise en charge des effets secondaires dermatologiques induits par ce traitement. Malgré un bénéfice clinique immédiat observé, le service médical rendu en fin de cure dans cette indication n'avait jusqu'ici pas été mesuré de façon rigoureuse, comparative et prospective.

Les Laboratoires Pierre Fabre ont donc mis en place, pour la première fois, une étude clinique interventionnelle, multicentrique, contrôlée, randomisée, réalisée en ouvert, qui se proposait d'évaluer l'impact d'une cure thermale spécifique à la Station d'Avène dans une population homogène de femmes récemment traitées pour un cancer du sein infiltrant par un traitement locorégional (chirurgie associée à la radiothérapie) ainsi qu'un traitement complémentaire systémique par chimiothérapie (adjuvante ou néo-adjuvante) et hormonothérapie, et présentant une symptomatologie dermatologique induite par ces traitements. L'évolution de la QdV, des symptômes dermatologiques et du bien-être général des patientes, a été mesurée à travers l'analyse d'échelles scientifiques validées en comparaison à un groupe contrôle qui n'effectuait pas la cure.

2.1 Objectifs de l'étude

2.1.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'une cure thermale (groupe « cure ») sur l'évolution de la QdV, mesurée par l'échelle spécifique EORTC QLQ-BR23 [228], d'une population de femmes traitées par chirurgie, chimiothérapie (néo-)adjuvante, radiothérapie et hormonothérapie pour un cancer du sein, en comparaison au groupe contrôle.

2.1.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Évaluer, sur une population de femmes traitées par chirurgie, chimiothérapie (néo-) adjuvante, hormonothérapie et radiothérapie pour un cancer du sein, en comparaison au groupe contrôle, l'intérêt d'une cure thermale sur l'évolution :
 - des Els dermatologiques induits par les traitements, mesurés par l'échelle spécifique NCI CTCAE [229] (version 4)
 - de la QdV dermatologique, mesurée à l'aide du questionnaire DLQI [180]
 - de la QdV, mesurée à l'aide de l'échelle spécifique EORTC QLQ-C30 [230]
 - du bien-être général, mesuré à l'aide du questionnaire PGWBI [231]
 - et de la satisfaction, mesurée à l'aide du questionnaire CSQ-8 [232].
- Évaluer l'efficacité globale d'une cure thermale (groupe « cure » uniquement) dans cette indication, en recueillant l'avis de l'investigateur ainsi que l'avis de la patiente.
- Évaluer la tolérance globale d'une cure thermale (groupe « cure » uniquement) dans cette indication par le médecin thermal.

2.2 Méthodologie

Cette étude multicentrique a été menée dans six centres hospitaliers français (l'Institut Claudius Régaud, le CHU de Rangueil, la Clinique Pasteur, le Centre ONCODOC de Béziers, le CHU de Castres Mazamet, le CH de Cahors) et la Station thermale d'Avène. Elle s'est déroulée entre avril 2013 et Novembre 2014 suite à l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Ouest Outre-Mer I et à l'autorisation de l'autorité compétente (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, actuellement l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

70 patientes ont été incluses dans cette étude (35 patientes dans le groupe « cure » et 35 patientes dans le groupe contrôle). Le calcul du nombre de patientes n'avait pas de base rationnelle. Le nombre de 70 patientes paraissait suffisant pour mettre en évidence un effet bénéfique de la cure thermale sur la QdV. En effet, plusieurs méthodologistes se sont exprimés sur le nombre de patientes à recruter en l'absence de données dans la littérature pour crédibiliser les résultats obtenus à l'issue de l'évaluation. En 1996, Jean Boyer [233] avait estimé à 30 patientes le minimum requis, au travers de la Loi des grands nombres. Et plus récemment, en 2005, Bruno Falissard [234] dans son ouvrage « Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie » confirme cette condition.

2.2.1 Plan expérimental

Les 70 patientes ont été recrutées dans les centres hospitaliers sélectionnés, dans le cadre d'une consultation de suivi de leur cancer. L'inclusion par l'investigateur hospitalier avait lieu 1 à 5 semaines après la fin du traitement par radiothérapie. Après inclusion, les patientes étaient randomisées, soit dans le groupe « cure » soit dans le groupe contrôle et donc suivies, soit par l'investigateur thermal pour le groupe « cure » soit par le même investigateur hospitalier pour le groupe contrôle.

L'étude comprenait trois visites et se déroulait selon le schéma d'étude présenté ci-dessous :

	<u>VISITES</u>		
	VISITE 1 (V1) Inclusion	VISITE 2 (V2) Intermédiaire	VISITE 3 (V3) Fin d'étude
<u>JOURS</u>	J0 -3 à 6 semaines	J0	J18 ± 3 jours
Données démographiques	✓		
Examen clinique dermatologique	✓	✓	✓
Information de la patiente	✓		
Signature du consentement	✓		
Randomisation	✓		
Cure thermique *			
Critères d'inclusion / Non-inclusion	✓		
Antécédents médicaux et chirurgicaux	✓		
Traitements antérieurs	✓		
Pathologies associées	✓		
Traitements concomitants	✓	✓	✓
Critères d'évaluation :			
Effets indésirables dermatologiques induits par le traitement (NCI-CTCAE)	✓	✓	✓
Questionnaires : QLQ-C30, QLQ-BR23, DLQI, PGWBI	✓	✓	✓
Questionnaire : CSQ-8*			✓
Efficacité globale de la cure – avis de l'investigateur*			✓
Efficacité globale de la cure – avis de la patiente*			✓
Tolérance :			
Recueil des événements indésirables	✓	✓	✓
Tolérance globale de la cure (investigateur)*			✓

* groupe « cure » uniquement

Tableau 5 - Calendrier d'étude

La durée de participation à l'étude pour une patiente était donc de 9 semaines au maximum.

2.2.2 Modalités de la cure thermique durant l'étude

Les patientes incluses dans le groupe « cure » ont participé à une cure thermique de 3 semaines (18 ± 3 jours) à la Station d'Avène avec une alternance de soins quotidiens à base d'ETA, comportant classiquement :

- **Bains quotidiens :** Le bain avait une durée maximale de 20 minutes, à une température de 34°C (température idéale entre efficacité du soin et confort de la patiente). Ce soin était le pivot de la prise en charge. Il avait pour objectif d'apporter une action émolliente, anti-inflammatoire et sédative.
- **Douches et pulvérisations :** La douche générale, de 5 minutes en moyenne en fonction de la prescription médicale, était également réalisée quotidiennement afin de faciliter l'élimination des squames et de tout ce qui avait été préalablement décollé par le bain. La pulvérisation générale permettait d'optimiser les propriétés antiprurigineuses et apaisantes de l'ETA.

- **Boisson d'eau thermale** : La cure de boisson prescrite par le médecin thermal était toujours associée aux soins thermaux.
- **Enveloppements** : La patiente était recouverte d'une couche épaisse d'un émollient (déterminé selon la prescription du médecin) puis enveloppée dans un film plastique occlusif. Non agressif, ce soin permettait de potentialiser les effets de la cure en diminuant l'épaisseur de la couche cornée et en apportant davantage de confort.
- **Massages spécifiques** : Effectués par le kinésithérapeute de l'établissement thermal, les massages étaient destinés à assouplir le tégument mais également à aider à la mobilisation des cicatrices et permettre le drainage des zones œdémateuses, notamment les lymphœdèmes séquellaires.
- **Atelier maquillage** : Cet atelier permettait, avec l'aide d'une spécialiste, d'apprendre à utiliser au mieux les techniques spécifiques pour cacher harmonieusement les imperfections du visage et du corps.

Tous les traitements concomitants étaient autorisés notamment les produits émoullients ou autres traitements topiques (dermocorticoïdes par exemple) et ce dans les deux groupes. Les patientes du groupe contrôle ont été suivies au cours de cette étude selon la pratique courante des médecins, sans prise en charge spécifique car il n'existe pas aujourd'hui de prise en charge standardisée ou de traitement de référence des Els dermatologiques post-cancer.

2.3 Critères de sélection

2.3.1 Critères d'inclusion

Pouvaient faire partie de l'étude, si elles le souhaitaient, toutes les patientes âgées d'au moins 18 ans, en rémission complète d'un carcinome infiltrant du sein RH+ et HER2-, avec un envahissement ganglionnaire (pN+) ou non (pN-), ayant été traitées par la triade suivante : chirurgie conservatrice (tumorectomie) ou mastectomie, avec curage axillaire ou procédure de ganglion sentinelle + chimiothérapie (néo)adjuvante, quelle que soit la modalité + radiothérapie. Les patientes devaient également être sous hormonothérapie adjuvante :

- anti-aromatases : Anastrozole (Arimidex®), Létrozole (Fémara®), Exémestane (Aromasine®) ;
- ou anti-œstrogènes : Tamoxifène (Nolvadex®). Les patientes pour lesquelles l'investigateur hospitalier jugeait nécessaire la prescription d'un agoniste de la LHRH, en plus du Tamoxifène, pouvaient être admises dans l'étude.

Enfin d'un point de vue pathologique, les patientes devaient présenter, selon l'échelle spécifique NCI CTCAE (version 4) [229], au moins 2 des items dermatologiques suivants (sécheresse cutanée, toxicité unguéale, douleur cutanée, prurit, hyperpigmentation, induration cutanée, radiodermite, lymphœdème, syndrome main-pied, autre) d'un score de sévérité ≥ 1 .

Les patientes devaient accepter de suivre une cure thermale de 3 semaines (pour le groupe « cure » uniquement) et être disponibles au cours de l'année pendant 9 semaines maximum. De plus, l'investigateur devait s'assurer que les patientes étaient averties de la nécessité et de la durée des examens, afin d'obtenir une adhésion au protocole et que celles-ci soient coopérantes et s'engagent à suivre la procédure de l'étude. La signature du consentement éclairé de participation à l'étude par toutes les patientes était obligatoire pour l'inclusion de ces dernières, qui devaient aussi être affiliées ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale. Pour les patientes en âge de procréer, un moyen de contraception adapté devait être utilisé pendant toute la durée de l'étude.

2.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses, les patientes répondant à au moins l'un des critères suivants :

- patiente privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, sous tutelle ou sous curatelle
- patiente dans l'impossibilité de se conformer aux exigences du protocole
- patiente en incapacité linguistique ou psychique de signer le consentement éclairé
- patiente participant à une autre étude clinique au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ou pendant l'étude et comportant un traitement nouveau ou différent de ceux admis dans ce protocole
- patiente ayant une pathologie cutanée et/ou systémique pouvant interférer avec les paramètres d'évaluation (exemples : psoriasis, vitiligo)
- patiente enceinte ou allaitante.

2.4 Critères d'évaluation clinique

2.4.1 Critère principal d'évaluation

Le critère principal d'évaluation utilisé dans cette étude était l'**échelle spécifique EORTC QLQ-BR23** [228] permettant de mesurer l'évolution de la QdV de la patiente entre le début de la cure thermale (V2) et la fin de la cure thermale (V3), en comparaison au groupe contrôle.

L'analyse des paramètres de QdV du questionnaire QLQ-BR23 a été faite sur les 8 composantes suivantes, regroupant 23 items au total : *image corporelle, sexualité, plaisir sexuel, perspectives futures, effets secondaires liés au traitement du cancer du sein, symptômes au niveau du sein, lymphœdème du bras, perte de moral impactée par la perte de cheveux.*

2.4.2 Critères secondaires d'évaluation

L'efficacité de la cure thermale a été évaluée selon les critères d'évaluation secondaires suivants :

- **Échelle spécifique NCI CTCAE** [229] (version 4) : mesure de l'évolution des Els dermatologiques induits par les traitements (*sécheresse cutanée, toxicité unguéale, douleur cutanée, prurit, hyperpigmentation, induration cutanée, radiodermite, lymphœdème, syndrome main-pied, autre*) de la patiente, entre V2 - V3, V1 - V3 et V1 - V2, en comparaison au groupe contrôle.
- **Questionnaire DLQI** [180] : mesure de l'évolution de la QdV dermatologique de la patiente, entre V2 - V3, V1 - V3 et V1 - V2, en comparaison au groupe contrôle. Un score global DLQI est calculé à partir de 10 questions, réparties en 6 dimensions : *symptômes et sentiments, activités quotidiennes, loisirs, travail et études, relations personnelles, traitements.*
- **Échelle spécifique EORTC QLQ-C30** [230] : mesure de l'évolution de la QdV de la patiente, entre V2 - V3, V1 - V3 et V1 - V2, en comparaison au groupe contrôle. Le questionnaire QLQ-C30 se compose de 30 questions regroupées en 15 dimensions dont 5 dimensions fonctionnelles (*physique, rôle, cognitive, émotionnelle, sociale*) et 9 « symptômes » (*nausées et vomissements, douleur, fatigue, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières*).

- **Échelle spécifique QLQ-BR23** : mesure de l'évolution de la QdV de la patiente, entre V1 - V3 et V1 - V2, en comparaison au groupe contrôle.
- **Questionnaire PGWBI** [231] : mesure de l'évolution du bien-être général de la patiente, entre V2 - V3, V1 - V3 et V1 - V2, en comparaison au groupe contrôle. Un score global PGWBI est calculé à partir de 22 items, répartis en 6 dimensions : *anxiété, humeur dépressive, bien-être, maîtrise de soi, santé générale, vitalité*.
- **Questionnaire CSQ-8** [232] : mesure de la satisfaction de la patiente (groupe « cure » uniquement) à V3 et évaluation de l'effet de la cure thermique. L'analyse du questionnaire de satisfaction CSQ-8 a été effectuée sur le score global de satisfaction. Ce score correspond à la somme de 8 items qui est comprise entre 8 et 32. Plus le score est élevé, plus la satisfaction est grande.
- **Score d'efficacité de la cure en 4 points (coté de 0 à 3)** : évaluation de la cure comme absente/légère/modérée/importante afin de mesurer l'efficacité globale de la cure thermique (groupe « cure » uniquement) par l'investigateur et la patiente à V3.

2.5 Évaluation de la tolérance

Les évènements indésirables survenant dans les deux groupes ont été suivis durant toute la durée de l'étude. Tous les évènements indésirables ont été activement recherchés, à partir des déclarations spontanées des patientes, ainsi que lors des examens cliniques et interrogatoires effectués par l'investigateur aux différentes visites.

La tolérance globale de la cure (groupe « cure » uniquement) a été évaluée par l'investigateur en fin de cure thermique (V3), en fonction des effets dermatologiques à V2 et selon leur intensité, suivant la cotation suivante :

- 1 = très bonne tolérance : aucun signe fonctionnel d'inconfort et aucun signe objectif à l'examen.
- 2 = bonne tolérance : quelques signes fonctionnels d'inconfort minimes et transitoires et aucun signe objectif à l'examen.
- 3 = moyenne tolérance : signes fonctionnels d'inconfort nets ou persistants ou signes objectifs à l'examen n'ayant pas entraîné d'interruption des soins thermiques.
- 4 = mauvaise tolérance : signes fonctionnels et/ou objectifs entraînant l'arrêt des soins thermiques.

2.6 Analyse des résultats

2.6.1 Population à l'étude

Au total, 70 patientes ont été incluses dans cette étude. La population FAS (Full Analysis Set) est composée de toute patiente incluse ayant effectué la visite V2. Or, 2 patientes n'ont pas eu de valeur après V1. Par conséquent, 35 femmes âgées de 53±7 ans et 33 femmes âgées de 51±11 ans ont été analysées dans les groupes « cure » et contrôle respectivement. De plus, la description des patientes est réalisée uniquement sur la population FAS car, seules 3 patientes (4,4%) ont été exclues de la population PP (Per Protocol) pour déviation majeure, ce qui est inférieur au seuil initialement prévu de 10%.

L'analyse statistique de cette étude ne prévoyait pas la réalisation des tests statistiques visant à comparer les caractéristiques à l'inclusion. Ceci est une démarche de plus en plus admise dans les études randomisées. L'analyse purement descriptive montrait cependant que les deux groupes pouvaient être considérés comme homogènes pour les caractéristiques à l'inclusion.

Les délais entre les visites étaient respectés et homogènes entre les deux groupes.

Les caractéristiques de la chirurgie du cancer du sein réalisée avant l'inclusion dans l'étude se répartissaient comme suit : 41 chirurgies conservatrices (54% dans le groupe « cure » et 46% dans le groupe contrôle), 26 mastectomies (50% dans le groupe « cure » et 50% dans le groupe contrôle), 41 curages axillaires (56% dans le groupe « cure » et 44% dans le groupe contrôle) et 45 procédures du ganglion sentinelle (47% dans le groupe « cure » et 53% dans le groupe contrôle).

Concernant le type de chimiothérapie précédemment reçue, il s'agissait principalement d'un traitement adjuvant composé de 3 cycles de protocole FEC (5-fluoro-uracile + épirubicine + cyclophosphamide) associés à 3 cycles de docétaxel, ou encore d'un traitement néoadjuvant avec 4 cycles FEC et 4 cycles de docétaxel.

Concernant la radiothérapie, le nombre de séances reçues était le plus souvent de 25 ou 33 séances et la moyenne de la dose totale de Gray était de $57,36 \pm 7,05$ Gy dans le groupe « cure » et de $57,72 \pm 6,94$ Gy pour le groupe contrôle. La localisation des zones irradiées était semblable entre les deux groupes.

Les Els dermatologiques induits par les traitements (*sécheresse cutanée, toxicité unguéale, douleur cutanée, prurit, hyperpigmentation, induration cutanée, radiodermite, lymphœdème, syndrome main-pied*) ont été cotés au travers du questionnaire NCI CTCAE. Comme le montrent les deux graphiques ci-dessous, les Els les plus fréquemment rencontrés à l'inclusion ont été : *sécheresse cutanée, toxicité unguéale, radiodermite, hyperpigmentation* et *induration cutanée*. Aucun symptôme de grade supérieur à 2 n'a été rapporté pour aucune patiente à l'inclusion.

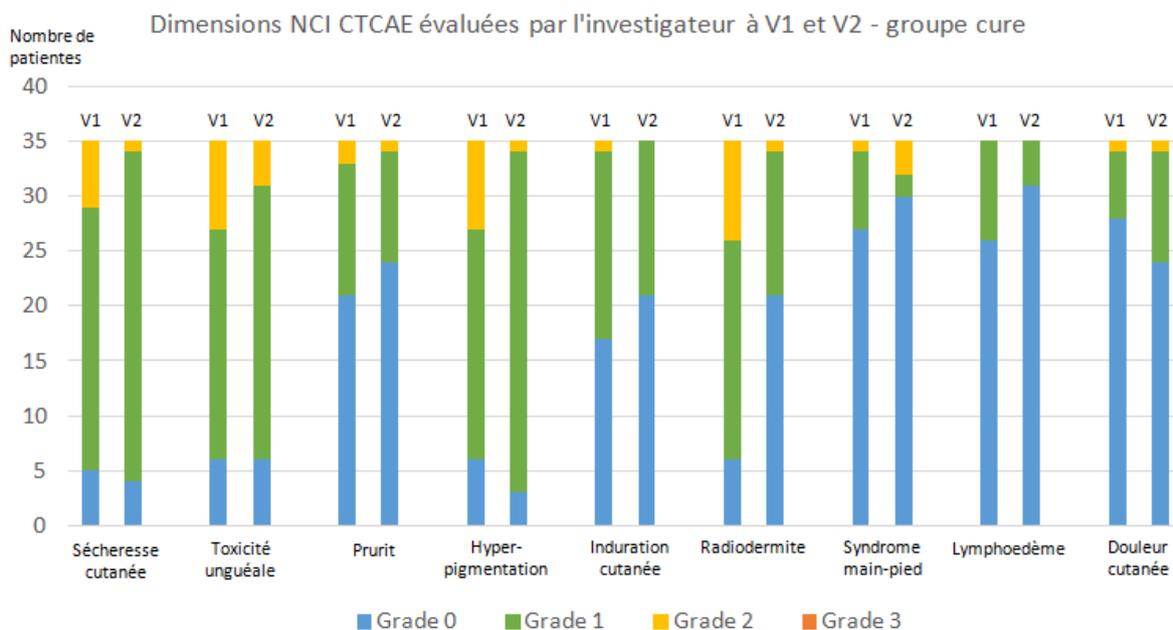


Figure 33 - Évaluation clinique par l'investigateur des effets indésirables dermatologiques selon l'échelle NCI CTCAE à V1 et V2 pour le groupe cure (population FAS, N=35)

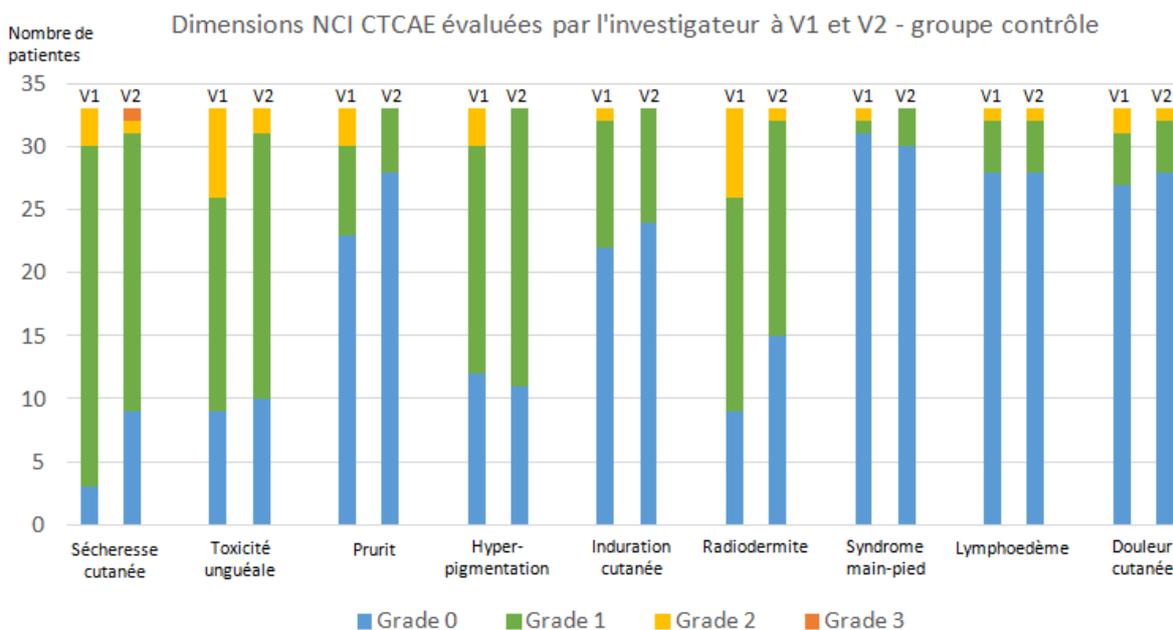


Figure 34 - Évaluation clinique par l'investigateur des effets indésirables dermatologiques selon l'échelle NCI CTCAE à V1 et V2 pour le groupe contrôle (population FAS, N=33)

La prévalence des EIs des traitements anticancéreux était relativement bien équilibrée entre les deux groupes. Les différences les plus marquées étaient observées pour :

- L'effet *sécheresse cutanée* grade 2 : présent chez 17% des patientes du groupe « cure » et 9% des patientes du groupe contrôle.
- L'effet *hyperpigmentation* grade 2 : présent chez 23% des patientes du groupe « cure » et 9% des patientes du groupe contrôle.
- L'effet *lymphoedème* grade 1 : présent chez 25,7% des patientes du groupe « cure » et 12,1% des patientes du groupe contrôle.

À V2, date \pm théorique de début de cure, la majorité des patientes présentait toujours de multiples EIs dermatologiques de grades 1 à 2 (une seule patiente avec une *sécheresse cutanée* cotée grade 3 dans le groupe contrôle). La *sécheresse cutanée* était toujours l'EI le plus fréquemment rencontré, suivi de la *toxicité unguéale* et de l'*hyperpigmentation*.

Tous les tests statistiques réalisés dans cette étude ont été effectués au seuil de significativité de 5%. Les variables quantitatives ont été comparées par un test T de Student ou une ANOVA dans le cadre de plus de 2 groupes. Au cas où les conditions requises à l'application de ces tests n'étaient pas respectées, des tests non paramétriques ont été effectués (Wilcoxon dans la comparaison de 2 groupes et de Kruskal Wallis dans la comparaison de plus de 2 groupes). Les variables qualitatives nominales et ordinales ont été comparées par un test du χ^2 . Dans le cas d'un effectif attendu inférieur à 5 le test exact de Fisher était alors réalisé. Concernant les questionnaires QLQ-BR23 et QLQ-C30, un test de Hottelling-Lawley effectué dans le cadre d'une MANOVA était réalisé avant d'analyser chaque dimension de ces questionnaires séparément.

2.6.2 Résultats d'efficacité

Seuls les résultats des évolutions entre V2 et V3 (dates \pm théoriques de début et fin de cure) seront détaillés au sein de cette thèse intégrant le critère principal de jugement.

- **Échelle spécifique EORTC QLQ-BR23 :**

Les scores des différentes dimensions de l'échelle QLQ-BR23 ont été rééchelonnés de 0 à 100. Pour cette échelle, plus le score est bas, plus la QdV est élevée (sauf inversement pour *plaisir sexuel* et *sexualité*).

Le test de Hottelling-Lawley a montré qu'il existait au moins une des composantes pour laquelle il y avait une différence significative entre les deux groupes sur l'évolution entre V2 et V3 pour la population FAS. La moyenne et l'écart-type des évolutions (moyenne des différences des scores obtenus pour chaque sujet entre V3 et V2) ainsi que les pourcentages d'évolution (variation relative des différences des scores obtenus pour chaque sujet entre V3 et V2) de chacune des dimensions de l'échelle QLQ-BR23 entre V2 et V3 et la significativité de la différence entre les groupes sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Dimensions EORTC QLQ-BR23	Groupe	N	Evolutions V3-V2		p (sur les moyennes)
			%	Moyenne (écart-type)	
Lymphœdème du bras	Cure	34	-43,6	-11,76 (18,54)	0,0015
	Contrôle	33	6,8	1,68 (14,73)	
Image corporelle	Cure	34	-50,0	-26,31 (22,64)	0,0139
	Contrôle	33	-26,7	-9,85 (21,80)	
Symptômes au niveau du sein	Cure	34	-41,3	-12,99 (16,44)	0,0001
	Contrôle	33	7,6	2,02 (16,14)	
Effets secondaires liés au traitement du cancer du sein	Cure	34	-48,7	-13,38 (17,23)	0,0044
	Contrôle	33	-10,8	-2,89 (8,07)	
Perspective future	Cure	34	-33,7	-17,65 (24,94)	NS
	Contrôle	33	-23,9	-11,11 (23,07)	
Perte de moral impactée par la perte de cheveux	Cure	4	-2,2	-25,00 (16,67)	NS
	Contrôle	2	100,0	0 (0)	
Plaisir sexuel	Cure	19	28,2	5,26 (20,07)	NS
	Contrôle	18	-4,2	-1,85 (13,87)	
Sexualité	Cure	34	7,3	1,96 (14,07)	NS
	Contrôle	33	1,8	0,51 (12,14)	

Tableau 6 - Questionnaire EORTC QLQ-BR23 : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)

Pour les dimensions *lymphœdème du bras* ($p=0,0015$), *image corporelle* ($p=0,0139$), *symptômes au niveau du sein* ($p=0,0001$), et *effets secondaires liés au traitement du cancer du sein* ($p=0,0044$), la réduction du score était significativement plus importante dans le groupe « cure » que dans le groupe contrôle, indiquant un effet positif de la cure sur ces aspects de la QdV des patientes. Les différences entre les groupes n'étaient pas statistiquement significatives pour les autres dimensions de l'échelle QLQ-BR23, soit *perspective future*, *sexualité*, *plaisir sexuel* et *perte de moral impactée par la perte de cheveux*.

De plus, la QdV était globalement améliorée par la cure, comme le montre l'amélioration du score observée entre V2 et V3 pour toutes les dimensions. Dans le groupe contrôle, les évolutions étaient moins marquées. Il est à noter que de très nombreuses données étaient manquantes pour la question sur la *perte de moral impactée par la perte de cheveux*.

- **Échelle spécifique NCI CTCAE :**

Les Els dermatologiques induits par les traitements (*sécheresse cutanée, toxicité unguéale, douleur cutanée, prurit, hyperpigmentation, induration cutanée, radiodermite, lymphœdème, syndrome main-pied, autre*) ont été cotés en grades (de 0 à 3, 4 ou 5 selon l'échelle spécifique NCI CTCAE, version 4). Quel que soit le signe étudié, plus le grade augmente, plus la sévérité augmente (grade 0 = absence de signe).

L'évolution des Els dermatologiques entre V2 et V3 (différence des moyennes pondérées par un coefficient des cotations établies pour chaque sujet à V3 et V2) et la significativité de la différence d'évolution entre les groupes sont présentés dans le tableau et les figures ci-dessous. Une moyenne d'évolution V3-V2 négative correspond donc à une amélioration du symptôme dans le groupe considéré et une moyenne positive une aggravation.

Dimensions NCI CTCAE v4	Groupe	N	Evolutions V3-V2	Ecart-type	p
Sécheresse	Cure	34	-0,91	0,38	<0,0001
	Contrôle	33	-0,12	0,6	
Toxicité unguéale	Cure	34	-0,56	0,5	0,001
	Contrôle	33	-0,18	0,46	
Prurit	Cure	34	-0,21	0,41	0,0113
	Contrôle	33	0,03	0,3	
Hyperpigmentation	Cure	34	-0,35	0,54	0,0487
	Contrôle	33	-0,09	0,46	
Induration cutanée	Cure	34	-0,35	0,49	0,0036
	Contrôle	33	0	0,43	
Radiodermite	Cure	34	-0,38	0,49	NS
	Contrôle	33	-0,21	0,48	
Syndrome main-pied	Cure	34	-0,24	0,61	NS
	Contrôle	33	-0,03	0,17	
Lymphoedème	Cure	34	-0,09	0,38	NS
	Contrôle	33	0	0,35	
Douleur cutanée	Cure	34	-0,06	0,69	NS
	Contrôle	33	0,03	0,39	

Tableau 7 - Échelle NCI CTCAE : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)

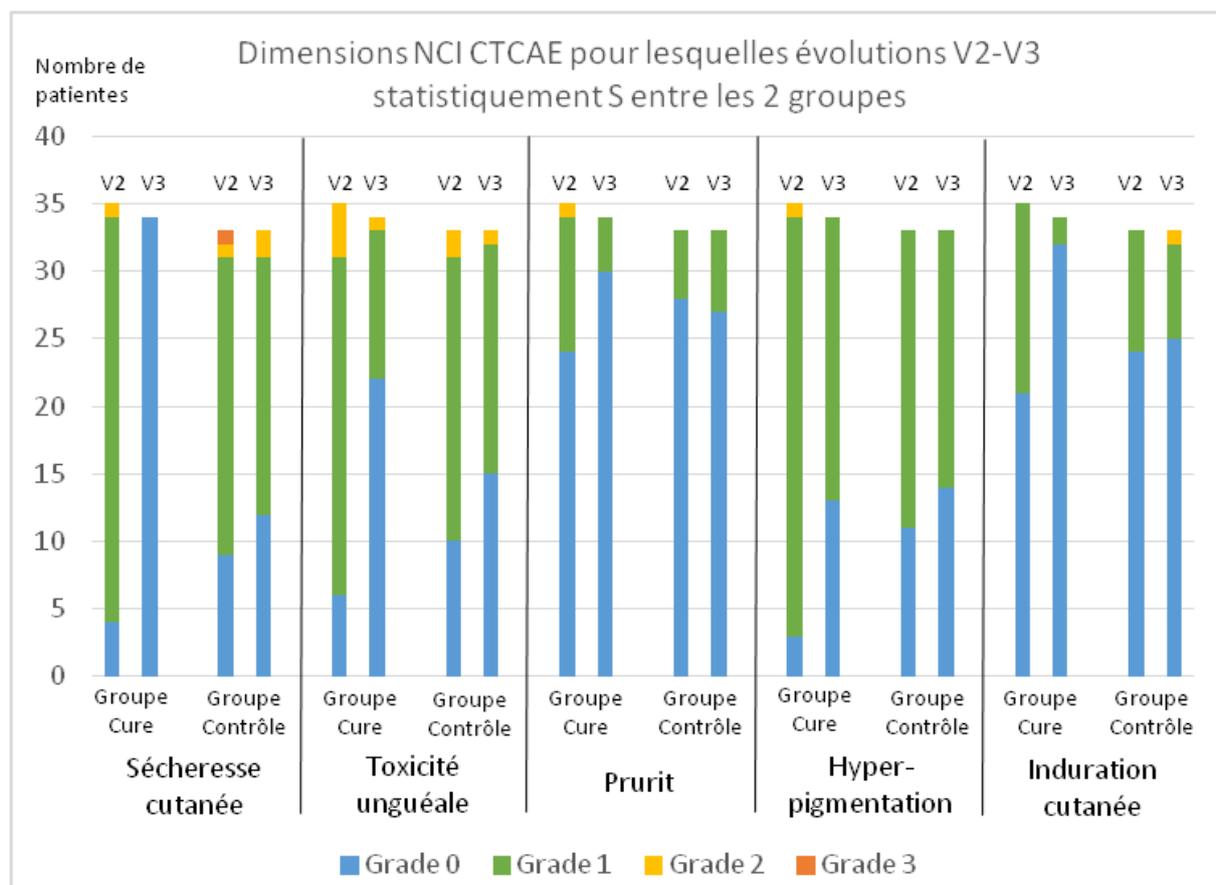


Figure 35 - Évaluation clinique par l'investigateur des effets indésirables dermatologiques selon l'échelle NCI CTCAE à V2 et V3 (population FAS, groupe « cure » N=35 à V2 et N=34 à V3 ; groupe contrôle N=33 à V2 et V3)

Des différences significatives entre les deux groupes sur l'évolution entre V2 et V3 ont été mises en évidence pour les Els : *sécheresse cutanée* ($p < 0,0001$), *toxicité unguéale* ($p = 0,0010$), *prurit* ($p = 0,0113$), *hyperpigmentation* ($p = 0,0487$), et *induration cutanée* ($p = 0,0036$). Pour ces 5 éléments, les Els dermatologiques évoluaient significativement vers l'absence ou une réduction d'intensité de manière plus importante dans le groupe « cure » que dans le groupe contrôle, indiquant un effet positif de la cure sur l'évolution des Els dermatologiques. Les différences entre les groupes n'étaient pas significatives pour les autres signes de l'échelle NCI CTCAE, soit *radiodermite*, *syndrome main-pied*, *lymphœdème* et *douleur cutanée*.

Globalement, on constate également que tous les Els dermatologiques étaient améliorés par la cure, comme le montre l'évolution négative, traduisant une augmentation de la modalité « absent » = grade 0, observée entre V2 et V3 pour l'ensemble des effets. Dans le groupe contrôle, les évolutions étaient moins marquées voire inexistantes pour les Els *douleur cutanée* et *lymphœdème*.

- **Questionnaire DLQI :**

La QdV liée à l'état cutané a été évaluée au travers de l'échelle DLQI. Les scores des différentes dimensions de cette échelle ont été rééchelonnés sur une échelle de 0 à 100. Le score DLQI global a été quant à lui échelonné de 1 à 30. Globalement, plus le score est bas, plus la QdV dermatologique est élevée. L'évolution des 6 dimensions et du score global entre les visites V2 et V3 (% d'évolution, moyenne et écart-type), ainsi que la significativité de la différence entre les groupes sur le score global (test de Wilcoxon) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Dimensions DLQI	Groupe	N	Evolutions V3-V2		p (sur les moyennes)
			%	Moyenne (écart-type)	
SCORE GLOBAL Qualité de vie dermatologique	Cure	32	-81,8	-5,25 (5,03)	0,0002
	Contrôle	33	-24,8	-1,12 (3,35)	
Activités quotidiennes	Cure	34	-74,7	-20,59 (20,95)	-
	Contrôle	33	-32,6	-7,07 (19,56)	
Loisirs	Cure	34	-84,0	-18,63 (24,19)	-
	Contrôle	33	-34,5	-5,05 (16,92)	
Relations personnelles	Cure	33	-91,2	-15,66 (20,39)	-
	Contrôle	33	-23,1	-1,52 (13,41)	
Symptômes et Sentiments	Cure	34	-75,5	-22,55 (24,92)	-
	Contrôle	33	-27,9	-6,06 (17,09)	
Traitements	Cure	33	-80,0	-26,26 (37,97)	-
	Contrôle	33	6,7	1,01 (19,52)	
Travail et Études	Cure	34	-100,0	-0,98 (5,72)	-
	Contrôle	33	-	0 (0)	

Tableau 8 - Questionnaire DLQI : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre les deux groupes sur l'évolution du score global de QdV dermatologique entre V2 et V3 ($p = 0,0002$), avec une amélioration plus importante chez les patientes du groupe « cure » en comparaison à celles du groupe contrôle. Ce résultat démontre une efficacité de la cure thermique sur l'amélioration de la QdV dermatologique des patientes prises en charge.

L'efficacité de la cure sur l'amélioration de la QdV dermatologique a également été observée avec la réduction du score entre V2 et V3 pour toutes les autres dimensions du questionnaire DLQI. Dans le groupe contrôle, les évolutions étaient moins marquées.

- **Échelle spécifique EORTC QLQ-C30 :**

La QdV des patientes a également été évaluée au travers de l'échelle QLQ-C30. Les scores des différentes dimensions de cette échelle ont été rééchelonnés de 0 à 100. Le questionnaire QLQ-C30 est regroupé en 15 dimensions dont 1 statut global, 5 dimensions fonctionnelles (*physique, rôle, cognitive, émotionnelle, sociale*) et 9 « symptômes » (*nausées et vomissements, douleur, fatigue, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières*). Plus le score du statut global et des dimensions fonctionnelles est élevé, plus la QdV est élevée et inversement pour les « symptômes ». Donc une patiente en très bon état de santé obtient : 100 pour les échelles fonctionnelles, 100 pour le statut global de QdV et 0 pour les « symptômes ».

Le test de Hottelling-Lawley ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes sur l'évolution entre V2 et V3 pour la population FAS ($p=0,2589$).

Néanmoins, en observant l'évolution générale des 15 dimensions, on remarquait que la QdV était améliorée par la cure comme le montrent : l'augmentation du score observée entre V2 et V3 pour chacune des 5 dimensions fonctionnelles et du statut global de QdV, ainsi que la diminution du score entre V2 et V3 pour tous les « symptômes », excepté le paramètre *diarrhée*, dans le groupe « cure » (cf. tableau ci-dessous).

Dimensions EORTC QLQ-C30		Groupe	N	Evolutions V3-V2	Ecart-type
Statut global de qualité de vie		Cure	34	20,59	19,38
		Contrôle	33	6,06	19,46
Dimensions fonctionnelles :	physique	Cure	34	7,84	11,66
		Contrôle	33	4,85	9,02
	rôle	Cure	33	9,09	14,49
		Contrôle	33	3,54	14,29
	cognitive	Cure	34	9,31	24,34
		Contrôle	33	7,58	12,56
	émotionnelle	Cure	34	25,90	24,17
		Contrôle	33	8,59	28,68
	sociale	Cure	34	17,65	24,94
		Contrôle	33	6,06	21,58
Nausées et vomissements		Cure	34	-5,88	20,05
		Contrôle	33	-3,03	13,47
Douleur		Cure	34	-6,86	26,94
		Contrôle	33	-1,52	19,70
Fatigue		Cure	34	-15,03	20,08
		Contrôle	33	-7,74	20,69
Dyspnée		Cure	34	-2,94	19,01
		Contrôle	33	-7,07	26,03
Insomnie		Cure	33	-15,15	27,75
		Contrôle	33	-13,13	32,21
Perte d'appétit		Cure	34	-12,75	24,64
		Contrôle	33	-5,05	16,92
Constipation		Cure	34	-1,96	28,36
		Contrôle	33	3,03	22,61
Diarrhée		Cure	34	0,98	19,22
		Contrôle	33	-2,02	21,95
Difficultés financières		Cure	34	-8,82	18,91
		Contrôle	32	-3,13	15,52

Tableau 9 - Questionnaire QLQ-C30 : Évolutions V3-V2 pour les deux groupes (population FAS)

- **Questionnaire PGWBI :**

Le bien-être général de la patiente a été évalué au travers du questionnaire PGWBI. Les scores des 6 différentes dimensions de ce questionnaire (*anxiété, humeur dépressive, bien-être, maîtrise de soi, santé générale, vitalité*) ont été échelonnés de 0 à 100. Le score PGWBI global, qui reprenait ces 6 dimensions, était lui aussi échelonné de 0 à 100. Pour tous ces éléments, plus le score est élevé, plus la QdV est élevée.

L'évolution du score global ainsi que des 6 dimensions entre les visites V2 et V3 (% d'évolution, moyenne et écart-type), ainsi que la significativité de la différence entre les groupes (test de Wilcoxon) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Dimensions PGWBI	Groupe	N	Evolutions V3-V2		p (sur les moyennes)
			%	Moyenne (écart-type)	
SCORE GLOBAL	Cure	34	20,8	11,55 (15,25)	0,0028
	Contrôle	32	2,9	2,73 (7,99)	
Anxiété	Cure	34	22,0	12,71 (19,98)	0,0155
	Contrôle	32	3,7	3,63 (13,76)	
Bien-être	Cure	34	26,2	12,94 (18,71)	0,0100
	Contrôle	33	4,2	2,27 (10,76)	
Humeur dépressive	Cure	34	13,5	9,22 (16,58)	0,0164
	Contrôle	33	-0,3	-0,20 (17,52)	
Santé générale	Cure	34	22,9	12,35 (14,13)	0,0166
	Contrôle	33	4,5	2,63 (12,24)	
Maîtrise de soi	Cure	34	15,9	8,82 (16,39)	NS
	Contrôle	32	1,2	1,67 (10,02)	
Vitalité	Cure	34	20,8	11,18 (17,28)	NS
	Contrôle	32	3,4	2,97 (9,91)	

Tableau 10 - Questionnaire PGWBI : Comparaison entre les deux groupes des évolutions V3-V2 (population FAS)

La différence d'évolution sur le score global PGWBI était significativement différente entre les deux groupes avec une évolution plus favorable dans le groupe « cure ». Des différences significatives ont également été mises en évidence pour les dimensions *anxiété*, *bien-être*, *humeur dépressive* et *santé générale*. Ces résultats mettent en évidence un effet positif de la cure sur le bien-être général des patientes prises en charge.

L'augmentation du score entre V2 et V3, pour les dimensions *maîtrise de soi* et *vitalité*, plus élevée dans le groupe « cure » que le groupe contrôle même si non significative, est également en faveur d'une efficacité de la cure sur l'amélioration du bien-être général.

- **Questionnaire CSQ-8 :**

La satisfaction de la patiente (groupe « cure » uniquement) a été évaluée au travers du questionnaire CSQ-8 à V3. L'analyse descriptive du questionnaire de satisfaction CSQ-8 a été effectuée sur le score global de satisfaction. Ce score correspond à la somme des 8 items du questionnaire, comprise entre 8 et 32. Plus le score est élevé, plus la satisfaction est grande.

La moyenne (\pm écart type) du score global de satisfaction du groupe « cure » à V3 était de 26,65 (\pm 1,54) avec un score minimum de 22 et un score maximum de 28.

- **Score d'efficacité de la cure en 4 points coté de 0 à 3 :**

L'efficacité globale de la cure thermale (groupe « cure » uniquement) a été évaluée par l'investigateur ainsi que par chacune des patientes à V3, au travers d'un score en 4 points coté de 0 à 3 (absente / légère / modérée / importante).

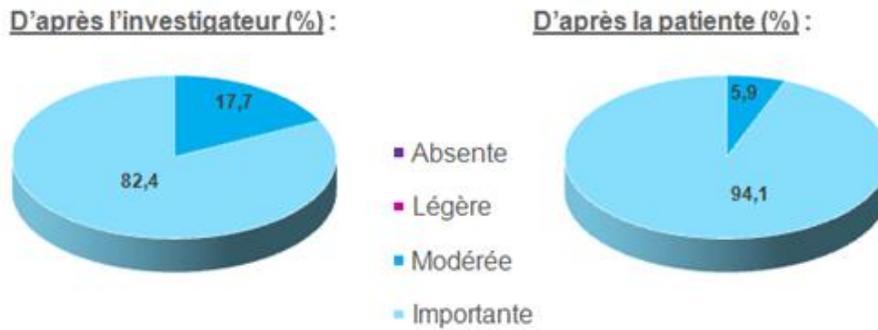


Figure 36 - Évaluation de l'efficacité globale de la cure thermique à V3 (population FAS, groupe « cure », N=34)

Pour 82% des investigateurs ou 94% des patientes, l'efficacité globale de la cure thermique a été jugée comme importante. L'efficacité n'a jamais été cotée absente ou légère.

2.6.3 Résultats de tolérance

La tolérance globale de la cure a été évaluée par l'investigateur (pour le groupe « cure » uniquement) à V3, suivant la cotation : très bonne / bonne / moyenne / mauvaise. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous :

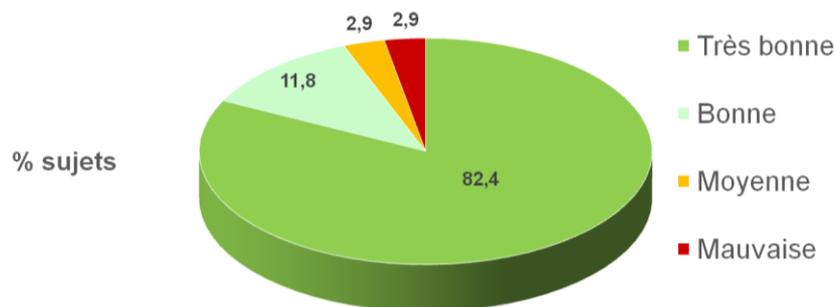


Figure 37 - Évaluation de la tolérance globale de la cure par l'investigateur à V3 (population FAS, groupe « cure », N=34)

Selon les investigateurs, la tolérance à la cure a été considérée comme bonne à très bonne pour 94% des patientes.

Six évènements indésirables ayant une relation suspectée avec la cure ont été rapportés au cours de cette étude. Aucun d'entre eux n'a été jugé comme grave. Dans quatre cas, les EI ont été cotés comme légers (deux patientes ont rapporté une fatigue ; une patiente a rapporté une douleur sur le côté du sein gauche (le côté opéré n'est pas connu pour cette patiente) ; une autre patiente a rapporté un érythème et une douleur au niveau de la cicatrice de la paroi thoracique). Dans les deux cas restants, les EI ont été cotés comme modérés (une patiente a rapporté une asthénie, des courbatures et des céphalées ; une autre patiente a rapporté une douleur et un œdème au niveau de la cicatrice (côté opéré : gauche), de l'aisselle droite et du bras droit).

2.7 Conclusions et discussions portant sur l'étude clinique menée à la Station thermale d'Avène

Cette étude a été menée sur une population homogène de 68 patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique RH+ et HER2- incluses à la suite de traitements locaux (chirurgie, radiothérapie) et systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie). Parmi elles, 35 patientes choisies aléatoirement ont bénéficié d'une cure thermale et ont été comparées à 33 patientes sans cure (groupe contrôle), en termes d'évolution de la QdV, des effets dermatologiques induits par les traitements, du bien-être général et de la satisfaction.

Les deux groupes étaient homogènes en terme de traitements antérieurs (chirurgie, chimiothérapie, nombres de séances de radiothérapie et localisation, dose totale de radiations reçue). Les patientes présentaient au moment de l'inclusion de multiples symptômes cutanés liés à leurs traitements antérieurs qui se répartissaient équitablement entre les deux groupes du fait de la randomisation. Dans un premier temps, cette étude a donc mis en évidence la persistance de la toxicité cutanée engendrée par les traitements anticancéreux ainsi que l'altération de la QdV qui en découlait, entre 7 et 14 semaines après la radiothérapie et encore plus longtemps après la fin de la chimiothérapie, et ce malgré l'utilisation des meilleurs soins de supports classiquement prescrits (produits hydratants, stéroïdes topiques...). Cette observation est cohérente avec les résultats de Gandhi et al. [132] ayant montré que les femmes étaient davantage concernées par la sécheresse et l'irritation cutanées une fois les thérapies anticancéreuses terminées.

En comparaison à d'autres Els post-chimiothérapie communs, comme les désordres gastro-intestinaux, la fatigue ou l'impact sur les cellules de l'immunité, ce sont les Els dermatologiques qui concernent le plus de patients après le traitement de leur cancer [77, 235, 236]. Au cours de cette étude, plusieurs Els dermatologiques légers à modérés ont été reportés à une fréquence relativement élevée : *sécheresse cutanée*, *toxicité unguéale* ou encore *hyperpigmentation*. Tous ces Els dermatologiques quels qu'ils soient, ont eu un impact négatif sur la QdV des patientes, comme démontré par une moyenne du score DLQI à l'inclusion de 7 sur la population globale étudiée. Ce score est comparable à celui reporté par les patients atteints d'ichtyose héréditaire [184], pathologie dermatologique décrite comme ayant l'un des impacts les plus nocifs sur la QdV [237].

De multiples outils ont été conçus depuis les années 80 pour évaluer la QdV. En particulier, l'EORTC a développé et validé le questionnaire QLQ-C30 [230], puis un module spécifiquement destiné aux patientes atteintes de cancer du sein, le QLQ-BR23 [228], tous deux très largement utilisés dans les études cliniques en oncologie. Au cours de cette étude, les patientes du groupe « cure » ont montré une évolution très favorable de leur QdV évaluée par le questionnaire QLQ-BR23, avec une réduction relative des scores supérieure à 40% pour les dimensions *image corporelle* (sentiment d'être attirante, vision de son corps nu et acceptation de son corps), *effets secondaires liés au traitement du cancer du sein*, *lymphœdème* (gonflement, douleur au bras ou à l'épaule, difficulté de mouvement) et *symptômes au niveau du sein* (douleur et problèmes de peau au niveau du sein traité). Dans le même temps, les patientes ne participant pas à la cure connaissaient une amélioration beaucoup moins marquée de leur QdV pour les dimensions *image corporelle* ou *effets secondaires liés au traitement du cancer du sein*, voire une dégradation pour *lymphœdème* et *symptômes au niveau du sein*. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives ($p < 0,02$) pour ces 4 dimensions du score de QdV.

Une cure thermale a ainsi démontré un effet favorable statistiquement et cliniquement significatif sur la QdV des patientes atteintes de cancer du sein (objectif principal de l'étude).

L'utilisation du questionnaire QLQ-C30 a également montré que les patientes du groupe « cure » avaient une évolution plus favorable de leur QdV que celles du groupe contrôle, malgré l'absence de significativité si l'on considère l'évolution V2-V3.

Les EIs induits par les traitements du cancer du sein ont été évalués au travers de l'échelle spécifique NCI CTCAE [229]. La *sécheresse cutanée*, EI le plus fréquemment présent à l'inclusion ou à V2, disparaît totalement pour les patientes ayant suivi la cure, alors qu'elle était encore largement présente chez les autres patientes (21 patientes du groupe contrôle à V3 avec une « sécheresse cutanée » grades 1 ou 2). Cette différence d'évolution inter-groupes sur la période V2-V3 était statistiquement significative ($p < 0,0001$). D'autre part, les évolutions V2-V3 pour les effets *toxicité unguéale*, *prurit*, *hyperpigmentation* et *induration cutanée* étaient également statistiquement significativement différentes entre les deux groupes ($p < 0,05$) et ce en faveur du groupe cure.

Une cure thermale a ainsi démontré un effet favorable statistiquement et cliniquement significatif sur les effets dermatologiques indésirables des traitements du cancer du sein (objectif secondaire de l'étude).

Le questionnaire DLQI, largement utilisé en dermatologie, était particulièrement indiqué dans le cadre de cette étude puisqu'il évalue la QdV spécifiquement liée à l'état cutané [180]. Le score DLQI à l'inclusion était en moyenne de 7,75 dans le groupe « cure » et 6,33 dans le groupe contrôle, ce qui correspond à un impact modéré sur la vie des patientes. À la fin du suivi, ces scores étaient de 1,27 et 3,39 pour les groupes « cure » et contrôle respectivement, correspondant à un impact faible. Les patientes du groupe « cure » ont montré une évolution très favorable du score DLQI entre V2 et V3, avec une réduction relative comprise entre -74% et -100% pour toutes les dimensions (-81,8% pour le score global). Dans le même temps, les patientes restées à domicile connaissaient une évolution beaucoup moins marquée de leur QdV (évolutions relatives comprises entre -35% et +6% ; -24,8% pour le score global). La différence entre les groupes était statistiquement significative pour l'évolution du score global DLQI ($p < 0,001$).

Ces résultats confirment qu'une cure thermale exerce un effet favorable statistiquement et cliniquement significatif sur la QdV en rapport avec l'état dermatologique, chez des patientes atteintes de cancer du sein (objectif secondaire de l'étude).

Enfin, le bien-être psychologique des patientes a été évalué au travers du questionnaire PGWBI [231]. Les patientes du groupe « cure » ont montré une évolution favorable, avec une augmentation relative des scores comprise entre +13% et +27% pour toutes les dimensions (+20,8% pour le score global). Dans le même temps, les patientes restées à domicile ont connu une évolution beaucoup moins marquée de leur QdV (évolutions relatives comprises entre -1% et +5% ; +2,8% pour le score global). La différence entre les groupes était statistiquement significative pour l'évolution du score global PGWBI ($p < 0,01$) et les dimensions *anxiété*, *bien-être*, *humeur dépressive* et *santé générale* ($p < 0,02$).

Une cure thermale a ainsi démontré un effet favorable statistiquement et cliniquement significatif sur la sensation psychologique de bien-être de patientes ayant subi des traitements pour un cancer du sein (objectif secondaire de l'étude).

Ces aspects positifs de la cure ont été corroborés par les patientes du groupe « cure » qui se disaient globalement satisfaites de la cure, au travers du questionnaire CSQ-8. En effet, le score de satisfaction moyen était de 26,7 sur 32 (soit 83,3% du maximum), avec un minimum de 22 (68,8%).

De plus, la très grande majorité des patientes (94%) et des médecins (82%) a jugé la cure comme ayant une efficacité importante, les autres estimant qu'elle avait une efficacité modérée.

Enfin, les investigateurs ont noté que la cure avait été bien ou très bien tolérée dans 94% des cas. Seuls 6 événements indésirables ayant une possible relation avec la cure ont été rapportés. Aucun n'était grave ou sévère.

L'ensemble de ces résultats indique qu'une cure thermale à la Station d'Avène, proposée à des femmes souffrant de cancer du sein à l'issue de leurs traitements locaux et systémiques, améliore leur QdV et leur bien-être, en aidant notamment à l'amélioration des symptômes dermatologiques fréquemment générés par les stratégies thérapeutiques lourdes, tout en étant très bien tolérée.

Conclusion

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France. Malgré des progrès thérapeutiques et diagnostiques, cette maladie altère encore fortement et souvent durablement la vie des patientes, pendant et après les traitements. La QdV apparaît à ce jour comme une composante à part entière de la prise en charge des patientes atteintes de cancer. Améliorer l'état dermatologique contribue à améliorer la QdV et le bien-être des femmes dont l'image corporelle, la féminité et la confiance en l'avenir ont été fortement impactées par un tel cancer et les traitements qui l'accompagnent. Les symptômes dermatologiques induits par ces traitements sont à tort souvent considérés comme secondaires pourtant, ils peuvent se révéler très invalidants au quotidien [238, 239] et ne doivent pas être négligés.

La cure thermale se positionne ainsi parmi les soins de support oncodermatologiques [227] susceptibles de limiter les Els cutanés engendrés par les traitements anticancéreux. Au-delà des soins visant à améliorer les affections cutanées, le séjour en cure thermale dans un environnement calme, propice au repos, entouré d'un personnel bienveillant et à l'écoute, peut contribuer à améliorer les états psychique et physique généraux des patientes prises en charge. C'est pourquoi les Laboratoires Pierre Fabre ont choisi de conduire une étude clinique multicentrique randomisée contrôlée à la Station thermale d'Avène afin de démontrer scientifiquement les propriétés d'une cure thermale spécifique dans ce contexte de prise en charge post-traitement d'un cancer du sein.

Les résultats observés dans le groupe contrôle n'ayant pas réalisé de cure thermale, mettent clairement en évidence que le fardeau engendré par les traitements perdure après la fin de la prise en charge du cancer. De même, la toxicité dermatologique induite par les traitements anticancéreux, ne s'amende que très lentement, au détriment de l'image de soi et du bien-être général des patientes. Il apparaît cependant que la réalisation d'une cure thermale avec des soins spécifiques améliore plus rapidement et de façon significative les Els dermatologiques induits par les traitements anticancéreux ainsi que la QdV des patientes, tout en étant bien tolérée.

En effet, les résultats de cette étude ont démontré qu'une cure thermale à la Station d'Avène entraînait une résolution complète de la xérose chez toutes les patientes incluses et une réduction de la fréquence des indurations cutanées, toxicités unguéales, prurits et hyperpigmentations. Le bénéfice d'une telle cure a également été mis en évidence au travers des questionnaires de QdV. Le score de DLQI était amélioré de 82% entre le début et la fin de la cure alors qu'il ne l'était que de 25% seulement pour le groupe contrôle ($p < 0,001$). L'amélioration des symptômes cutanés observée dans le groupe « cure » s'est également traduite par une amélioration de plus de 40% des dimensions *image corporelle*, *lymphœdème*, *symptômes au niveau du sein* et *effets secondaires liés au traitement du cancer du sein* du questionnaire QLQ-BR23, confirmée une nouvelle fois par l'amélioration du sentiment de bien-être psychologique mesuré par l'échelle PGWBI de 20%. La fréquence élevée des Els dermatologiques et leur impact négatif sur la QdV décrits au cours de cette étude et de précédentes [77, 83, 131, 132] soulignent le besoin de rendre accessible à tous les patients des soins de support oncodermatologiques optimaux, pendant et après leur traitement.

L'efficacité d'une cure thermale de 3 semaines à Avène n'a été évaluée qu'à court terme dans cette étude, or Koch L. et al. [129] ont montré que les patientes ayant survécu à un cancer du sein continuent de subir des désagréments physiques et sociaux jusqu'à 5 ou 10 ans après leur traitement. Par conséquent, de nouvelles études pourraient être envisagées afin de démontrer l'efficacité d'une telle cure à plus long terme.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres de cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. InVS 2013.
2. Institut national du cancer. Les cancers en France. Édition 2014, INCa Janvier 2015.
3. Institut national du cancer. Plan cancer 2014-2019. INCa Février 2014.
4. Institut national du cancer. La situation du cancer en France en 2012. INCa 2012.
5. Institut national du cancer. Les traitements des cancers du sein. Collection Guides patients Cancer info. INCa Octobre 2013.
6. Organisation mondiale de la santé (site consulté en septembre 2016) : <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
7. Institut de veille sanitaire, Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°22. InVS Juin 2011: 249-255.
8. Haut Conseil de la Santé Publique. L'évolution de la mortalité et des causes de décès entre 1990 et 2009. Actualité et dossier en santé publique n°80. HAS Septembre 2012.
9. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du sein – Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. HAS Février 2015.
10. Institut de veille sanitaire, Réseau des registres français de cancer, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. InVS 2013.
11. La Ligue contre le cancer (site consulté en septembre 2016) : <https://www.ligue-cancer.net/localisation/sein>
12. Institut de veille sanitaire, Molinié F, Vanier A, Tretarre B, Guizard AV, Arveux P, et al. Incidence du cancer in situ et invasif du sein en France (1990-2008) - Données des registres de cancers (réseau Francim). Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°35, 36, 37. InVS Septembre 2012: 395-398.
13. Institut national du cancer, Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Cancer du sein in situ - Recommandations professionnelles. INCa 2009.
14. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Guide Affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein. HAS, Janvier 2010.
15. Sobin LH, Gospodarowicz MA, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors, 7th edition Heidelberg. Springer 2009.
16. Elston CW, Ellis JO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
17. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-616.
18. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1406-1415.

19. Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:755-765.
20. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, et al. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses'Health Study II. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R19.
21. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer - College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Jul; 124(7): 966-978.
22. Allred DC, Clark GM, Molina R, et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1992; 23: 974-979.
23. Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology. *Breast Care* 2009; 4: 82-87.
24. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 1 Recommandations de santé publique. HAS 2012.
25. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71: 800-809.
26. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I - Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J* 2008; 14: 3-13.
27. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
28. Johannsson O, Ostermeyer EA, Ha'kansson S, et al. Founding BRCA1 Mutations in Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Southern Sweden. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 441-450.
29. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692-695.
30. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265-271.
31. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792.
32. Thorlacius S, Struewing JP, Hartage P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998; 352: 1337-1339.
33. Robson M, Offit K. Clinical practice - Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154-162.
34. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1675-1677.
35. SOS Cancer du sein (site consulté en septembre 2016) : www.soscancerdusein.org
36. Imagerie Médicale Sud 77 (site consulté en septembre 2016) : http://www.ims77.com/index.php?option=com_content&view=article&id=89&Itemid=244
37. Ouvrage : Lansac J, Lecomte P. Gynécologie pour le praticien. SIMEP 3^{ème} Edition Paris 1989: 213-259.
38. Institut de veille sanitaire (site consulté en septembre 2016) : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein/Indicateurs-d-evaluation/Taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2014-2015>

39. Gøtzsche P, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; CD001877.
40. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 727-737, W237-242.
41. Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R, et al. Conservative treatment of breast cancer - A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer* 1977; 39: 2822-2826.
42. Fisher B. United States trials of conservative surgery. *World J Surg* 1977; 1: 327-330.
43. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14: 177-184.
44. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 289-294.
45. Pinault P, Fischesser A, Maïdi H. De la sexualité de la femme atteinte d'un cancer du sein. *La lettre du cancérologue* n°7 Septembre 2011.
46. Institut national du cancer. Programme de Soutien des Innovations diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses STIC 2004 - Évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire dans les cancers du sein opérables d'emblée. Collection Études & expertises, INCa Octobre 2008.
47. Institut national du cancer (site consulté en septembre 2016) : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Protheses-mammaires-externes>
48. Anita (site consulté en septembre 2016) : http://www.anita.com/fr_global/categories-des-produits/apres-une-operation-du-sein/protheses-mammaires.html
49. La Fondation Curie (site consulté en septembre 2016) : <http://curie.fr/fondation/cancer-sein-se-faire-reconstruire-ou-pas>
50. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous Toxicities of cancer therapy. *Current Opinion in Oncology* 2002; 14: 212-216.
51. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 Suppl 6: vi7-23.
52. Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.
53. Mourits MJ, van der Zee AG, Willemsse PH, et al. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003 Nov; 147(47): 2315-2320.
54. VIDAL (site consulté en septembre 2016) : <http://www.vidal.fr>
55. Ouvrage : Robert C, Sibaud V. Une nouvelle dermatologie - Manifestations cutanées des thérapies ciblées anticancéreuses. Editions Privat 2010.
56. Institut national du cancer, La ligue contre le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations pour le Savoir des Patients - Guide Fatigue et cancer. INCa Avril 2005.
57. Institut national du cancer, Société française de psycho-oncologie, La ligue contre le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, UICC Global unit control. Standards, Options et Recommandations pour le Savoir des Patients - Guide Vivre pendant et après un cancer. INCa Octobre 2007.
58. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD006704.

59. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support - Fatigue et Cancer. AFSOS 2010.
60. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol* 2010; 22(3): 208-221.
61. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(7): 1409-1426.
62. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD006145.
63. Mustian KM, Sprod LK, Palesh OG, et al. Exercise for the management of side effects and quality of life among cancer survivors. *Curr Sports Med Rep* 2009; 8(6): 325-330.
64. Bower JE. Prevalence and causes of fatigue after cancer treatment: the next generation of research. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8280-8282.
65. Poulson MJ. Not just tired. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4180-4181.
66. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, et al. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1689-1696.
67. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18: 743-753.
68. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, et al. Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard- or high-dose chemotherapy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8296-8304.
69. Abrahams H, Gielissen M, Schmits I, et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2016; 27(6): 965-974.
70. Institut national du cancer, Institut UPSA de la douleur, La ligue contre le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, UICC Global unit control. Standards, Options et Recommandations pour le Savoir des Patients - Guide Douleur et cancer. INCa Juin 2007.
71. Hidding JT, Beurskens C, van der Wees P, et al. Treatment Related Impairments in Arm and Shoulder in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review. *Plos One* 2014; v9, i5, e96748.
72. Chiu N, Chiu L, Chow R, et al. Taxane-induced arthralgia and myalgia: A literature review. *J Oncol Pharm Pract* 2016.
73. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (site consulté en septembre 2016) : <http://www.sfetd-douleur.org>
74. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support, Société française de lymphologie. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support - Prise en charge du lymphœdème secondaire du membre supérieur après cancer du sein. AFSOS Mars 2014.
75. Les laboratoires Bailleul Biorga, Mateus C, Caltagirone A., Charles C, Lebrat G, Royet P. Focus sur: Traitements du cancer et atteintes des phanères. *Aux frontières de la dermatologie* 2010.
76. Scotté F, Marsan S, Levy E, Oudard S. Toxicité chimio-induite des phanères. *La Lettre du Cancérologue* Vol. XVI n° 8 Octobre 2007.
77. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, et al. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers - Results of a prospective study. *Support Care Cancer* 2008; 16(3): 267-273.
78. Ridderheim M, Bjurberg M, Gustavsson A. Scalp hypothermia to prevent chemotherapy induced alopecia. *Support Care Cancer* 2003; 11: 371-377.
79. Edelstyn GA, MacDonald M, MacRae KD et al. Doxorubicin-induced hair loss and possible modification by scalp cooling. *Lancet* 1977; 2(8031): 253-254.

80. Lemenager M, Genouville C, Bessa EH, Bonnetterre J. Docetaxel-induced alopecia can be prevented. *Lancet* 1995; 346-371.
81. Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* 2005; 16: 352-358.
82. Hinds G, Thomas VD. Malignancy and cancer treatment related hair and nail changes. *Dermatol Clin* 2008; 26: 59-68.
83. Robert C, Sibaud V, Mateus C, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments (Review). *Lancet Oncol* 2015; 16: e181-189.
84. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail Toxicity Induced by Cancer Chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15: 143.
85. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 2003; 14: 333-337.
86. Scotté F, Tourani JM, Banu E et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4424-4429.
87. Scotté F, Banu E, Medioni J, et al. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer* 2008; 112(7): 1625-1631.
88. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support - Les fiches Bonnes Pratiques Socio-Esthétique. AFSOS Novembre 2014.
89. Fabbrocini G, Cameli N, Romano MC, et al. Chemotherapy and skin reactions. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 50.
90. Roche (site consulté en septembre 2016) : <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/eruptions-cutanees-cancer.html>
91. Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux - Première partie : les chimiothérapies. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2013; 140: 183-196.
92. Bronner AK, Brood AF. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 645-663.
93. Guillot B, Bessis D, Dereure O. Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 579-587.
94. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation - Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 253-262.
95. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 545-570.
96. Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. *Dermatol Clin* 2008; 26: 103-119.
97. Susser WS, Whitaker-Whorth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 367-398.
98. Koppel RA, Boh EE. Cutaneous reactions to chemotherapeutic agents. *Am J Med Sci* 2001; 321: 327-335.
99. Hood AF. Cutaneous side effects of cancer chemotherapy. *Med Clin North Am* 1986; 70: 187-209.
100. Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux - Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2013; 140 : 266-273.
101. Sanches Junior JA, Clivati Brandt HR, Duarte Moure ER, et al. Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents - Part I. *An Bras Dermatol* 2010; 85(4): 425-437.

102. Chu CY, Yang CH, Yang CY, et al. Fixed erythrodysesthesia plaque due to intravenous injection of docetaxel. *Br J Dermatol* 2000; 142: 808-811.
103. Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Eich HT, et al. Acral erythrodysesthesia syndrome caused by intravenous infusion of docetaxel in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 599-602.
104. Baack BR, Burgdorf WHC. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 457-461.
105. Katoh M, Kadota M, Nishimura Y. A case of docetaxel induced erythrodysesthesia. *J Dermatol* 2004; 31: 403-406.
106. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6(2): 185-206.
107. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support - Toxicité cutanée radio induite. AFSOS 2014.
108. Radiodermite (site consulté en septembre 2016) : <http://www.radiodermite.com/radiodermite/>
109. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 28-46.
110. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* 2013; 21(10): 2933-2948.
111. Scotté F, Banu E, Medioni J et al. Frozen sock use in the prevention of docetaxel-induced nails and skin toxicities: Results of a case-control study. *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl. 18): abstract 9059.
112. Rosenberg SM, Partridge AH. Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions. *J Thorac Dis* 2013; 5(1): 55-61.
113. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support - Cancer, santé sexuelle et intimité: Accompagnement des patient(es) traité(es) pour un cancer du sein par chimiothérapie et / ou hormonothérapie. AFSOS 2012.
114. Katz A. The sounds of silence: sexuality information for cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 238-241.
115. Brédart A, Dolbeault S, Savignoni A, et al. Difficultés sexuelles après le traitement d'un cancer du sein non métastatique: résultats d'une étude exploratoire. *La Lettre du Cancérologue* 2009; 28: 392-395.
116. Dolbeau S, Flahault C, Brédart A. Approche psycho-oncologique des difficultés intimes et sexuelles des patientes atteintes de cancer féminin et de leur conjoint. *La lettre du Cancérologue* 2009; 28: 418-422.
117. Walker AJ, West J, Card TR, et al. When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data. *Blood* 2016; 127(7): 849-857.
118. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3694-3699.
119. Meattin'i I, Guenzi M, Fozza A, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2016.

120. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22(4): 263-302.
121. Wittayanukorn S, Qian J, Johnson BS, Hansen RA. Cardiotoxicity in targeted therapy for breast cancer: A study of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *J Oncol Pharm Pract* 2015.
122. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2482-2494.
123. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support - Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits. AFSOS 2013.
124. Gibson RJ, Stringer AM. Chemotherapy-induced diarrhoea. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009; 3: 31-35.
125. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-1634.
126. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100(2): 228-237.
127. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 2009; 46(1 Suppl 2): 26-32.
128. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, et al. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer* 2008; 8: 330.
129. Koch L, Jansen L, Herrmann A, et al. Quality of life in long-term breast cancer survivors: a 10-year longitudinal population-based study. *Acta Oncol* 2013; 52(6): 1119-1128.
130. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncology Reviews* 2012; 6(1): e2.
131. Ra HS, Shin SJ, Kim JH, et al. The impact of dermatological toxicities of anti-cancer therapy on the dermatological quality of life of cancer patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(1).
132. Gandhi M, Oishi K, Zubal B. Unanticipated toxicities from anti-cancer therapies: survivors' perspectives. *Support Care in Cancer* 2010; 18(11): 1461-1468.
133. Poi MJ, Berger M, Lustberg M, et al. Docetaxel-induced skin toxicities in breast cancer patients subsequent to paclitaxel shortage: a case series and literature review. *Supportive care in cancer* 2013; 21(10): 2679-2686.
134. Institut national du cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Caisse nationale d'assurance maladie, Mutualité sociale agricole, Régime social des indépendants. Deuxième enquête: La vie deux ans après un diagnostic de cancer - De l'annonce à l'après cancer (VICAN 2). Collection Études et enquêtes, INCa Juin 2014.
135. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support - Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support. AFSOS 2012.
136. Simon L, Prebay D, Beretz A, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer* 2007; 94(5): 483-488.
137. Rodrigues MJ, Barthélémy P, Rajpar S, et al. Association between False Beliefs and the Use of Complementary and Alternative Medicine in 844 Cancer Patients: A French AERIO Survey. *Support Care Cancer* 2011.
138. Träger-Maury S, Tournigand C, Maindrault-Goebel F, et al. Use of complementary medicine by cancer patients in a French oncology department. *Bull Cancer* 2007; 94(11): 1017-1025.

139. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, et al. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2505-2514.
140. Boon H, Stewart M, Kennard MA, et al. Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2515-2521.
141. Haley AC, Calahan C, Gandhi M et al. Skin care management in cancer patients: an evaluation of quality of life and tolerability. *Support Care Cancer* 2011; 19: 545-554.
142. Kwiatkowski F, Mouret-Reynier MA, Duclos M, et al. Long term improved quality of life by a 2-week group physical and educational intervention shortly after breast cancer chemotherapy completion: Results of the 'Programme of Accompanying women after breast Cancer treatment completion in Thermal resorts' (PACThe) randomised clinical trial of 251 patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(7): 1530-1538.
143. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Caro-Morán E, et al. Aquatic exercise in a chest-high pool for hormone therapy-induced arthralgia in breast cancer survivors: a pragmatic controlled trial. *Clin Rehabil* 2013; 27(2): 123-132.
144. Strauss-Blasche G, Gnad E, Ekmekcioglu C, et al. Combined inpatient rehabilitation and spa therapy for breast cancer patients: effects on quality of life and CA 15-3. *Cancer Nurs* 2005; 28(5): 390-398.
145. Mourgues C, Gerbaud L, Leger S, et al. Positive and cost-effectiveness effect of spa therapy on the resumption of occupational and non-occupational activities in women in breast cancer remission: a French multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18(5): 505-511.
146. Avène (site consulté en septembre 2016) : <http://www.avene.net/>
147. Ouvrage : JALTEL M. La santé par les eaux. Clermont-Ferrand: L'instant Durable, Sorep-Diffusion 1983: 176p.
148. Station thermale Avène (site consulté en septembre 2016) : <http://www.avenecenter.com/fr>
149. La médecine thermale (site consulté en septembre 2016) : <http://www.medecinethermale.fr/la-medecine-thermale>
150. Neuzil E, Cousse H, Teissier JL, Fabre P. Histoire du thermalisme à Avène-les-Bains (Hérault): Origine géologique et composition chimique de l'eau thermale. *Bull Soc Pharma Bordeaux* 1995.
151. Les Laboratoires Dermatologiques Avène. Dossiers scientifiques Eau thermale d'Avène. Les Laboratoires Pierre Fabre (mis à jour en 2016)
152. Ouvrage : Les Laboratoires Dermatologiques Avène. Avène-les-Bains: Tradition et renouveau du thermalisme. Editions Privat Janvier 1997.
153. Ouvrage : Bonin S. La grande aventure de l'eau. Editions Privat 2001: 121-128.
154. Ouvrage : Amilhau. Observations médicales sur les eaux d'Avène. Fuzier éditions Volume1, Béziers 1772.
155. Guillard P. Thermo-climatisme et eaux minérales: La station d'Avène-les-Bains. *Archéol Histoire Hauts Cantons Hérault* 1992; (15): 91-126.
156. Certification Aquacert (site consulté en septembre 2016) : <http://www.aquacert-certification.com/>
157. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé (site consulté en septembre 2016) : <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/article/les-eaux-thermales>

158. Cornet A. Sur une demande d'autorisation d'exploiter à l'émergence et après transport à distance par canalisation, comme eau minérale naturelle, l'eau de la source Sainte-Odile située à Avène (Hérault). Bull Acad Natle Mèd 1987; (171): 103-117.
159. Cornet A. Sur une demande d'autorisation d'exploiter, après transport à distance, l'eau minérale de la source Sainte-Odile située à Avène (Hérault). Bull Acad Natle Mèd 1991; 175: 1163-1169.
160. Tessier JL. Apports des datations isotopiques dans la connaissance de la genèse de l'hydro-dynamisme des eaux thermales du gisement. BRGM 1994.
161. Guerrero D. Approche scientifique du traitement de la dermatite atopique à Avène les Bains. La Presse thermale et climatique, Organe de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie Médicales, 135^{ème} année, N°1, Expansion Scientifique Publications, 1^{er} Trimestre 1998; ISSN 0032-7875: 7-12.
162. Fondation dermatite atopique (site consulté en septembre 2016) : <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/leczema-atopique/les-symptomes-de-leczema-atopique>
163. Kapp A. Atopic dermatitis: The skin manifestation of atopy. Clin Exp Allergy 1995; 25(3): 210-219.
164. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 128-139.
165. Palmer SN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006; 38: 441-446.
166. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A., Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filiggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. Nat Genet 2007; 39: 650-654.
167. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene environment interactions. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 3-21.
168. Berard F, Nicolas JF. Physiopathologie du psoriasis. Ann Dermatol Venerol 2003; 130: 837-842.
169. Société Française de Dermatologie (site consulté en septembre 2016) : http://dermato-info.fr/article/La_dermatite_atopique
170. Soto P, Guerrero D, Borrel MT, Gall Y. Méthode dite d' "enveloppement" sur le site thermal d'Avène: Justification, réalisation et évaluation. L'Officiel des Dermatologistes N°21 1992.
171. Guerrero D, Pinton J, Peyron JL, Picot E. Utilisation des U.V. naturels en station thermale. Congrès de Dermatologie Pratique 1995.
172. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index - Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1993; 186: 23-31.
173. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1997; 195(1): 10-19.
174. Puzenat E, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24(Suppl 2): 10-16.
175. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157: 238-244.

176. Merial-Kieny C, Mengual X, Guerrero D, Sibaud V. Clinical efficacy of Avène hydrotherapy measured in a large cohort of more than atopic and psoriatic patients. *JEADV* 2011; 25(Suppl.1): 30-35.
177. Licu D, Pinton J, Hernandez-Piton C, et al. Epidemiological study in atopic patients who undertook a thermal spring water treatment in Avène. Poster Congrès mondial de dermatologie 2002.
178. Rouvrais C, Cours Darne S, Fontez V, et al. Evaluation of Dermatological hydrotherapy treatment benefits in the management of moderate chronic psoriasis. Poster Congrès Mondial de Dermatologie 2007.
179. Taieb C, Sibaud V, Merial-Kieny C. Impact of Avène hydrotherapy on the quality of life of atopic and psoriatic patients. *JEADV* 2011; 25(Suppl.1): 24-29.
180. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatol* 1994; 19(3): 210-216.
181. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): Initial validation and practical use. *Br J Derm* 1995; 132: 942-949.
182. AIF, Association Ichtyose France (site consulté en septembre 2016) : <http://ichtyose.fr/>
183. Ganemo A. Health-related quality of life among patients with ichthyosis. *EJD* 2004; 14(1).
184. Bodemer C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, et al. Short- and medium-term efficacy of specific hydrotherapy in inherited ichthyosis. *The British journal of dermatology* 2011; 165(5): 1087-1094.
185. Boisnic S, Branchet MC, Ben Slama L, Licu D. Traitement du lichen plan buccal érythémateux et Eau thermale d'Avène. *Acta Odonto Stomatol* 2004; 225: 57-64.
186. Boisnic S, Licu D, Ben Slama L, et al. Avène thermal spring water cure in patients with oral lichen planus: 6-month post-cure follow-up results. Poster at EADV congress 2004.
187. Mitry E, Guerrero D, Billot JP, et al. Evaluation objective des modifications cutanées au cours d'une cure thermale à Avène. *Les Nouvelles Dermatologiques* 1991.
188. Tarroux R, Assalit MF, Licu D, et al. Variability of enzyme markers during clinical regression of atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15(1): 55-62.
189. Redoules D, Tarroux R, Assalit MF, Peri JJ. Characterisation and assay of five enzymatic activities in the stratum corneum using tape-strippings. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999; 12(4): 182-192.
190. Redoules D, Tarroux R, Perie J. Epidermal enzymes: their role in homeostasis and their relationships with dermatoses. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11(4-5): 183-192.
191. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 155(4): 680-687.
192. Lin Y, Wang CT, Chiang BJ. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 167-177.
193. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A et al. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 994-1000.
194. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 67-72.

195. Baker MD, Acharya KR. Superantigens: structure-function relationships. *Int J Med Microbiol* 2004; 293: 529-537.
196. El Ferezli J, Jenbazian L, Rubeiz N et al. Streptococcus sp. and Staphylococcus aureus isolates from patients with psoriasis possess genes that code for toxins (superantigens): clinical and therapeutic implications. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30: 195-205.
197. Casas C, Ribet V, Alvarez-Georges S, et al. Modulation of Interleukin-8 and staphylococcal flora by Avène hydrotherapy in patients suffering from chronic inflammatory dermatoses. *J EADV* 2011; 25(Supp.1): 19-23.
198. Casas C, Ginisty H, Alvarez-Georges S, et al. Molecular Characterization of Inflammation and Staphylococcus aureus Colonization of Involved Skin of Atopic Dermatitis Patients. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 260-268.
199. Pigatto P. Efficacité de l'Eau thermale d'Avène dans le traitement de la dermatite atopique légère à modérée. *Ann Dermatol Vénereol* 2005; 132: 6S16-6S18.
200. Giannetti A. Le centre d'hydrothérapie d'Avène-les-bains: Une étude contrôlée dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénereol* 2005; 132: 6S12-6S15.
201. Gavroy JP, Gall Y, Guerrero D, Ster F. Use of Avène thermal spring water in the therapy of burn patients. 9th International Congress of the Society of burn injury, Paris 1994.
202. Alirezai M, Vie K, Humbert P, et al. A low-salt medical water reduces irritancy of retinoic acid in facial acne. *Eur J Dermatol* 2000; 10(5): 370-372.
203. Glogau R, Licu D, Brody H, et al. Avène spring water is effective in the healing of face skin after chemical peeling. Poster Clinical Dermatology, Singapour 1998.
204. Bensafi-Benaouda A, George J, Lagrde JM, et al. Evaluation of the soothing effect of Avene Thermal Water (ATW) in post-laser therapy using clinical thermography. *EADV Rhodes* 2006.
205. Briant A, Guerrero D. La pulvérisation d'Eau thermale d'Avène dans les suites opératoires: Etude de cas sur 60 cas. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* 1993; 29: 66-69.
206. Briant A, Durand JR, Grogard C, et al. Intérêt de pulvérisations d'Eau thermale d'Avène dans les suites de chirurgies dermatologiques: Etude multicentrique sur 151 cas. *Bull Chirurgie Dermatologique* 1994.
207. Costagliola M, Chavoin JP. Intérêt de la pulvérisation d'Eau thermale d'Avène dans les suites de chirurgie plastique. *Nouvelles Dermatologiques* 1995; 14: 18-21.
208. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Segard C. Inhibitory effect of Avene spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React* 2001; 23(3): 89-95.
209. Poelman MC, Cosson C, Duval C. Dermite de contact au LSS, étude in-vivo de l'activité anti-irritante d'une eau thermale. *Dermatologie Pratique* 1993; S20.
210. Degouy A, Theunis J, Black D, Schmitt AM. Modèle de pharmacologie cutanée à la capsaïcine pour l'évaluation clinique de topiques. Poster CARD 2005.
211. Clot J. Effet de l'Eau d'Avène sur la production de cytokines TH1- et TH2-dépendantes par des cellules mononucléées sanguine normales. *Laboratoire d'immunologie (INSERM Unité 291)*, 1194.
212. Sainte-Laudy J, Sambucy JL. Inhibition of basophil degranulation by Avene spring water. *Int J Immunotherapy* 1987; (4): 307-312.
213. Sainte-Laudy J, Gall Y, Soto P. Inhibition of human basophil and rat mast cell activation by Avène Spring Water. *Agents Actions, Special Conference issue* 1993; (38): C228-C230.

214. Joly F, Charveron M, Beauvais F, et al. Effect of Avène spring water on the activation of rat mast cell by substance P or antigen. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11: 111-116.
215. Charveron P, Ariès MF, Gall Y, Clot J. Differential production of interleukin 4, interleukin 2 and IFN γ in peripheral blood mononuclear cells from healthy and atopic patients: effect of Avène Spring Water in vitro. *Journées Dermatologiques de Paris* 1998.
216. Cezanne L, Gaboriau F, Charveron M, et al. Effects of the Avène spring water on the dynamics of lipids in the membranes of cultured fibroblasts. *Skin Pharmacol* 1993; 6(3): 231-240.
217. Bordat P. Influence de l'Eau thermal d'Avène sur la mobilisation du calcium intracellulaire kératinocytaire. *Ann Dermato Vener* 2005; 132: 6S7-11.
218. Bordat P, Cousse H, Neuzil E, Dufy B. Eau thermale d'Avène et dynamique du calcium intracellulaire. *Bull Soc Pharm Bordeaux* 2000; 139: 21-44.
219. Bordat P, Toulmé E, Savignan F, et al. Régulation du calcium intracellulaire dans le kératinocyte: Influence de l'Eau thermale d'Avène. *Bull Soc Pharm Bordeaux* 2003; 142: 7-24.
220. Charveron M, Baudoin C, Ariès MF, Gall Y. In vitro evaluation of the Avène spring water effect on oxygen radical generations. *Congrès Oxydative stress and antioxydant, Ravenna (Italy)* 1999.
221. Massol M, Nepveu F. Effet anti-radicalaire vis-à-vis du radical hydroxyle de l'Eau thermale d'Avène. *Laboratoire de chimie bioorganique (Université Paul-Sabatier, Toulouse)* 1994.
222. Laboratoires Dermatologiques Avène, Pierre Fabre. Données internes.
223. Darby S, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707-1716.
224. Dowsett M, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 509-518.
225. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
226. Yin W, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6(6): e21030.
227. Balagula Y, Rosen ST, Lacouture ME. The emergence of supportive oncodermatology: the study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3): 624-635.
228. Sprangers MA, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756-2768.
229. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009); 88.
230. Aaronson NK, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
231. Serpentine S, et al. Psychological well-being outcomes in disease-free survivors of mid-low rectal cancer following curative surgery. *Psychooncology* 2011; 20(7): 706-714.

232. Attkinson C, Greenfield T. The UCSF Client Satisfaction Scales: The Client Satisfaction Questionnaire-8 in the use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment. Maruish M Editor 2004, Lawrence Erlbaum Associates: Mahwah NJ.
233. Boyer J. Méthodologie statistique. INSERM ed. Médecine-Biologie 2000; Estem.
234. Falissard B. Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. Editions Abrégés 2005.
235. Mrowietz U, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011; 303(1): 1-10.
236. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. American journal of clinical dermatology 2013; 14(4): 327-333.
237. Blanchet-Bardon C, Corre JM, Le CN Health-related quality of life in ichthyosis patients and family members. Journal of the American Academy of Dermatology 2005; 52: 110.
238. Kornblith AB, Herndon JE, Weiss RB, et al. Long-term adjustment of survivors of early-stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. Cancer 98 2003; (4): 679-689.
239. Grimison PS, Stockler MR. Quality of life and adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. Expert review of anticancer therapy 2007; (8): 1123-1134.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7^{ème} édition 2010, et stade UICC [15]

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 2 : Classification ACR des images mammographiques (correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology) [14]

ACR 0 : des investigations complémentaires sont nécessaires

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive.

ACR 1 : mammographie normale

ACR 2 : il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ;
- ganglion intramammaire ;
- opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie ;
- image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) ;
- cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture ;
- macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) ;
- microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques¹ ;
- calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé ;
- petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome ;
- opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie ;
- asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

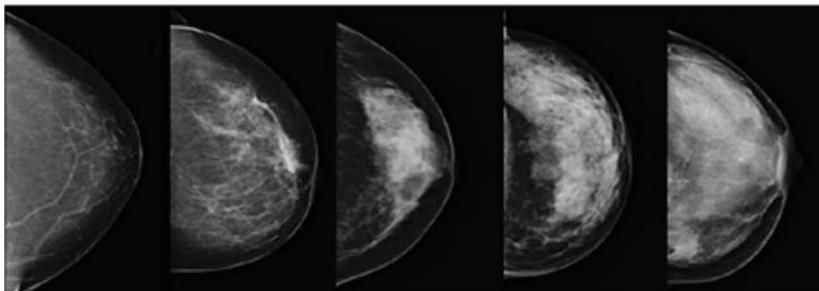
ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales ;
- microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses ;
- microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses ;
- image(s) spiculée(s) sans centre dense ;
- opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume ;
- distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable ;
- asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées ;
- groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique ;
- microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité ;
- microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes ;
- opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers ;
- opacité spiculée à centre dense.

Annexe 3 : Catégories de densité mammaire sous mammographie [9]



- densité 1 : sein grassex homogène ;
- densité 2 : sein grassex hétérogène ;
- densité 3 : sein dense hétérogène ;
- densité 4 : sein dense homogène).

Aucune	1-24%	25-49%	50-74%	≥75%
Densité de grade	1	2	3	4

La densité mammaire varie au cours du cycle menstruel (le sein étant moins dense en début de cycle), de l'âge et du statut ménopausique (60 % des femmes âgées de 40 à 49 ans ont une densité mammaire élevée versus 30 % pour les femmes âgées de 60 à 69 ans).

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, 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, 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 et méprisé** de mes confrères si j'y manque.

## **Titre :**

ÉVALUATION D'UNE CURE THERMALE À LA STATION THERMALE D'AVÈNE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTES TRAITÉES POUR UN CANCER DU SEIN ET SUR LES EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX.

## **Résumé :**

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France et dans le monde. Quel que soit le type de cancer, son stade ou encore son grade, la prise en charge du cancer du sein s'organise autour de plusieurs approches complémentaires et souvent associées : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie. Bien que les protocoles de traitements anticancéreux améliorent les chances de guérison et minimisent le risque de récurrence, les effets secondaires associés à ces derniers, notamment les effets dermatologiques en raison de leur caractère affichant, ont un impact majeur sur la qualité de vie des patientes traitées, à la fois pendant et après la thérapie.

Soigner demeure l'objectif premier mais la prise en charge doit, de plus en plus, s'insérer dans une prise en compte plus large de la personne, touchée dans toutes les sphères de sa vie par la maladie, en contribuant à améliorer sa qualité de vie et son bien-être. La cure thermale se positionne ainsi parmi les soins de support oncodermatologiques susceptibles de limiter les effets indésirables cutanés engendrés par les traitements anticancéreux. Au-delà des soins visant à améliorer les affections cutanées, le séjour en cure thermale dans un environnement calme, propice au repos, entouré d'un personnel bienveillant et à l'écoute, peut contribuer à améliorer les états psychique et physique généraux des patientes prises en charge. Les Laboratoires Pierre Fabre ont donc conduit une étude clinique multicentrique randomisée contrôlée (un groupe « cure » comparé à un groupe contrôle) à la Station thermale d'Avène afin de démontrer scientifiquement les propriétés d'une cure thermale spécifique dans ce contexte de prise en charge post-traitement d'un cancer du sein.

Les résultats observés dans le groupe contrôle n'ayant pas réalisé de cure thermale, mettent clairement en évidence que le fardeau engendré par les traitements perdure après la fin de la prise en charge du cancer. De même, la toxicité dermatologique induite par les traitements anticancéreux ne s'amende que très lentement, au détriment de l'image de soi et du bien-être général des patientes. Il apparaît cependant que la réalisation d'une cure thermale avec des soins spécifiques améliore plus rapidement et de façon significative les effets indésirables dermatologiques induits par les traitements anticancéreux ainsi que la qualité de vie des patientes, tout en étant bien tolérée. En effet, les résultats de cette étude ont démontré qu'une cure thermale à la Station d'Avène entraînait une résolution complète de la xérose chez toutes les patientes incluses et une réduction de la fréquence des indurations cutanées, toxicités unguéales, prurits et hyperpigmentations. Le bénéfice d'une telle cure a également été mis en évidence au travers des questionnaires de qualité de vie avec : une amélioration de 82% du score de DLQI, une amélioration de plus de 40% des dimensions *image corporelle*, *lymphœdème*, *symptômes au niveau du sein* et *effets secondaires liés au traitement du cancer du sein* du questionnaire QLQ-BR23, ainsi qu'une amélioration de 20% du sentiment de bien-être psychologique mesuré par l'échelle PGWBI.

L'ensemble des résultats de cette étude indique qu'une cure thermale spécifique à la Station d'Avène, proposée à des femmes souffrant d'un cancer du sein, à l'issue de leurs traitements locaux et systémiques, améliore leur qualité de vie et leur bien-être, en aidant notamment à l'amélioration des symptômes dermatologiques fréquemment générés par les stratégies thérapeutiques lourdes, tout en étant très bien tolérée.

## **Mots clés :**

Cancer du sein, qualité de vie, effets indésirables dermatologiques, cure thermale Avène, étude clinique.