

Prévention et traitement des effets secondaires des inhibiteurs de la poly-ADP-ribose-polymérase-1 (iPARP) dans les cancers du sein et de l'ovaire

Prevention and treatment of the side effects of poly-ADP-ribose-polymerase-1 inhibitors (iPARP) in breast and ovarian cancer

Jean-Lionel Bagot (médecin homéopathe)^a
Jean-Philippe Wagner (médecin spécialiste
en oncologie et radiothérapie)^b

^aDépartement de médecine intégrative, Clinique
Sainte-Anne, Groupe hospitalier Saint-Vincent, 184,
route de la Wantzenau, 67000 Strasbourg, France
^bInstitut d'oncologie Andrée-Duttreix, 891, avenue de
Rosendaël, 59240 Dunkerque, France

Disponible en ligne sur [ScienceDirect](#) le xxx

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs de poly-ADP-ribose-polymérase (iPARP) sont une nouvelle classe de thérapie ciblée qui bloquent les mécanismes de réparation de l'ADN des cellules cancéreuses provoquant leur apoptose. Ils sont essentiellement utilisés dans les cancers de l'ovaire en prévention des récidives. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées et la fatigue ; les plus graves sont les toxicités sanguines.

Prescrits sur plusieurs mois, des soins de support de qualité sont indispensables pour améliorer la qualité de vie et par voie de conséquence, l'observance des iPARP. Dans notre expérience, l'utilisation de l'homéopathie et d'ultra-hautes dilutions d'iPARP dynamisées permet une diminution des effets secondaires et représente une aide précieuse pour les malades. L'absence d'interactions médicamenteuses autorise leur utilisation en toute sécurité. Le faible coût et la très bonne tolérance de ce traitement de support favorise son acceptabilité par les patientes. Des études cliniques préliminaires devraient être initiées pour confirmer notre impression clinique favorable.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Poly-ADP-ribose-polymerase inhibitors (iPARP) are a new class of targeted therapy which block the DNA repair mechanisms of cancer cells causing their apoptosis. They are mainly used in ovarian cancers to prevent a recurrence. The most common side effects are nausea and fatigue; the most serious are blood toxicities.

Prescribed over several months, supportive care is essential to improve quality of life and consequently compliance with iPARPs. In our experience, the use of homeopathy and of ultra-high dilutions of iPARP reduces side effects and is a great help to patients. The lack of drug interactions makes it possible for them to be used safely. The low cost and very good tolerance of this supportive treatment make it very acceptable to patients. Preliminary clinical studies should be carried out to confirm our favourable clinical impression.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Cancer ovaire
Homéopathie
Hétéro-isothérapie
Niraparib
Olaparib
Rucaparib
Talazoparib

KEYWORDS

Hetero-isotherapy
Homeopathy
Niraparib
Olaparib
Ovarian cancer
Rucaparib
Talazoparib

Auteur correspondant.

J.-L. Bagot,
5, place des Halles, 67000
Strasbourg, France.
Adresse e-mail :
jlbagot@orange.fr

<https://doi.org/10.1016/j.revhom.2021.06.002>

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de poly-ADP-ribose-polymérase (iPARP) sont une nouvelle classe de thérapie ciblée, en cours de développement en cancérologie, au potentiel thérapeutique très encourageant. Ils agissent en bloquant les mécanismes de réparation de l'ADN des cellules cancéreuses provoquant progressivement leur apoptose. Ils sont actuellement essentiellement utilisés dans les cancers de l'ovaire mais aussi dans les cancers du sein triple négatifs. Leur indication s'étend actuellement au cancer de la prostate et du pancréas en cas de mutation du gène *BRCA* (BRCA), qu'elle soit constitutionnelle ou tumorale. Des études sont en cours pour élargir leurs indications à d'autres cancers dès lors qu'ils présenteraient une mutation somatique *BRCA* [1].

Si les effets secondaires sont plus tolérables que ceux des chimiothérapies, ils n'en demeurent pas moins fréquents, source d'altération du bien-être général et de diminution voire d'arrêt de la thérapie. La corrélation positive entre la qualité de vie et l'espérance de vie des patients atteints de cancer [2] doit nous encourager à rechercher des moyens pour améliorer la tolérance à cette nouvelle thérapie. L'objectif de cet article est de montrer comment, grâce à une bonne compréhension du mécanisme d'action des iPARP et aux symptômes que présentent les patientes, l'utilisation simultanée d'ultra-hautes dilutions dynamisées de ces thérapies ciblées et la prescription de médicaments homéopathiques choisis selon le principe de la similitude, permettent d'améliorer l'observance et le bien-être des patientes.

À QUOI SERVENT LES PARP ?

L'ADN subit plusieurs milliers de fois par jour des dommages provoquant des brisures d'un des brins de son hélice. Cela survient le plus souvent spontanément, mais aussi à la suite de l'exposition à un stress oxydatif, chimique ou radioactif [3]. La réparation de ces cassures est indispensable et s'effectue par des protéines de recombinaison homologue (RH), synthétisées par le gène *BRCA*. En cas de mutation de *BRCA*, qu'elle soit génétique ou acquise par la tumeur, cette mécanique de réparation ne fonctionne plus, car les protéines RH ne sont plus synthétisées. On dit alors que la cellule est RH déficiente (RHD). Il lui faut utiliser d'autres système de réparation de l'ADN, un peu moins fiables, mais néanmoins capables de prendre le relais. Ce sont les enzymes PARP. Ces polymérase, véritables petits ciseaux biologiques, sont capables de couper, réassembler et réparer les ruptures de l'ADN (Fig. 1 d'après Bodmer A. et al. [4]).

Mécanisme d'action des iPARP

Les cellules cancéreuses ont un ADN plus instable et plus sensible aux agressions que les cellules habituelles. C'est pour cela que la chimiothérapie et la radiothérapie détruisent davantage de cellules cancéreuses que de cellules saines. En cas de mutation *BRCA*, qu'elle soit génétique ou qu'elle soit acquise par la tumeur, les cellules cancéreuses ont plus que jamais besoin des PARP pour se réparer et proliférer. On comprend que l'administration d'un inhibiteur de PARP peut leur être fatale. Les iPARP vont venir bloquer le fonctionnement des enzymes « raccommodeuses » de l'ADN. Les

cassures et anomalies de l'ADN non réparées, provoqueront l'apoptose lors de la prochaine tentative de division cellulaire [4].

Trente pour cent des cancers de l'ovaire et 15 % des cancers du sein, notamment les triples négatifs, ont une activité *BRCA* qui ne fonctionne plus correctement empêchant les protéines de recombinaison homologue (RH) de réparer les lésions d'ADN. C'est le cas également de certains cancers de la prostate et du pancréas. Ces tumeurs deviennent alors sensibles aux anti-PARP même si la personne atteinte n'est pas porteuse de la mutation *BRCA*. On appelle ces cancers des tumeurs *BRCAness*, c'est-à-dire « sans *BRCA* » ou encore RH déficients (RHD).

Les dernières études montrent que certaines anti-PARP agissent également en l'absence de mutation *BRCA* dans les tumeurs présentant un dysfonctionnement de type RHD. C'est le cas pour le cancer de l'ovaire.

Si les effets secondaires sont moins importants que pour la chimiothérapie, leur survenue rapide en début de traitement peut être responsable d'un arrêt prématuré et préjudiciable de cette thérapie.

Les plus fréquents sont les nausées et la fatigue. Les plus graves sont les toxicités sanguines. C'est pourquoi une surveillance biologique étroite doit être réalisée pour prévenir la baisse des lignées sanguines. Ce sont le plus souvent des anémies sous olaparib et rucaparib et des thrombopénies sous niraparib. À noter que le rucaparib peut donner des perturbations du bilan hépatique et l'olaparib une hypertension artérielle.

Enfin la durée de prise de ces médicaments, sur plusieurs mois voire plusieurs années, nécessite une attention particulière au maintien de la qualité de vie des patientes.

Alors, évolution ou révolution thérapeutique ?

La stratégie d'utilisation des iPARP est en ce moment très évolutive. Dans le cancer de l'ovaire pour lequel le phénotype RHD (déficience dans la recombinaison homologue) est fréquent, ces médicaments ont trouvé leur place après la deuxième ligne de chimiothérapie permettant de multiplier la durée de survie sans progression jusqu'à 3 fois chez tous les patients et 6 fois chez les patientes RH déficientes. Cela permet de passer de 3 à 6 mois en moyenne à 19 mois avant une rechute. À noter qu'il n'y a pour le moment pas d'impact sur la survie globale [5].

Leur place en traitement de maintenance après chimiothérapie d'induction de première ligne est peut-être plus claire ; la survie sans progression est doublée dans 3 études sur 4 chez les patientes de phénotype RH-Déficient, mais nulle chez les patientes avec test RHD négatif. La survie globale n'est toujours pas améliorée par les iPARP [6].

La situation est encore plus complexe concernant les trois autres cancers dans lesquels le statut RH-Déficient est fréquent : sein, prostate et pancréas. ... Les gains de survie sans progression sont encore plus faibles pour le peu de patients RHD de ces types de cancer.

De nombreux freins à leur utilisation restent à lever au début 2021. Notamment le statut administratif des 4 iPARP disponibles en France. Les AMM sont parfois complexes mais surtout les conditions de remboursement sont très variables allant d'AMM remboursées à non remboursées, en passant par des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte, ATU nominatives ou post-ATU !

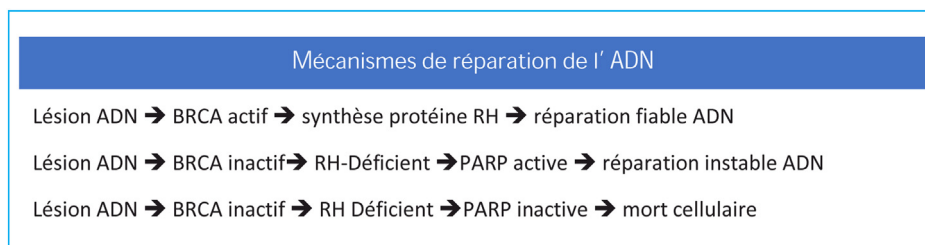


Figure 1. Mécanisme physiologique de réparation de l'ADN.

Enfin un nouveau paradigme est en train de se mettre en place. Jusqu'à présent la recherche du statut BRCA 1 et 2 était réservée au service de génétique. Maintenant devant le nombre de patients qu'il faut explorer, la stratégie consiste à rechercher les mutations non plus en génétique constitutionnelle, c'est-à-dire chez le patient, mais directement dans la tumeur. L'accès à cette recherche est aujourd'hui bien organisé avec l'existence de laboratoires de biologie moléculaire tant privé que public. Mais le test RH complet est encore d'accès confidentiel avec un problème financier à résoudre car les établissements sanitaires ne sont remboursés que pour 54 % du montant du test...

OLAPARIB (LYNPARZA®)

C'est le premier anti-PARP, commercialisé depuis décembre 2014, c'est également le plus souvent prescrit [7].

Indication thérapeutique

LYNPARZA® est indiqué en traitement d'entretien après la chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritoine, de haut grade, avec mutation BRCA, qu'elle soit génétique ou acquise, en prévention du risque de récurrence. Il est également indiqué, après la chimiothérapie, en cas de cancer du sein métastatique HER2 négatif en présence d'une mutation BRCA.

Enfin, il a reçu récemment son autorisation dans les cancers du pancréas métastatiques présentant une mutation BRCA après chimiothérapie à base d'oxaliplatine et dans le cancer de la prostate avec mutation BRCA en cas de résistance à l'hormonothérapie de deuxième génération.

Posologie

La dose recommandée de Lynparza® est de 2 comprimés à 150 mg, matin et soir. En cas d'intolérance, la posologie peut être abaissée à 2 comprimés de 100 mg 2 fois par jour.

Les interactions médicamenteuses

La voie d'élimination de l'olaparib se fait par le foie grâce au cytochrome Cyp 3A4. Les substances qui stimulent le CYP 3A4 comme la rifampicine, le Millepertuis, le Chardon Marie, le Ginseng, les anti-épileptiques et certains anti-viraux sont susceptibles de diminuer l'activité de l'olaparib en facilitant sa dégradation. À l'inverse, les inhibiteurs du CYP 3A4 comme le jus de pamplemousse, la réglisse, l'Aloe vera, le Curcuma, les extraits concentrés de thé vert, la Valériane, les azolés

antifongiques (kétoconazole), certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine, la télicyclomycine), les inhibiteurs de protéase (ritonavir), certaines statines et les vasoconstricteurs de l'ergot de seigle vont en augmenter la toxicité. Une consultation d'éducation thérapeutique avec le pharmacien spécialisé en oncologie est souvent organisée pour informer le patient sur ces risques.

Effets secondaires

Ce sont par ordre de fréquence : les nausées, l'anémie, la fatigue et l'hypertension.

Accompagnement homéopathique des effets secondaires

Les nausées, accompagnées parfois de vomissements, peuvent survenir dès le début du traitement. Pour les traiter, nous retiendrons en priorité l'étiologie « suite d'intoxication » et prescrivons *Nux vomica* 7 CH, 3 granules 2 à 3 fois par jour ou *Okoubaka* 4 CH si ce premier n'a pas été suffisant. Pour *Nux vomica*, la langue est chargée et les vomissements soulagent momentanément la patiente. Dans le cas contraire - une langue propre et des vomissements qui épuisent - c'est *Ipeca* qu'il faudra prescrire.

Selon les symptômes de la patiente deux autres grands médicaments sont souvent indiqués car ils couvrent un grand nombre des effets secondaires des iPARP.

- *Arsenicum album* pour les nausées, la fatigue, l'anémie, la frilosité, l'anxiété. La patiente a un besoin de boissons et de mets chauds.

- *Phosphorus* est indiqué pour exactement les mêmes symptômes mais les modalités thermiques sont inversées : désir de boissons fraîches en grande quantité et d'aliments froids.

Pour les troubles hématopoïétiques et notamment le risque d'anémie, on prescrira *Meduloss* D8 et *China rubra* 7 CH, selon les recommandations de la Société Homéopathique Internationale de Soins de Support en Oncologie (SHISSO) [8]. *Meduloss* est une préparation diluée et dynamisée d'extraits de moelle osseuse de lapin. Elle est utilisée en basse dilution dans le but de rétablir le bon fonctionnement de l'hématopoïèse en soutien du médicament homéopathique. L'association se fait avec *China rubra* ou *Ferrum muriaticum* en cas d'anémie, *Natrum muriaticum* ou *Silicea* en cas de neutropénie et *Crotalus horridus* ou *Bothrops lanceolatus* en cas de thrombopénie. Dans les situations aiguës, il est possible de répéter sa prise plusieurs fois par jour. Dans notre expérience, son activité est constante et rapidement objectivable sur la numération de la formule sanguine [9]. Son utilisation est indispensable en soins de support dans toutes les

situations où les injections de facteurs de croissance hématopoïétiques ne sont pas indiquées [9].

La fatigue peut également être présente comme avec toutes les thérapies ciblées. On prescrira *Phosphoricum acidum* en échelle de 5 à 30 CH [8,10], pour relancer les mécanismes de phosphorylations permettant une meilleure fabrication de l'ATP donc de l'énergie.

La possibilité de survenue d'une hypertension artérielle nécessite une surveillance régulière de la tension. La prise de *Phosphorus tri-iodatus* 9 CH au moindre signe d'élévation pourra s'avérer utile ainsi qu'une consultation médicale spécialisée.

Il faudra faire un choix, d'après la similitude des symptômes, entre *Phosphorus*, *Phosphoricum acidum* et *Phosphorus tri-iodatus* qui ne seront pas à prendre en même temps.

L'hétéro-isothérapie

Pour améliorer la tolérance, nous prescrivons également l'hétéro-isothérapie du Lynparza, Olaparib 7 CH, 3 granules avant le repas de midi (Fig. 2). Il s'agit d'une ultra-haute dilution (10^{-14}) dynamisée d'olaparib. Cette préparation magistrale n'est fabriquée que dans les pharmacies disposant d'un préparatoire homéopathique [11].

Dans notre expérience, l'utilisation quotidienne d'un hétéro-isothérapie favorise la tolérance du médicament princeps, sans en perturber son efficacité [12]. Nous l'avons vérifié de très nombreuses fois avec les inhibiteurs de tyrosine kinase [13] mais également avec les anti-CDK 4/6 [9]. Cette efficacité thérapeutique a été expérimenté positivement sur un modèle murin de la maladie de Chagas (Trypanosomiase). Chez ces animaux infectés par le *Trypanosoma cruzi*, l'association d'une ultra-haute dilution dynamisée de benznidazole, en complément du benznidazole en pondéral a permis une meilleure tolérance et une plus grande efficacité de l'antiparasitaire en comparaison au groupe témoin [14].

Le médicament « constitutionnel »

Lorsqu'il est possible d'identifier le médicament constitutionnel de la patiente, encore appelé « *simillimum* », il est tout à fait judicieux et utile de le prescrire. C'est notre pratique et c'est ce que suggère la dernière étude randomisée en double aveugle effectuée par Frass *et al.* [15]. Il s'agit d'une étude de phase III, ayant inclus 150 patients atteints de cancer du poumon non à petite cellule de stade avancé, traités par chimiothérapie, répartis en trois bras. La prescription du médicament homéopathique de fond, associé à un médicament homéopathique symptomatique, a permis de diminuer significativement tous les symptômes dont souffraient ces patients à quatre mois, versus placebo ($p < 0,001$). La survie à deux ans a été doublée dans le groupe homéopathie comparé au groupe placebo ($p < 0,02$) et triplée par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$).

NIRAPARIB (ZEJULA®)

Commercialisé depuis novembre 2017 dans les mêmes indications que l'olaparib, il est en revanche indiqué quel que soit le statut BRCA de la patiente ou de la tumeur [16].

Indication thérapeutique

Zejula® se prescrit dans le traitement d'entretien d'un cancer de l'ovaire, des trompes ou du péritoine, après une chimiothérapie à base de platine (carbo-paclitaxel) indépendamment du statut BRCA.

Les interactions médicamenteuses

La voie d'élimination du niraparib s'effectue par le foie grâce au cytochrome Cyp 3A4 (voir conseils donnés pour l'olaparib ci-dessus).

Posologie

Trois gélules de 100 mg, 1 fois par jour, à peu près à la même heure. La prise au coucher est conseillée en cas de nausées. Chez les patientes pesant moins de 58 kg, la dose initiale sera de 200 mg afin d'éviter des effets secondaires trop importants.

Effets secondaires

Le profil de tolérance est assez semblable à l'olaparib. Ce sont surtout les nausées et la fatigue qui gênent les patientes. Sur le plan biologique, comme pour tous les anti-PARP, une anémie est possible, mais c'est surtout le risque de chute des plaquettes (thrombopénie) qui est le plus fréquent. On surveillera également la fonction hépatique.

Surveillance

Prise de sang de manière hebdomadaire le premier mois, puis mensuelle pendant 11 mois et ensuite périodique pour surveiller le risque de thrombopénie, d'anémie et de neutropénie. Prise mensuelle de la tension artérielle pendant 1 an puis régulière ensuite en raison du risque d'HTA.

Accompagnement homéopathique

Il sera identique à celui de l'olaparib. La seule différence consistera dans la prise en charge de la thrombopénie par la prescription de *Crotalus horridus* 7 CH selon les recommandations de la SHISSO [8].

On associera dès le début du traitement l'hétéro-isothérapie du Zejula®, Niraparib 7 CH, 3 granules à distance de la prise des gélules (Fig. 2).

Comme toujours en soins de support, la prescription sera adaptée lors de la deuxième consultation, en fonction des symptômes présentés par la patiente.

Le grand avantage du niraparib est son utilisation possible dans tous les cas de cancer de l'ovaire, qu'ils soient BRCA mutés ou non. Son utilisation est donc possible dans les 8 semaines qui suivent la fin de la chimiothérapie en prévention du risque de rechute. L'accompagnement homéopathique permet d'éviter au maximum les nausées qui, lorsqu'elles sont trop importantes, nécessitent une réduction de dose. Il est probable que son utilisation s'étendra à d'autres types de cancer dans le futur. À 7068€ par mois, c'est le plus cher des anti-PARP.

RUCAPARIB (RUBRACA®)

Troisième anti-Parp commercialisé, il a la particularité comme pour Zejula® d'avoir démontré son efficacité en traitement

d'entretien d'un cancer de l'ovaire indépendamment du statut mutationnel de BRCA [17].

Indication thérapeutique

RUBRACA® est indiqué en traitement d'entretien après une chimiothérapie par carbo-Taxol chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritoine, **qu'il y ait ou non mutation de BRCA**, avec pour objectif principal la prévention du risque de récurrence.

Il est également indiqué en traitement de 3^e ligne ou plus chez des patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA après deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine.

Des études sont en cours dans les cancers de l'appareil urinaire, de la prostate et du sein triple négatif métastatiques en association avec une immunothérapie.

Les interactions médicamenteuses

La voie d'élimination du rucaparib se fait par le foie grâce au cytochrome Cyp 3A4 (voir conseils donnés pour l'olaparib ci-dessus).

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg deux fois par jour, soit 2 comprimés matin et soir à 12 heures d'intervalle environ. Ce dosage peut être diminué en cas d'intolérance à 2 × 500 mg puis 2 × 400 mg jusqu'à 2 × 300 mg par jour. Dans le cadre d'un traitement d'entretien, les patientes doivent commencer à prendre ce traitement au plus tard 8 semaines après avoir reçu leur dernière dose de chimiothérapie.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont un peu plus importants que pour ces deux prédécesseurs, notamment le risque d'anémie. Les symptômes principaux sont les nausées, la fatigue, les troubles du goût, les troubles hématologiques avec un risque important d'anémie, de neutropénie et de baisse des plaquettes. Enfin une élévation des transaminases (SGOT et SGPT) est assez fréquente. On évitera l'exposition au soleil prolongée car il existe un risque de photosensibilisation.

Surveillance

Une surveillance hématologique régulière sera effectuée en raison du risque hématologique et hépatique.

Accompagnement homéopathique

Pour la première ordonnance, on se reportera aux prescription type de la Fig. 2. On adaptera ensuite en fonction de l'ensemble des symptômes de la patiente.

Pour les troubles du goût, on utilisera *Mercurius solubilis* 9 CH en cas de goût métallique, *China rubra* 7 CH en cas de goût amer et *Pulsatilla* 9 CH en cas de perte du goût.

TALAZOPARIB (TAZELNA®)

Indication thérapeutique

Le talazoparib est indiqué en traitement de deuxième ligne après la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer

du sein métastatique triple négatif, présentant une mutation BRCA [18].

Son utilisation est également possible chez les patients présentant une mutation BRCA dont le cancer du sein exprime des récepteurs hormonaux positifs en cas d'échec ou d'intolérance à l'hormonothérapie.

Les interactions médicamenteuses

L'élimination du talazoparib se fait par voie hépatique grâce au cytochrome Cyp 3A4 (voir conseils donnés pour l'olaparib ci-dessus).

Posologie

La dose recommandée est d'une gélule de 1 mg par jour. En cas d'effets secondaires trop importants, la posologie peut être réduite à 3 puis deux, voire 1 gélule de 0,25 mg par jour si besoin. La prise au coucher est conseillée en cas de nausées.

Effets secondaires

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue (57 %), l'anémie (50 %), les nausées (44 %), la neutropénie (30 %), la thrombopénie (30 %) et les céphalées (26 %).

Surveillance

Compte tenu du risque de toxicité hématologique, une prise de sang sera effectuée tous les mois.

Accompagnement homéopathique

On se reportera au protocole d'accompagnement de la Fig. 2. Pour les céphalées qui sont souvent battantes aggravées par le bruit, la lumière et le mouvement on prescrira *Belladonna* 9 CH. Pour la perte d'appétit, le drainage hépatique contenant du *Lycopodium* sera indiqué. Nous en conseillons 10 gouttes dans un peu d'eau, à prendre une demi-heure avant les repas (Fig. 2).

Il est conseillé de prescrire dès le début de la prise de Tazelna®, son hétéro-isothérapique, Talazoparib 7 CH, 3 granules à distance de la prise de la gélule de Tazelna®.

C'est surtout la toxicité hématologique qui risque de limiter la prise de cet anti-PARP. Il faudra prescrire systématiquement *Medullos* D8 jusqu'à 3 fois par jour si besoin.

CONCLUSION

Le cancer de l'ovaire, malgré une bonne réponse première à la chimiothérapie, a tendance à récidiver dans près de 70 % des cas. Les inhibiteurs de PARP, représentent une chance d'éviter ou de repousser cette récurrence. Si ces nouvelles thérapies, apportent un nouvel espoir et un réel bénéfice thérapeutique, il faut garder en mémoire le risque de toxicité à long terme par déstabilisation du génome des cellules saines.

Qu'ils soient utilisés seuls ou en association avec la chimiothérapie ou la radiothérapie, la tolérance immédiate de ces traitements est plutôt bonne avec globalement peu d'effets secondaires de grade 3. Cependant, les effets de grade 1 et 2 sont eux très fréquents, chroniques et quotidiens. Toutes ces raisons doivent nous encourager à développer des soins de support de qualité pour améliorer l'observance, la qualité de vie et par voie de conséquence la survie des patientes.

Protocole olaparib (LYNPARZA®)	matin	midi	soir	Coucher
LYNPARZA® 150 mg	2 comprimés		2 comprimés	
HET-ISO OLAPARIB 7 CH		3 granules		
Protocole niraparib (ZEJULA®)	matin	midi	soir	Coucher
ZEJULA® 300 mg				3 gélules
NIRAPARIB 7 CH	3 granules			
Protocole rucaparib (RUBRACA®)	matin	midi	soir	Coucher
RUBRACA® 300 mg	2 comprimés		2 comprimés	
HET-ISO RUCAPARIB 7 CH		3 granules		
Protocole talazoparib (TAZELNA®)	matin	midi	soir	Coucher
TAZELNA® 300 mg				1 gélule
HET-ISO TALAZOPARIB 7 CH	3 granules			
Les « si besoin »	matin	midi	soir	Coucher
NUX VOMICA 7 CH ou OKOUBAKA 4 CH si nausées	3 granules		3 granules	
PHOSPHORICUM ACIDUM 7 CH si fatigue	3 granules	3 granules		
PHOSPHORUS TRI-IODATUS 9 CH si hypertension débutante	3 granules			
MEDULLOSS 8 DH si anémie, neutropénie ou thrombopénie	10 gouttes		10 gouttes	
CHINA RUBRA 7 CH si anémie		3 granules		
CROTALUS HORRIDUS 7 CH si thrombopénie				3 granules
BERBERIS, CORTEX RADIX D 3/ CARDUUS MARIANUS D 2/ LYCOPODIUM D 3/MERCURIUS DULCIS D 6 /THENARDITE D 6 ana 60 ml si perturbations hépatiques ou perte d'appétit	10 gouttes avant le repas	10 gouttes avant le repas	10 gouttes avant le repas	
MERCURIUS SOLUBILIS 9 CH si goût métallique	3 granules			3 granules
BELLADONNA 9 CH si céphalées	3 granules			3 granules

Figure 2. Prescription type d'accompagnement des anti-PARP. Remarque : la liste des « si besoins » est indicative, on utilisera au maximum 3 médicaments de cette liste le même jour, en veillant à les prendre séparément dans la journée.

D'utilisation facile et peu coûteuse, sans risque d'interaction médicamenteuse ni d'effet secondaire, l'homéopathie et la prise quotidienne de l'ultra-haute dilution dynamisée de l'iPARP, semblent répondre parfaitement à ce besoin. C'est ce que confirme notre expérience clinique menée auprès d'une quarantaine de patiente. Des études préliminaires observationnelles devront maintenant être effectuées pour venir quantifier et vérifier cette impression favorable.

Déclaration de liens d'intérêts

Bagot JL déclare avoir participé à des interventions ponctuelles de consultant, d'expert et de conférencier pour les laboratoires Boiron, d'expert pour les laboratoires Weleda et d'expert pour les laboratoires Rocal-Lehning sans rapport avec cet article.

Wagner JP déclare avoir participé à des interventions ponctuelles d'études et de conférences pour les laboratoires Amgen, Roche, Kyowa Kirin, Astra Zeneca, Pierre Fabre, Sanofi, Pfizer, Esai sans rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

- [1] Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors : from bench to bedside. *Ann Oncol* 2011;22:268-79. Hoeijmakers J. DNA Damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1475-85.
- [2] Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:102. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-7-102> [Published 2009 Dec 23].
- [3] Hoeijmakers J. DNA Damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1475-85.
- [4] Bodmer A, Castiglione M, Mercier-Vogel L. Inhibiteurs de la PARP : nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire. *Rev Med Suisse* 2011;7:1137-40.
- [5] Mirza MR, Pignata S, Ledermann JA. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1366-76. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy174> [PMID: 29750420].
- [6] Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Ann Oncol* 2020;31:1148-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.004> [Epub 2020 Jun 20. PMID: 32569725].
- [7] Audeh W, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer : a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-51.
- [8] Bagot JL, Karp JC, Messerschmitt C, et al. Recommandations thérapeutiques de la Société homéopathique internationale de soins de support en oncologie (SHISSO). *Revhom* 2017;8:183-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2017.10.014>.
- [9] Bagot JL, Theunissen I, Karp JC, Wagner JP. Protocole homéopathique d'accompagnement des inhibiteurs oraux des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6), dans le cancer du sein post-ménopausique métastatique hormonodépendant. *Revhom* 2019;10:193-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2019.10.007>.
- [10] Karp JC. La fatigue en cancérologie: un problème majeur. *Revhom* 2013;4:51-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2013.03.005>.
- [11] Les pharmaciens/sous-traitants [en ligne]. Paris ; 2020 : SN2P, syndicat national de la préparation pharmaceutique. Consulté le 01/06/2021. Disponible : <https://sn2p.org/adherents/#1600850244508-683f5e3a-4333>.
- [12] Bagot JL. Using hetero-isotherapies in cancer supportive care: the fruit of fifteen years of experience. *Homeopathy* 2016;105:119-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.homp.2015.08.001>.
- [13] Bagot JL. Homeopathy and hetero-isotherapy, an interesting response to the side effects of targeted therapies in oncology. *Revhom* 2017;8:e35-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revhom.2017.07.021>.
- [14] Aleixo DL, Benvenuti MJ, Lopes Lera KRJ, et al. The association of ponderal benznidazole with its ultra-high diluted formula reduces the toxic effects and allows increasing of dose in dose-dependent protocol in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Int J High Dilution Res* 2015;14:10-192.
- [15] Frass M, Lechleitner P, Gründling C, et al. Homeopathic treatment as an add-on therapy may improve quality of life and prolong survival in patients with non-small cell lung cancer: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, three-arm, multi-center study. *Oncologist* 2021;26:e523. <http://dx.doi.org/10.1002/onco.136933>.
- [16] Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2968-73. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.02238.4>.
- [17] Coleman RL, Oza AM, Loruss D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6).
- [18] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>.