



HAL
open science

Proposition d'une formation modulaire à destination des officinaux pour la prise en charge en ville des patients atteints de cancer - soins de support - cancer colorectal

Amélie Balaud, Clémence Grimler

► To cite this version:

Amélie Balaud, Clémence Grimler. Proposition d'une formation modulaire à destination des officinaux pour la prise en charge en ville des patients atteints de cancer - soins de support - cancer colorectal. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01733519

HAL Id: hal-01733519

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733519>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

PROPOSITION D'UNE FORMATION MODULAIRE

A DESTINATION DES OFFICINAUX

POUR LA PRISE EN CHARGE EN VILLE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

SOINS DE SUPPORT – CANCER COLORECTAL

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 08 Décembre 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Baloud Amélie

née le 26 avril 1986 à Nancy (54)

Et

Grimler Clémence

née le 06 avril 1983 à Belfort (90)

Membres du Jury

Président :	Mr GIBAUD Stéphane,	Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Praticien Hospitalier
Directeur :	Mme VALLANCE Catherine,	Pharmacien spécialiste des centres de lutte contre le cancer au Centre Alexis Vautrin de Nancy
Juges :	Mme FABIE Nathalie,	Pharmacien réseau Oncolor, Praticien Hospitalier au CHU de Nancy
	Mme KAMINSKY Marie Christine,	Médecin Oncologue au Centre Alexis Vautrin de Nancy
	Mme GUIRLINGER Patricia,	Pharmacien titulaire d'officine à Vandœuvre, conseillère ordinale au CROP de Lorraine, ancienne déléguée UTIP

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS**PROFESSEURS**

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDIAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD Anglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

Ð'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.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

*A notre président de thèse,
Mr GIBAUD Stéphane,
Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Durant nos études, nous avons apprécié bénéficier de votre enseignement.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre reconnaissance.

*A notre directeur de thèse,
Mme VALLANCE Catherine,
Pharmacien, Praticien spécialiste des centres de lutte contre le cancer au Centre Alexis
Vautrin de Nancy*

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail.
Tout au long de son élaboration, nous avons eu la chance de profiter de votre expérience.
Nous vous remercions de votre disponibilité et votre accueil toujours chaleureux.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect et de notre gratitude

A nos juges,

*Mme FABIE Nathalie,
Pharmacien réseau Oncolor, Praticien hospitalier au CHU de Nancy*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de suivre ce travail.
Nous vous remercions de votre disponibilité, de vos conseils avisés et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

*Docteur KAMINSKY Marie Christine,
Médecin Oncologue au Centre Alexis Vautrin de Nancy*

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.
Vos connaissances et votre pratique quotidienne nous ont permis d'améliorer et d'enrichir notre travail.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre respectueuse reconnaissance.

*Mme GUIRLINGER Patricia,
Pharmacien titulaire d'officine à Vandoeuvre, conseillère ordinale au CROP de Lorraine,
ancienne déléguée UTIP*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de nos sincères et profonds remerciements.

Nous remercions également,

*Docteur KRAKOWSKI Ivan,
Chef de service du service interdisciplinaire de Soins Oncologiques de Support,
Oncologue au Centre Alexis Vautrin de Nancy, Professeur des Universités*

Votre expérience et vos connaissances nous ont permis d'enrichir cette thèse.
Nous vous remercions pour toutes les corrections apportées.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre respectueuse reconnaissance.

Toute l'équipe de la Pharmacie du CAV

Nous avons eu plaisir à travailler et échanger au sein de cet établissement grâce auquel nous sommes parvenus au terme de notre apprentissage et de ce travail de thèse.

Remerciements personnels d'Amélie

A mes parents,

Pour m'avoir permis d'être ce que je suis et pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris. Vous avez su me transmettre des valeurs justes et honnêtes auxquelles je souhaite continuer à aspirer toute au long de ma vie.

Maman, merci pour ton investissement quotidien, tous tes petits mots d'encouragement et toutes nos discussions.

Papa, pour ton investissement dans mes études, l'intérêt que tu portes à ce domaine et ton humour sans pareil.

Merci pour votre présence et votre exemple.

Que cette thèse vous témoigne de ma reconnaissance et de mon amour.

A mes frère et sœur,

Pour tous les moments de bonheur partagés ensemble et tous ceux que l'on partagera encore. Le plaisir que nous avons à être réunis est le symbole de mon amour pour vous.

A Jean Yves,

Merci pour ta confiance, ton attention et ta bonne humeur au quotidien.

Ta présence à mes côtés suffit à mon bonheur.

Je te sais absent aujourd'hui mais suis de tout cœur avec toi.

En témoignage de tout mon amour.

A ma famille,

De près ou de loin, vous avez toujours su m'offrir votre soutien, votre compréhension et vos encouragements.

Merci pour toute cette affection et pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

A tous mes amis,

Pour votre présence à mes côtés, pour vos conseils et pour tous ces grands moments partagés.

Merci à tous ceux qui ont partagés les bancs de la fac avec moi, ces six années resteront inoubliables.

Merci à tous mes amis vosgiens pour votre amitié de longue date.

Soyez assurés de mon amitié.

A Clémence,

Merci d'avoir partagé cette thèse avec moi. Ta détermination nous a permis de construire ensemble ce travail.

Je suis fier d'être une de tes consœurs.

Je remercie les pharmaciens et tous ceux qui m'ont fait profiter de leurs connaissances, leur expérience et m'ont transmis leur passion pour notre profession.

A tous ceux qui ne sont pas là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi.

Remerciements personnels de Clémence

A Nicolas,

Tu as accepté que je poursuive mes études et tu as suivi mes choix et mes décisions. Durant ces années, nous avons dû renoncer et reporter notre vie à deux, nous avons dû résister à l'éloignement et ce ne fut pas toujours facile. Et pourtant, tu as, à ta manière, toujours été disponible pour moi - un indispensable soutien dans les moments difficiles et toujours présent pour partager les bonnes nouvelles. Je te remercie de ta patience, de ta tolérance et tout simplement, d'être à mes côtés. Profitons de cette nouvelle vie, tant attendue. Je t'aime.

A mes parents,

Vous m'avez donné l'opportunité et les moyens de faire les études que je souhaitais, dans les meilleures conditions possibles. Vous m'avez inculqué l'envie d'apprendre et le goût du travail bien fait. Vous m'avez accueilli et vous avez supporté mes humeurs « changeantes » les week-ends et les vacances. Vous m'avez fait confiance en me laissant vivre ma vie étudiante, sans poser de questions. Que ce travail symbolise ma reconnaissance et tout l'amour que je vous porte.

A mes sœurs, mon frère et mes neveux,

Vous avez su m'offrir des moments de détente – une bulle d'air nécessaire – comme un monde à part où ma vie nancéenne n'existait plus et laissait place au bonheur simple de se retrouver en famille. Je vous en remercie.

A ma famille et ma belle-famille,

Merci d'avoir toujours été à mes côtés et d'avoir, chacun à votre manière, contribué à mon travail et à mon bonheur.

A mes camarades de faculté,

Durant toutes ces années, nous nous sommes aidées, motivées, soutenues, rassurées dans les moments difficiles mais nous avons aussi partagé des moments de fête, de joie et de bons fous rires. Pauline, j'ai vécu avec toi des superbes moments au Togo; sans toi, jamais je n'aurais osé et eu le courage de faire ce voyage qui restera une des plus belles expériences de ma vie. Infiniment merci à vous.

A Amélie,

Nous ne nous connaissions pas avant ce travail et nous avons su, je pense, trouver un équilibre et une façon de travailler complémentaire. Merci d'avoir supporté mes nombreux doutes et découragements et merci pour ton optimisme et ta motivation résistant à toutes épreuves.

Sommaire

Pour des raisons de commodités, nous ne détaillerons pas l'ensemble des sous parties.

Introduction	1
Partie 1 : Les soins de support et leur prise en charge à l'officine	2
1. Traitement des douleurs d'origine cancéreuse	3
1.1. Douleurs par excès de nociception	3
1.1.1. Le mécanisme de la douleur	3
1.1.2. Etiologie des douleurs cancéreuses	9
1.1.3. Les différents types de douleur	9
1.1.4. Evaluation de la douleur en cancérologie	9
1.1.5. Les traitements de la douleur	13
1.1.6. Les conseils à l'officine	23
1.2. Les douleurs neuropathiques d'origine cancéreuse	24
1.2.1. Définition et mécanisme des douleurs neuropathiques	24
1.2.2. Les différentes étiologies	25
1.2.3. Les signes cliniques	26
1.2.4. Le diagnostic des douleurs neuropathiques	27
1.2.5. Le traitement des douleurs neuropathiques	28
2. Les nausées et les vomissements face au patient cancéreux	35
2.1. Généralités	35
2.2. Le mécanisme des vomissements	35
2.3. Les facteurs de risques	36
2.3.1. Le risque lié à la chimiothérapie	37
2.3.2. Le risque lié au patient	37
2.3.3. Le risque lié à la radiothérapie	37
2.4. Différencier les types de vomissements	38
2.4.1. Diagnostic différentiel	38
2.4.2. Les types de vomissements chimio-induits	38
2.5. Traitements et protocoles antiémétiques	39
2.5.1. Traitements des vomissements anticipés	39
2.5.2. Traitements des vomissements aigus	39
2.5.3. Traitements des vomissements retardés	45
2.5.4. Les associations d'antiémétiques	45
2.6. Les conseils à l'officine	46
3. Les affections cutanéomuqueuses	47
3.1. Les radiodermites	47
3.1.1. Définition	47
3.1.2. Radiodermites aiguës ou chroniques	48
3.1.3. Classification des radiodermites	48
3.1.4. Prévention	48
3.1.5. Traitement	49
3.2. L'alopecie	49
3.2.1. Définition	49
3.2.2. Les facteurs de risque	50
3.2.3. Prévention	51
3.2.4. En cas d'alopecie	52
3.2.5. Lors de la repousse	54
3.2.6. Les cils et sourcils	54
3.2.7. Les ongles	54
3.3. Syndrome mains pieds	55
3.3.1. Définition	55
3.3.2. Etiologie	55

3.3.3.	Classification	56
3.3.4.	Prévention	56
3.3.5.	Traitement.....	57
3.4.	Les mucites	57
3.4.1.	Définition.....	57
3.4.2.	Signes cliniques et évolution	57
3.4.3.	Les facteurs de risque	58
3.4.4.	Evaluation selon l’OMS	58
3.4.5.	Les traitements.....	59
3.5.	Les xérostomies	63
3.5.1.	Définition.....	63
3.5.2.	Symptomatologie.....	63
3.5.3.	Evaluation	63
3.5.4.	Traitement.....	63
3.6.	Autres affections bucco-dentaires.....	65
3.6.1.	Définition.....	65
3.6.2.	Signes cliniques et évolution	65
3.6.3.	Traitements	66
4.	Les troubles sanguins chez le patient cancéreux.....	69
4.1.	L’hématopoïèse.....	69
4.1.1.	Généralités	69
4.1.2.	L’érythropoïèse.....	70
4.1.3.	Granulopoïèse et formation des polynucléaires	71
4.2.	L’anémie chez le patient cancéreux	72
4.2.1.	Définition.....	72
4.2.2.	Epidémiologie.....	72
4.2.3.	Signes cliniques	73
4.2.4.	Grade de l’anémie selon l’OMS	74
4.2.5.	Examen diagnostique.....	74
4.2.6.	Physiopathologie	75
4.2.7.	Traitement.....	79
4.3.	La neutropénie chez le patient cancéreux	86
4.3.1.	Définition et classification.....	86
4.3.2.	Les différentes étiologies et leur évolution.....	87
4.3.3.	Neutropénie fébrile et complications infectieuses	88
4.3.4.	Les facteurs de risque	89
4.3.5.	Diagnostic et suivi	90
4.3.6.	Traitement.....	90

Partie 2 : Le cancer colorectal et sa prise en charge à l'officine96

1.	Généralités	97
1.1.	Définition du cancer colorectal.....	97
1.2.	Localisation du cancer colorectal	98
1.3.	Epidémiologie du cancer colorectal.....	98
2.	Physiopathologie du cancer colorectal.....	99
2.1.	Anatomie et physiologie.....	99
2.1.1.	Le colon.....	99
2.1.2.	Le rectum.....	100
2.1.3.	Histologie du colon et du rectum.....	100
2.1.4.	Le péritoine.....	102
2.2.	Cancérogenèse du cancer colorectal.....	102
2.2.1.	Polype ou adénome et cancer localisé	103
2.2.2.	Métastases	104
2.3.	Formes familiales de cancer colorectal.....	105
2.3.1.	Généralités.....	105
2.3.2.	Polypose adénomateuse familiale.....	106
2.3.3.	Cancer colorectal héréditaire sans polypose	107
2.3.4.	Consultation d’oncogénétique	109
3.	Facteurs de risques, prévention, dépistage et diagnostic du cancer colorectal.....	111

3.1.	Facteurs de risque du cancer colorectal	111
3.1.1.	Généralités	111
3.1.2.	Facteurs de risque environnementaux et comportementaux	111
3.1.3.	Facteurs de risque physiologiques, pathologiques et génétiques	112
3.2.	Prévention du cancer colorectal	113
3.2.1.	Définitions et recommandations	113
3.2.2.	Classement de la population en groupes de risque et prévention adaptée	114
3.3.	Dépistage du cancer colorectal	116
3.3.1.	Généralités	116
3.3.2.	Principe du dépistage	117
3.3.3.	Organisation du dépistage	118
3.3.4.	Réalisation du test	121
3.3.5.	Résultats	122
3.3.6.	Evolution et perspectives	124
3.4.	Démarche de diagnostic du cancer colorectal	125
3.4.1.	Symptômes	126
3.4.2.	Interrogatoire et examen clinique	127
3.4.3.	Diagnostic	128
3.4.4.	Bilan d'extension locorégionale et à distance – Autres bilan	130
3.4.5.	Classification	132
3.4.6.	Pronostic	134
4.	Traitements du cancer colorectal	135
4.1.	Généralités sur la prise en charge du cancer colorectal	135
4.1.1.	Les acteurs	135
4.1.2.	Décision du traitement	135
4.2.	Chirurgie dans le traitement du cancer colorectal	136
4.2.1.	Définition	136
4.2.2.	Modalités	137
4.2.3.	En pratique	137
4.2.4.	Suites opératoire	138
4.3.	Les stomies digestives	139
4.3.1.	Généralités	139
4.3.2.	Appareillage	140
4.3.3.	Vie quotidienne	145
4.3.4.	Conseils pratiques	146
4.4.	Radiothérapie dans le traitement du cancer colorectal	147
4.4.1.	Définition	147
4.4.2.	Modalités	148
4.4.3.	En pratique	148
4.4.4.	Effets indésirables et complications	150
4.5.	Chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal	151
4.5.1.	Définition	151
4.5.2.	Modalités	151
4.5.3.	En pratique	151
4.5.4.	Les protocoles de chimiothérapies et leurs indications dans le cancer colorectal	153
4.5.5.	Principaux protocoles de chimiothérapie intraveineuse dans le cancer colorectal	155
4.5.6.	Principaux protocoles de chimiothérapie par voie orale dans le cancer colorectal	156
4.6.	Les molécules de chimiothérapie IV utilisées dans le cancer colorectal	156
4.6.1.	Les molécules cytotoxiques	156
4.6.2.	Les thérapies ciblées	161
4.7.	Les molécules de chimiothérapie orale utilisées dans le cancer colorectal	166
4.7.1.	Capécitabine - Xeloda®	166
4.7.2.	Tégafur-Uracile- UFT®	169
4.7.3.	Intérêts et limites de la chimiothérapie orale	170
4.7.4.	Conseils pratiques concernant la chimiothérapie orale	171
4.8.	Essais thérapeutiques	172
4.8.1.	Principes des essais thérapeutiques	172
4.8.2.	Intérêts et sécurité des essais thérapeutiques	173
4.9.	Surveillance post-traitement du cancer colorectal	173
4.9.1.	Tumeurs métachrones – Métastases – Cancers secondaires	173

4.9.2.Recommandations	174
Partie 3: Création des formations.....	175
1. Formation continue à l'officine	176
1.1. Définition.....	176
1.2. Contexte règlementaire.....	176
1.2.1. Formation Pharmaceutique Continue	176
1.2.2. Formation Continue Conventiionnelle.....	178
1.2.3. Dispositifs de formation	178
1.2.4. Agrément des formations.....	180
1.3. Méthodes de formation.....	180
1.3.1. Les formations en présentiel.....	180
1.3.2. Les formations à distance	180
1.3.3. Le blended Learning	181
1.3.4. Compararison des méthodes en présentiel et à distance	181
1.3.5. Le e-learning en détails.....	183
2. Construction des formations	184
2.1. Définition du public ciblé.....	184
2.1.1. Les titulaires	184
2.1.2. L'équipe officinale.....	185
2.2. Choix des thèmes.....	185
2.2.1. Les soins de support	185
2.2.2. Le cancer colorectal.....	186
2.3. Recherches bibliographiques.....	187
2.4. Définition des objectifs pédagogiques.....	187
2.4.1. Objectifs pédagogiques principaux.....	188
2.4.2. Objectifs pédagogiques spécifiques de chaque thème	188
2.5. Organisation des formations.....	191
2.6. Introduction des modules.....	194
2.6.1. Des cas cliniques aux cas de comptoir.....	194
2.6.2. Scénettes	194
2.7. Rédaction des modules	198
2.8. Conception des tests	199
2.8.1. Principes des tests.....	199
2.8.2. Exemple - Mots croisés	201
2.8.3. Exemple - Chiffres en pagaille	202
2.8.4. Exemple - QCM.....	203
2.8.5. Exemple - Vrai/Faux	204
2.8.6. Exemple - Ordre chronologique	205
2.9. Conception des évaluations	207
2.10. Implémentation sur Internet.....	207
2.10.1. Supports de base	207
2.10.2. Accès à la plateforme.....	208
2.10.3. Accès aux modules	208
2.10.4. Navigation	211
2.10.5. Accès au forum.....	214
Conclusion	215
Annexe 1 : Loi HPST.....	216
Annexe 2 : Risque émétique des chimiothérapies.....	217
Annexe 3 : Toxicité médullaire des chimiothérapies	218
Annexe 4 : Médicaments de la préparation colique	219
Annexe 5 : Régime sans résidu	221
Annexe 6 : Module de formation sur l'alopecie en ligne sur Oncotice.....	222
Annexe 7 : Module de formation sur le dépistage du cancer colorectal en ligne sur Oncotice.....	235
Annexe 8 : Cahier des charges.....	252
Bibliographie	259

Abréviations et Symboles

ACE	Antigène CarcinoEmbryonnaire
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFSOS	Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
AINS	Anti-Inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARH	Agence Régionale de l'Hospitalisation
ARS	Agence Régionale de Santé
ASE	Agents Stimulants l'Erythropoïèse
BFU-E	Burst Forming Unit-Erythroid
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CA	Carbohydre Antigen (CA 19-9)
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CFU-B	Colony Forming Unit - Basophil
CFU-E	Colony Forming Unit - Erythroid
CFU-Eo	Colony Forming Unit - Eosinophil
CFU-G	Colony Forming Unit - Granulocyte
CFU-GM	Colony Forming Unit – Granulocyte - Macrophage progenitor
CIDN	Contrôle Inhibiteur Diffus déclenché par des stimulations Nociceptives
CIF	Congé Individuel de Formation
cm	centimètre (s)
CNFPC	Conseil National de la Formation Pharmaceutique Continue
COX	Cyclo-OXYgénases
CPG	Central Pattern Generator
CPP	Comité de Protection des Personnes
CTZ	Chemoreceptive Trigger Zone
DGEFP	Délégation Générale à l'emploi et à la Formation Professionnelle
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DIF	Droit Individuel à la Formation
dL ou dl	décilitre (s)
DN4	Douleurs Neuropathiques évaluation en 4 questions
DPC	Développement Professionnel Continu
EER	Echo-Endoscopie Endorectale
EGF	Epithelium Growth Factor
EGFR	Epithelium Growth Factor Receptor
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EN	Echelle Numérique
EPO	ErythroPOïétine
EPP	Erythrodysesthésie Palmo-Plantaire
ERPI	Équipe de Recherche sur les Processus Innovateurs
ETP	Education Thérapeutique du Patient
EVA	Echelle Visuelle Analogique
EVS	Echelles Verbales Simples
FCC	Formation Continue Conventiionnelle
FIF-PL	Fonds Interprofessionnel de Formation des Professionnels Libéraux
FOD ou FOAD	Formation Ouverte à Distance
FONGECIF	Fonds de Gestion des CIF
FPC	Formation Pharmaceutique Continue
FSPF	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
FU	FluoroUracile (5-FU)
g	gramme (s)
G	Giga (10 ⁹)
GCS	Groupement de Coopération Sanitaire
G-CSF	Granulocyte - Colony Stimulating Factor
Gy	Gray

h	heure (s)
Hb	Hémoglobine
HCFCPC	Haut Comité de la Formation Pharmaceutique Continue
HCL	Hospices Civils de Lyon
HNPCC	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
HPST	Hôpital, Patients, Santé, Territoire (loi)
IGF	Insuline - like Growth Factor
IMAO	Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National contre le Cancer
INR	International Normalized Ratio
INPL	Institut Nationale de Polytechnique de Lorraine
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	IntraVeineux (neuse)
kg	kilogramme (s)
L ou l	Litre (s)
LP	Libération Prolongée
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
m	mètre(s)
m ²	mètre(s) carré
MAD	Maintien A Domicile
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
mg	milligramme (s)
min	minute (s)
ml	millilitre (s)
MMR	MisMatch Repair
Moodle	Modular Object Oriented Dynamic Learning Environment
NFS	Numération Formule Sanguine
ng	nanogramme (s)
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
OGC	Organisme Gestionnaire Conventionnelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPCA-PL	Organisme Paritaire Collecteur Agréé des Professions Libérales
PAF	Polypose Adénomateuse Familiale
PEG	PolyEthylène Glycol
pg	picogramme (s)
PRSP	Plan Régional de Santé Publique
QCM	Question (s) à Choix Multiples
qsp	quantité suffisante pour
RAI	Recherche des Agglutinines Irrégulières
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SC	Sous Cutané (e)
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TENS	NeuroStimulation Electrique Transcutanée
TEP	Tomodensitométrie par Emissions de Positons
TICE	Technologie de l'Information et de la Communication pour l'Enseignement
TNM	Tumeur – Nodule – Métastase (classification TNM)
U	Unité (s)
UCPC	Unités Centralisées de Préparation des Chimiothérapies
UDSOS	Unité Douleur et Soins Oncologiques de Support
µg	microgramme (s)
UMVF	Université Médicale Virtuelle Francophone
UNCAM	Union National des Caisses d' Assurance Maladie
UNPF	Union Nationale des Pharmacies de France
UNF3S	Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport
UNSPF	Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophones
UNT	Universités Numériques Thématiques
USPO	Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VGM	Volume Globulaire Moyen
<	Inférieur (e)
≤	Inférieur (e) ou égal (e)
>	Supérieur (e)
≥	Supérieur (e) ou égal (e)

Introduction

Le pharmacien est actuellement confronté à une remise en question du monopole pharmaceutique dans un contexte économique difficile.

Par ailleurs, il se voit confier de nouvelles missions, incluant de nouveaux objectifs et redynamisant le rôle de la profession dans le système de santé actuel. Au sein des réseaux de MAD (Maintien A Domicile) et des EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes), il assure la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux, coordonne les soins entre les différents personnels soignants.

De plus, les innovations dans le domaine de la santé se multiplient rapidement ces dernières années, requérant l'acquisition permanente de compétences adaptées à ces nouvelles thérapeutiques.

Pour rester au fait de ces évolutions thérapeutiques et pour remplir leurs nouvelles missions, les pharmaciens doivent entretenir, perfectionner et actualiser les acquis de leur formation initiale.

La formation continue est devenue une obligation pour tout pharmacien depuis 2002 [1], et pour son équipe depuis 2004 [2], comme pour toutes les professions médicales et paramédicales. Plusieurs textes réglementaires régissent l'obligation de la formation continue: le Code du travail, le Code de la Santé Publique et le Code de Déontologie (loi Kouchner de 2002 [1], loi relative à la politique de santé publique de 2004 [2] et la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) de 2009 [3] (Voir Annexe 1)). De plus, le décret de 2006, relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles, a intégré l'évaluation des pratiques professionnelles à la formation médicale continue. [4]

Avec 12 830 nouveaux cas de cancer en 2005, la Lorraine se situe au 5e rang des régions classées par ordre d'incidence standardisée décroissante. Le pharmacien se trouve donc de plus en plus confronté aux patients atteints de cancer, leur incidence ayant augmentée de 83% au cours des 20 dernières années. De plus, le cancer occupe la première place des causes de décès en Lorraine, devant les maladies cardio-vasculaires avec 6 088 morts en 2005, soit 29% des décès. [5], [6]

Pour répondre aux attentes des patients et de leur entourage face à cette maladie et pour assurer une continuité de la prise en charge entre l'hôpital et la ville, les officinaux doivent acquérir les compétences requises dans le domaine de la cancérologie.

Notre travail, réalisé en collaboration avec le réseau Oncolor, réseau régional de cancérologie et sa plateforme multimédia OncoTICE, a pour but de proposer une formation en cancérologie pour les équipes officinales sur les soins de support et sur le cancer colorectal.

Dans un premier temps, nous aborderons les soins de support à travers les pathologies les plus fréquemment rencontrées à l'officine : les douleurs, les nausées et vomissements chimio-induits, les troubles cutanés et muqueux, les troubles sanguins.

La deuxième partie s'intéresse au cancer colorectal : généralités, anatomie et physiologie, cancérogenèse, génétique, facteurs de risques, dépistage, diagnostic, traitement et surveillance.

Enfin, après avoir fait un bilan sur la formation continue à l'officine et un point sur les méthodes de formations, les étapes de la construction des formations seront décrites dans une troisième partie. Il y sera détaillé nos choix, le cahier des charges, les outils utilisés et l'implémentation sur le site.

Partie 1 :
Les soins de support
et leur prise en charge
à l'officine

1. Traitement des douleurs d'origine cancéreuse

Les unités de cancérologie, en collaboration avec les centres anti-douleur, sont depuis longtemps attentifs à la problématique de la douleur chez les patients cancéreux. La mise à disposition de médicaments antalgiques, mais surtout la formation des équipes soignantes et le développement des consultations spécifiques de traitement de la douleur se doivent d'être au cœur de la prise en charge du patient.

La douleur peut être liée au cancer lui-même (compression nerveuse, occlusion vasculaire, envahissement osseux, ou même par inflammation ou infection), aux traitements (névralgies post-opératoires, neuropathies des chimiothérapies, mucites des radiothérapies...) ou encore indépendante du cancer et de son traitement.

Il faut bien se rappeler que cette douleur n'est pas que physique. Elle a aussi des composantes affectives, sociales et spirituelles qui doivent être appréciées par l'ensemble de l'équipe soignante pour apporter un réel soulagement. La douleur va retentir sur la qualité de vie et sera le facteur d'une « souffrance » globale, pouvant engendrer angoisse, repli sur soi et dépression.

Il n'existe pas « une douleur » mais « des douleurs » dont les mécanismes vont nécessiter des traitements parfois très différents. On définit aujourd'hui trois grandes catégories de douleurs. Les douleurs par excès de nociception et les douleurs neuropathiques sont les plus fréquemment rencontrées à l'officine. Elles sont le plus souvent associées, la douleur est alors dite mixte. Ces douleurs seront étudiées dans ce chapitre. La troisième catégorie correspond aux douleurs psychogènes. Leur dimension essentielle semble résider dans le psychisme. Toutes ces douleurs sont souvent intriquées, ainsi la prise en charge d'une personne douloureuse devra toujours commencer par une évaluation précise nécessitant la collaboration de toute une équipe (acteurs médicaux, paramédicaux et psycho-sociaux). [9]

1.1. Douleurs par excès de nociception

Les douleurs par excès de nociception sont les plus fréquemment rencontrées. Elles proviennent d'un excès de messages nerveux, le fonctionnement du système étant intact, et répondent habituellement aux antalgiques. [10]

1.1.1. Le mécanisme de la douleur

A partir du site d'une lésion, naît un message nerveux dit nociceptif, du latin « *nocere* » : nuire. Ce message est véhiculé le long des nerfs périphériques jusqu'au cerveau où il devient réellement douleur. Il est modulé tout au long de son cheminement par différents systèmes qui peuvent en augmenter ou en diminuer l'intensité. [10]

1.1.1.1. Mécanismes périphériques : réception de la douleur

Les terminaisons nerveuses susceptibles de signaler la douleur sont libres, amyélinisées et constituent une arborisation dans les tissus cutanés, articulaires et musculaires, mais aussi dans la paroi viscérale. Les récepteurs, appelés « nocicepteurs » réagissent aux stimulations nociceptives, c'est-à-dire à tout ce qui peut endommager les tissus.

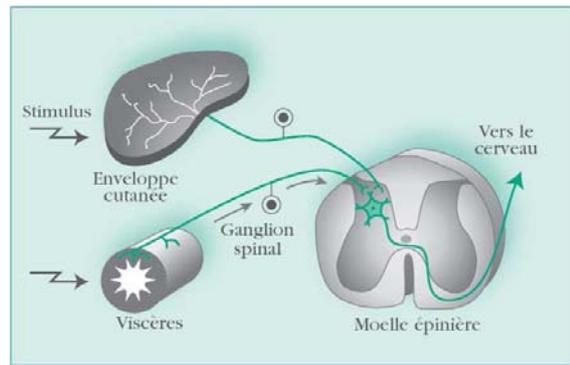


Figure 1 : Stimulation viscérale et somatique [12]

Lors de lésions tissulaires de nombreuses substances sont libérées par les cellules sanguines comme des ions potassium et hydrogène qui activent directement les nocicepteurs. [11] Histamine et sérotonine (neuromédiateurs) sont libérés lors du processus inflammatoire par dégranulation des mastocytes et agrégation plaquettaire.

En dehors de ces substances libérées assez précocement lors de la lésion, d'autres facteurs tels que les cytokines sont libérés par les phagocytes ou par les cellules du système immunitaire, surtout lorsqu'il s'agit de processus inflammatoires. Les prostaglandines, les interleukines et les leucotriènes sont peu algogènes, mais jouent un rôle essentiel puisqu'elles sensibilisent les récepteurs à l'action d'autres substances. C'est à ce niveau qu'agissent les antalgiques non opioïdes. [13]

Tous ces médiateurs agissent soit par activation directe des nocicepteurs, soit par sensibilisation des nocicepteurs, en diminuant leur seuil d'activation à divers stimuli.

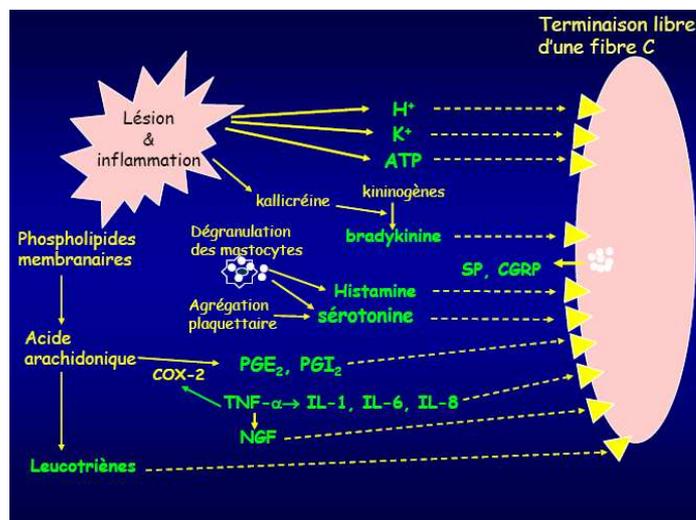


Figure 2 : Les substances chimiques impliquées au niveau des nocicepteurs [11]

1.1.1.2. La transmission de la douleur

Le message est transmis par des fibres nerveuses des nocicepteurs jusqu'à la moelle épinière. Il existe plusieurs systèmes de transmission périphérique. Des fibres de différents diamètres sont capables de transmettre plusieurs types de messages à des vitesses différentes. [11]

Fibres	Myélinisées	Calibre	Vitesse de transmission	Messages
A α et A β	Oui	6 à 20 μ m	Rapide	Tactiles
A δ	Oui	2 à 5 μ m	Rapide	Informent d'une douleur localisée
C	Non	1,2 μ m	Lente	Informent d'une douleur diffuse

Tableau 1 : Comparaison des différentes fibres nerveuses périphériques transmettant un message nerveux [11]

Après leur trajet dans les nerfs périphériques, les fibres afférentes rejoignent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures (ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens). Elles empruntent les tractus spino-thalamiques.

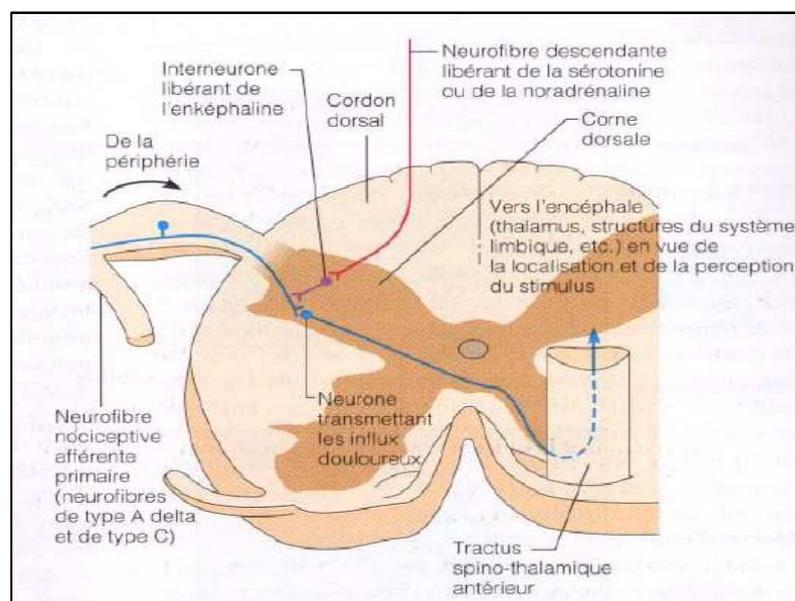


Figure 3 : Transmission du message nerveux au niveau de la moelle épinière [13]

De nombreux peptides sont présents dans les fibres afférentes primaires et leur contenu peut changer lors de conditions pathologiques. C'est par exemple le cas de la substance P qui induit une dégranulation des mastocytes, donc la libération d'histamine, une vasodilatation avec fuite plasmatique, une libération de bradykinine et de sérotonine ainsi qu'une activation des cellules inflammatoires.

D'autres neurotransmetteurs peuvent être libérés au niveau de ces terminaisons comme des acides aminés excitateurs puissants, tel que le glutamate, pouvant exciter les neurones de la corne dorsale de la moelle. Glutamate et substance P peuvent être libérés simultanément par des stimulations nociceptives. Des acides aminés inhibiteurs et de nombreux autres peptides dont le rôle reste à déterminer peuvent aussi être libérés. Au niveau médicamenteux, des antagonistes spécifiques de la substance P constituent une classe majeure d'antalgique. Des antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) sont également utilisés. Ces récepteurs s'ouvrent lors de la fixation du glutamate et entraînent une dépolarisation par ouverture de canaux perméables aux ions sodiques et aux ions calciques qui pénètrent à l'intérieur de la cellule. [11]

1.1.1.3. Intégration de la douleur

Le message douloureux va ensuite atteindre différentes structures du cerveau comme le thalamus et le cortex. Les influx sont alors décodés et transformés en sensations douloureuses. C'est au niveau de ces structures supérieures que s'élabore la perception qui permet de décodifier la localisation et la nature de la douleur. Le cortex recueille toutes les informations pour les mémoriser et permet d'établir une comparaison avec les expériences passées (processus d'apprentissage). Certaines zones semblent plus impliquées dans les aspects émotionnels de la douleur et organisent le comportement pour y faire face.

Avant d'atteindre le thalamus, certaines fibres des tractus spino-thalamiques projettent un grand nombre de fibres collatérales qui font synapse dans le tronc cérébral, l'hypothalamus et d'autres structures du système limbique. Ces fibres transportent les influx à l'origine des réactions émotionnelles face à la douleur.

Certaines fibres montent directement au thalamus sans passer par les tractus, ce qui permet au cortex cérébral de déterminer la cause et l'intensité de la douleur. [12]

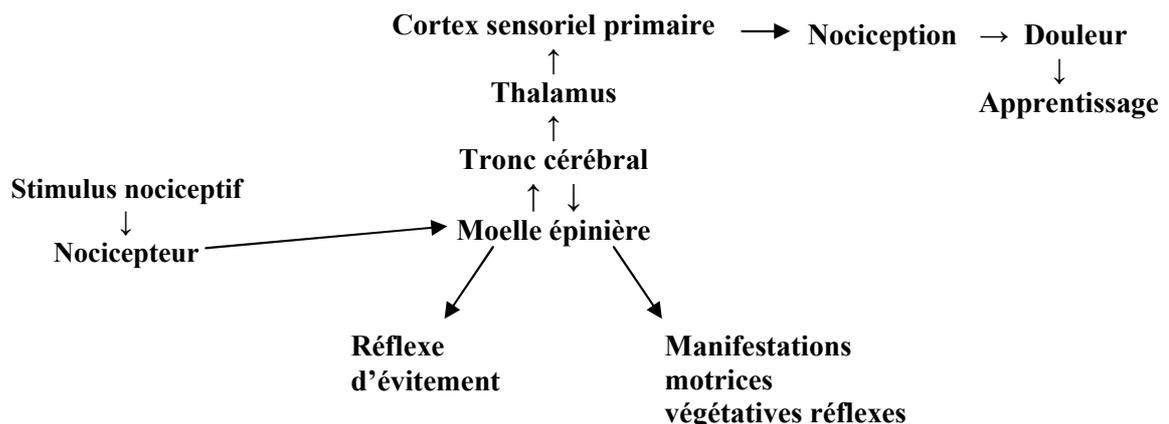


Figure 4 : Transmission de la douleur et réflexes [12]

1.1.1.4. Modulation de la douleur

1.1.1.4.1. La théorie de la « porte »

Il existe un « portillon de la douleur » dans la corne dorsale de la moelle épinière, à l'endroit où les influx nerveux des neurofibres amyélinisées de la douleur et les grosses fibres myélinisées $A\beta$ entrent dans la moelle épinière. Un interneurone inhibiteur de la substance gélatineuse, recruté par les grosses fibres non douloureuses ($A\beta$), bloque l'activité des fibres nociceptives. [11]

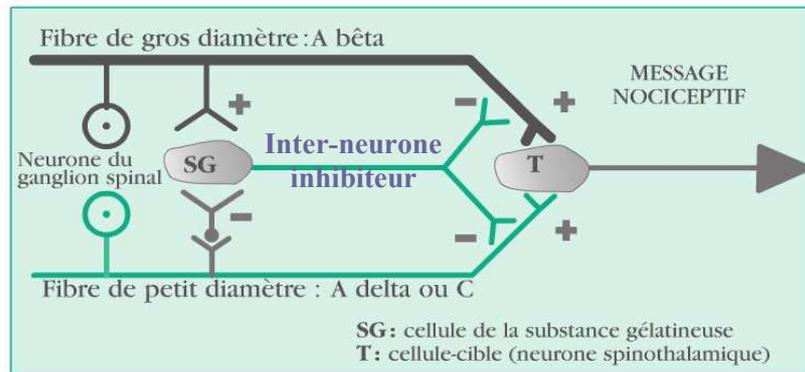


Figure 5 : Théorie de la porte, système de modulation de la douleur [11]

1.1.1.4.2. Contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales

Ce système de contrôle est issu du tronc cérébral pour agir sur la moelle épinière. Au niveau bulbaire, plusieurs zones sont identifiées comme ayant une fonction analgésique, entre autres, la substance grise périaqueducale et le noyau raphé magnus. A partir de cette région bulbaire, des fibres vont rejoindre les neurones spinaux à chaque étage et réaliser un effet inhibiteur. Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont les substances opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline. En thérapeutique, ce mécanisme justifie donc l'utilisation des opioïdes et des antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans le traitement de la douleur. [11] [13]

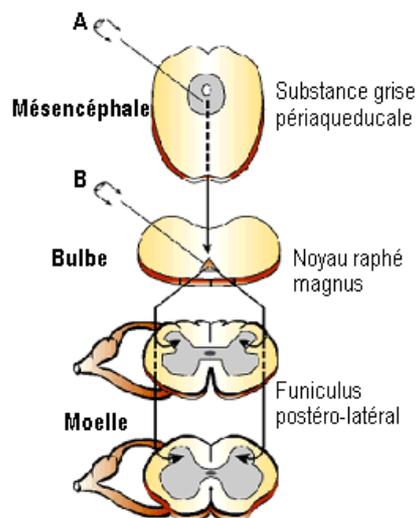


Figure 6 : Contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales [13]

1.1.1.4.3. Le contrôle inhibiteur diffus déclenché par des stimulations nociceptives

L'application d'un stimulus nociceptif sur une zone du corps éloignée d'un champ récepteur d'un neurone convergent déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone convergent. L'importance du contrôle inhibiteur diffus déclenché par de stimulations nociceptives (CIDN) est proportionnelle à l'intensité du stimulus et à sa durée. L'intégrité de la boucle de rétroaction est indispensable. Ce type d'inhibition provient des stimulations nociceptives qui activent un système descendant mettant en jeu la substance grise périaqueducale, le noyau raphé magnus et les cornes postérieures de la moelle. Les neuromédiateurs du CIDN sont sérotoninergiques et endomorphiniques.

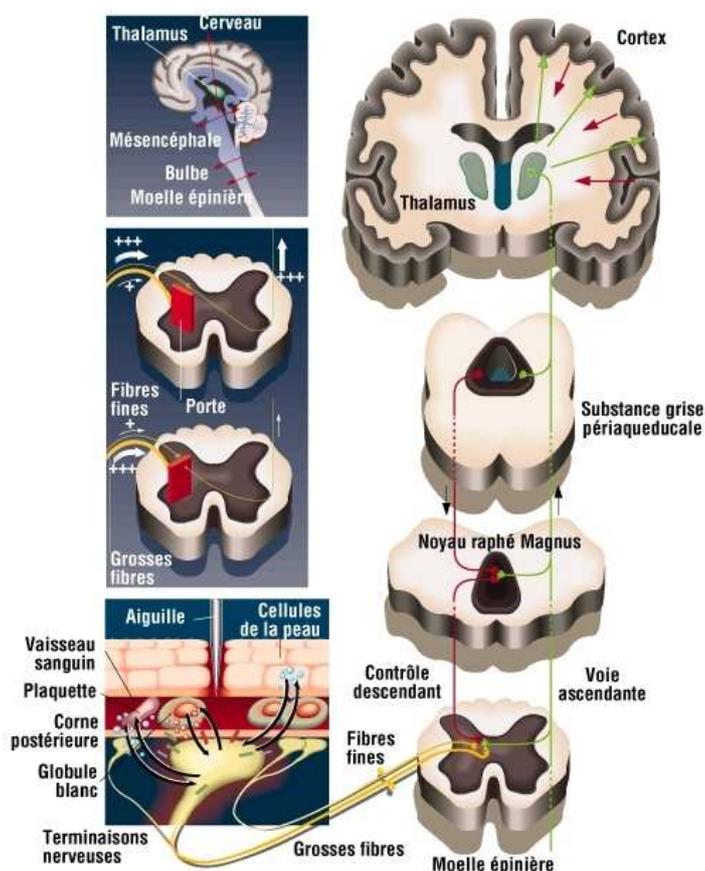


Figure 7 : Trajet complet du message nerveux [11]

1.1.2. Etiologie des douleurs cancéreuses

La douleur est le plus souvent liée au développement de la tumeur cancéreuse elle-même et des métastases. Elle est provoquée par l'envahissement et la nécrose des organes pleins, des tissus mous ou des os, par la compression et l'infiltration des nerfs ou des vaisseaux sanguins, par l'obstruction d'un organe creux abdominal, ou encore par l'inflammation des muqueuses et des séreuses.

La douleur est également, dans environ 20 % des cas la conséquence de traitements anticancéreux. Il s'agit souvent des douleurs post-chirurgie et post-radiothérapie, des douleurs par des mucites ou des douleurs neuropathiques liées à certaines chimiothérapies.

Parfois encore, les douleurs sont indirectement liées aux traitements. Il s'agit, par exemple, de l'immunodéficience provoquant des zonas ou de la corticothérapie responsable d'ostéoporose et de tassements des vertèbres.

La détermination de l'étiologie des douleurs est essentielle étant donné qu'un traitement adapté favorise le soulagement des douleurs. [14]

1.1.3. Les différents types de douleur

La douleur signale généralement une lésion ou un dysfonctionnement de l'organisme. C'est un véritable signal d'alarme permettant de se protéger. Une fois traitée, cette douleur disparaîtra. La persistance d'une douleur sur le long terme (au moins 3 mois) définit une douleur chronique. Si on comprend bien le rôle de la douleur aiguë, la douleur chronique, elle, n'apporte plus une information utile pour l'organisme. La douleur qui persiste devient alors une véritable pathologie, indépendante de sa cause initiale et demandant à être traitée comme telle. [10]

1.1.4. Evaluation de la douleur en cancérologie

1.1.4.1. Evaluation de la douleur dans la pratique quotidienne

Pour évaluer la douleur d'un patient, il est nécessaire de recueillir un certain nombre d'éléments indispensables qui sont :

- L'historique de la **maladie cancéreuse**.
- L'historique de la **douleur**,
 - origine topographique,
 - diagnostic du mécanisme,
 - évaluation en termes de description et d'intensité,
 - connaître les thérapeutiques antalgiques utilisées avec ou sans succès.
- L'**impact psychosocial, affectif et cognitif**.
- Les **examens cliniques** et **paracliniques** devront être complets et menés avec une double préoccupation : la douleur et le cancer.

Il faut noter que, la plupart du temps, les patients signalent seulement les localisations douloureuses qui ont le plus de retentissement ou celles qui les inquiètent le plus. [15], [19]

1.1.4.2. Les outils d'évaluation de l'intensité de la douleur

1.1.4.2.1. Les échelles unidimensionnelles

Globales et simples, elles permettent une évaluation de la douleur rapide et reproductible dans le temps, pour un même patient. Elles permettent également de juger de l'efficacité thérapeutique. Elles sont facilement comprises et suffisamment nuancées pour pouvoir être complétées efficacement.

- L'**Echelle Visuelle Analogique (EVA)** est la plus utilisée. Elle se présente sous forme d'une ligne droite. Le patient doit placer un curseur entre les deux extrémités où sont notés « pas de douleur » et « douleur insupportable ». Le médecin peut alors quantifier la douleur avec une échelle numérique de 0 à 10 au dos de cette règle. Les douleurs légères à faibles ont un EVA inférieur à 3 et nécessite un traitement par des antalgiques de premier palier. Pour les douleurs faibles à modérées, l'EVA est compris entre 4 et 6 et un traitement par des antalgiques de palier deux est recommandé. Lorsque l'EVA est supérieure à 7, les douleurs sont modérées à fortes et traitées par un palier trois. [7], [16]

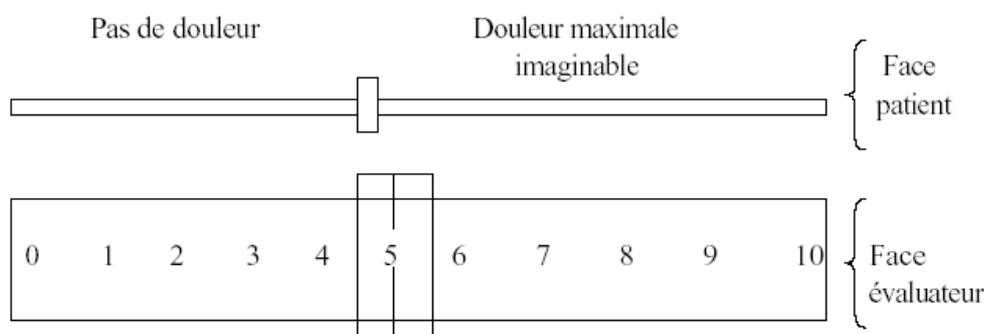


Figure 8 : Echelle visuelle analogique [16]

- L'**Echelle Numérique (EN)** s'exprime par une note de 0 à 10 que le patient attribue à l'intensité de sa douleur. Une note de 0 sur 10 exprime l'absence de douleur, une note de 10 est attribuée à une douleur insupportable. [19]
- Les **Echelles Verbales Simples (EVS)** comportent des descriptifs de la douleur rangés par ordre croissant. Le patient choisit l'item qui lui correspond le plus. L'utilisation de ces échelles verbales, bien que simple, sous-entend que le patient soit capable de connaître tous les mots employés. [9], [13]

Quel est le niveau de votre douleur au moment présent?		
0	Pas de douleur	<input type="checkbox"/>
1	Faible	<input type="checkbox"/>
2	Modérée	<input type="checkbox"/>
3	Intense	<input type="checkbox"/>
4	Extrêmement intense	<input type="checkbox"/>

Figure 9 : Echelle verbale simplifiée en 5 points, appréciant l'intensité de la douleur

1.1.4.2.2. Les échelles multidimensionnelles

Elles regroupent :

- Des échelles de mots (comme le questionnaire de Malzack qui mesure les éléments sensoriels et émotifs de la douleur),
- Des tests projectifs, avec projection de la douleur sur une silhouette,
- Des échelles affectives et émotionnelles. [16]

1.1.4.2.3. Evaluer les douleurs neuropathiques

Pour les douleurs neuropathiques, l'évaluation et le diagnostic se fera avec un questionnaire appelé « DN4 » : Douleurs Neuropathiques, évaluation en 4 questions.

1.1.4.2.4. Evaluation de la douleur chez les enfants

Dès la naissance, l'enfant est capable de ressentir la douleur. Celle-ci répond aux mêmes mécanismes que chez l'adulte. La reconnaissance et l'évaluation de son intensité sont souvent difficiles. Le niveau de développement cognitif de l'enfant conditionne la compréhension qu'il a de sa maladie, de sa douleur et sa possibilité d'expression par le langage. La sémiologie spécifique de la douleur chez l'enfant a été décrite et des outils d'évaluation ont été mis au point. [19]

- **L'enfant de plus de cinq ans** commence à avoir une bonne maîtrise de son corps et un vocabulaire conséquent. Il est donc le plus souvent capable d'exprimer sa douleur et les méthodes d'autoévaluation sont alors fiables. On utilise le plus souvent :
 - l'échelle visuelle analogique,
 - l'échelle numérique simple,
 - l'échelle des jetons.

Elle consiste à présenter 4 gros jetons à l'enfant avec pour consigne : « Imagine que chaque jeton est un morceau de douleur, prend autant de jetons que tu as mal. Quatre jetons est la plus forte douleur que tu peux avoir. »

- l'échelle des visages.

Elle consiste à présenter des visages différents avec pour consigne : « Voici des bonshommes qui ont mal, montre-moi le visage qui a autant mal que toi. »

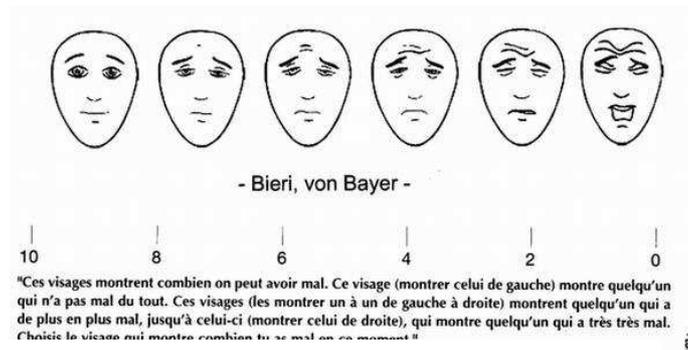


Figure 10 : Echelle des visages [17]

- les tests projectifs sur silhouette.

L'enfant localise sur la silhouette les parties du corps qui sont douloureuses.

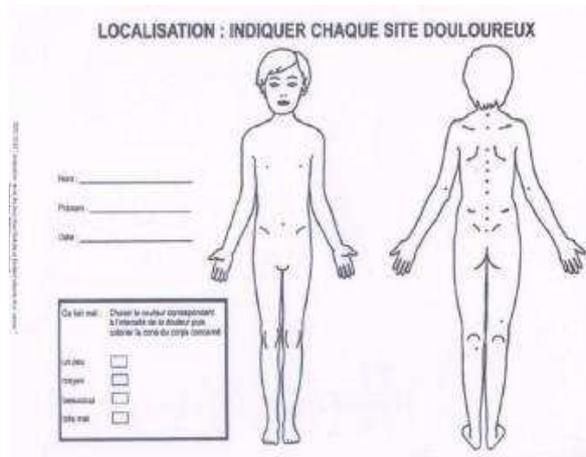


Figure 11 : Silhouettes sur lesquelles la douleur est à localiser [18]

- Chez les **enfants de moins de cinq ans**, la douleur peut avoir des manifestations cliniques très diverses et seules les méthodes d'hétéro-évaluation sont utilisables. Les soignants doivent essayer eux-mêmes de déterminer la douleur et son intensité. Des échelles d'observation du comportement ont été mises au point et validées.

1.1.4.3. Evaluation du retentissement de la douleur

La douleur retentit sur la qualité de vie. Une évaluation du fonctionnement psychologique du malade, du retentissement familial et socio-économique est donc à réaliser fréquemment. La prescription doit aussi être régulièrement réévaluée, en concertation avec le patient, sur des critères d'efficacité et de tolérance du traitement. [15]

1.1.5. Les traitements de la douleur

1.1.5.1. Les recommandations OMS

Les recommandations de l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé) concernant la prescription du traitement des douleurs par excès de nociception sont les suivantes :

- Prescription des antalgiques par voie orale en première intention,
- Prescription claire et détaillée,
- Prescription à heures régulières,
- Prescription en respectant l’échelle OMS à 3 niveaux,
- Prescription personnalisée en fonction de l’intensité de la douleur,
- Surveillance,
- Prescription de coantalgiques, si nécessaire. [8]

1.1.5.2. Les antalgiques et leurs associations

1.1.5.2.1. Les principaux antalgiques utilisés en cancérologie et leurs associations

Associations des paliers	Description	Niveau	Traitement
	Palier 1 ANTALGIQUES NON OPIOIDES	Douleur légère à modérée	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Paracétamol : Per os ou voie parentérale. 1g toutes les 6 heures. Maximum 4 à 6 g/24h ❖ AINS : Ibuprofène per os 200 à 400mg/4h, Kétoprofène per os 150mg 2 fois/j, IV 50 mg/6h.
	Palier 2 OPIOIDES FAIBLES	Douleur forte non soulagée par des molécules de palier I	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Paracétamol en association avec la codéine, le tramadol (ou le dextropropoxyphène) 1 à 2 cp /6h. ❖ Tramadol 50 à 100 mg/prise, max 400 mg/24h. ❖ Dihydrocodéine 60mg/12h.
	Palier 3 OPIOIDES FORTS	Douleur intense, non soulagée par des molécules de palier II	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Morphine <ul style="list-style-type: none"> • Comprimés, gélules, ampoules buvables ou ampoules injectables, libération prolongée ou à libération immédiate. ❖ Fentanyl <ul style="list-style-type: none"> • Dispositif transdermique, comprimés sublinguaux, gingivaux, avec applicateur buccal, solution pour pulvérisation nasale. ❖ Oxycodone <ul style="list-style-type: none"> • Comprimés à libération prolongée ou gélules à libération immédiate. ❖ Hydromorphone <ul style="list-style-type: none"> • Gélules à libération prolongée.

Tableau 2 : Les principales molécules antalgiques utilisées en cancérologie et leurs associations [20]



Association de paliers possible



Association de paliers non recommandée

1.1.5.3. Les antalgiques par palier

1.1.5.3.1. Les antalgiques de palier 1

a/ Les molécules utilisées

Le **paracétamol** est utilisé en première intention dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée pour sa bonne tolérance.

Les **AINS** (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) sont utilisés en deuxième intention. Ils ont un intérêt lorsque les douleurs sont d'origine inflammatoire, notamment lors de métastases osseuses. Des précautions d'emploi sont à respecter en cas de chimiothérapie néphrotoxique (par exemple avec le cisplatine), d'allergie, de risques d'irritations gastro-intestinales ou encore, lors d'une diminution du taux de plaquettes pouvant conduire à une hémorragie.

Le néfopam et la floctafénine ne sont pas indiqués en première intention dans les douleurs cancéreuses chroniques.

Les salicylés sont contre-indiqués dans de nombreuses situations et de ce fait, l'aspirine en tant qu'antalgique n'est plus recommandée chez les patients. [10]

b/ Mode d'action des antalgiques de premier palier

Ils inhibent les cyclo-oxygénases (cox). Ces cox sont des enzymes qui permettent de transformer l'acide arachidonique présent dans les cellules en prostaglandines, prostacycline et thromboxane, trois médiateurs impliqués dans la douleur, la fièvre, l'inflammation et l'agrégation plaquettaire.

L'aspirine et les AINS inhibent la cyclo-oxygénase 1 (cox-1) et la cyclo-oxygénase 2 (cox-2) entraînant principalement une chute de la synthèse des prostaglandines.

Ils agissent essentiellement au niveau périphérique. La cox-1 est surtout présente dans les plaquettes, le rein, l'estomac et le muscle, tandis que la cox-2 est surexprimée dans les inflammations.

Aspirine et AINS ont une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique. A dose faible, l'aspirine a également un effet antiagrégant plaquettaire.

Comme les autres inhibiteurs des cyclo-oxygénases, le paracétamol agit en réduisant la production de prostaglandines impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre. Son pouvoir inhibiteur des cyclo-oxygénase est moindre que celui des AINS. Il ne possède pas d'action anti-inflammatoire. Aspirine et AINS agissent essentiellement au niveau périphérique, tandis que le paracétamol aurait une prédominance d'action centrale. [22]

c/ Les principaux effets indésirables

A doses thérapeutiques, les effets indésirables du paracétamol sont rares. A dose toxique, il peut conduire à une cytolysé hépatique grave.

Les anti-inflammatoires peuvent avoir des effets indésirables mineurs comme des dyspepsies, des palpitations, des nausées, des vomissements, une anorexie, une constipation, des flatulences ou des épigastralgies. Des ulcères gastroduodénaux, une perforation, des saignements ou un syndrome de Lyell sont des effets graves qui peuvent également survenir. [25]

d/ Interactions et contre-indications

La seule contre-indication du paracétamol est l'insuffisance hépatocellulaire.

Concernant les AINS, l'association à un autre anti-inflammatoire, aux anticoagulants oraux et aux héparines à doses curatives est déconseillée car elle favorise le saignement en cas d'ulcère. L'association au lithium est également déconseillée car elle provoque une augmentation de la lithémie. L'association avec le méthotrexate à des doses élevées augmente sa toxicité hématologique.

Outre pendant la grossesse au-delà de 5 mois révolus, les AINS et l'aspirine sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'allergie, d'asthme déclenché par la prise d'AINS, d'ulcère gastroduodéal en évolution, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ou de lupus érythémateux disséminé. [25]

1.1.5.3.2. Les antalgiques opioïdes faibles de palier 2

a/ Les molécules utilisées

Plusieurs molécules sont utilisées et il n'existe pas de critère absolu de choix entre les différents produits.

Pour le **dextropropoxyphène**, la tendance actuelle est de lui préférer d'autres molécules plus maniables qui ne s'accumulent pas autant lors de la prise chronique. Le choix de molécules à demi-vie plus courte permet ainsi d'éviter certains effets secondaires. Les spécialités contenant l'association paracétamol/dextropropoxyphène sont en cours de retrait du marché.

Le **tramadol**, la **codéine** et la **dihydrocodéine** sont utilisés régulièrement. [14]

b/ Mode d'action des opioïdes faibles

L'organisme dispose de différents mécanismes de contrôle des messages douloureux. Un de ces mécanismes fait appel aux opioïdes endogènes, comme les endorphines, qui sont les ligands naturels des récepteurs opioïdes. Les opioïdes exogènes se fixent sur ces mêmes récepteurs et miment l'action des médiateurs endogènes.

- L'activation des récepteurs μ (mu) entraîne analgésie, dépression respiratoire, constipation, dépendance, myosis, hypothermie.
- L'activation des récepteurs κ (kappa) provoque analgésie, sédation, myosis.

L'analgésie due aux opioïdes peut provenir de l'activation des récepteurs μ ou κ et la dépendance physique de l'activation des récepteurs μ . [22]

Les opioïdes faibles ont une pharmacodynamie semblable à la morphine.

- La codéine subit une biotransformation en morphine par oxydation enzymatique.
- La dihydrocodéine est une prodrogue de la codéine.
- Le dextropropoxyphène est un agoniste μ .
- Le tramadol est un antalgique principalement central, son mode d'action est original. L'effet antalgique serait dû à une activité opioïde agoniste μ préférentielle, associée à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. [22]

c/ Effets indésirables, interactions et contre-indications

Effets indésirables, interactions et contre-indications sont, à moindre échelle, les mêmes que ceux des opioïdes forts.

Il est tout de même recommandé d'utiliser le tramadol avec précaution en cas de risque d'épilepsie et notamment en cas d'association avec les antidépresseurs et de ne pas associer le dextropropoxyphène avec la carbamazépine car l'association augmente le taux plasmatique de carbamazépine. [25]

1.1.5.3.3. Les antalgiques opioïdes forts de palier 3

a/ Les molécules utilisées

En première intention, les trois molécules les plus utilisées sont la **morphine**, le **fentanyl** et l'**oxycodone**. L'utilisation d'opioïdes de palier 3 doit être préconisée en cas de douleurs résistantes aux traitements de palier 1 et 2 (dans ce cas, la dose de départ devra être ajustée selon un tableau de coefficient de conversion) mais ils peuvent être utilisés d'emblée en cas de douleurs intenses.

Les autres opioïdes forts agonistes (**hydromorphone**, **méthadone** depuis peu) ne sont prescrits qu'en cas d'effets indésirables rebelles malgré une prévention bien conduite et après vérification de l'indication (douleur nociceptive). [10]

b/ Mode d'action

Il n'existe pas de dose standard, ni limite, pour traiter une douleur chronique par un opioïde. Il faut donc équilibrer le traitement en fonction de l'intensité de la douleur et bien gérer les effets secondaires.

Les opioïdes forts sont classés en trois catégories en fonction de leurs actions sur les récepteurs.

- Les **agonistes purs** activent principalement les récepteurs centraux μ de façon totale et n'ont pas d'effet plafond. Il s'agit des molécules suivantes : morphine, hydromorphone, fentanyl et oxycodone.
- Les **agonistes/antagonistes**, comme la nalbuphine, activent les récepteurs κ et antagonisent les récepteurs μ ; ce qui explique qu'ils diminuent l'effet des agonistes purs donnés simultanément. Leur efficacité antalgique est également plafonnée parce qu'ils n'activent que de façon partielle les récepteurs κ .
- Les **agonistes partiels/antagonistes**, comme la buprénorphine, n'activent les récepteurs μ que de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs κ . Ce caractère agoniste partiel limite leur efficacité, d'où leur effet plafond, et contre-indique leur co-prescription avec les agonistes purs, d'autant que la buprénorphine a une très forte affinité pour les récepteurs μ . [22]

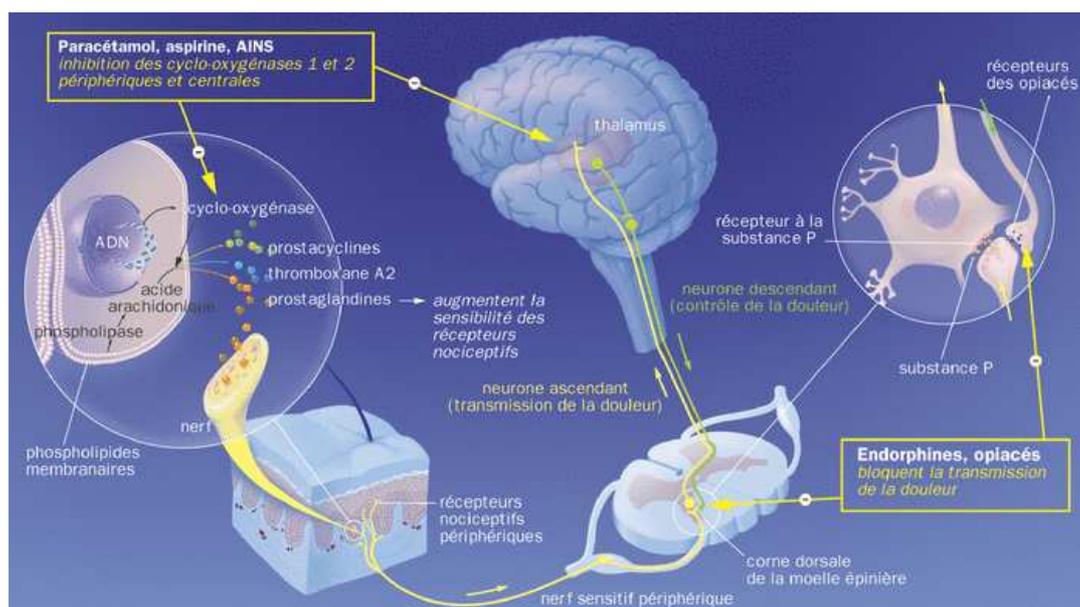


Figure 12 : Mode d'action des antalgiques [22]

c/ Mise en place du traitement

Lors de la mise en place d'un traitement antalgique de palier 3, une « titration » est réalisée. Il s'agit d'une méthode d'ajustement des posologies d'un médicament. Cette titration s'applique soit à l'initiation du traitement, soit à un traitement en cours pour un réajustement posologique. Le but est de déterminer la dose minimum efficace, sans avoir d'effet indésirable. Quelles que soient les modalités de la titration, une évaluation quotidienne voire pluriquotidienne est nécessaire pour juger de l'efficacité antalgique et détecter les effets indésirables, jusqu'à équilibration du traitement. Le centre ou le médecin doivent donc pouvoir être joints par le malade quotidiennement. Une consultation, dans un délai de 2 à 8 jours, pour adapter le traitement, doit être également prévue. [20]

Il existe deux modalités de titration initiale selon que l'on utilise une forme à Libération Immédiate (LI) ou une forme à Libération Prolongée (LP).

- Dans le premier cas, un titrage per os est réalisé ou, si la douleur est trop importante et demande un soulagement immédiat, des bolus IV peuvent être administrés. Les formes LI sont utilisées. Par exemple pour la morphine, pour un patient de 60 kg naïf de dérivés morphiniques, la dose est le plus souvent de 10 mg per os. La fréquence d'administration per os est de 1 comprimé LI (ou sirop à dose équivalente) toutes les heures jusqu'à soulagement du patient. On calcule ensuite la dose administrée par jour pour équilibrer la douleur (EVA < 4) et on donne l'équivalent en forme LP matin et soir. Par voie parentérale, des bolus IV de 1 à 3 mg de morphine sont injectés à intervalle régulier toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à soulagement de la douleur. Comme précédemment, la forme LP est ensuite privilégiée. Une surveillance de la sédation, de la fréquence respiratoire et de la tension artérielle est à prévoir lors de la titration. [20]
- Dans le deuxième cas, qui est le plus fréquent, la forme LP est employée d'emblée. Par exemple, les doses initiales de la morphine sont de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg/24h, soit généralement de 30 mg/12h. Les doses nécessaires pour obtenir finalement un état antalgique satisfaisant et stable sont variables d'un malade à l'autre : la dose efficace doit être recherchée au cas par cas, toutes les 24 à 48 heures, en augmentant la dose dès 24 heures de 30 à 50 %. On peut donner des interdoses d'antalgique à libération immédiate à la demande en cas de douleurs résiduelles. [20]

d/ Les interdoses

Les interdoses correspondent à l'administration d'antalgique pour une douleur intermittente, en complément d'un traitement au long cours. Elles permettent de faire face à des accès douloureux, inopinés ou prévisibles comme des soins programmés. On utilisera des opioïdes à libération immédiate. Les interdoses sont administrées soit à horaire fixe, par exemple à la sixième heure après la prise d'une forme LP, soit de manière aléatoire lors de la survenue d'un accès douloureux. Une interdose correspond à 1/6^e ou le plus souvent à 10% de la dose de 24 heures pour un même produit et une même voie d'administration. Si les interdoses sont systématiques, il faut les intégrer dans le calcul de la dose quotidienne mais si leur nombre est limité (< 4/j), on poursuit la prescription associant une dose de base et des interdoses à la demande. Lorsque les prises sont à la demande, le patient devra tout de même respecter un intervalle d'une heure entre chaque prise. Si le malade a besoin de plus de 4 interdoses successives en 4 heures, ou s'il prend plus de 6 interdoses dans la journée, le traitement de fond est à réadapter. [23]

e/ Tolérance, dépendance et sevrage

- La tolérance ou accoutumance traduit la nécessité d'augmenter les doses d'un produit pour maintenir stable un effet donné. Aux doses antalgiques de la morphine, elle reste faible. Le plus souvent, la nécessité d'augmenter les doses est liée en clinique à une augmentation de la douleur par évolution infra clinique ou non. De plus, il n'existe pas de dose standard, ni limite, pour traiter une douleur chronique par un opioïde. Il faut donc équilibrer le traitement en fonction de l'intensité de la douleur et bien gérer les effets secondaires.
- La prise chronique de morphine, comme d'autres produits, entraîne des modifications en rapport avec son action, sur les récepteurs spécifiques. La dépendance physique est l'une de ces modifications. Elle conduit à un syndrome de sevrage aux opioïdes en cas d'arrêt brutal du traitement ou de prescription d'un antagoniste. Ce phénomène ne doit en aucun cas être confondu avec la toxicomanie. La dépendance physique nécessite de ne pas interrompre brutalement un traitement avec un opioïde fort instauré depuis plus de 48 h et d'éviter l'administration d'un antagoniste ou d'un agoniste/antagoniste.
- La dépendance psychique ou addiction correspond au développement d'un comportement de type toxicomane, avec besoin impérieux du produit et souci obsessionnel de se le procurer. L'addiction est exceptionnelle chez les malades cancéreux traités par des opioïdes. [9], [10]

f/ La rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes se définit par le changement d'un opioïde par un autre et se pratique en cas de diminution du ratio bénéfice-risque.

La principale indication de cette rotation est la survenue d'effets indésirables rebelles malgré un traitement symptomatique adéquat. L'autre indication correspond à la survenue, heureusement exceptionnelle, d'un phénomène de résistance aux opioïdes, défini non seulement par une absence d'efficacité mais également par l'absence d'effet indésirable, malgré une augmentation massive et rapide des doses d'opioïdes. Les opioïdes ont en théorie le même profil d'effets indésirables mais il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle dans la tolérance de chaque malade. Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone et/ou par un changement de la voie d'administration.

La rotation doit tenir compte des doses équianalgésiques. [12]

Opiïdes faibles	Doses équivalentes
Tramadol	50 mg
Codéine	60 mg
Dihydrocodéine	30 mg
Oxycodone LP	5 mg

Opiïdes forts	Doses équivalentes
Oxycodone LP per os	60 mg/24h
Morphine per os	120 mg/24h
Fentanyl transdermique	50 µg/h
Hydromorphone per os	16 mg/24h

Tableau 3 : Tableaux d'équivalences de doses équianalgésiques [12]

g/ Les effets indésirables des opioïdes [14], [20]

Les opioïdes partagent tous globalement les mêmes effets indésirables mais il existe une grande variation inter- et intra- individuelle des malades à la survenue de ces effets. Leur apparition n'est pas un signe de surdosage.

- **La constipation**

La morphine possède une action centrale et périphérique, ce qui explique son impact sur le tractus gastro-intestinal. En cas de prise d'opioïdes, les sécrétions intestinales ainsi que le péristaltisme sont diminués et la contraction de certains sphincters est renforcée. La vidange gastrique est ainsi ralentie. Un traitement laxatif doit donc être prescrit pendant toute la durée du traitement opioïde. On utilisera de préférence un laxatif doux. Le recours à des laxatifs par voie rectale traduit habituellement la mauvaise efficacité des laxatifs par voie orale.

A titre d'exemple, on pourra utiliser, en traitement préventif des effets des opioïdes de palier 2 et 3, un lubrifiant comme de l'huile de paraffine ou un laxatif osmotique de type Movicol[®] ou Forlax[®]. En traitement curatif, on utilisera plutôt un laxatif peristaltigène comme Modane[®] ou un lavement évacuateur de type Microlax[®] ou Normacol[®].

Les mesures hygiéno-diététiques à rappeler sont simples. Le malade doit maintenir une activité physique dans la mesure du possible (la marche par exemple), augmenter ses apports liquidiens et avoir un apport alimentaire équilibré avec consommation de légumes et de fruits. Il doit également privilégier des conditions favorables pour aller à la selle (lieu privé, horaire fixe ou proximité d'une chaise percée).

- **Les nausées et vomissements**

Ils surviennent chez environ 40 % des malades, essentiellement en début de traitement et disparaissent le plus souvent en quelques jours. Les nausées semblent liées à une stimulation de la trigger zone ou zone gâchette en dehors de la barrière encéphalique, à une stimulation vestibulaire et à une diminution de la vidange gastrique. Les traitements proposés sont plutôt des antagonistes des récepteurs dopaminergiques d'action gastrokinétique comme le Primperan[®].

- **La somnolence**

Cet effet indésirable survient surtout lors de la phase de titration et s'atténue le plus souvent en quelques jours. Si ce n'est pas le cas, on doit rechercher un trouble métabolique, une potentialisation par des traitements associés ou une cause organique. La somnolence peut également survenir chez les malades dont la douleur avait entraînée une dette de sommeil. Elle a alors valeur de sommeil récupérateur.

- **Un myosis**

Le rétrécissement de la pupille est un signe d'imprégnation morphinique, ce n'est pas un signe de surdosage.

- **Les effets indésirables plus rares**

- **Des troubles neuropsychiatriques**

Ils sont souvent d'origine plurifactorielle, notamment en phase avancée du cancer. On pourra noter des troubles cognitifs comme des troubles de la conscience, de la mémoire ou de l'orientation, des troubles du comportement avec anxiété et agitation, des troubles de la perception comme des hallucinations et des troubles de l'humeur. Dans ce cas, il convient d'orienter le patient vers son médecin pour qu'il diminue les doses, qu'il prescrive éventuellement un neuroleptique ou qu'il réalise une rotation des morphiniques.

- **Des effets respiratoires**

La morphine a un effet histamino-libérateur. Elle épaissit les sécrétions broncho-pulmonaires et inhibe le réflexe de la toux. Ces données sont à prendre en compte chez le malade asthmatique et/ou insuffisant respiratoire, mais ne contre-indiquent pas la prescription d'opioïdes. En cas de survenue accidentelle d'une dépression respiratoire sévère, le traitement sera assuré principalement par l'injection de naloxone.

- **Une myoclonie**

Elle correspond à des mouvements musculaires involontaires, souvent en relation avec des posologies élevées.

- **Une hyperalgésie, des dysuries (difficultés à uriner), une rétention urinaire, des sueurs et un prurit** peuvent également survenir.

h/ Contre-indications

Les principales contre-indications sont l'insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle) et l'insuffisance hépatocellulaire sévère. Ce sont des contre-indications relatives en phase terminale et/ou si les douleurs sont intolérables. [25]

i/ Surdosage

Dans le cadre d'un traitement chronique bien suivi et régulièrement évalué, les risques de surdosage en opioïdes forts sont faibles. Un surdosage se manifeste essentiellement par une somnolence croissante accompagnée d'une diminution de la fréquence respiratoire pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire. [10]

j/ Effets indésirables

Les opioïdes sont contre-indiqués avec les IMAO (Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase) et entre agonistes purs et agonistes/antagonistes. Ils sont déconseillés avec l'alcool qui majore la sédation. [25]

k/ Arrêt du traitement

Une diminution progressive, sur plusieurs semaines, par palier de 30 à 50 %, en se basant sur la clinique, est proposée pour arrêter la morphine. [20]

l/ La pompe par perfusions continues

Dans certaines circonstances (doses orales trop importantes ou inefficaces, effets secondaires, impossibilité d'avaler, douleurs instables...), les opioïdes sous forme injectable seront utilisés en préférence. Les pompes permettent de délivrer une dose continue de morphine ou d'oxycodone, le plus souvent pour traiter le fond douloureux permanent, mais elles autorisent aussi le patient à se faire lui-même une dose supplémentaire de secours (bolus) pour traiter les accès douloureux plus intenses. La pompe présente les avantages d'une autonomie du patient et d'une gestion réactive de l'antalgie. Il est donc impératif que le patient et le personnel médical soient formés. Les officinaux ont un rôle dans la délivrance des antalgiques, le plus souvent, en lien avec les prestataires.

Ces pompes sont programmées par le médecin qui détermine les doses à auto-injecter et les intervalles libres minima à respecter afin d'éviter tout risque de surdosage. Le traitement sera initié à l'hôpital. Les pompes peuvent être verrouillées pour éviter les fausses manœuvres.

Une ordonnance sera destinée au pharmacien ou au prestataire de service pour la location de la pompe et pour les accessoires de remplissage. Une maintenance doit être assurée 24h/24. Une deuxième ordonnance, avec les médicaments, sera destinée au pharmacien d'officine. L'antalgique le plus utilisé est la morphine. La posologie sera précisée, la durée du traitement ainsi que le nombre d'ampoules correspondantes. [9]



Figure 13 : Photographie d'une pompe à morphine

m/ Règles de dispensation et de délivrance

Les antalgiques de palier 3 doivent être prescrits sur une ordonnance sécurisée. Le nom du prescripteur, son titre, son adresse, son téléphone, son numéro Adeli et sa signature ainsi que le nom du patient, son âge si c'est un enfant et la date de prescription doivent être inscrits sur l'ordonnance. La prescription doit être faite en toutes lettres et doit préciser le nom de la spécialité, le dosage, la forme pharmaceutique, la posologie et la durée de traitement ou le nombre d'unités à délivrer.

L'ordonnance ne doit pas être honorée si un chevauchement existe avec une autre ordonnance, sauf si une mention expresse du médecin l'autorise. Si l'ordonnance date de plus de 3 jours, la délivrance doit se limiter au nombre de jours restants à courir.

Le pharmacien doit reporter des mentions obligatoires sur l'ordonnance : le timbre de l'officine, le numéro d'inscription au registre, la date d'exécution de la délivrance, le nombre d'unités de prises délivrées ainsi que le nom et le dosage de la spécialité délivrée. Un volet de l'ordonnance est envoyé à la caisse, un autre est donné au patient et un troisième est conservé à l'officine pendant dix ans avec le registre. Sur chaque boîte, le numéro de l'ordonnancier et le tampon de la pharmacie doivent être appliqués. La délivrance est de 28 jours avec un fractionnement différent pour chaque spécialité. Ainsi le fentanyl se délivre pour 28 jours avec un fractionnement en 2 fois pour la forme transcutanée et en 4 fois pour les autres formes, sauf mention contraire du médecin. La morphine orale, Oxynorm[®], Oramorph[®] et les autres opioïdes forts se délivrent en une seule fois.

Un ordonnancier ou registre des ordonnances indiquant les balances des stupéfiants doit être tenu à jour et conservé dix ans. [10]

1.1.5.4. Efficacité et suivi du traitement

Une évaluation clinique régulière de l'efficacité et de la tolérance de l'antalgique est fondamentale afin d'optimiser le traitement entrepris ; ceci plus particulièrement dans les contextes post-traumatiques ou post-opératoires, où des complications pathologiques peuvent survenir et exiger un traitement étiologique. Cette évaluation permet surtout d'éviter une inutile escalade posologique ou des recours thérapeutiques inappropriés. Un traitement efficace se traduit par différents items qui sont récapitulés dans le tableau suivant.

Définition d'un traitement efficace des douleurs cancéreuses par excès de nociception^[3]

En schématisant, un traitement efficace se traduit par :

- Une douleur de fond absente ou d'intensité faible
- Un sommeil respecté
- Moins de 4 accès douloureux par jour
- Des traitements prévus pour les accès douloureux d'une efficacité supérieure à 50 %
- Des activités habituelles, qui peuvent être réduites par l'évolution du cancer, possibles ou peu limitées par la douleur
- Des effets indésirables des traitements mineurs ou absents.

Tableau 4 : Récapitulatif des items d'un traitement efficace [19]

1.1.5.5. Les co-antalgiques médicamenteux [15] [10]

1.1.5.5.1. Les anxiolytiques

Ils sont éventuellement introduits après la mise en place d'un traitement antalgique adapté, lors d'une forte composante anxieuse dans le ressenti de la douleur, celle-ci pouvant majorer la symptomatologie anxieuse. Les molécules à demi-vie courte doivent être privilégiées.

1.1.5.5.2. Les corticoïdes

Ils ont une action anti-inflammatoire et anti-œdémateuse et sont donc principalement utilisés dans le traitement des douleurs d'origine inflammatoire. Ils peuvent également être utilisés à petites doses, en fin de vie, pour leurs rôles orexigènes et psycho-stimulants.

1.1.5.5.3. Les biphosphonates

Ils sont utilisés dans certaines métastases osseuses. Ils permettent d'inhiber toute activité ostéoclastique. Ils vont également favoriser la formation du tissu osseux et limiter la résorption en stoppant le cercle vicieux qui s'installe lors de l'implantation de cellules métastatiques.

1.1.5.5.4. Les antispasmodiques

Ils sont indiqués dans les coliques hépatiques ou néphrétiques, dans les douleurs spasmodiques digestives, urinaires ou utérines. Ils se divisent en deux grandes classes pharmacologiques. Les antispasmodiques musculotropes, dénués de propriétés anticholinergiques, agissent directement sur les fibres musculaires lisses alors que les antispasmodiques anticholinergiques agissent en antagonisant les effets muscariniques de l'acétylcholine.

1.1.5.5. Les myorelaxants

Ils ont un intérêt s'il existe une contracture musculaire associée pouvant elle-même majorer la douleur. Il faut alors différencier les myorelaxants périphériques et les centraux. En effet, ces derniers sont des benzodiazépines avec une action anxiolytique et hypnotique à prendre en compte s'il existe une association avec des morphiniques.

1.1.5.6. Les autres moyens de lutte contre la douleur

La **radiothérapie** est efficace sur certaines métastases douloureuses (ex : métastases osseuses) ; ses effets sur la douleur se manifestent au bout de quelques jours.

La **chirurgie** peut être un moyen de soulager la douleur (par exemple en décompressant un nerf...).

La **chimiothérapie** et l'hormonothérapie peuvent diminuer la douleur en réduisant la taille d'une tumeur.

Des moyens complémentaires peuvent s'avérer efficaces comme la **relaxation**, l'**acupuncture**, les **massages**, les **stimulations électriques**, les **soins locaux**, l'**application de froid ou de chaud** ...

Le **soutien psychologique** apporté permet de diminuer les angoisses et ainsi réduire la douleur. [9]

1.1.6. Les conseils à l'officine

1.1.6.1. Lutte contre la banalisation des antalgiques en vente libre

De nombreux principes actifs sont en vente libre ou sont délistés pour des quantités ne dépassant pas un certain seuil. Dans le cadre de douleurs chroniques, le patient ne doit pas s'automédiquer mais doit évaluer ses douleurs avec un médecin. [22]

1.1.6.2. Accompagnement de la dispensation des antalgiques sur prescription

- Il faut rappeler aux patients les principaux effets indésirables et les moyens de prévention de chacun ; leur expliquer que leur survenue n'est pas toujours synonyme de surdosage mais qu'elle est liée à l'action pharmacologique des opioïdes.
En cas de délivrance de morphinique, il faut vérifier la co-prescription systématique d'un laxatif doux (surtout s'il s'agit d'une première délivrance) ainsi que d'un antiémétique (si nécessaire, la première semaine de traitement). La somnolence doit être signalée au médecin si elle persiste au delà de 3 à 4 jours de traitement.
- Les antalgiques doivent être utilisés en respectant les doses et les horaires de prise définis, même si la douleur semble moins intense.
- Les interdoses, permettant l'ajustement des posologies et le contrôle ponctuel des accès douloureux, doivent correspondre à 10 % de la dose des 24 heures. Il faut vérifier l'absence de surdosages.
- Dans le cas d'un traitement prolongé, une diminution progressive des doses par paliers de 30 à 50 % en une semaine environ est recommandée. La réapparition de la douleur ou la survenue d'un syndrome de sevrage sont à surveiller.
- Il faut dédramatiser le patient ; les antalgiques ne conduisent pas à un phénomène de dépendance dans le contexte douloureux s'ils sont bien utilisés. [22]

1.1.6.3. Evaluation régulière de la douleur

Il faut rappeler au patient que lui seul ressent la douleur. En cas d'inefficacité du traitement, le malade ne doit pas attendre plus de 48 heures pour consulter un médecin. Les prescriptions d'opioïdes ne doivent pas être reconduites sans réévaluation de la douleur et de l'iatrogénie possible. [19]

1.1.6.4. Spécificité chez les enfants

- Les enfants expriment difficilement leur souffrance avant l'âge de cinq ans. Il convient d'être attentif à chacun de leur geste et de leur émotion.
- Du fait de son immaturité hépatique et de son faible poids, l'enfant nécessite des dosages différents et des précautions d'usage notamment chez le nourrisson. Il faut vérifier que ceux-ci sont correctement adaptés à chacun.
- Il convient de rappeler que les antalgiques sont indispensables et d'insister sur l'importance de prises systématiques réparties à heures fixes, sans attendre que la douleur réapparaisse.
- Pour toute manifestation douloureuse, des paroles rassurantes et des gestes doux (petits massages locaux...) atténuent l'anxiété de l'enfant [17].

1.2. Les douleurs neuropathiques d'origine cancéreuse

1.2.1. Définition et mécanisme des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques, autrefois appelées neurogènes, sont consécutives à une lésion du système nerveux périphérique (tronc nerveux, plexus, racines rachidiennes..) ou central (moelle épinière, tronc cérébral, thalamus..).

Au niveau périphérique, il se produit des décharges ectopiques au sein des fibres lésées. On observe une surexpression des canaux sodiques et calciques, augmentant la libération de neurotransmetteurs excitateurs. On remarque également une modification de la synthèse des neuropeptides.

Au niveau médullaire, la lésion des afférences modifie l'excitabilité des neurones des relais spinaux et supra-spinaux qui deviennent alors hyperactifs.

De plus, la suppression d'afférences somatiques spécifiques et nociceptives produites par la lésion, diminue l'efficacité des systèmes inhibiteurs.

Des zones centrales, qui normalement ne transmettent que peu de messages douloureux, deviennent alors la source d'une activation massive des centres d'appréciation de la douleur. Ce processus entraîne des modifications complexes de transmission et de contrôle du message « douloureux ». [9]

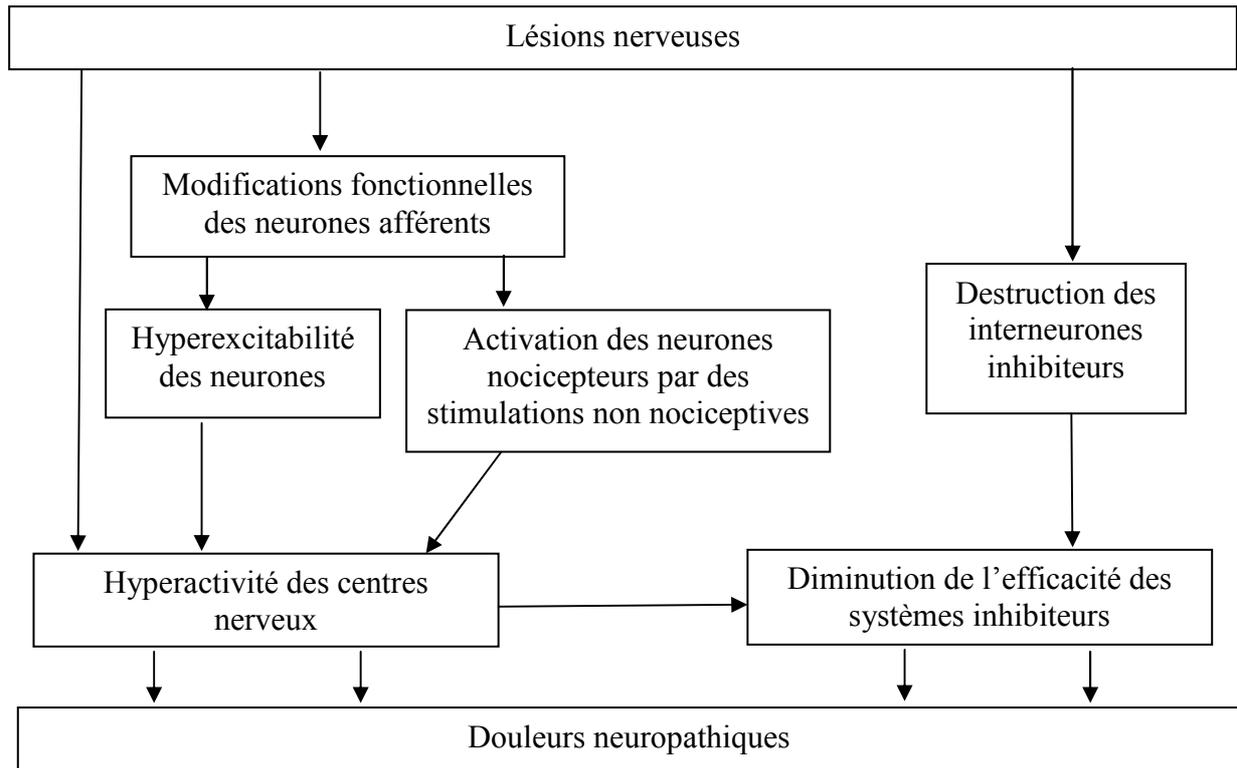


Figure 14 : Mécanisme des douleurs neuropathiques

1.2.2. Les différentes étiologies

Les origines des douleurs neuropathiques sont multiples. On peut les classer en fonction de la topographie et de l'atteinte au sein du système nerveux même si, dans certains cas, plusieurs niveaux peuvent être mis en jeu.

Les **douleurs neuropathiques périphériques** sont causées par une blessure ou une maladie qui endommage les nerfs situés à l'extérieur du cerveau ou de la moelle épinière. En cancérologie, elles sont le plus souvent dues à la tumeur elle-même, aux agents cytotoxiques comme certaines chimiothérapies, à la radiothérapie, à une infection virale (zona...) consécutive à la diminution des défenses immunitaires du malade ou encore à une intervention chirurgicale ou une amputation.

Les **douleurs neuropathiques centrales** sont causées par une blessure ou une affection du système nerveux central. Les lésions au niveau de la moelle épinière, des vertèbres qui la protègent ou du cerveau peuvent être à l'origine de ces douleurs. Elles sont dues à un envahissement tumoral ou aux métastases.

Quand on évalue une douleur neuropathique, l'étiologie est importante mais c'est surtout la sémiologie qu'il faut prendre en compte. [20], [21]

1.2.3. Les signes cliniques

Que la douleur soit d'origine périphérique ou centrale, les personnes qui souffrent de douleurs neuropathiques décrivent les mêmes symptômes. Les délais d'apparition de ces symptômes sont variables mais sont toujours retardés par rapport à la lésion initiale. Ils apparaissent, en général, quelques jours après la lésion mais peuvent se faire ressentir au bout de plusieurs mois dans certains cas. La douleur se situe dans le territoire d'innervation sensitive dont dépend la structure nerveuse lésée, on recherche donc la topographie de la douleur. [9]

Qualitativement, on retrouve en général deux composantes pour les douleurs neuropathiques : une composante spontanée et une intermittente ; toutefois une seule peut être présente. [9]

1.2.3.1. Les douleurs spontanées

Ces douleurs spontanées se ressentent de façon continue. Elles sont souvent décrites comme des décharges électriques, des brûlures, des démangeaisons, des arrachements, des déchirements, des strictions ou encore des sensations d'étouffement. [24]

1.2.3.2. Les douleurs provoquées

Les douleurs provoquées ont une composante intermittente. Elles sont induites par des stimuli externes et sont également décrites comme des décharges électriques. [24]

1.2.3.3. Les symptômes associés

Les malades se plaignent d'allodynie. Elle correspond à une réponse douloureuse face à une stimulation normalement indolore. Il peut s'agir de stimuli thermiques comme le froid et le chaud ou de stimuli mécaniques comme le port de vêtements.

Les hyperesthésies, également ressenties par les malades, correspondent à une réponse anormalement intense face à une stimulation douloureuse. Il peut s'agir, par exemple, d'une douleur intense face à un pincement de la peau ou au passage de la lame du rasoir.

Des hyperpathies, peuvent être présentes. Ce sont des réponses douloureuses extrêmement intenses, qui se prolongent après l'arrêt du stimulus et qui impliquent un territoire débordant largement de la zone stimulée.

Enfin, des paresthésies sont également décrites. Elles correspondent à un trouble de la sensibilité, désagréable et non douloureux, donnant l'impression de palper du coton, et pouvant s'accompagner d'une anesthésie avec une disparition plus ou moins importante de la sensibilité. Le terme généralement employé est fourmillement. [24]

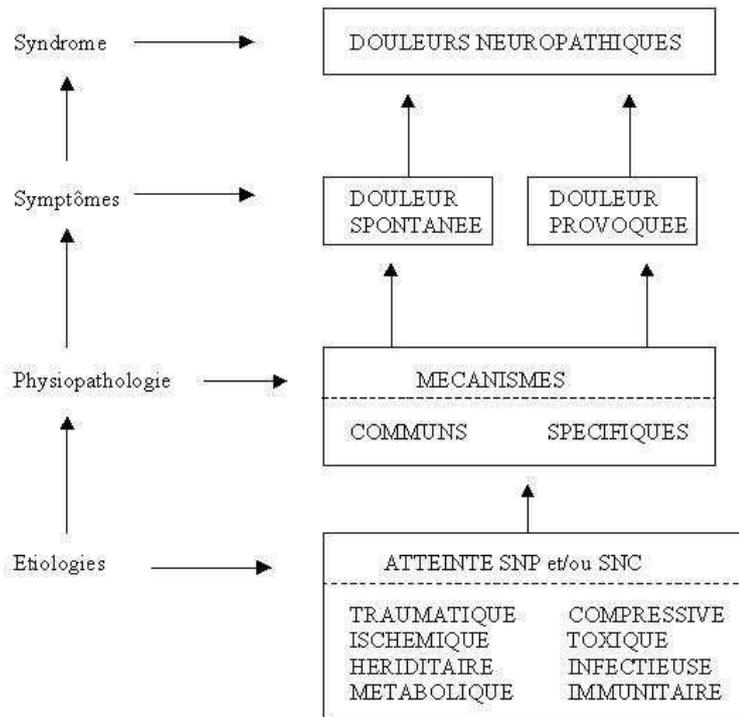


Figure 15 : Etiologie et symptômes des douleurs neuropathiques

1.2.4. Le diagnostic des douleurs neuropathiques

Le diagnostic est tout d'abord clinique. L'examen du malade permet de montrer que la douleur siège au niveau d'une zone déficitaire en termes sensitifs.

En plus de cet examen, l'évaluation et le diagnostic se font avec un questionnaire appelé « DN4 : Douleurs Neuropathiques, évaluation en 4 questions ». Il regroupe 10 items se rapportant aux manifestations de la douleur. Le patient doit y répondre par oui ou non. Un score d'au moins 4 réponses positives permet d'orienter vers le diagnostic de douleur neuropathique. [17]

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
	Oui	Non
1. Brûlure		
2. Sensation de froid douloureux		
3. Décharges électriques		
QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
	Oui	Non
4. Fourmillements		
5. Picotements		
6. Engourdissements		
7. Démangeaisons		
QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact ?		
9. Hypoesthésie à la piqûre ?		
QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
	Oui	Non
10. Le frottement ?		

Tableau 5 : Questionnaire DN4 [17]

1.2.5. Le traitement des douleurs neuropathiques

En cancérologie, les douleurs sont souvent mixtes, nociceptives et neuropathiques, et l'absence d'efficacité d'un traitement antalgique « classique » doit toujours faire envisager la possibilité d'une étiologie neurogène associée. En effet, les douleurs neuropathiques sont en règle générale réfractaires aux analgésiques usuels. Les opioïdes peuvent être efficaces mais à des posologies élevées.

Les douleurs neuropathiques répondent à des médicaments d'action centrale qui améliorent les dysfonctionnements de la transmission et des contrôles des messages nociceptifs, ce sont certains antidépresseurs et antiépileptiques, et/ou à des techniques de neurostimulation. [26]

1.2.5.1. Les antiépileptiques

1.2.5.1.1. Molécules utilisées et posologies

Parmi tous les antiépileptiques disponibles, seules certaines sont utilisées dans les douleurs neuropathiques, l'intérêt de ceux non cités n'ayant pas été démontré. La posologie des antiépileptiques utilisés comme antalgiques est similaire à celle du traitement antiépileptique. [9][26]

a/ Gabapentine, Neurontin®

Utilisé hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), sa posologie est à augmenter par palier de 300 à 400 mg tous les 3 jours jusqu'à l'obtention d'une efficacité. La dose maximale est de 3600 mg/j. Il est efficace sur les douleurs continues comme sur les douleurs paroxystiques.

b/ Prégabaline, Lyrica®

Proche de la gabapentine, sa posologie est également à augmenter progressivement en fonction de la réponse. La dose maximale est de 600 mg/j en 2 prises.

c/ Clonazépam, Rivotril®

Utilisé hors AMM, sa posologie est initiale est de 1 à 4 mg/24h. La prise le soir au coucher est à privilégier et il est préférable de débiter par la forme goutte en augmentant de 1 à 3 gouttes par palier de 5 à 7 jours. Ce traitement est sédatif et son intérêt antalgique réside dans ses propriétés anxiolytiques et hypnotiques.

d/ Carbamazépine, Tégrétol®

Ce traitement d'efficacité démontrée dans la névralgie du trijumeau s'utilise à une posologie de 600 à 1600 mg/j.

e/ Phénytoïne, Di-Hydan®

A la posologie de 2 à 6 mg/kg/j, elle possède une AMM pour la névralgie du trijumeau mais n'est quasiment plus utilisée. [25]

1.2.5.1.2. Indications

On utilise les antiépileptiques pour traiter les douleurs neuropathiques si celles-ci sont plutôt de composante paroxystique. [25]

1.2.5.1.3. Mode d'action des antiépileptiques sur la douleur

Les mécanismes impliqués dans la douleur neuropathique sont multiples. On note surtout des décharges électriques ectopiques au niveau des fibres nerveuses lésées, des canaux ioniques (calciques et sodiques en particulier) surexprimés, des contrôles inhibiteurs descendants altérés et donc une diminution de l'efficacité des systèmes de modulation de la douleur.

La gabapentine et la prégabaline augmentent les taux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un acide aminé inhibiteur, et bloquent les canaux calciques.

La carbamazépine et la phénytoïne diminuent la libération du glutamate, acide aminé impliqué dans l'hyperexcitabilité neuronale au niveau central et sont impliqués dans le blocage des canaux sodiques.

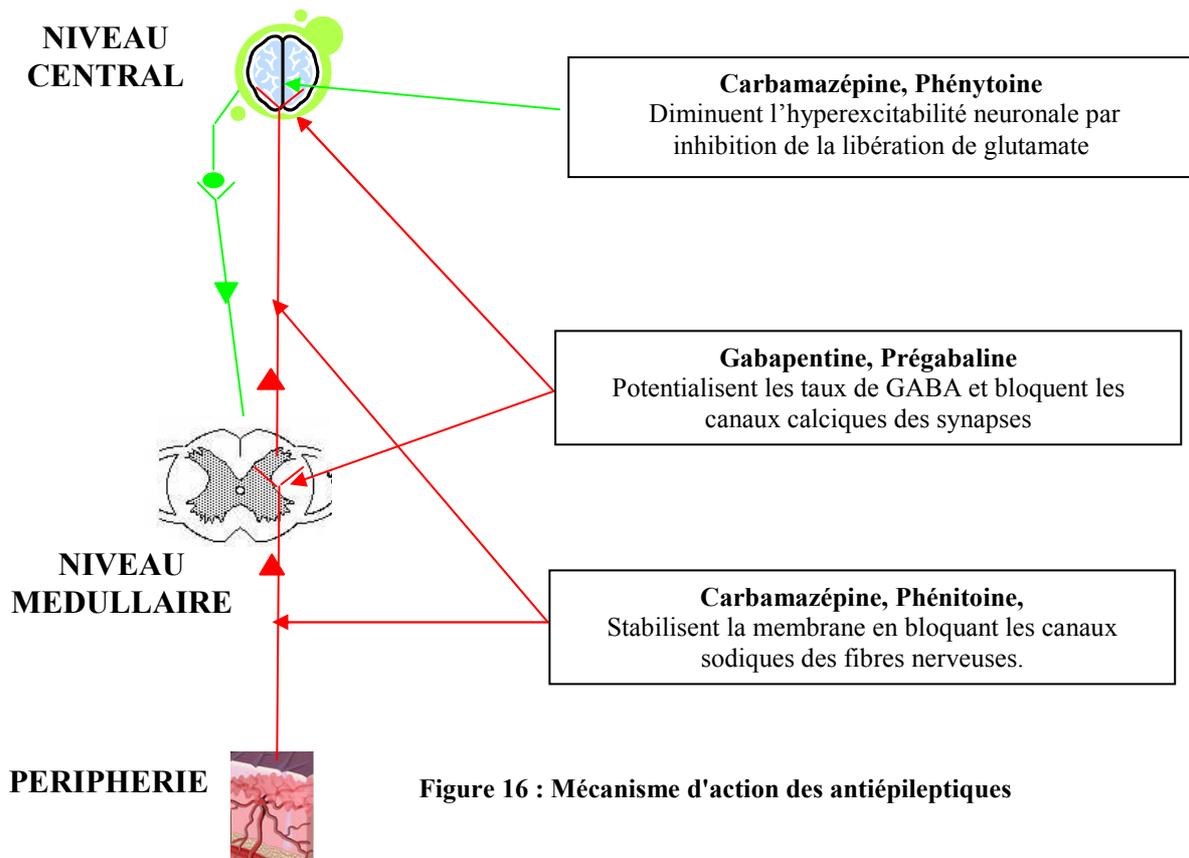


Figure 16 : Mécanisme d'action des antiépileptiques

1.2.5.1.4. Effets indésirables et contre-indications

- La gabapentine présente peu d'effets secondaires : une fièvre, une somnolence, une asthénie, des céphalées, des étourdissements, des nausées et vomissements, présents surtout en début de traitement.
- Les effets indésirables les plus fréquents de la prégabaline sont des étourdissements, une somnolence ainsi qu'une prise de poids, une constipation et une sensation de bouche sèche.
- Le clonazépam est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire et provoque une somnolence et des troubles mnésiques. Une tolérance peut se développer en cas d'utilisation prolongée.
- La carbamazépine peut induire une hyponatrémie, des nausées, une somnolence ainsi qu'une ataxie, des vertiges et des confusions mentales. Elle nécessite une surveillance biologique stricte due à sa toxicité hématologique. Son effet inducteur enzymatique est également à prendre en compte entre autres avec les contraceptifs oraux, le saquinavir et les rétinoïdes. Son association avec des IMAO non sélectifs est contre-indiquée.
- En cas de traitement par phénytoïne, une somnolence et des vertiges fréquents mais transitoire peuvent apparaître les premiers jours de traitements. Certains cytotoxiques comme l'erlotinib (Tarceva[®]), l'imatinib (Glivec[®]), le sorafénib (Nexavar[®]) et le sunitinib (Sutent[®]) diminuent l'absorption digestive de la phénytoïne. La majoration de la neurotoxicité du busulfan (Myleran[®], Busilvex[®]) et de l'ifosfamide (Holoxan[®]) les déconseille en association avec la phénytoïne. L'étoposide (Celltop[®], Vépéside[®]) est également une association contre-indiquée car le cytotoxique perd son efficacité. La phénytoïne est un inducteur enzymatique et ses interactions doivent être prises en compte, comme pour la carbamazépine. [24], [26]

1.2.5.2. Les antidépresseurs

1.2.5.2.1. Molécules utilisées et posologies [9] [26] [25]

a/ Les antidépresseurs tricycliques

Ce sont des molécules efficaces surtout dans les douleurs neuropathiques périphériques. Les molécules principalement utilisées sont l'amitriptyline (Laroxyl[®]), avec une action sédatrice à prendre en compte, la clomipramine (Anafranil[®]), l'action sédatrice étant moindre que pour la précédente et l'imipramine (Tofranil[®]), prescrite lorsqu'une action plus stimulante est recherchée.

La posologie des antidépresseurs est généralement moindre que celle utilisée pour leurs effets sur l'humeur. En moyenne, leur posologie est de 40 à 75 mg/jour en 1 à 2 prises, à atteindre progressivement en 5 à 7 jours par paliers de 10 à 20 mg. L'action antalgique est retardée et obtenue après un délai variable, en moyenne d'une dizaine de jours. Une prise le soir est à favoriser.

b/ Les autres classes d'antidépresseurs

Les autres classes d'antidépresseurs sont moins fréquentes car leur efficacité est inférieure à celle des tricycliques. Toutefois, leur index thérapeutique est meilleur.

Certaines molécules comme la venlafaxine (Effexor[®]), sont tout de même employées hors AMM. Il faut noter que la duloxétine (Cymbalta[®]), possède une AMM dans les douleurs neuropathiques du diabétique.

1.2.5.2.2. Indications

Si la composante des douleurs est plutôt continue, on utilisera de préférence en première intention les antidépresseurs. [25]

1.2.5.2.3. Mode d'action

Les tricycliques et la duloxétine (Cymbalta[®]) renforcent les contrôles inhibiteurs descendants en bloquant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Les tricycliques sont également impliqués dans le blocage des canaux sodiques.

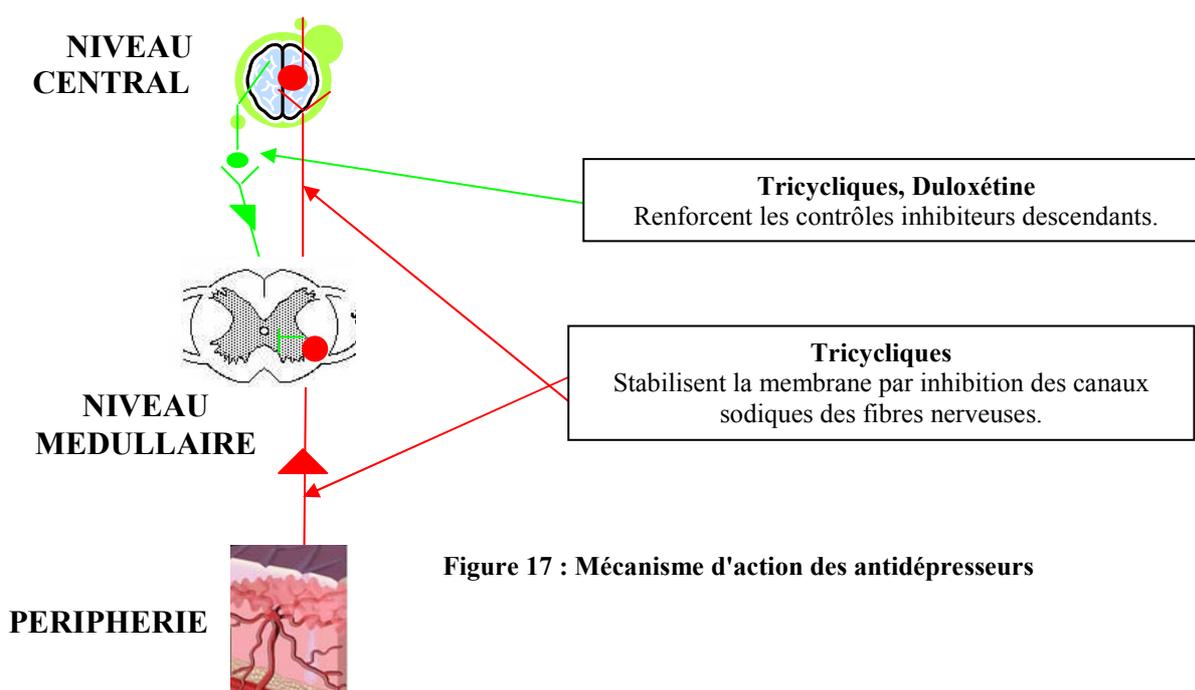


Figure 17 : Mécanisme d'action des antidépresseurs

1.2.5.2.4. Effets indésirables et contre-indications

Outre une prise de poids possible, les antidépresseurs tricycliques exposent à des effets anticholinergiques dose-dépendants comme une sécheresse buccale et lacrymale, une constipation chronique avec risque d'iléus paralytique. De ce fait, certains patients ne parviennent pas à la dose optimale qui permettrait de les soulager. Par ailleurs, le risque d'hypotension orthostatique, de constipation et de troubles de la miction avec rétention d'urine rend leur prescription délicate chez le sujet âgé. Les contre-indications classiques sont l'adénome prostatique, le glaucome et l'infarctus du myocarde récent.

Les effets indésirables de la duloxétine sont une sécheresse buccale, des nausées avec anorexie, des vertiges, des céphalées, une somnolence, une hypersudation. Elle n'entraîne pas de prise de poids, contrairement aux tricycliques. En revanche, elle peut exposer à des troubles hépatiques, à une hyperglycémie et à une augmentation de la pression artérielle. Ses contre-indications sont donc une maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale sévère ou une hypertension artérielle non équilibrée. [25]

1.2.5.2.5. Les antalgiques

Les molécules de palier 1 sont inefficaces sur ce type de douleurs. Au niveau du palier 2, le tramadol peut être utilisé à la dose de 200 à 400 mg/j, grâce à son action mono-aminergique mixte, inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. La codéine et le dextropropoxyphène semblent moins actifs. Les opioïdes forts de palier 3 sont, quand à eux, fréquemment prescrits. Ainsi, la morphine et l'oxycodone sont proposés comme médicaments de première intention en cas de douleur neuropathique, en cancérologie. [9]

1.2.5.2.6. Les anesthésiques locaux

Ils sont très efficaces sur la composante paroxystique de la douleur grâce à leur action stabilisatrice de membrane par inhibition des canaux sodiques. Les emplâtres de lidocaïne (Versatis[®]), réservés à l'hôpital, sont efficaces principalement sur les douleurs spontanées et allodyniques. [9]

1.2.5.3. Stratégie thérapeutique

Le choix des molécules dépend du type de douleur. Si les douleurs sont continues, les antidépresseurs tricycliques seront utilisés en première intention. Les antiépileptiques seront privilégiés en cas de douleurs paroxystiques. La duloxétine sera privilégiée dans les douleurs liées au diabète et la lidocaïne dans les douleurs post-zostériennes.

Plusieurs traitements successifs sont parfois nécessaires avant d'obtenir un résultat. En cas de réponse partielle d'un traitement, l'association de deux types de médicament est possible. On associe un antiépileptique avec un antidépresseur tricyclique en veillant au cumul des effets indésirables ou on associe un antalgique à une des deux classes précédentes.

Dans tous les cas, si le traitement est inefficace ou partiellement efficace, il faut réévaluer la composante nociceptive de la douleur, revoir les traitements co-antalgiques et discuter d'une prise en charge dans une structure de la douleur ou la mise en place d'une stimulation transcutanée. [24]

1.2.5.4. Les conseils à l'officine lors de l'initiation d'un traitement médicamenteux d'action central

- Le pharmacien se doit d'être attentif à la plainte du patient car de nombreuses douleurs neuropathiques restent non diagnostiquées. En effet, les sensations éprouvées sont bien particulières et le malade hésite souvent à en parler.

- Il est nécessaire de prévenir le patient que l'efficacité des traitements est souvent partielle et retardée.
- Il faut expliquer que la prescription de ces molécules présente parfois une autre indication que celle de la douleur, afin d'éviter toute interprétation fâcheuse, parfois à l'origine d'un arrêt intempestif des médicaments.
- La monothérapie est à privilégier en première intention, mais les associations de classes thérapeutiques différentes sont souvent nécessaires pour contrôler l'ensemble des symptômes.
- La posologie initiale de l'ensemble de ces médicaments doit être faible et adaptée très progressivement en fonction de leur tolérance. Par exemple, la somnolence qu'ils peuvent induire est à prendre en compte s'ils sont associés avec un morphinique.
- Le pharmacien se doit d'informer le malade sur les effets secondaires des traitements et de le conseiller au mieux pour lutter contre ces effets.
- La durée du traitement doit être précisée au malade. Celui-ci est instauré pour 6 mois au minimum, de façon à bien tester son efficacité. Il faut préciser que, dans de nombreux cas, la disparition de la douleur n'est pas totale.
- Il faut déconseiller au patient de faire de l'automédication : les antalgiques classiques donnent de mauvais résultats dans ce type de douleurs.
- Il convient de préciser au patient qu'il ne doit pas arrêter brusquement son traitement afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Le traitement doit s'inscrire dans une prise en charge globale des conséquences psychoaffectives (dépression, anxiété), du handicap et des conséquences socioprofessionnelles. [24], [26]

1.2.5.5. Les traitements non médicamenteux des douleurs neuropathiques

1.2.5.5.1. La Neurostimulation Electrique Transcutanée (TENS)

Elle peut être utilisée en complément du traitement médicamenteux lors des douleurs neuropathiques. Un courant électrique de faible tension est transmis par des électrodes placées sur la peau. Les contre-indications sont le port d'un pace maker ou d'un défibrillateur, une grossesse et l'utilisation à proximité du sinus carotidien. Cette technique est réalisable par le patient lui-même à domicile mais, avant de ramener l'appareil chez lui en location, il doit d'abord être initié à l'utilisation du neurostimulateur. Pour cela, il doit réaliser des séances dans des centres spécialisés contre la douleur afin de déterminer les modalités optimales d'utilisation (nombre d'électrodes, fréquence...).

En cas de location à la pharmacie, le pharmacien doit délivrer l'appareil adapté à la pathologie. L'ordonnance de location doit émaner d'un centre de la douleur, d'un médecin spécialisé dans ce domaine ou d'un rééducateur. Les renouvellements ne peuvent être faits que par ces prescripteurs.

Les appareils ont des programmes prééglés ou des programmes personnalisables. Trois modes de courant sont disponibles. Le mode « Burst », correspond à des neurostimulations par impulsions, le mode « Normal », à des neurostimulations continues et dans le mode « Modulé », les neurostimulations sont constamment différentes pour ne pas habituer le patient. Le neurostimulateur est dispensé avec deux électrodes par canal. Il est possible de mettre deux canaux par appareil. L'appareil peut se placer à la ceinture ou autour du cou du malade. Les électrodes doivent être appliquées sur une peau sèche, une au dessus et une en dessous des zones douloureuses, avec un écart minimum du diamètre de l'électrode. La stimulation peut provoquer des picotements mais ne doit pas être douloureuse. Chaque séance doit durer au moins 30 minutes. Les électrodes doivent être replacées sur leur support

plastique pour garder leur « colle » après chaque utilisation. De plus, elles peuvent être placées au frigo pour coller plus longtemps.

Le neurostimulateur est pris en charge en location pendant 6 mois au départ (LPPR : 12€20 / mois). Si il convient au malade, celui-ci peut l'acheter après la période de location (LPPR : 112€05). Les électrodes sont à l'achat et sont remboursées au nombre de 4 pour 15 jours (LPPR : 5€18). [11]



Figure 18 : Port du TENS [21]

1.2.5.5.2. La kinésithérapie

La prise en charge par la kinésithérapie des douleurs neuropathiques poursuit simultanément trois axes. Le premier est un axe physique et mécanique. Le kinésithérapeute par des massages et des mobilisations nerveuses et articulaires diminue les facteurs d'irritations radiculaires ou tronculaires. Le deuxième axe de travail est neurophysiologique. Grâce à l'électrothérapie de basse fréquence, la cryothérapie, la thermothérapie ou encore les vibrations mécaniques transcutanées, le kinésithérapeute va chercher à calmer la douleur neuropathique. Enfin, le kinésithérapeute suit un axe cognitivo-comportemental qui consiste à apprendre au patient à comprendre sa douleur et à mieux la gérer.

A ce jour, il persiste des difficultés d'évaluation des techniques de rééducation utilisées dans la prise en charge des patients présentant des douleurs neuropathiques dont la sémiologie est variée et qui, de plus, sont souvent intriquées à d'autres douleurs. [11]

1.2.5.5.3. Les thérapies cognitivo-comportementales

L'acupuncture, la sophrologie ou encore la relaxation peuvent avoir des effets bénéfiques sur les douleurs neuropathiques lorsqu'elles sont associées aux traitements médicamenteux.

1.2.5.5.4. La chirurgie

Elle est destructrice lorsque l'on enlève les fibres nociceptives à la périphérie ou dans leur zone d'entrée dans la moelle. Elle est fonctionnelle lors de l'implantation de stimulation électrique.

1.2.5.5.5. La prise en charge de la dimension psychologique

Si nécessaire, un traitement symptomatique de l'anxiété, des troubles de l'humeur et des troubles du sommeil est mis en place.

2. Les nausées et les vomissements face au patient cancéreux

2.1. Généralités

Les nausées et les vomissements sont des troubles digestifs fréquents en cancérologie. Concernant majoritairement les patients sous chimiothérapie, ils se retrouvent également lors d'une radiothérapie ou d'un traitement par opioïdes. Ils représentent un des effets indésirables les plus redoutés du patient et sont responsables d'une observance médiocre. Ils peuvent de plus être à l'origine de troubles métaboliques (alcalose, hypokaliémie) avec une déshydratation, de dénutrition, d'œsophagites et posent de nombreux problèmes chez les patients soumis à un traitement per os. [28]

2.2. Le mécanisme des vomissements

D'une façon générale, le vomissement est déclenché par l'excitation du centre de vomissement, situé dans le mésencéphale. Cependant, les mécanismes précis par lesquels la chimiothérapie anticancéreuse induit les nausées et les vomissements ne sont pas complètement connus. Il est probable que les différents agents de chimiothérapie agissent sur des sites différents, voire sur de multiples sites en même temps.

Au concept de centre unique du vomissement, on préfère aujourd'hui celui d'une organisation de différentes zones neuronales interconnectées, au niveau du rhombencéphale, pour déclencher le réflexe émétique ; on parle maintenant de Central Pattern Generator (CPG). Cette région bulbaire pouvant contenir les neurones impliqués dans l'intégration des messages afférents et la genèse de l'activité motrice émétique correspondent à l'area postrema (ou zone chémoréceptrice), au noyau du tractus solitaire, au noyau dorsal moteur du nerf vague et à la formation réticulée bulbaire.

Les vomissements chimio-induits sont provoqués par deux voies principales : l'une d'origine périphérique constituée du système vagal abdominal et l'autre d'origine centrale issue de la « zone gâchette » appelée aussi Chemoreceptive Trigger Zone (CTZ).

Au niveau central, la barrière hémato-méningée est poreuse et les antitumoraux ou leurs métabolites peuvent donc stimuler directement les neurones de la CTZ.

Au niveau périphérique, on trouve sur les extrémités terminales des voies vagales afférentes, différents récepteurs ; en particulier, les récepteurs de type 3 à la sérotonine et ceux de type 1 aux neurokinines et à la cholécystokinine. Les agents antitumoraux, par des mécanismes muqueux directs et d'origine sanguine, stimulent la libération de médiateurs par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur, qui se lient à leurs récepteurs respectifs sur les terminaisons vagales à proximité. Parmi les différents médiateurs locaux, la sérotonine joue un rôle important, principalement dans les 24 premières heures après la chimiothérapie, ainsi que la substance P, libérée par destruction des cellules intestinales. Le déclenchement des vomissements est alors dû à la stimulation par la sérotonine et la substance P de chémorécepteurs centraux principalement, ainsi que de récepteurs périphériques.

Les récepteurs centraux sont situés dans le cerveau au niveau de la CTZ, et les périphériques sont essentiellement gastro-intestinaux mais aussi vestibulaires, corticaux, gustatifs et olfactifs. De nombreux neurotransmetteurs (isolément ou associés) activeraient le centre du vomissement : la dopamine, la sérotonine, la substance P, la norépinéphrine, l'apomorphine, l'angiotensine II, la gastrine...

Mémoire, peur, odeurs, anticipation stimulent également le centre du vomissement par l'intermédiaire du cortex cérébral et du système limbique.

Le centre du vomissement centralise ensuite les influx afférents de la CTZ et des autres structures. Il envoie des stimuli efférents au diaphragme, aux muscles abdominaux, à l'estomac, à l'œsophage provoquant les vomissements. [30], [33]

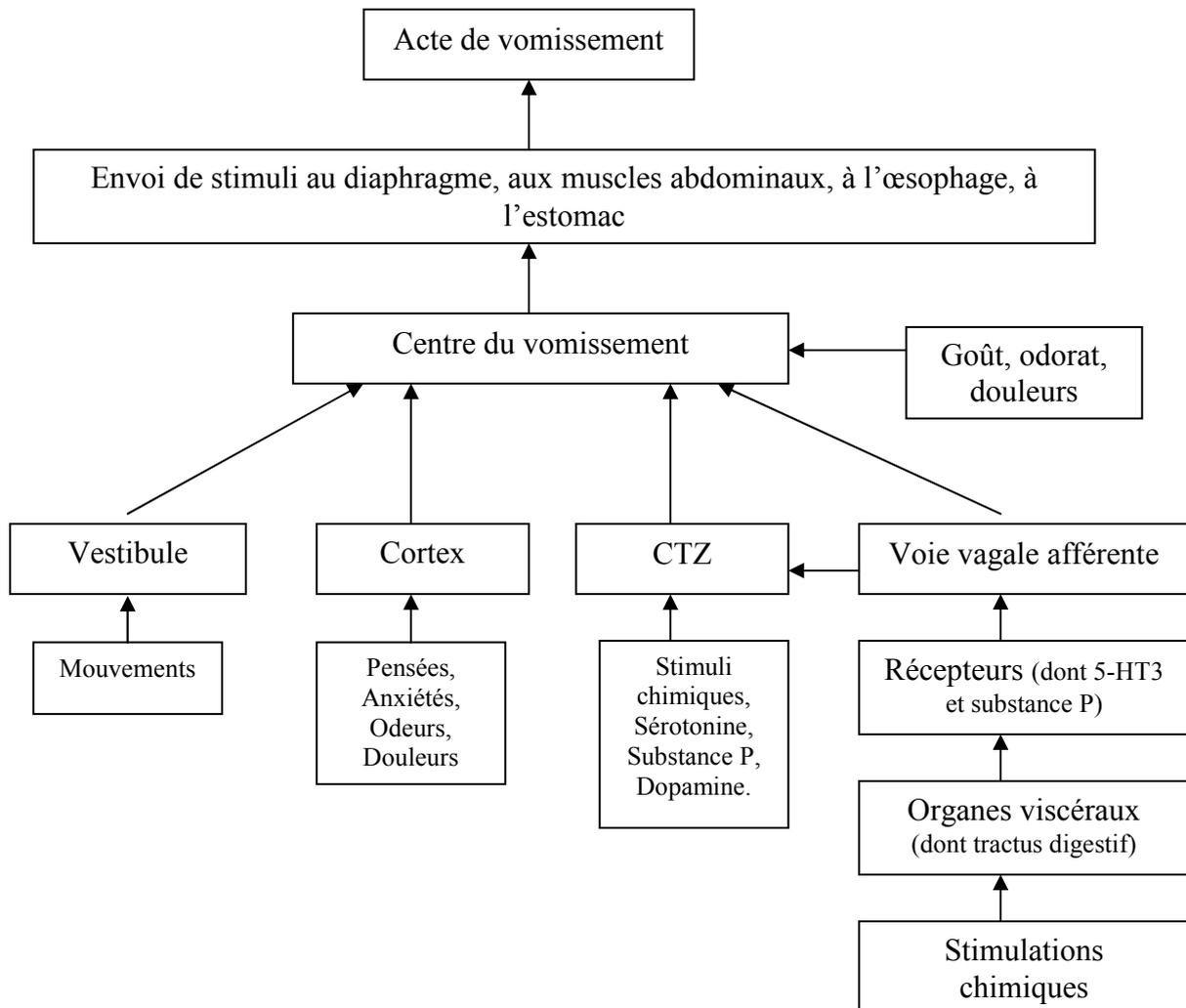


Figure 19 : Mécanisme des nausées et des vomissements [29]

2.3. Les facteurs de risques

Le contrôle des nausées et vomissements chimio- et radio- induits repose avant tout sur leur prévention, d'où l'intérêt de réaliser une évaluation précise du risque émétique.

Le potentiel émétisant de la chimiothérapie est actuellement le facteur de risque principal de survenue de nausées et vomissements mais chacun est susceptible de réagir différemment pour un même traitement.

Des protocoles de traitement sont mis en place, selon le type de chimiothérapie et le risque émétique lié à chaque patient. Ils permettent d'améliorer la prévention antiémétique lors de chimiothérapie et donc d'augmenter l'efficacité thérapeutique.

2.3.1. Le risque lié à la chimiothérapie

Chaque drogue administrée possède un potentiel émétisant propre. On classe le plus souvent ces traitements en trois groupes : (Voir Annexe 2)

- Chimiothérapie possédant un pouvoir émétisant fort (Apparition de nausées ou vomissements dans plus de 60% des cas)
- Chimiothérapie possédant un pouvoir émétisant moyen (Apparition de nausées ou vomissements dans 30% à 60% des cas)
- Chimiothérapie possédant un pouvoir émétisant faible (Apparition de nausées ou vomissements dans moins de 30% des cas)

Il faut noter que :

- l'association d'agents de chimiothérapie augmente les risques,
- l'emploi de hautes doses est plus émétisant que les doses dites standard ou conventionnelles,
- une perfusion continue est moins émétisante que l'injection en bolus,
- les injections sur plusieurs jours sont mieux tolérées que l'administration sur une journée,
- l'administration pendant la nuit à un patient allongé est mieux tolérée que l'administration sur une journée,
- la tolérance à la chimiothérapie se détériore au fil des cures. [30]

2.3.2. Le risque lié au patient

Le malade remplit une fiche à l'hôpital afin d'évaluer son risque émétique propre. On attribue un score à chaque réponse. Si le score est supérieur à 6, le risque émétique est élevé ; si le score est inférieur ou égal à 5, le risque est standard. [31]

<i>Entourer les réponses qui correspondent au malade:</i>		
• Age	<50 :	2
	>50 :	1
• Sexe	Femme :	2
	Homme :	1
• Consommation éthylique régulière :		
	Oui :	1
	Non :	2
• Antécédents de vomissements pendant la grossesse ou mal des transports :		
	Oui :	2
	Non :	1
• Personne de nature anxieuse :		
	Oui :	2
	Non :	1

Figure 20 : Risque lié au patient selon les réponses aux items

2.3.3. Le risque lié à la radiothérapie

Le patient sera susceptible d'avoir des nausées et vomissements si le tube digestif est irradié. [33]

2.4. Différencier les types de vomissements

2.4.1. Diagnostic différentiel

Les étiologies des nausées sont multiples et il est nécessaire de distinguer leur origine avant de les traiter.

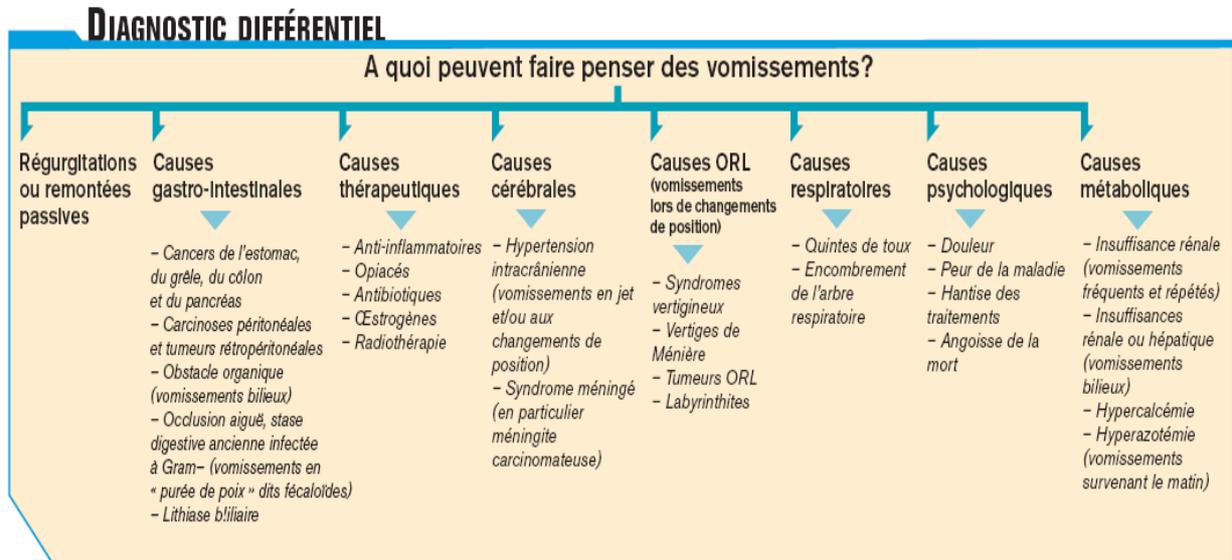


Figure 21 : Le diagnostic différentiel des nausées et vomissements chimio-induits [33]

2.4.2. Les types de vomissements chimio-induits

2.4.2.1. Les vomissements anticipés

Les vomissements anticipés surviennent dans les jours ou les heures précédant l'hospitalisation, en l'absence de tout traitement cytotoxique. Ils sont expliqués par un conditionnement de type pavlovien (réflexe) acquis par l'organisme en cas d'échec de prévention antiémétique lors des cures précédentes. Ils sont déclenchés par tout ce qui peut provoquer le souvenir des précédents vomissements (odeur, vue de l'hôpital ou des infirmières...). [30], [35]

2.4.2.2. Les vomissements aigus

Les vomissements aigus surviennent dans les heures qui suivent le début de la perfusion et peuvent se poursuivre après la fin de celle-ci. Ils concernent 10 à 90 % des patients. [30], [35]

2.4.2.3. Les vomissements retardés

Ils surviennent 24 heures après la chimiothérapie et dans les jours suivant la cure. Ils sont le plus fréquents avec le cisplatine, le carboplatine, le cyclophosphamide et la doxorubicine. Leur physiopathologie reste obscure. Ces troubles ont un impact négatif sur la qualité de vie et majorent le risque de dénutrition du patient. Leur risque est accru si le malade a présenté des vomissements aigus. [30], [35]

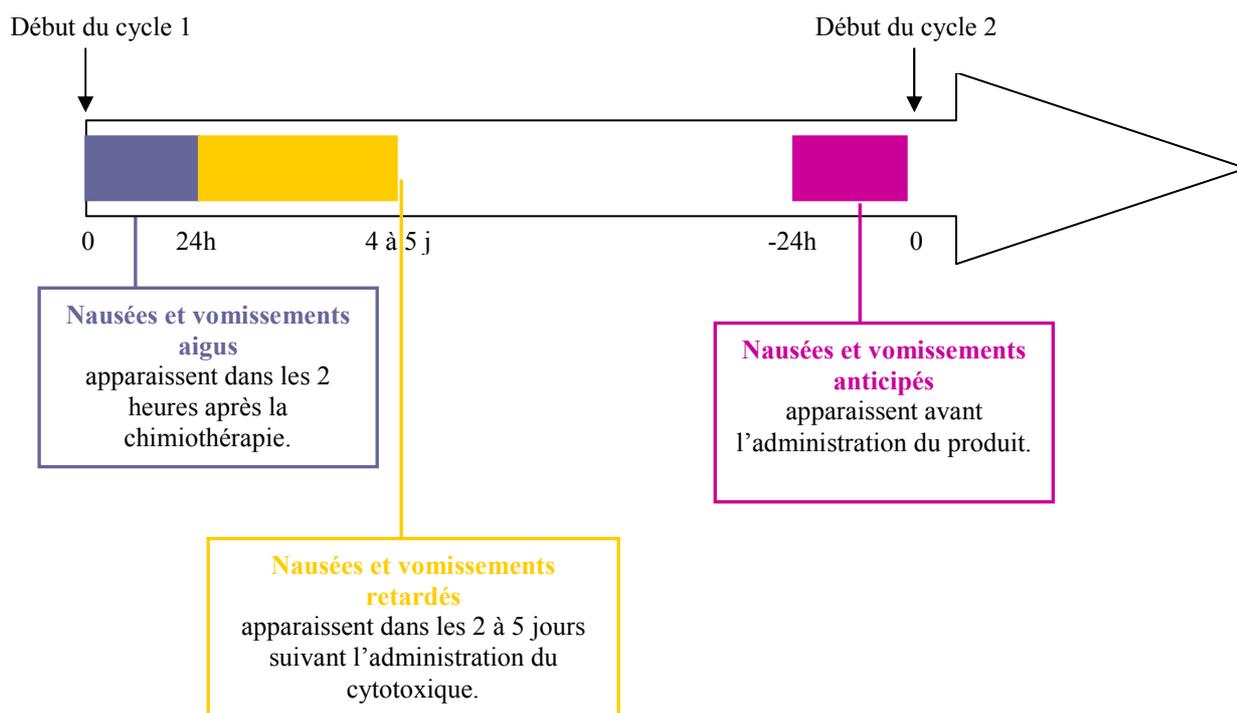


Figure 22 : Types de vomissements selon leur délai d'apparition [34]

2.5. Traitements et protocoles antiémétiques

L'évaluation de l'intensité et de la fréquence des phénomènes émétiques doit être régulière afin de déterminer leur degré de sévérité et leur impact sur la vie des patients.

2.5.1. Traitements des vomissements anticipés

La prévention repose le plus souvent sur des benzodiazépines, administrées 48 à 72 heures avant l'hospitalisation.

2.5.2. Traitements des vomissements aigus

2.5.2.1. Les antagonistes dopaminergiques

2.5.2.1.1. Indications

La dopamine ayant un effet émétique et inhibiteur de la motricité digestive, ses antagonistes ont des propriétés antiémétisantes et stimulantes de la motricité digestive. Ce fut les premiers antiémétiques utilisés. Actuellement, ils sont privilégiés en cas de mauvaise tolérance des sétrons, d'échec de l'association sétrons et corticoïdes, ou d'administration de chimiothérapies peu émétisantes. [29], [33]

2.5.2.1.2. Molécules utilisées

Trois familles sont actuellement commercialisées : les benzamides, les phénothiazines et les butyrophénones. [29], [25]

a/ Les benzamides

Doués d'une très faible activité neurologique, leur pouvoir antiémétique est dû à leur activité stimulante de la motricité gastro-intestinale. Ils ont aussi un effet anti-reflux.

On utilise le métoclopramide (Primpéran®) ou l'alizapride (Plitican®). Le métoclopramide est notamment administré pour contrôler les nausées et vomissements iatrogènes induits par l'administration, adjuvante au traitement anticancéreux, d'opiacés antalgiques. L'alizapride est une alternative intéressante au métoclopramide car il traverse peu la barrière hémato-méningée.

b/ Les butyrophénones

La dompéridone (Biperidys®, Motilium®, Motilyo®, Oropéridys®, Peridys®) est un antagoniste dopaminergique antiémétique ne traversant pas la barrière encéphalique (ou très peu). L'halopéridol (Haldol®) est un neuroleptique peu utilisé. Il possède des propriétés antiémétiques lors des traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques.

c/ Les phénothiazines

La métopimazine (Vogalène®, Vogalib®) est un antiémétique aux propriétés neuroleptiques et anticholinergiques faibles.

La chlorpromazine (Largactil®) est un antagoniste dopaminergique central, ayant un effet sédatif majeur, utilisé en cas de vomissements incoercibles.

2.5.2.1.3. Mode d'action

Les antagonistes dopaminergiques D2 agissent au niveau cérébral. L'alizapride, le métoclopramide et la métopimazine agissent seulement sur l'area postrema. L'halopéridol agit également sur le noyau du tractus solitaire et le centre du vomissement.

La dompéridone bloque des récepteurs dopaminergiques périphériques avec peu d'effets centraux. [33]

2.5.2.1.4. Posologies

SPECIALITES	A RETENIR	Posologies moyennes adulte dans les indications oncologiques	Posologie maximale dans les nausées et vomissements rebelles
Métoclopramide : Primpéran® , Anausin® , Prokinyl®	Solutions injectables réservées à l'adulte. Administration avant les repas.	Comprimés : 5 à 10 mg 3 fois/j Suppositoires : 0,5mg/kg 4 fois par jour, Injections IM ou IV : 10mg/kg/j en curatif, 2mg/kg/j en préventif.	Administration IV 1 à 3 mg/kg en 15 minutes puis 0,5 mg/kg/h pendant 8h puis 20 mg per os /8h
Alizapride : Plitican®	Comprimés non remboursés. Ne pas excéder une semaine de traitement.	Comprimés : 100 à 200 mg/j Injections : 2 à 5 mg/kg/j (l'une 30 min avant la chimiothérapie, l'autre 4 à 8 heures plus tard).	2 à 4 mg/kg par VO ou IM ou en perfusion de 15 minutes, à renouveler 5 fois/j à intervalle de 2 à 4 heures si besoin soit une posologie de 20 mg/kg/jour.
Dompéridone : Motilium® , Motilyo® , Peridys® , Oropéridys®	Administration avant les repas	Comprimés, lyocs, granules, suspension buvable : 10 à 20 mg/prise en 3 à 4 fois/jour.	20mg/6h par VO
Halopéridol : Haldol®	Indiqués dans les seuls vomissements lors des traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques	Injections IM ou perfusion IV : 2 à 3 ampoules à 5 mg /jour Solution buvable : 2mg, 6 à 8 fois/j.	12 à 16 mg/jour en 6 à 8 prises
Métopimazine : Vogalène® , Vogalib®	Risque d'hypotension lors de l'injection IV lente	Comprimés, lyocs, solutés buvables : 15mg 2 fois/j Injections IM ou perfusion IV : 5 à 10 mg/injection 1 à 3 fois/jour	15 mg per os ou 5 à 10 mg par voie rectale ou 10 mg en IM ou IV lente toutes les 4 à 6 heures

Tableau 6 : Les antagonistes dopaminergiques utilisés en cas de nausées et vomissements chimio-induits [25], [33]

2.5.2.1.5. Effets indésirables

Tous les antagonistes dopaminergiques exposent à un risque de sédation voire de somnolence ainsi qu'à des effets neurovégétatifs (hypotension orthostatique, sécheresse buccale, constipation, trouble de l'accommodation, rétention urinaire).

Des troubles neurologiques peuvent survenir. Ainsi, des dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, trismus) ou tardives comme pour tous neuroleptiques en cures prolongées, se manifestent le plus souvent à domicile et ne sont pas vues par les médecins.

L'halopéridol franchit la barrière hémato-encéphalique et peut être à l'origine d'effets indésirables centraux dose-dépendants dus à un blocage des récepteurs dopaminergiques striataux (avec parfois akinésie, rigidité musculaire et dystonies aiguës).

Des effets endocriniens à type d'élévation de la prolactinémie, avec gynécomastie, galactorrhée ou troubles des règles, sont décrits lors de traitements par la métopimazine ou l'alizapride.

L'alizapride, le métoclopramide, la métopimazine ou la dompéridone ont toutefois moins d'effets latéraux centraux car elles franchissent mal la barrière hémato-encéphalique. [25]

2.5.2.1.6. Contre-indications

Les benzamides sont contre-indiqués avec les autres traitements dopaminergiques et les IMAO B. Des antécédents de dyskinésies tardives ou de méthémoglobinémie sont une contre-indication à l'utilisation du métoclopramide.

Le métopimazine est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé et de risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques car elle possède une activité anticholinergique.

L'halopéridol est contre-indiqué dans les états comateux car il provoque de la somnolence.

Enfin, la dompéridone est contre-indiquée en cas de tumeur hypophysaire à prolactine car elle augmente les taux de cette hormone, et en cas de situations où la stimulation gastrique est nocive (hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique ou perforation). [25]

2.5.2.2. Les corticoïdes

Le mécanisme actuel n'est pas élucidé. Il pourrait s'expliquer par le blocage de synthèse des prostaglandines. Ils ont un effet stimulant sur l'humeur et potentialisent l'effet des autres traitements. Ils sont utilisés sur de courtes périodes pour une bonne tolérance. [28]

Les molécules les plus utilisées sont les suivantes: méthylprednisolone (Medrol[®], Solumedrol[®]), prednisolone (Solupred[®]), dexaméthasone, (Decadron[®], Dectancyl[®], Soludecadron[®]). [34]

2.5.2.3. Les antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine

2.5.2.3.1. Indications

Les sétrons sont aujourd'hui utilisés en première intention dans les chimiothérapies à fort potentiel émétisant et sont fréquemment associés à des antiémétiques plus anciens comme les corticoïdes et les antagonistes dopaminergiques. L'efficacité des antagonistes 5-HT3 est supérieure à celle des antagonistes dopaminergiques qui n'ont qu'un faible effet anti-sérotoninergique. Ils sont efficaces sur les nausées aiguës mais leur efficacité est plus réduite sur les vomissements retardés et sur les vomissements anticipés. [29], [33]

2.5.2.3.2. Molécules utilisées

Ces molécules sont appelées antisérotoninergiques ou sétrons ou encore anti-5HT3. Ce sont des antagonistes des récepteurs 5HT3 périphériques et centraux de la sérotonine.

Les molécules actuellement commercialisées sont l'ondansétron (Zophren®), le granisétron (Kytrel®), le tropisétron (Navoban®) et le dolasétron (Anzemet®). Le palonosétron (Aloxi®) est en attente de distribution après obtention de l'AMM européenne.

Ils s'administrent le plus souvent en injection intraveineuse lente (durée de 15 à 30 minutes) avant le début d'une chimiothérapie et pendant les jours suivants si nécessaire. La présentation orale a les mêmes indications mais est destinée au traitement des nausées et des vomissements de moindre intensité que les précédents. [29], [25]

Ce sont des médicaments d'exception.

2.5.2.3.3. Mode d'action

Les sétrons inhibent l'action de la sérotonine au niveau central et périphérique (intestin). Ils bloquent les influx vagues émétisants induits par la libération massive de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin, lorsque la muqueuse entérique est agressée par les agents cytotoxiques. [33]

2.5.2.3.4. Posologies

SPECIALITES	A RETENIR	POSOLOGIES
Dolasétron Anzemet®	Inutile de poursuivre le traitement plus de 24 heures, ampoules à conserver à l'abri de la lumière	Prophylaxie : 200 mg per os, une heure avant le début de la chimiothérapie ou 100 mg en IV, 30 minutes avant le début de la chimiothérapie
Granisétron Kytrel®	Présence de lactose dans les comprimés, injections IV réservé à l'adulte à partir de 15 ans, respecter un intervalle de 10 minutes entre 2 injections	Curatif et préventif : Per os: 1 ou 2mg dans l'heure précédant le début chimiothérapie puis 1 mg dans les 12 heures suivant cette prise Injection : 3 mg en perfusion ou en IV lente juste avant la chimiothérapie renouvelée si besoin 2 fois dans les premières 24 heures
Ondansétron Zophren®	Forme lyophilisat et sirop à privilégier chez les enfants de moins de 6 ans (fausse route avec les comprimés)	Curatif et préventif : Chimiothérapie moyennement émétisante : injection de 8 mg en IV lente 30 minutes avant la chimiothérapie, avec un relai par voie orale, 8mg/12 h, pendant 2 à 5 jours. Chimiothérapie hautement émétisante : injection initiale de 32 mg et relai per os ou injection initiale habituelle à 8mg suivie d'une perfusion IV continue de 1mg/h sur 24h ou de 2 injections identiques (8mg) à 4h d'intervalle, avec relai par voie orale.
Tropisétron Navoban®	Possibilité de mélanger les ampoules avec du jus d'orange pour une prise par voie orale	Préventif : 5 mg en injection ou par voie orale 15 à 30 minutes avant la chimiothérapie. Curatif : 5 mg per os 1 fois/j pendant 2 à 3 jours, voire 5 jours.

Tableau 7 : Les sétrons utilisés en cas de nausées et vomissements chimio-induits [25], [33]

2.5.2.3.5. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, une constipation, des bouffées de chaleur et une élévation transitoire des taux d'enzymes hépatiques. D'autres effets plus rares peuvent survenir comme une constipation, une hypotension, des douleurs thoraciques, des réactions extrapyramidales et des réactions d'allergies cutanées. [29]

2.5.2.4. Les antagonistes des récepteurs de la substance P [23] [27]

2.5.2.4.1. Indications

Les antagonistes des récepteurs de la substance P sont utilisés en prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement à hautement émétisante. Ils sont efficaces sur les vomissements aigus et les vomissements retardés. [29] [33]

2.5.2.4.2. Molécules utilisées

L'aprépitant (Emend[®]) est la première molécule de ce groupe à être commercialisée. Elle se présente sous forme de gélules dosées à 80 ou 125 mg. Une prodrogue de l'aprépitant, le fosaprépitant (Ivemend[®]), a été commercialisée sous forme lyophilisée à 115 mg pour une administration intraveineuse. Elle est maintenant supprimée.

Ils sont classés, comme les sétrons, parmi les médicaments d'exception. [29] [25]

2.5.2.4.3. Mode d'action

Ces molécules sont des antagonistes sélectifs des récepteurs neurokinine 1. Le ligand naturel de ce récepteur est la substance P, neuropeptide émétisant. Du fait de leur fixation durable sur les récepteurs NK1, ces molécules ont une action prolongée, réduisant les vomissements aigus, mais aussi les vomissements retardés. [33]

2.5.2.4.4. Posologie

Les antagonistes de la substance P ne sont pas utilisés seuls mais en complément d'un traitement antiémétique standard reposant sur l'association d'un corticoïde et d'un antagoniste 5-HT₃, dans les chimiothérapies moyennement à hautement émétisantes.

Leur administration se fait selon un protocole thérapeutique bien précis.

Ce schéma comprend à J1 : 125 mg d'aprépitant une heure avant le début de la chimiothérapie ou 115 mg de fosaprépitant 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, en association à 12 mg de dexaméthasone et 32 mg d'ondansétron en IV. A J2 et J3, 80 mg d'aprépitant sont nécessaires le matin en association à 8 mg de dexaméthasone. A J4, 8 mg de dexaméthasone sont administrés seuls. [25] [33]

2.5.2.4.5. Effets indésirables et contre-indications

Les principaux effets indésirables sont un hoquet, une fatigue, une augmentation des transaminases et une constipation. L'aprépitant est en interaction avec de nombreuses molécules dont le dexaméthasone, avec lequel il peut être associé. De ce fait, la posologie du corticoïde sera diminuée. [25]

2.5.2.5. Les anxiolytiques

Ce sont des molécules qui n'ont pas d'activité antiémétique proprement dite. Elles ont montré un intérêt principalement dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements anticipés. Elles peuvent donc être utilisées en complément des autres antiémétiques, dans certains contextes, en particulier chez les patients anxieux. Les molécules principalement prescrites sont le lorazepam (Temesta[®]), le clorazepate dipotassique (Tranxène[®]) et l'alprazolam (Xanax[®]). [29]

2.5.2.6. Récapitulatif du mode d'action des antiémétiques utilisés en cancérologie

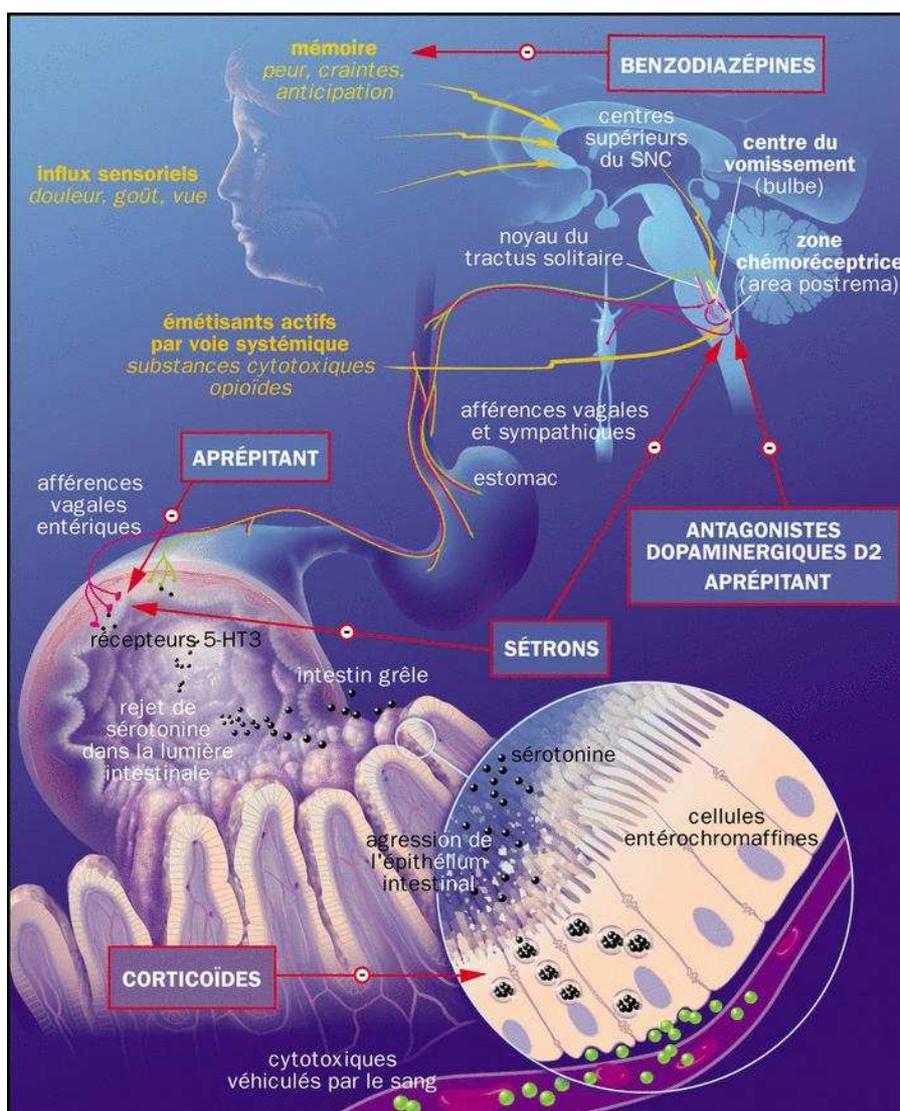


Figure 23 : Mode d'action des antiémétiques utilisés en cancérologie [33]

2.5.2.7. Homéopathie

L'homéopathie est utilisée en fonction des caractéristiques des nausées.

Si le malade a des nausées et l'impression de mal digérer, conseiller Nux vomica 9 CH, 5 granules par jour. Si les nausées sont provoquées par l'angoisse, conseiller Ignatia Amara 9 CH, 5 granules toutes les 15 minutes en cas de nausées. Si les nausées sont provoquées par le stress par anticipation, on administrera une dose de Gelsemium 9 CH avant la chimiothérapie. On peut enfin proposer Cocculine[®] en dose (ou 5 granules par heure) avant chaque cycle de chimiothérapie. [34]

2.5.2.8. Les cannabinoïdes

Ils ont montré une efficacité antiémétique, en particulier pour les chimiothérapies faiblement ou modérément émétisantes. Leurs effets indésirables limitent leur utilisation et ils ne sont pas autorisés en France. [29]

2.5.2.9. Mesures non pharmacologiques

La prévention des nausées et vomissements chimio-induits passe aussi par des mesures non pharmacologiques, notamment l'adaptation des pratiques diététiques, qui nécessitent parfois une consultation avec un diététicien.

La composante psychologique des phénomènes émétiques doit, elle aussi, être intégrée à la prise en charge globale.

2.5.3. Traitements des vomissements retardés

On utilise les mêmes molécules que le traitement des vomissements aigus.

2.5.4. Les associations d'antiémétiques

Selon le type de chimiothérapie et les risques émétiques liés au malade, on prescrit différents protocoles thérapeutiques.

Chimiothérapie	Patient à risque émétique élevé	Patient à risque émétique standard
Faiblement émétisante	Protocole 2	Protocole 1
Moyennement émétisante	Protocole 3	Protocole 2
Fortement émétisante	Protocole 4	Protocole 3

Tableau 8 : Tableau des protocoles antiémétiques selon la chimiothérapie et le risque du patient [31]

Protocole 1 : Un antagoniste dopaminergique.

Protocole 2 : Un antagoniste dopaminergique ou un corticoïde en association avec un anti-sérotoninergique si nécessaire.

Protocole 3 : Un anti-sérotoninergique et un corticoïde, il est possible d'ajouter un anti-NK1.

Protocole 4 : Un anti-sérotoninergique, un corticoïde, un antagoniste dopaminergique et un anti-NK1.

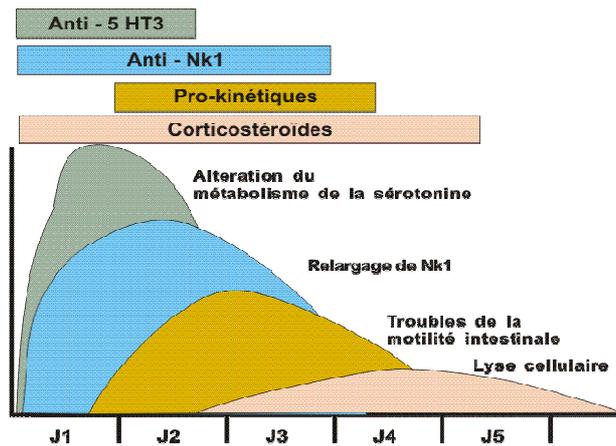


Figure 24 : Schéma des substances libérées après une administration de chimiothérapie et des traitements à utiliser [31]

Dans tous les cas, si le patient est angoissé, il est nécessaire de prescrire un anxiolytique.

Pour une radiothérapie hautement émétisante et un patient à risque élevé, on utilise un sétron, un corticoïde et un antagoniste dopaminergique.

2.6. Les conseils à l'officine

Fréquents et redoutés, les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse altèrent la qualité de vie. Pour préserver la compliance du traitement, il est important d'**expliquer au patient l'origine de ces manifestations** perturbantes et de bien lui préciser qu'il n'y a **pas de lien entre leur intensité et la sévérité du pronostic**. Une meilleure compréhension du phénomène facilite d'emblée une plus large acceptation du traitement.

La **prise alimentaire** est généralement mieux tolérée lorsqu'elle se fait **à distance des cures**. Le jour de la chimiothérapie, il faut mieux éviter toute alimentation trois à quatre heures avant le début du traitement. Pendant la perfusion, le malade doit tenter de se distraire par une occupation comme regarder la télévision, la lecture ou écouter la radio.

La tolérance alimentaire est supérieure lorsqu'elle est répartie **en petites quantités** sur toute la journée. Il faut donc manger des **petits repas fractionnés** et les **manger lentement**. Les nausées sont souvent liées à l'odorat. Les odeurs et les goûts forts sont donc à éviter, un repas froid ou tiède sera plus digeste. Les repas gras, les excitants et les grandes quantités de liquide favorisent également les nausées. Il faut donc éviter de boire pendant les repas, mais préférer de **petites quantités de boissons « légères »** (eau, infusions, jus de pomme) tout au long de la journée. A l'inverse, les aliments épais favorisent la digestion. L'utilisation d'une paille dans une tasse fermée peut faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs.

Il est préférable de ne pas s'allonger au moins trente minutes après avoir manger.

A la suite d'une chimiothérapie, les saveurs sucrées ou salées sont parfois perçues différemment, de manière temporaire. Les aliments laissent dans la bouche un goût métallique ou amer qui peut favoriser l'apparition de nausées. En cas de goût métallique, préférer les poissons aux viandes, les œufs, les laitages et remplacer les légumes verts par des féculents (pommes de terre, pâtes, riz...). Boire beaucoup afin d'atténuer le goût étranger qui peut persister dans la bouche : eau, thé, jus de légumes ou fruits frais, boissons gazeuses citronnées, limonades...

Vérifier l'absence de **dyskinésies** liées aux traitements.

L'écoute du patient et la **prise en charge de son anxiété** sont des éléments importants dans le traitement des vomissements.

Si les nausées sont graves et si elles persistent pendant plus de 48 heures, il faut téléphoner au médecin. [33] [34] [36]

3. Les affections cutanéomuqueuses

La peau et les muqueuses sont des tissus en perpétuel renouvellement. Elles sont, de ce fait, très sensibles aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie. De plus, lors des épisodes de neutropénie, les défenses immunitaires sont diminuées. Une altération au niveau de la peau ou des muqueuses peut alors être le point de départ d'infections systémiques et ces lésions peuvent entraîner l'arrêt ou la diminution des traitements. L'hygiène locale est donc un facteur prédominant dans la lutte contre les affections cutanéomuqueuses lors des traitements anticancéreux.

3.1. Les radiodermites

3.1.1. Définition

Les modifications des cellules à renouvellement rapide engendrées par les traitements anticancéreux se traduisent, entre autres, par des symptômes cutanés plus ou moins marqués. La radiodermite est une réaction dermatologique qui se manifeste suite à une irradiation lors d'une radiothérapie ou d'une radio-chimiothérapie. D'origine inflammatoire, les dermites se présentent au départ sous l'aspect d'un érythème au niveau du derme (ou de l'épiderme pour les épidermites). Des soins quotidiens des zones irradiées permettent de limiter ces inflammations mais de nombreuses brûlures peuvent tout de même apparaître. La radiodermite est progressive avec l'accumulation des séances de radiothérapie.

Son traitement ne doit pas être négligé car de fortes inflammations peuvent provoquer un arrêt des cycles de radiothérapie. [37] [38]



Figure 25 : Radioépidermite sèche et aigüe après une irradiation au niveau du cou nécessitant l'arrêt du traitement

3.1.2. Radiodermites aiguës ou chroniques

3.1.2.1. Les radiodermites aiguës

La plupart du temps, les radiodermites ont un caractère aigu car elles apparaissent précocement suite à l'irradiation (quelques jours à quelques semaines après la radiothérapie). Elles sont le plus souvent réversibles en quelques jours à l'arrêt du traitement et les séquelles sont rares. [21]

3.1.2.2. Les radiodermites chroniques

Les radiodermites chroniques sont plus rares et apparaissent plusieurs mois après l'irradiation. Elles résultent soit de l'évolution d'une réaction aiguë, soit des effets cumulatifs d'une irradiation chronique.

Elles s'accompagnent, par ailleurs, de diverses modifications cutanées comme une pigmentation, des troubles de la vascularisation, une lenteur du processus de cicatrisation ou encore une sécheresse cutanée. De plus, elles exposent le patient à un risque accru de cancer cutané. Ces radiodermites sont limitées si les conseils de prévention sont respectés. [21]

3.1.3. Classification des radiodermites

Quatre stades permettent de caractériser le degré de sévérité des lésions. Ils sont récapitulés dans le tableau suivant. [39]

Grade 0	Pas de modification cutanée.
Grade 1	Erythème folliculaire ou modéré, dépilation, desquamation sèche ou diminution de la sudation.
Grade 2	Erythème brillant, rouge vif, ou desquamation suintante non confluante au niveau des plis cutanés ou des sillons, ou œdème modéré.
Grade 3	Desquamation suintante (ailleurs qu'au niveau des plis cutanés), ou œdème prenant le godet, ou saignement induit par petit traumatisme ou abrasion.
Grade 4	Ulcération, hémorragie, nécrose.

Tableau 9 : Classification des radiodermites en quatre grades [39]

3.1.4. Prévention

Pour prévenir les lésions dermatologiques, les séances de radiothérapie doivent être fractionnées afin de diminuer les doses reçues par jour. De plus, les soins dermatologiques sont essentiels pour limiter le risque de lésions aiguës. Le lavage doux de la peau, à l'eau tiède, avec ou sans savon, semble être la mesure préventive la plus efficace. Les zones irradiées ne doivent pas être savonnées directement mais il faut simplement laisser couler l'eau savonneuse sur l'érythème. Il faut préférer les douches aux bains pendant toute la période de la radiothérapie. Après un séchage soigneux par tamponnements, le malade doit éviter de couvrir la zone irradiée ou doit porter des vêtements en coton doux de préférence.

Les applications de déodorants, parfums, alcools ou autres cosmétiques inappropriés sur les zones à traiter ou sur les zones environnantes sont à proscrire. De plus le rasage et les épilations sont fortement déconseillés. La pose de pansements ou de sparadraps, si nécessaire, doit être large pour ne pas toucher la zone irradiée. Le malade doit éviter de se mettre au soleil pendant la durée de la radiothérapie et pendant au moins un an après la fin des séances. La prise de médicaments photosensibilisants est également contre-indiquée. Pour finir, il faut indiquer au malade les premiers signes de radiodermite (un érythème, des phlyctènes ou encore une desquamation) afin qu'il pratique une surveillance de la zone irradiée et qu'il contacte son médecin dès l'apparition d'un de ces symptômes. Une bonne hydratation par voie orale d'au moins 2 litres d'eau par jour doit également lui être conseillée. [39], [21]

3.1.5. Traitement

- Il est recommandé d'appliquer une crème hydratante plusieurs fois par jour avant le début des séances de radiothérapie et jusqu'à 3 semaines après la fin de celles-ci. Un avis médical est souhaitable pour l'application entre les séances. Aucune crème ne doit être appliquée 24 heures avant et 3 heures après chaque séance. Ces délais sont nécessaires pour que la crème n'augmente pas la toxicité des rayons à la surface de la peau. La trolamine (Biafine[®]) demeure le traitement de référence de l'érythème post-radique dans de nombreux centres hospitaliers. Les crèmes à base de calendula (souci officinal) semblent être efficaces dans la prévention des réactions cutanées aiguës. Des produits cicatrisants (Cicalfate[®], Cicactive[®]...) sont également conseillés après consultation.
- Des traitements locaux à base de corticoïdes à faibles concentrations (1 %) peuvent être utilisés de la même façon que les crèmes hydratantes, si celles-ci sont insuffisantes. Ils sont préconisés en cas de démangeaisons ou d'irritations consécutives à la cure.
- En cas d'exsudation, des pansements avec du tulle gras, sont à réaliser, après lavage et désinfection. De l'éosine aqueuse pourra être utilisée dans un deuxième temps. Enfin, des antibiotiques et des antifongiques locaux peuvent être appliqués.
- Un traitement chirurgical de greffe dermo-épidermique peut être envisagé en cas de dermite chronique. [39], [21]

3.2. L'alopecie

3.2.1. Définition

Les cellules des bulbes pileux se renouvellent rapidement puisqu'elles se multiplient toutes les 12 à 24 heures. La toxicité des traitements anticancéreux vis-à-vis des cellules à renouvellement rapide est donc à l'origine de la chute des cheveux et des poils dont les cils et les sourcils.

L'alopecie correspond à la chute totale ou partielle des cheveux et/ou des poils. Lorsqu'elle est **chimio-induite**, elle est théoriquement réversible. L'alopecie débute généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement anticancéreux mais parfois elle apparaît dès la première séance. L'alopecie peut être uniforme ou non. Dans tous les cas, les cheveux tombent régulièrement au cours des chimiothérapies successives. Si la chute est importante, elle s'accompagnera d'une dépilation axillaire et pubienne. Les cils, les sourcils et la barbe seront toujours les derniers touchés. [41], [40]

La **radiothérapie** peut également provoquer une alopecie qui se limitera à la zone du corps touchée par les rayons. Dans ce cas, la chute des cheveux peut être parfois définitive. [7]

3.2.2. Les facteurs de risque

3.2.2.1. Classification OMS

L'OMS classe la toxicité des traitements en différents groupes selon le degré d'atteinte des phanères. Ceux-ci sont décrits dans le tableau suivant.

Grade 0	Absence de changement
Grade 1	Perte minimale des cheveux
Grade 2	Alopécie modérée par plaques
Grade 3	Alopécie complète mais réversible
Grade 4	Alopécie irréversible

Tableau 10 : Grade de toxicité selon l'alopécie [42]

3.2.2.2. La chimiothérapie

Les molécules de chimiothérapie et les doses administrées sont les premiers facteurs à prendre en compte. Les molécules les plus toxiques sont classées dans le tableau suivant.

Le risque de survenue de chute des cheveux augmente avec l'association de ces molécules entre elles et avec une radiothérapie. [42]

Molécules de chimiothérapie	
Bléomycine (Bléomycine [®])	Ifosfamide (Holoxan [®])
Capéciabine (Xéroda [®])	Irinotécan (Campto [®])
Cyclophosphamide (Endoxan [®])	Mercaptopurine (Purinethol [®])
Cytarabine (Aracytine [®])	Paclitaxel (Taxol [®])
Danorubicine (Cerubicine [®])	Permetrexed (Alimta [®])
Docétaxel (Taxotère [®])	Pipobroman (Vercyte [®])
Doxorubicine (Adriblastine [®]) liposomale (Caelyx [®])	Tegafur-Uracile (UFT [®])
Epirubicine (Farmorubicine [®])	Thiotepa (Thiotepa [®])
Etoposide (Etopophos [®])	Thioguanine (Lanvis [®])
Idarubicine (Zavedos [®])	Topotecan (Hycamtin [®])
	Vinorelbine (Navelbine [®])

Tableau 11 : Molécules de chimiothérapie alopeciantes de grade 3

3.2.2.3. La radiothérapie

En radiothérapie, l'importance de ces effets indésirables dépend, comme pour la chimiothérapie, du nombre de séances et de la dose administrée. Plus la dose administrée sera élevée, plus le risque de survenue d'alopécie irréversible sera présent. [41]

3.2.2.4. Les facteurs individuels

Des facteurs individuels interviennent également. Selon la nature du cheveu, leur longueur et les soins apportés, certaines personnes seront plus sensibles que d'autres à l'alopecie, pour un même traitement. [41]

3.2.3. Prévention

3.2.3.1. Le casque réfrigérant

Actuellement, la seule mesure préventive de l'alopecie est le casque réfrigérant, utilisé lors de la cure de chimiothérapie. Il agit en provoquant une vasoconstriction locale, réduisant ainsi l'afflux sanguin et donc la toxicité des médicaments au niveau des territoires cutanés concernés. Le port du casque est proposé systématiquement dans certains établissements. Dans les autres cas, le patient peut en faire la demande et un avis médical est nécessaire.

Le casque est généralement bien toléré mais il peut être à l'origine de certains effets secondaires comme une sensation désagréable de froid conduisant parfois à des maux de tête, des vertiges, des nausées et des douleurs cervicales ou oculaires. Ces symptômes peuvent provoquer l'arrêt du port. Pour les prévenir, il est nécessaire de se couvrir chaudement pendant la perfusion et de prendre 1 g de paracétamol une demi-heure avant la pose du casque. Il est préconisé, pour une efficacité optimale, de mettre en place le casque 10 minutes avant le début de la cure sur cheveux mouillés pour améliorer la réfrigération du cuir chevelu. Idéalement, il doit être changé très régulièrement (tous les quarts d'heure environ), afin de rester bien froid tout au long de la perfusion. Il existe également des machines délivrant du froid continu pour éviter les écarts de température. Le malade doit conserver le casque 30 minutes au moins après la fin de l'administration.

Toutefois, l'influence des paramètres tels que la durée du port, le type de casque et la température sur l'efficacité préventive de cette méthode est peu étudiée. Aujourd'hui, les modalités d'utilisation de l'appareil au sein des services d'oncologie sont empiriques et varient d'un établissement à un autre.

Il faut enfin noter que le casque réfrigérant n'est pas toujours efficace, notamment en cas de polychimiothérapie très alopeciante. Il est même contre-indiqué en cas de leucémies ou de tumeurs cérébrales. En effet, le traitement de chimiothérapie doit se disséminer par le sang dans tout l'organisme et la vasoconstriction provoquée par le froid empêche une diffusion correcte au niveau cérébral. Il est inopérant en cas de chimiothérapie continue par pompe ou par voie orale. [44], [41]



Figure 26 : Port du casque réfrigéré lors d'une chimiothérapie [43]

3.2.3.2. Les conseils associés

Pendant le traitement, il est conseillé d'adopter une coupe courte des cheveux avant la chute. En effet, le casque est plus efficace sur cheveux courts et moralement, il est moins désagréable de perdre des petits cheveux que des cheveux longs. Parfois, la coupe permet également de retarder la chute de quelques jours. Cet acte permet d'anticiper psychologiquement la chute, en établissant une sorte d'étape intermédiaire. Elle reste cependant souvent difficile car vécue comme une contrainte dans l'optique du traitement.

Pour optimiser l'effet du casque et pour diminuer l'alopecie, il est conseillé de ménager sa chevelure, avant, pendant et après les séances de chimiothérapie. Il est nécessaire de privilégier les shampooings doux et de n'utiliser qu'une petite quantité de produit à chaque fois. Les shampooings pour bébé sont à proscrire. Le lavage des cheveux doit se faire à l'eau tiède, l'eau chaude pouvant irriter le cuir chevelu. Il vaut mieux laver les cheveux la veille des séances et espacer au maximum le shampooing suivant (minimum 3 jours). Les cheveux ne doivent pas être lavés trop fréquemment. Il convient également d'éviter les produits agressifs présents dans les colorations ou lors des permanentes. Le brossage des cheveux ne doit pas être trop fréquent ni trop énergique. Une brosse à poils souples convient parfaitement. Les nattages et les défrisages sont à éviter.

Enfin, le cuir chevelu doit être protégé du soleil par un foulard ou de la crème solaire. La chaleur émise par le sèche-cheveux et les fers chauds est également à proscrire. [42], [33]

3.2.4. En cas d'alopecie

3.2.4.1. Les prothèses capillaires

Le patient doit être informé avant la chimiothérapie ou la radiothérapie de la perte probable de ses cheveux. On lui recommande alors l'achat d'une perruque.

Si le malade décide d'acheter sa perruque avant la chimiothérapie, il sera plus en forme pour la choisir et pourra la porter dès que nécessaire. Certains patients ne veulent pas faire cet achat avant d'avoir perdu leurs cheveux. Il leur faudra tout de même faire leur choix parmi diverses références avant la perte des cheveux afin d'avoir l'assurance de pouvoir acheter le modèle souhaitée dès que nécessaire. [41], [44]

3.2.4.1.1. Le bon choix

Il existe aujourd'hui une gamme très variée de perruques en cheveux synthétiques ou en cheveux naturels. Les cheveux synthétiques ont une texture très proche des cheveux naturels et une durée de vie de 6 à 7 mois contre un an pour une perruque en cheveux naturels.

Le choix du modèle se fait le plus souvent au plus proche de l'ancienne coiffure. Toutefois, il n'est pas exclu de prendre une coiffure et une couleur différente. Il faut savoir que lors de la repousse, les cheveux pourront également avoir changés de nature.

La plupart des modèles de perruques sont « précoiffés », seule la frange peut être à recouper. Les prothèses capillaires sont souvent adaptées à plusieurs tailles de tour de tête. Le choix d'une perruque requiert un peu de temps, il faut prévoir environ une heure pour faire son choix et procéder à quelques essayages. [41]



Figure 27 : Exemple de prothèses capillaires [45]

3.2.4.1.2. Les lieux d'achat

Il est préférable d'avoir recours à un professionnel, coiffeur ou prothésiste capillaire au moment de l'achat d'une perruque. L'Institut National contre le Cancer (INCa) tient à jour une liste de ces commerçants présentés par localisation. L'INCa a également élaboré une charte des droits du client et devoirs du vendeur de prothèses capillaires afin de promouvoir une démarche qualité concernant les conditions d'accueil, la présentation de la gamme, l'essayage, les conditions d'achat et le service après vente. Un autocollant disposé sur la devanture du magasin confirme l'adhésion du commerçant à la charte. L'adhésion est gratuite et valable 2 ans.

La liste est toutefois alimentée par autodéclaration des commerçants. L'adhésion à la charte est déclarative, basée sur la bonne foi du professionnel, aucun contrôle n'est mené sur le terrain. Il est donc nécessaire de rester vigilant lors de l'achat.



Figure 28 : Autocollant collé sur la devanture des magasins confirmant l'adhésion à la charte des prothèses capillaires [44]

3.2.4.1.3. L'entretien

La perruque s'applique d'avant en arrière en positionnant correctement les pattes de maintien sur les tempes.

Pour les perruques en cheveux naturels, il est préférable de les déposer chez le vendeur pour un nettoyage. Pour les fibres synthétiques, il est conseillé de laver la perruque 1 à 2 fois par mois voire plus en cas de grande transpiration. Un shampoing spécifique antistatique s'achète chez le fabricant afin de maintenir une qualité correcte. La perruque doit être rincée abondamment et doit sécher sur un porte-perruque pour conserver sa forme (éviter les porte-perruques en polystyrène qui provoquent des moisissures). [44]

3.2.4.1.4. Le prix

Les prothèses capillaires, sur présentation d'une ordonnance, font l'objet d'un remboursement par la sécurité sociale à hauteur de 125 euros par an (base LPPR). Une demande d'entente préalable doit être adressée à la sécurité sociale, sauf pour les pharmacies. Certaines mutuelles offrent une prise en charge complémentaire.

En matière de prix, la nature des cheveux utilisée dans la perruque est déterminante. Les prothèses en fibres naturelles sont plus chères que celles en fibres synthétiques. En moyenne, une perruque de bonne qualité se vend entre 175 et 800 euros pour une perruque en cheveux synthétiques et entre 800 et 1500 euros pour des cheveux naturels. [41]

3.2.4.2. Les autres accessoires

Des foulards ou des chapeaux peuvent être utilisés à la place ou en complément de la perruque. Le coton et le lin sont à privilégier par rapport à la soie très glissante ou les matières synthétiques qui absorbent peu l'humidité. [44]

3.2.4.3. Les démangeaisons

Certains patients ressentent des démangeaisons, des picotements au niveau du cuir chevelu, avant et lors de la chute.

Il faut veiller à se laver le crâne régulièrement, même en absence de cheveux, pour éviter des démangeaisons. Pour cela, il faut utiliser un shampoing doux puis appliquer une crème corporelle ou de l'huile d'amande douce pour hydrater le cuir chevelu.

Le laboratoire Evolife a développé une gamme de soins à base d'eau thermale riche en lithium destinée à prévenir les effets indésirables cutanéomuqueux induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Evocapil[®], par exemple, est un soin de cette gamme qui permet de soulager l'hypersensibilité capillaire par pulvérisation sur le cuir chevelu. Le laboratoire VEA propose des shampoings à base de vitamine E et de zinc pyrithione. [41]

3.2.5. Lors de la repousse

Les cheveux repoussent à la fin des traitements, environ un mois après la dernière cure, à raison d'un centimètre par mois. Les cheveux qui repoussent peuvent être différents des cheveux précédents. Ils peuvent être plus frisés ou plus lisses, plus épais ou plus fins, d'une couleur légèrement différente ou encore blanchis. Ces changements sont souvent temporaires et les cheveux retrouvent leur nature antérieure au bout de quelques mois. Parfois, ces modifications sont définitives et les cheveux peuvent, par exemple, avoir blanchi pendant les quelques mois de traitement.

Certains éléments peuvent différer la repousse. Il s'agit notamment de la prise de corticoïdes à haute dose, d'une hormonothérapie ou encore de la prise d'interférons. [7]

3.2.6. Les cils et sourcils

Afin de prévenir la chute des cils et des sourcils, il est conseillé d'appliquer sur les yeux un pain de glace enveloppé d'un tissu. Il n'est généralement pas fourni par l'hôpital et doit être apporté par le patient.

L'absence de cils peut favoriser l'entrée de poussières dans les yeux. Pour les protéger, il convient donc de porter des lunettes à l'extérieur et d'utiliser des larmes artificielles pour éviter une sécheresse oculaire. [41], [44]

3.2.7. Les ongles

Outre les cheveux et les poils, les traitements anticancéreux peuvent altérer les ongles. Les molécules les plus incriminées sont les taxanes, la bléomycine, le cyclophosphamide, les anthracyclines et le 5-FU. La croissance des ongles va être arrêtée ; ce qui peut aboutir à leur décollement et leur chute.

Une prévention par le froid peut être efficace avec le port de moufles et de chaussettes réfrigérantes. Elles peuvent être fournies par l'hôpital ; si ce n'est pas le cas, le patient doit penser à amener son pain de glace et une paire de chaussette lors de la chimiothérapie. Les chaussettes et les moufles doivent être portées 15 minutes avant le début des séances et enlevées 15 minutes après la fin de celles-ci. Toutefois, leur port est contre-indiqué en cas de syndromes de Raynaud, de métastases distales ou d'artériopathies distales.

L'application de vernis peut être conseillée en plus du port des moufles. L'utilisation de deux vernis est nécessaire :

- Le premier doit permettre de renforcer les ongles. On pourra, par exemple, conseiller le vernis à base de silicium de La Roche Posay ou Ecrinal[®].
- Le deuxième vernis à appliquer au dessus du premier doit être opaque pour isoler l'ongle de la lumière et éviter ainsi qu'il se fragilise.

Pendant les consultations médicales, il faudra retirer les vernis afin que le médecin puisse surveiller l'apparition des premiers signes d'atteintes unguéales. Il faut noter que certains médecins interdisent cette pratique, les plaques cornées devant rester visibles.

Il existe des produits cosmétiques dans le commerce tels ceux proposés par le laboratoire Evolife (solution à appliquer une fois par jour qui peut remplacer les vernis) ou par le laboratoire VEA (gel huileux constitué de vitamine E pure, à appliquer en petits massages sur les plaques cornées).

Pour enlever le vernis, un dissolvant sans acétone est préconisé mais cette utilisation est à discuter avec le médecin. En effet, un dissolvant, même sans acétone, peut entraîner une agression supplémentaire des ongles. [41] [44]

3.3. Syndrome mains-pieds

3.3.1. Définition

Certains agents de chimiothérapie peuvent causer un syndrome mains-pieds également appelé Erythrodysesthésie Palmo-Plantaire (EPP). Ce syndrome est provoqué par certaines molécules qui ont tendance à s'accumuler dans la paume des mains et la plante des pieds. Il se manifeste en général par une rougeur et un gonflement parfois douloureux de la paume des mains et de la plante des pieds. Dans les régions atteintes, la peau peut devenir sèche, s'écailler et une desquamation peut apparaître. Ces signes cutanés sont, la plupart du temps, précédés de picotements qu'il faut signaler au médecin dès leur apparition. Le gonflement et la douleur peuvent interférer avec la capacité à accomplir des activités normales. [41]



Figure 29 : Photographie d'une main présentant une érythrodysesthésie palmaire [46]

3.3.2. Etiologie

Le syndrome mains-pieds est un effet secondaire qui peut être provoqué par certaines chimiothérapies. Les molécules les plus incriminées sont la capécitabine (Xéroda[®]), le 5-fluorouracil (5-FU[®]), la doxorubicine liposomale (Caelyx[®], Myocet[®]) ou non liposomale (Doxorubicine[®]), le sunitinib (Sutent[®]), le sorafenib (Nexavar[®]) et le méthotrexate (Méthotrexate[®]). [47]

3.3.3. Classification

Plusieurs grades de gravité croissante ont été décrits dans l'EPP. Ils sont classés dans le tableau suivant.

<u>GRADE</u>	<u>CLINIQUE</u>
Grade 1	Erythèmes modérés, gonflements ou desquamations n'interférant pas avec la vie quotidienne.
Grade 2	Erythèmes, desquamations ou gonflements interférant avec la vie quotidienne mais n'empêchant pas totalement les activités physiques normales : petites brûlures ou ulcérations de moins de 2 centimètres de diamètre.
Grade 3	Erythèmes, ulcérations ou gonflements interférant avec la marche ou les activités quotidiennes normales et empêchant le port habituel des vêtements ou des chaussures.
Grade 4	Erythèmes ou ulcérations diffus entraînant des complications infectieuses, un alitement ou une hospitalisation.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des grades du syndrome mains-pieds [46]



Figure 30 et 31 : Photographies de mains et de pieds présentant un syndrome mains-pieds de grade 3 sous sorafenib [48]

3.3.4. Prévention

Il est nécessaire de prévenir les patients de la survenue possible de ce syndrome mains-pieds. Celui-ci doit consulter dès l'apparition des prodromes. Les premiers signes de ce syndrome sont des tiraillements, des engourdissements ou des démangeaisons, gênant les activités quotidiennes. Certains facteurs tels qu'une hyperkératose plantaire favorisent la survenue de ce syndrome. Il est donc recommandé de réaliser des soins de pédicurie adaptés auprès d'un podologue avant le traitement.

Des mesures simples sont à conseiller aux malades afin d'éviter ces effets indésirables. Une crème hydratante doit être appliquée souvent et généreusement sur les mains et les pieds, en insistant surtout dans les replis cutanés. Afin de prévenir et d'améliorer les symptômes, le malade peut également tremper ses mains et ses pieds, plusieurs fois par jour, dans de l'eau froide. Inversement, il faut éviter d'exposer les extrémités à la chaleur et les douches doivent se prendre tièdes. Selon le cas, le médecin peut proposer le port de gants réfrigérants pendant la durée des perfusions de chimiothérapie.

Au niveau du chaussage, les chaussures doivent être confortables, souples et larges. Des semelles absorbantes en mousse sont utilisées avec efficacité. Les vêtements ne doivent pas être trop serrés.

Les activités qui entraînent un frottement des surfaces de la peau ou même une légère pression sur les extrémités sont à éviter. Il faut donc que le patient soit attentif dans ses actes quotidiens et dans les exercices pouvant entraîner un traumatisme comme la marche, le jogging et les mouvements vigoureux. L'application d'adhésif et le port des bijoux sont également proscrits. [41], [43], [46]

3.3.5. Traitement

En cas de syndrome mains-pieds, une crème à base de dermocorticoïdes doit être appliquée.

La posologie de la chimiothérapie devra être réduite ou le traitement interrompu en cas de syndrome de grade élevé.

Enfin, une hydratation générale et une alimentation variée riche en vitamines A, B6, C et E sont conseillées. [41], [47]

3.4. Les mucites

3.4.1. Définition

La mucite est une inflammation de la muqueuse. Elle est localisée au niveau de la bouche et du tube digestif, mais peut être associée à des lésions plus diffuses, au niveau de la muqueuse génitale ou de la conjonctive de l'œil, par exemple.

Cette inflammation est, le plus souvent, provoquée par la radiothérapie ou la chimiothérapie qui entraînent respectivement une radio- ou une chimio-mucite. Dans les deux cas, la mucite provient d'une diminution de la capacité de régénération cellulaire de la muqueuse, les traitements interférant notamment avec les mitoses cellulaires. Le cycle normal de renouvellement de la muqueuse buccale est de 7 à 14 jours, cette réplication active la rend vulnérable aux antimétabolites. La mucite survient en moyenne 5 à 7 jours après le début de la radiothérapie ou de la chimiothérapie. La cicatrisation se fait habituellement en 2 à 3 semaines si les traitements anticancéreux ne se poursuivent pas pendant cette période. [37]

3.4.2. Signes cliniques et évolution

La mucite débute par un érythème avec des desquamations de certaines plages. Ces desquamations peuvent ensuite se transformer en véritables ulcérations, provoquant ainsi une dégradation rapide de la qualité de vie.

La mucite peut provoquer des douleurs, avec des sensations de brûlures. Une dysphagie et une gêne à la parole peuvent se faire ressentir. Le goût peut être perturbé, ainsi que la salive qui diminue en quantité et en qualité. Sur le plan nutritionnel, ces modifications peuvent donc entraîner une dénutrition majeure. La perturbation de la salivation, à plus long terme, peut favoriser le développement des caries, le déchaussement des dents ou une ostéonécrose après irradiation.

Les mucites représentent également une porte d'entrée pour les infections bactériennes et mycosiques, avec un risque vital associé à certaines septicémies ou en cas de neutropénie. [37]

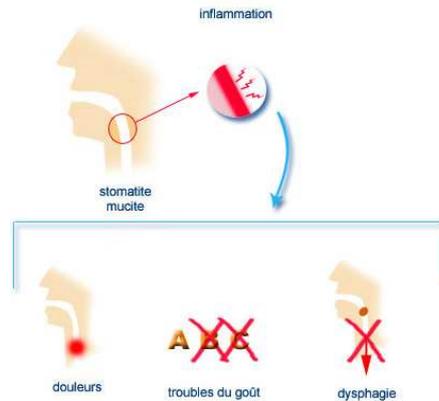


Figure 32 : La mucite responsable de douleurs, de troubles du goût et de dysphagie

3.4.3. Les facteurs de risque

Certains facteurs, liés au terrain du malade, augmentent le risque de mucite. Il s'agit d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, une parodontopathie chronique, un mauvais état nutritionnel ou encore une xérostomie induite par une radiothérapie antérieure de la cavité buccale ou par certains médicaments. Dans ce cas, les molécules non cytotoxiques incriminées sont les molécules ayant une composante anticholinergique, les anti-H1, les activateurs de la transmission aminergique ou encore les diurétiques. Le risque de mucite dépend également du protocole de chimiothérapie reçu. Parmi les cytotoxiques les plus fréquemment impliqués, on trouve le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, le docétaxel, la doxorubicine, la bléomycine et l'épirubicine.

Cette inflammation est accentuée par une infection simultanée et réduite par une désinfection préalable et régulière. [7], [49]

3.4.4. Evaluation selon l'OMS

La méthode d'évaluation la plus utilisée est le score de l'OMS qui gradue l'intensité de la mucite en différents niveaux. [49]

NIVEAU	SIGNES CLINIQUES
Niveau 0	Absence de mucite
Niveau 1	Erythèmes avec des sensations désagréables
Niveau 2	Erythèmes ou ulcères (perte de substance du revêtement muqueux, s'étendant plus ou moins aux tissus sous-jacents) avec des douleurs n'empêchant pas une alimentation solide
Niveau 3	Ulcères et mucites confluentes avec des douleurs rendant l'ingestion des solides impossibles
Niveau 4	Ulcères, voire hémorragies et/ou nécroses avec des douleurs entraînant une alimentation per os impossible (alimentation entérale ou parentérale nécessaire)

Tableau 13 : Signes cliniques selon le niveau de la mucite [51]



Figure 33 : Photographies de mucites selon le degré d'atteinte de la muqueuse

3.4.5. Traitements

3.4.5.1. Les traitements préventifs

3.4.5.1.1. Les évaluations préalables

Les soins bucco-dentaires réalisés en amont de la chimiothérapie et de la radiothérapie préviennent ou réduisent les complications buccales. Suite à un examen clinique et radiologique, le chirurgien dentiste évalue l'état bucco-dentaire, contrôle l'appareillage et les prothèses en place et réalise les soins bucco-dentaires nécessaires (extractions, détartrages, soins parodontaux). [37]

3.4.5.1.2. Les soins quotidiens

L'équipe soignante, et en particulier le pharmacien, doit veiller à la sensibilisation du patient aux règles d'hygiène buccodentaire. Le malade devra en effet réaliser des soins quotidiens lors du traitement anticancéreux et au-delà. Ces mesures sont essentielles car, une fois une mucite installée, son traitement ne peut être que symptomatique.

L'éducation du patient met ainsi l'accent sur des mesures préventives simples.

L'emploi d'une brosse à dent chirurgicale très souple permet de ne pas majorer les risques d'abrasion de la muqueuse buccale. Le brossage des dents est nécessaire avant et après chaque repas. Il est également possible d'utiliser en plus un jet dentaire. Si le patient présente une thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieure à 20 G/l, l'usage de la brosse à dent est contre-indiqué. On utilisera alors un coton tige. Mouiller la brosse avant utilisation permet de la rendre plus douce. Le patient veillera à éviter les fils dentaires et à utiliser un dentifrice non abrasif.

Des bains de bouche (sans alcool de préférence), doivent être réalisés 4 à 6 fois par jour, dès le début des traitements et poursuivis pendant une dizaine de jours après leur arrêt. Les bains de bouche seront composés de sérum bicarbonaté à 1,4 % et d'un antiseptique local, de type hexetidine (Hextril[®]) ou chlorhexidine (Eludril[®], Paroex[®]). La préparation suivante peut être utilisée : Eludril[®] un flacon ajouté au bicarbonate de sodium 1,4 % qsp (quantité suffisante pour) 500 ml. Il est nécessaire de garder la solution en bouche le plus longtemps possible avant de la recracher. Il est très important de ne pas manger pendant au moins 20 minutes après les bains de bouche.

Le temps de port des prothèses doit se réduire aux repas. La bouche doit être maintenue humide par l'ingestion d'au moins 2 litres d'eau par jour, ainsi que les lèvres avec l'application d'un gel ou un baume adapté. Humidifier l'air est également un geste préventif. Consommer des bonbons ou chewing-gums, sans sucre, permet de stimuler la salivation. Des substituts salivaires doivent être utilisés en cas de bouche sèche. Enfin, le pharmacien doit conseiller au malade d'éviter les facteurs susceptibles d'agresser la muqueuse comme le tabac et l'alcool. Au niveau de l'alimentation, les plats trop chauds et les aliments épicés ou acides sont à proscrire. [41], [50]

3.4.5.1.3. Pendant la chimiothérapie

Un des moyens les plus efficaces de prévenir les mucites est de sucer des glaçons. En effet, cette action permet de réduire de 2 à 5 fois l'incidence des mucites sévères. Par le même mécanisme que celui du casque réfrigérant, le froid provoque localement une vasoconstriction qui limite les concentrations en agents anticancéreux au niveau des cellules buccales. Les effets indésirables, telles que des céphalées et des sensations d'engourdissements dans la bouche sont minimales. Les glaçons sont à sucer 5 minutes avant le début de la chimiothérapie et pendant au moins 30 minutes. [41]

3.4.5.2. Les traitements curatifs

On privilégie le traitement local, basé le plus souvent sur l'utilisation de bains de bouche tout en maintenant les mesures préventives citées précédemment.

3.4.5.2.1. Les bains de bouche au bicarbonate de sodium

Les bains de bouche pluriquotidiens au bicarbonate de sodium 1,4 % associés à un antiseptique local de type hexetidine (Hextril[®]) ou chlorhexidine (Eludril[®], Paroex[®]) sont utilisés en prévention et à titre curatif. L'eau oxygénée est déconseillée car elle est irritante malgré ses propriétés hémostatiques.

En pratique, il faut agiter le flacon avant emploi. Un temps de contact avec la cavité buccale d'au moins 5 minutes est à respecter pour ces antiseptiques qu'il faut recracher par la suite. Les bains de bouche sont à renouveler 4 à 6 fois par jour. [49]

3.4.5.2.2. Les antifongiques

Les levures de type candida se développent plus facilement lors d'une mucite et d'une baisse des défenses immunitaires. Les antifongiques utilisés pour le traitement sont peu stables en solution. Ils peuvent tout de même être mélangés aux bains de bouche bicarbonatés et aux antiseptiques. Cette solution est communément appelée « Potion de Saint-Louis » et s'utilisent dans un délai de 3 à 5 jours après la préparation (agitation avant emploi). [50]

On utilise principalement l'amphotéricine B (Fungizone[®]), en suspension buvable ou en forme à usage local et la nystatine (Mycostatine[®]), en suspension buvable. Ces antifongiques polyéniques se fixent sur l'ergostérol et altèrent la membrane fongique.

Ils ne sont pratiquement pas résorbés par le tube digestif et sont donc dénués de toxicité. Ils s'utilisent en bains de bouche de quelques minutes ou en applications locales. Il est ensuite nécessaire de les avaler pour traiter un éventuel foyer de candidose digestive. Leur utilisation doit se faire en dehors des repas.

Le fluconazole (Triflucan[®]) en suspension buvable est également utilisé. Antifongique azolé, il inhibe la biosynthèse de l'ergostérol d'origine fongique. La résorption digestive est importante et des effets indésirables tels que des nausées et des douleurs abdominales sont à prendre en compte, ainsi que l'inhibition du cytochrome P450 qui potentialise l'action des autres traitements.

Ces préparations ont un goût désagréable et certains sujets déjà nauséux peuvent mal le supporter. On utilisera alors une forme comprimé. [50]

3.4.5.2.3. Les antalgiques

En cas de douleurs, on peut ajouter un antalgique par voie locale ou par voie générale.

Par voie locale, on utilise la lidocaïne (Xylocaïne[®]) à 5 % visqueuse ou pour application locale, en association à la préparation de bicarbonate. Cette utilisation est limitée car l'effet anesthésiant de la muqueuse induit un risque de morsures et de fausses routes (à préciser au malade). Il faut également lui indiquer de ne pas avaler la solution après usage.

Le paracétamol ou l'aspirine en sachet, ainsi que des corticoïdes (Soludecadron[®] ampoule à 4 mg) à diluer dans le bain de bouche et à recracher de préférence, sont également utilisés. On associe par voie générale l'antalgique nécessaire, il est possible d'utiliser un morphinique en cas de fortes douleurs ou du néfopam (Acupan[®]) en cas de douleurs brutales. Ce traitement est à adapter selon l'EVA. [50]

3.4.5.2.4. Les antibiotiques

La vancomycine (Vancocine[®]) peut être utilisée par voie orale et incorporée dans les bains de bouche bicarbonatés. Cette utilisation est actuellement remise en cause pour son risque de résistance sur les staphylocoques méti-R et les entérocoques. Une antibiothérapie par voie orale est à prescrire en cas de fièvre prolongée. [50]

3.4.5.2.5. Les autres traitements

Le sucralfate (Ulcars[®] ou Kéal[®]) en suspension buvable peut être utilisé mais son efficacité n'est pas établie. Sa posologie est de 4 sachets par jour en gargarisme, à déglutir par la suite.

Le bleu de méthylène peut être appliqué sur les lésions, avec une bonne efficacité. C'est un antiseptique à faible action fongicide et bactéricide.

Le laboratoire Evolife commercialise un spray Evomucy spray[®] à base d'eau thermale, d'oligoéléments et de lithium (anti-inflammatoire et bloque la substance P). [41]

3.4.5.2.6. Les antiviraux

Un traitement antiviral systémique peut être proposé en cas de lésions évocatrices de surinfections herpétiques, ou d'antécédents de récurrences herpétiques. Il faut toutefois noter la difficulté de différencier les ulcérations mycosiques des ulcérations herpétiques. On utilise l'aciclovir (Zovirax[®]), antiviral inhibant sélectivement l'ADN polymérase virale, à la posologie de 200 mg 5 fois par jour ou le valaciclovir (Zelitrex[®]), ayant l'avantage d'un faible nombre de prises quotidiennes, à la posologie de 1000 mg en 2 prises par jour. [19], [42]

3.4.5.2.7. Le palifermin (Kepivance®)

Il est indiqué pour réduire l'incidence, la durée et la sévérité des mucites buccales chez certains patients atteints d'hémopathie maligne. C'est un facteur de croissance humain des kératinocytes, produit par la technique de l'ADN recombinant à partir d'Escherichia Coli. Il se lie spécifiquement aux récepteurs de surface des cellules endothéliales cibles, stimulant ainsi la prolifération, la différenciation et la régulation positive des mécanismes cytoprotecteurs des muqueuses. Son AMM est indiquée dans le traitement des mucites buccales chez les patients atteints d'hémopathies malignes recevant un traitement myéloablatif associé à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques. Sa prescription se restreint aux spécialistes en oncologie ou en hématologie. La posologie est de 60 µg/kg/jour pendant 3 jours consécutifs puis de 3 doses après le traitement myéloablatif. [25]

3.4.5.2.8. Le laser

Depuis quelques années, l'utilisation de la photothérapie au laser s'est montrée intéressante dans le traitement des mucites : elle a fait l'objet de nombreuses publications et d'une attention particulière du groupe Mucites MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology). [54]

Le laser de faible puissance, représente une avancée importante dans la prévention des mucites radio- et chimio-induites grâce à ses propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et cicatrisantes. Le tissu traité absorbe l'énergie émise par le laser athermique, ce qui lui permet de rééquilibrer sa propre énergie, perturbée par les traitements. Les tissus agissent comme accumulateurs. Après avoir reçu l'illumination, ils la restituent en partie, au bénéfice du tissu pathologique environnant. Cette technique est indolore et n'a pas d'effet secondaire. Les séances de laser ne sont efficaces que si elles sont répétées au moins 3 fois par semaine pendant toute la durée des lésions. Le laser a une action sur la douleur avec un effet quasi immédiat sur l'inflammation, les œdèmes et la cicatrisation grâce à son effet sur les fibroblastes et la synthèse du collagène. [51]

L'intérêt de la photothérapie a été mis en évidence dans de nombreuses études où une diminution significative des mucites de grade 3 et 4 chez les patients traités par laser après chimiothérapie, pendant le traitement de conditionnement avant les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du traitement des hémopathies malignes a été observée. Le groupe MASCC/ISOO ne recommande pour le moment ce traitement préventif que pour les institutions qui disposent déjà d'un laser de faible puissance et qui en ont l'expérience, car elle nécessite des moyens coûteux en temps et en personnel. Seuls les médecins formés à ces techniques sont habilités à réaliser les séances qui sont remboursées par la sécurité sociale. [52], [53]



Figure 34 : Traitement d'une mucite par la technique du laser

3.4.5.3. Surveillance

La surveillance de l'évolution locale de la mucite et un contrôle régulier de la douleur sont nécessaires lors du traitement. On vérifiera également le bilan biologique du malade et l'absence de dénutrition. [37]

3.5. Les xérostomies

3.5.1. Définition

La sécheresse buccale, encore appelée xérostomie, est liée à une modification quantitative et qualitative de la salive. Elle est généralement consécutive à une irradiation par radiothérapie de la sphère ORL. Elle dépend de la susceptibilité individuelle, de l'âge, mais surtout de la dose de radiothérapie reçue.

La xérostomie est un facteur de risque notoire qui, associée aux complications hématologiques d'une chimiothérapie concomitante, favorise la survenue d'infections. Elle entraîne également des caries dentaires et une modification du goût. Son apparition peut se faire aussi bien dans la phase aiguë, à savoir pendant les 3 mois suivant la radiothérapie, que dans la phase tardive, plusieurs mois après le traitement. [21]

3.5.2. Symptomatology

La xérostomie se traduit par une diminution, voire l'absence, du flux salivaire. Des dysgueusies (altération du goût), des dysphagies (blocage ou gêne lors du passage des aliments), des douleurs ou des sensations de brûlures ainsi que des dysphonies (difficultés de parole) peuvent se faire ressentir. On retrouve également des lèvres desséchées et fissurées avec parfois une dégradation de l'état dentaire.

Même si le manque de salive n'est pas directement à l'origine des troubles majeurs, il potentialise les lésions tissulaires engendrées par les traitements anticancéreux. L'état physique et psychique des patients est donc diminué et l'impact significatif sur leur qualité de vie ne doit pas être négligé. [55]

3.5.3. Evaluation

On évalue la xérostomie selon le flux salivaire restant et les symptômes du patient, sachant que le flux salivaire total, sans stimulation, est d'environ 0,4 mL/min chez une personne saine. Une échelle a été mise en place par l'INCa. Elle présente l'avantage de prendre en compte des paramètres subjectifs et objectifs. La validité de cette échelle n'a néanmoins pas encore été démontrée. [55]

Degré de sévérité	Critères
0	Aucun symptôme
1	Symptomatique (salive épaisse ou sécheresse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé de > 0,2 ml/min
2	Symptomatique et diminution significative de la nutrition p. o. (prise excessive d'eau, utilisation de lubrifiants, régime lisse, prise d'aliments riches en eau) ; flux salivaire non stimulé entre 0,1 et 0,2 ml/min
3	Symptômes empêchant une alimentation orale suffisante ; hydratation i.v., sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de < 0,1 ml/min

Tableau 14 : Critères d'évaluation de la xérostomie selon l'INCa [55]

3.5.4. Traitement

3.5.4.1. Conseils et prévention

En prévention, des soins de bouche quotidiens sont nécessaires et quelques conseils simples sont à délivrer au malade.

Des soins d'hygiène buccale, comprenant un brossage des dents 3 fois par jour avec une brosse souple ainsi que le nettoyage des muqueuses et des prothèses, sont à réaliser chaque jour. Une hydratation fréquente permet le maintien d'une bouche humide. Pour cela, il est nécessaire de boire au moins 2 litres d'eau par jour. Les lèvres doivent être protégées par un corps gras. Consommer des bonbons ou des chewing-gums sans sucre ainsi que des fruits frais permet de stimuler la salivation. Les facteurs susceptibles d'agresser la muqueuse comme le tabac, l'alcool, les plats trop chauds et les aliments épicés ou acides sont à éviter. Enfin, humidifier l'air peut permettre d'améliorer la qualité de vie. [55]

3.5.4.2. Les traitements

Des traitements médicamenteux symptomatiques peuvent être associés aux mesures de prévention. [55], [56]

3.5.4.2.1. Les substituts salivaires

Pour compenser le manque de salive, on utilise des substituts salivaires.

Certains correspondent à une salive artificielle. C'est le cas d'Artisial[®] qui contient du chlorure (potassium, sodium, magnésium, calcium) et du phosphate potassique. Il s'utilise 6 à 8 fois par jour, en pulvérisations buccales. Sa composition est proche de celle de la salive mais son évaporation est rapide, d'où la nécessité de fréquentes administrations. Cette spécialité est remboursée par la sécurité sociale.

D'autres substituts salivaires existent (Syaline[®], Salinum[®], Xialive[®], Bioextra[®]) mais sont le plus souvent non remboursés. Ces gels ou sprays humectants et protecteurs salivaires nécessitent 6 à 10 applications par jour, en quantité suffisante sur les gencives et les muqueuses.

Les effets indésirables tels que des picotements, des sensations de brûlure ou des nausées sont rares et disparaissent à l'arrêt du traitement.

3.5.4.2.2. Les protecteurs de la muqueuse buccale

Des protecteurs de la muqueuse buccale peuvent être prescrits ou vendus en conseils. Par exemple, Aequasyal[®] (triester de glycérol oxydés) s'utilise en pulvérisation endobuccale, 3 à 4 fois par jour. Ce produit a un effet lubrifiant et protecteur durable, de plus de 6 heures. Il est remboursé par la sécurité sociale.

3.5.4.2.3. Les sialagogues

Des médicaments sialagogues sont indiqués en cas de salivation résiduelle insuffisante. Ils stimulent le tissu fonctionnel résiduel des glandes salivaires.

Il s'agit, par exemple, de la pilocarpine (Salagen[®]). Sa posologie est 1 à 2 comprimés avant chaque repas. C'est un parasymphatomimétique à action cholinergique directe. De nombreuses contre-indications comme une hypertension artérielle, des pathologies cardiovasculaires, un glaucome, un ulcère ou encore une insuffisance rénale, rendent sa prescription difficile.

L'anétholtrithione (Sulfarlem S25[®]) est également utilisé. C'est un cholérétique soufré prescrit à la posologie de 1 comprimé avant chaque repas. L'effet thérapeutique ne se manifeste qu'après quelques jours de traitement. Des troubles digestifs mineurs peuvent justifier une diminution de la posologie.

3.5.4.2.4. Autres traitements

Une cuillère à soupe d'huile 3 fois par jour peut soulager le patient mais cette prise doit rester temporaire du fait de l'apport en matière grasse.

La teinture de Jaborandi possède une action cholinergique. Utilisée en phytothérapie, sa posologie est, d'au minimum 30 gouttes 3 fois par jour, avant les repas.

Des préparations magistrales non remboursées peuvent être réalisées (par exemple, 5 g de méthylcellulose mélangés à 15 gouttes d'essence de citron ou de menthe et à 500 ml d'eau distillée, 6 fois par jour).

Objectifs	Moyens
Elimination des plaques dentaires	Brossage des dents, fil dentaire, hygiène buccale
Reminéralisation	Fluorides topiques concentrés
Infection : prévention, traitement	Antimicrobiens : chlorhexidine, providone-iodine, tétracycline
Diminution temporaire des symptômes	Gel, carmellose, huile, mucine
Stimulation du tissu résiduel fonctionnel des glandes salivaires	Sialogogues : pilocarpine (minimum 3 x 5 mg/j) céviméline (minimum 3 x 30 mg/j)

Tableau 15 : Traitement et prévention des xérostomies [55]

3.6. Autres affections bucco-dentaires

3.6.1. Définition

Lors d'un traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou encore biphosphonates, les dents et les gencives sont souvent fragilisées par modification de trois types de tissus. Les traitements altèrent les dents et les gencives qui sont fragilisées et plus sensibles aux inflammations, les glandes salivaires qui produisent moins de salive et l'os des mâchoires qui est moins irrigué et donc fragilisé. La sphère buccale est donc sujette à de nombreuses pathologies comme des caries, des mucites ou une ostéonécrose. [7]

3.6.2. Signes cliniques et évolution

3.6.2.1. La carie

Les caries sont dues à une déminéralisation de l'émail. Les traitements anticancéreux vont diminuer la quantité de salive, augmenter son acidité et donc, favoriser le développement bactérien par diminution des défenses de l'organisme. Ces modifications vont favoriser la déminéralisation et augmenter le risque d'apparition des caries. De plus, les dents sont hypersensibles et le collet, fragilisé, se dénude plus facilement. Les caries apparaissent donc le plus souvent à ce niveau et finissent par détruire la couronne. [57]

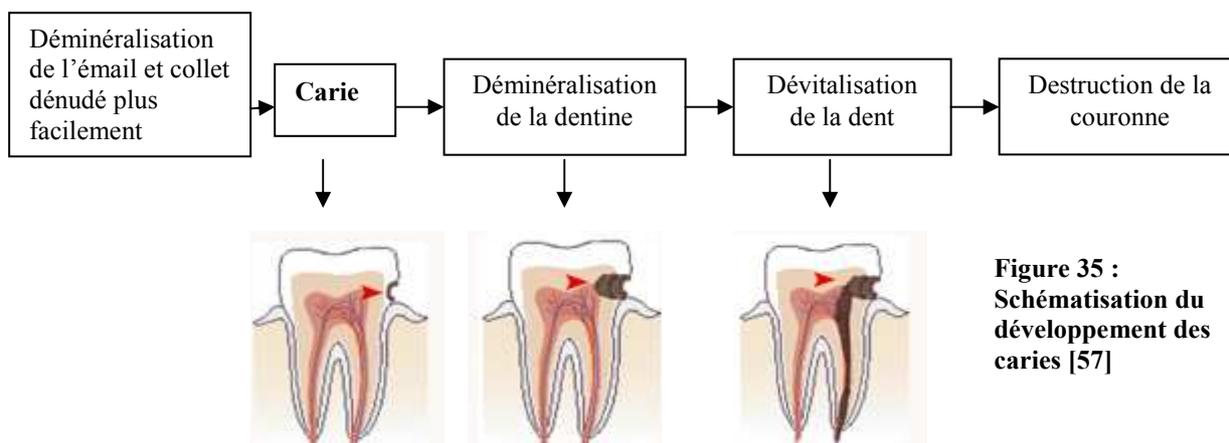


Figure 35 : Schématisation du développement des caries [57]



Figure 36 : Photo de caries en post-radiothérapie [57]

3.6.2.2. L'ostéoradionécrose

L'ostéoradionécrose correspond à une nécrose du tissu osseux. Son incidence est faible. Elle est le plus souvent liée à une irradiation et apparaît le plus souvent 6 mois à 5 ans après celle-ci. Un traitement par biphosphonates (oral ou IV) ou par bevacizumab (Avastin®) peut également provoquer ces lésions, le mécanisme n'étant pas clairement élucidé. L'ostéoradionécrose mandibulaire est donc le plus fréquemment liée à une sclérose post-radique des branches terminales de l'artère dentaire inférieure qui vascularise, à elle seule, la mandibule, sans réseau de suppléance. Une dose d'irradiation supérieure à 60 grays, des caries dentaires, une dénudation gingivale ou encore une extraction dentaire compliquée d'une infection sont des facteurs favorisant la survenue de l'ostéoradionécrose. Cliniquement, elle se manifeste initialement par des douleurs localisées. La déminéralisation est hétérogène et d'extension progressive. [57]

3.6.3. Traitements

3.6.3.1. Prévention

3.6.3.1.1. Les soins dentaires

Une visite chez le dentiste, avant les traitements anticancéreux, pour un bilan dentaire et des soins, si nécessaire, permet d'éviter les infections dentaires et osseuses. Une prise en charge dentaire est fortement recommandée avant un traitement par biphosphonates ou bevacizumab, une prévention absolue restant impossible. [57]

3.6.3.1.2. La gouttière fluorée

L'outil préventif le plus efficace des caries post-radiothérapeutiques et de l'ostéonécrose est la **gouttière fluorée**, empreinte sur mesure de la dentition du patient. Son port est recommandé quelques minutes tous les jours.

Son utilisation est simple. Le patient doit tout d'abord se brosser les dents soigneusement. Il va ensuite placer une quantité suffisante de gel dans la gouttière et l'incérer dans la bouche en s'assurant que les dents soient bien recouvertes de gel.

Pour éliminer le gel en excès, le patient peut se rincer légèrement la bouche. La gouttière doit être appliquée au moins 5 minutes avant d'être retirée et rincée.

La gouttière est utilisée pendant la période de radiothérapie voire indéfiniment pour que les dents restent en parfait état. L'émail est ainsi bien protégé face au risque cariogène. Auparavant, on utilisait le Fluogel[®] (gel fluoré remboursé par la sécurité social) mais le laboratoire ne le fabrique plus. On le substituera donc avec du Fluodontyl[®] plus cher et non remboursé. [57]



Figure 37 : Photographie d'une gouttière fluorée [57]



Figure 38 : Port d'une gouttière fluorée [57]

3.6.3.1.3. La protection plombée

Le port d'une protection plombée de la mandibule est indispensable durant la radiothérapie ou la curiathérapie. En effet, le risque d'ostéonécrose est minimisé par l'interposition d'un écran plombé entre les fils radioactifs et la mandibule. [44]

3.6.3.2. Traitement

3.6.3.2.1. Après irradiation de la sphère ORL

Une fluoration tous les jours et une surveillance stricte de la denture plusieurs fois par an s'imposent à vie. [56], [57]

3.6.3.2.2. Traitement des caries

Les soins sont à faire le plus rapidement possible. Les petites caries nécessitent simplement des obturations, appelées aussi plombages. Il s'agit, d'abord, du nettoyage de la cavité dentaire à la fraise. Puis, le dentiste procède à l'obturation, en utilisant un produit de restauration tel qu'un composite (plombage blanc). Lorsque la carie atteint la pulpe dentaire, la dent doit être dévitalisée avant son obstruction. [56], [57]

3.6.3.2.3. Traitement de l'ostéoradionécrose

Lorsque qu'une ostéoradionécrose apparaît, un traitement de longue durée, parfois sur plusieurs années, associe antalgiques, anti-inflammatoires, antibiotiques et pour certains l'oxygénothérapie hyperbare. En effet, l'inhalation répétée d'oxygène stimule l'angiogenèse locale, favorisant ainsi la ré-oxygénation tissulaire et donc la cicatrisation. Un geste chirurgical peut s'avérer nécessaire pour éliminer un fragment osseux nécrosé. [56], [57]

3.6.3.3. Conseils pour l'administration des médicaments par sonde

Peu d'informations sont disponibles concernant l'administration des médicaments par sonde entérale lorsque le patient est incapable de prendre son traitement par voie orale. Cette administration nécessite des compétences dans le domaine pharmaceutique et en particulier sur les formes pharmaceutiques existant sur le marché :

- S'il existe d'autres voies d'administration, celles-ci doivent être privilégiées (suppositoires, timbres transdermiques).
- Il est important de préférer les médicaments liquides tels que gouttes, solutions buvables, granulés dissous, comprimés effervescents aux formes solides.
- Selon la forme galénique, le pharmacien doit savoir si le médicament peut être écrasé et/ou injecté dans la sonde. Chaque médicament doit être évalué individuellement en fonction de ses caractéristiques galéniques mais de grands groupes se distinguent :
 - Les formes pharmaceutiques solides à libération non modifiée
Les comprimés non enrobés, pelliculés, filmés ou avec un enrobage gastro-solubles peuvent être écrasés.
Les capsules molles ne doivent être ni ouvertes ni écrasées.
Les gélules peuvent être ouvertes si elles ne sont pas à libération prolongée,
Les comprimés effervescents peuvent être administrés par sonde si il n'y a pas d'autre alternative, il est alors nécessaire de bien remuer le médicament afin d'enlever le gaz carbonique et d'éviter les reflux.
Les formes orodispersibles peuvent être dissoutes dans un volume de liquide et être administrées par sonde.
Les comprimés sublinguaux ne peuvent pas être administrés par sonde, en effet, leur efficacité ne serait que partielle.
 - Les formes pharmaceutiques solides à libération modifiée
Les formes galéniques à libération modifiée ou prolongée ne doivent pas être écrasées, sont inclus les gélules contenant des microgranules enrobées à libération modifiée.
 - Les formes pharmaceutiques liquides
Il est important de vérifier la teneur en sucre qui augmente l'osmolarité. Si cette dernière est trop élevée, il est nécessaire de diluer le liquide avant son administration par sonde afin d'atteindre des valeurs de 500-600 mosm/l.
Pour les formes buvables sans sucre, le sorbitol peut provoquer un inconfort abdominal (flatulences, crampes) et des diarrhées à fortes doses.
- Les formes pharmaceutiques ne sont pas conçues pour être utilisées via les sondes d'alimentation entérale. L'addition directe du médicament à la formule entérale n'est pas recommandée, en effet, il existe des incompatibilités physiques et un risque de diminuer l'effet thérapeutique du médicament.
- Chaque médicament doit être administré séparément.
- Si le médicament peut être réduit en poudre (formes galéniques adaptées, non cytotoxiques et ne contenant pas de principes actifs toxiques), la préparation doit se faire dans un mortier et un pilon avec le port de gants et d'un masque. La poudre obtenue doit être mélangée à 10 à 15 ml d'eau avant d'être prélevée par la seringue.

- La nutrition entérale doit être arrêtée et la tubulure rincée avant et après l'administration du traitement afin d'éviter les dépôts sur les parois. Se laver les mains impérativement avant toutes manipulations.

4. Les troubles sanguins chez le patient cancéreux

La toxicité hématologique est un effet indésirable fréquent pendant les traitements de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Ces complications peuvent apparaître brutalement et mettre en jeu le pronostic vital du patient. De ce fait, elles doivent être rapidement prises en compte. Ces effets sont d'autant plus marqués que le patient est âgé et que les traitements sont répétés. La toxicité hématologique induite par les traitements anticancéreux porte sur les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Elle est rapidement visible pour les polynucléaires neutrophiles qui ont une durée de vie courte. Elle atteint ensuite les plaquettes puis les érythrocytes.

Dans le chapitre suivant, l'anémie et la neutropénie seront traitées, le pharmacien d'officine jouant un rôle important lors la délivrance de leurs traitements. [7]

4.1. L'hématopoïèse

4.1.1. Généralités

L'hématopoïèse est le processus physiologique permettant la création et le renouvellement des cellules sanguines ou hématocytes. Il s'agit, entre autres, des polynucléaires neutrophiles, basophiles ou éosinophiles (ayant une durée de vie de 24 heures), des globules rouges ou érythrocytes (ayant une durée de vie de 120 jours) et des plaquettes ou thrombocytes (ayant une durée de vie de 7 jours). L'hématopoïèse a lieu dans le foie et la rate au début du développement, puis dans la moelle osseuse. Elle est sous contrôle de cytokines et de contacts intercellulaires dans la moelle osseuse.

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche multipotente ou cellule souche primitive.

Sous l'influence de facteurs stimulants, cette cellule souche multipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur, c'est-à-dire une cellule souche différenciée.

Après plusieurs divisions qui aboutissent à des cellules souches engagées, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée. On aboutit alors aux précurseurs, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Les précurseurs les plus immatures sont les myéloblastes, les proérythroblastes, les mégacaryoblastes, les lymphoblastes et les monoblastes. Ces précurseurs se divisent et mûrissent. Ils correspondent à la majorité des cellules vues lors d'une biopsie ostéomédullaire. La maturation terminale aboutit aux cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang.

Les modifications morphologiques communes et générales liées à la maturation sont la diminution de la taille cellulaire, la diminution du rapport nucléo-cytoplasmique, la disparition des nucléoles, et la condensation de la chromatine. La maturation induit également des modifications spécifiques de chaque lignée : au niveau du noyau (polylobulation dans la lignée granuleuse), au niveau du cytoplasme (granulation spécifique de la lignée granuleuse) et au niveau de la membrane (apparition de protéines membranaires spécifiques reconnaissables par les anticorps monoclonaux).

L'hématopoïèse comporte donc 4 compartiments que sont les cellules souches multipotentes, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules matures. [60], [61]

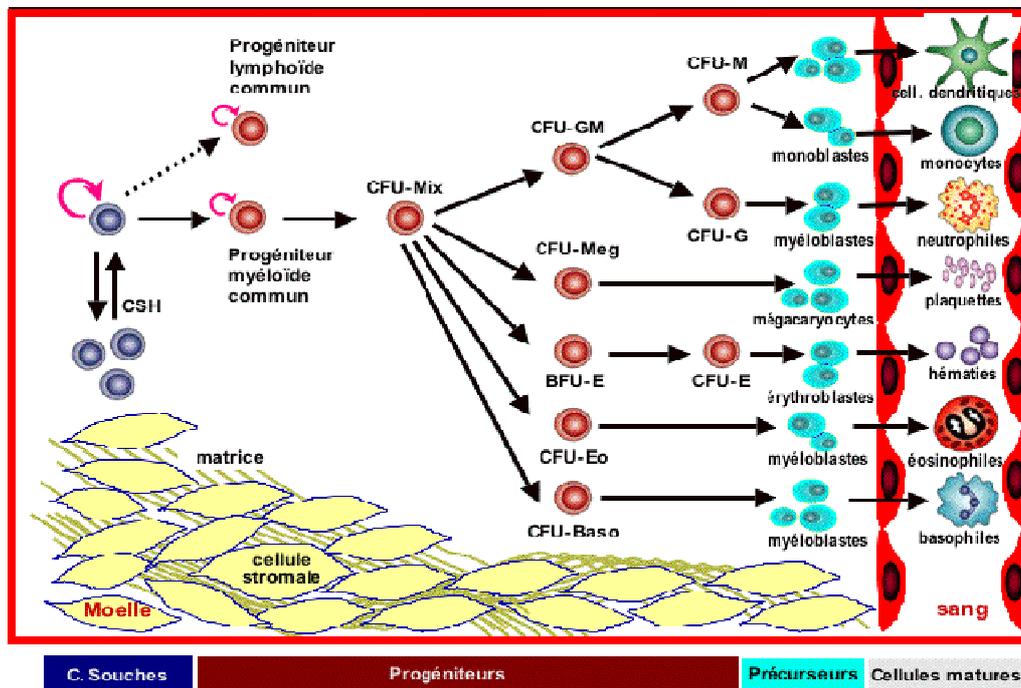


Figure 39 : Schéma de l'hématopoïèse [60]

4.1.2. L'érythropoïèse

L'érythropoïèse correspond à l'ensemble des processus permettant la production de globules rouges dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques. Elle fait appel à une succession de différenciations progressives depuis la cellule souche hématopoïétique initiale jusqu'à l'érythrocyte.

La cellule multipotente génère d'abord des colonies mixtes ou CFU (Colony Forming Unit), puis elles perdent les potentialités mégacaryocytaires et granulocytaires pour devenir des cellules unipotentes, engagées de façon irréversible vers la lignée érythrocytaire. Ce sont les BFU-E (Burst Forming Unit-Erythroid, les plus immatures) et les CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroid). Ces cellules souches sont peu nombreuses et non identifiables sur un étalement de moelle osseuse.

La maturation passe ensuite par les proérythroblastes. Un proérythroblaste, à la suite de 4 mitoses, donne en moyenne 16 hématies. Il va, ensuite, mûrir en érythroblaste puis en hématie, après passage dans le sang. Les hématies ont alors une durée de vie moyenne de 120 jours. [58], [59]

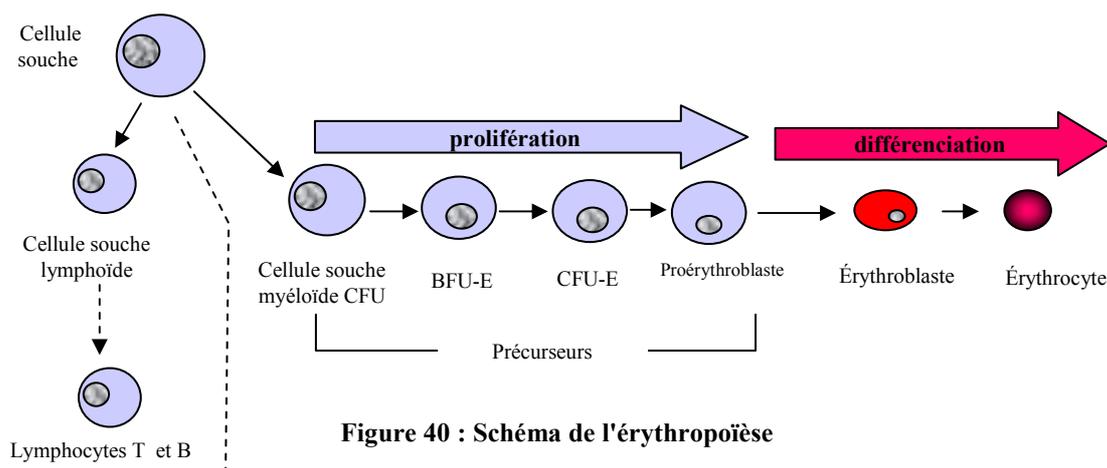


Figure 40 : Schéma de l'érythropoïèse

La lignée érythrocytaire fonctionne donc comme un système dispersé dans tout l'organisme, le nombre de globules rouges en circulation étant régulé pour répondre aux besoins en oxygène, et leur taux de production variant en fonction de ce nombre.

Ce mécanisme met en jeu plusieurs facteurs dont le principal est un facteur de croissance, l'**érythropoïétine (EPO)**, qui ajuste la production de globules rouges aux besoins en oxygène. Elle est principalement sécrétée par le rein, chez l'adulte, et par le foie, avant la naissance. D'autres facteurs sont nécessaires à la fabrication des globules rouges au niveau de la moelle osseuse : le fer, l'acide folique et la vitamine B12. [60], [61]

4.1.3. Granulopoïèse et formation des polynucléaires

On appelle granulopoïèse, la formation des polynucléaires ou granulocytes. Les progéniteurs de cette lignée sont les CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte-Macrophage progenitor), CFU-Eo (Colony Forming Unit- Eosinophil) et CFU-B (Colony Forming Unit-Basophil). Les précurseurs des neutrophiles, basophiles ou éosinophiles comportent chacun 4 stades cytologiques avant le polynucléaire : le myéloblaste, le promyélocyte, le myélocyte et le métamyélocyte. La maturation du myéloblaste en polynucléaire dure environ 7 à 8 jours et implique 5 divisions cellulaires entre le myéloblaste et le métamyélocyte ; après quoi il n'y aura plus de division. Le chimiotactisme ainsi que les récepteurs pour le complément et le fragment Fc sont, à ce stade, acquis. Cette maturation se produit sous l'influence de cytokines. Les polynucléaires matures demeurent dans la moelle osseuse pendant environ 5 jours, avant d'être libérés dans le sang. Après avoir circulé pendant environ 6 heures, ils migrent dans les tissus périphériques où ils survivent 2 à 5 jours.

Les polynucléaires neutrophiles interviennent dans la défense de l'organisme contre les micro-organismes étrangers, bactéries et levures. Ils gagnent les tissus par diapédèse, c'est-à-dire en passant entre les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires. Ils peuvent assurer leur fonction de défense grâce à leur mobilité, à leur chimiotactisme, à leur capacité à ingérer des particules étrangères par phagocytose et à leur pouvoir bactéricide, dû à la libération de substances antibactériennes. [62]

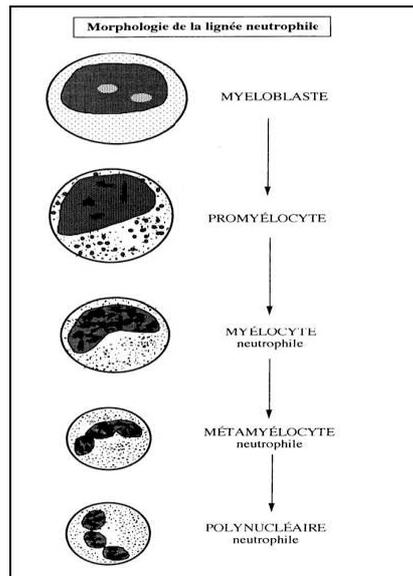


Figure 41 : Des précurseurs au polynucléaire neutrophile

4.2. L'anémie chez le patient cancéreux

L'anémie chronique est une complication habituelle chez le patient souffrant de cancer, surtout lorsque la maladie est en phase avancée ou après des chimiothérapies agressives.

4.2.1. Définition

L'anémie correspond à une diminution du taux d'hémoglobine en dessous des valeurs normales. Celles-ci se situent entre 11 et 13 g/dL pour la femme (équivalent à 7,5 et 10 mmol/L) et entre 13 et 16 g/dL (8 à 11 mmol/L) pour l'homme. Cependant, on ne parlera pas d'anémie tant que le taux d'hémoglobine n'est pas inférieur à 11 g/dL de sang.

Parallèlement, le nombre des hématies peut s'abaisser mais ce n'est pas obligatoire. On peut voir une anémie avec maintien du nombre d'hématies, par exemple dans les anémies ferriprives débutantes, ou à l'inverse, un chiffre d'hémoglobine quasi normal malgré une réduction du nombre des hématies, comme dans les anémies mégalo-blastiques carentielles. [58]

4.2.2. Epidémiologie

L'incidence et la sévérité de l'anémie varient selon la pathologie et les traitements mis en œuvre. La prévalence d'un syndrome anémique chez un patient porteur d'un cancer est estimée entre 40 à 70%, surtout chez les patients recevant une chimiothérapie.

Les cancers bronchiques, ovariens de stade avancé et les lymphomes sont plus souvent accompagnés d'anémie de stade élevé. Les cancers du sein et du rectum sont réputés moins anémiant.

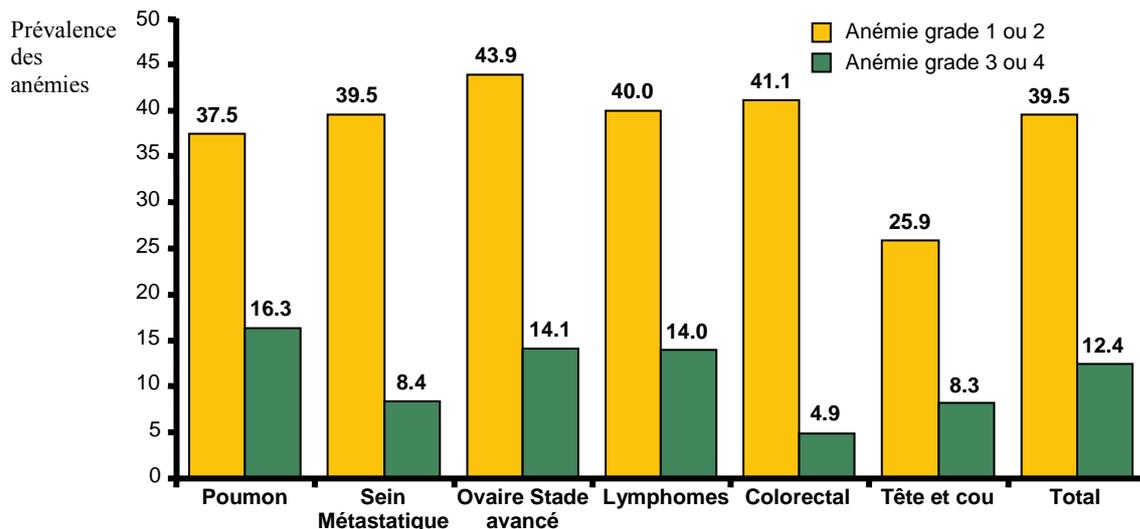


Figure 42 : Prévalence des anémies par grades selon le type de cancer

L'anémie observée chez le patient cancéreux retentit de façon multiple sur la dynamique de la maladie et son évolution. Elle participe, en effet, au diagnostic du cancer par ses conséquences cliniques propres, perturbe de façon importante la qualité de vie des patients, constitue en elle-même un facteur pronostic, influence le choix des thérapeutiques et peut même diminuer les effets des traitements ainsi que leur tolérance. [69]

4.2.3. Signes cliniques

La pratique répandue de l'hémogramme conduit, de plus en plus souvent, à constater l'anémie sur cet examen de sang. Il existe cependant un tableau clinique d'anémie qui peut conduire le malade à consulter et qui oriente vers son origine. Ce retentissement organique est rarement perceptible lorsque le taux d'hémoglobine est au dessus de 8 g/dL.

Le défaut d'hémoglobine se traduit par deux ordres de symptômes.

- Le manque d'oxygénation des tissus se traduit par une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie physique, psychique ou sexuelle, une fatigabilité, des céphalées et des bourdonnements d'oreilles. Des manifestations en rapport avec les localisations cancéreuses, peuvent aussi apparaître, comme une accentuation des douleurs ou des troubles métaboliques.
- Les mécanismes compensatoires pour assurer autant que possible cette oxygénation, sont la polypnée, la tachycardie avec souffle systolique et des palpitations.

Ce retentissement clinique dépend du degré de l'anémie, de son mode d'installation - rapide qui diminue sa tolérance, ou lent qui l'accroît - et des fonctions cardiaques et respiratoires antérieures, qui facilitent ou non l'adaptation au déficit en hémoglobine. L'anémie s'installe rapidement chez les patients présentant une insuffisance médullaire mais survient après la neutropénie et la thrombopénie car les érythrocytes ont une durée de vie plus longue que les autres lignées. Cette anémie est d'autant plus rapide que la chimiothérapie reçue est lourde. Lorsque les traitements sont moins agressifs ou que la pathologie maligne est chronique, l'installation de l'anémie est plus progressive et mieux tolérée.

L'anémie n'est pas vécue de la même manière par le sujet jeune et en bon état général, chez qui l'anémie causée par la chimiothérapie adjuvante est temporaire, que par le sujet âgé ou métastasé, dont l'état général est précaire et pour qui l'anémie ne va qu'en s'aggravant, du fait de l'évolution de sa maladie et de la toxicité des traitements. Dans ce dernier cas, le support transfusionnel est important voire vital. Les patients anémiés et souffrant d'un cancer sont des personnes fatiguées. Il est nécessaire qu'ils prennent du repos dès qu'ils en ressentent le besoin. Ils doivent hiérarchiser l'importance de leurs activités et les planifier. [58]

4.2.4. Grade de l'anémie selon l'OMS

L'OMS classe les anémies en différents grades selon le taux d'hémoglobine. Le tableau suivant récapitule cette classification. [59], [69]

Grade	Taux d'hémoglobine en g/dl
0	11 à 13
1	9,5 à 11
2	8 à 9,4
3	6,5 à 7,9
4	< 6,5

Tableau 16 : Grades de l'anémie selon les taux d'hémoglobine

4.2.5. Examen diagnostic

4.2.5.1. L'hémogramme

L'hémogramme, ou Numération Formule Sanguine (NFS), correspond à l'analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : hématies (lignée érythrocytaire), leucocytes (lignée leucocytaire) et plaquettes. Cet examen étudie à la fois les pathologies des lignées sanguines et les processus inflammatoires ou infectieux retentissant sur ces lignées.

Pour interpréter les résultats de l'hémogramme, le médecin doit tenir compte des variations physiologiques comme le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la grossesse ou encore le mode de vie (tabagisme excessif, consommation d'alcool, effort physique) du patient qui n'est pas nécessairement à jeun pour cet examen.

La lignée érythrocytaire est étudiée à travers différents paramètres.

- Tout d'abord, le nombre d'hématies est déterminé. Les hématies sont essentiellement constituées d'hémoglobine et permettent de transporter l'oxygène dans le sang. Ce nombre doit toujours être mis en relation avec la quantité d'hémoglobine présente. Le taux d'hémoglobine correspond à la masse d'hémoglobine circulante par unité de volume. La diminution de cette masse définit l'anémie.
- L'hématocrite correspond au volume qu'occupent les hématies par rapport au volume sanguin total (hématies et plasma). Il donne une idée de la capacité totale de transport de l'hémoglobine dans le sang.
- Des constantes érythrocytaires ou indices globulaires sont calculés à partir des trois paramètres précédents. Il s'agit du Volume Globulaire Moyen (VGM) qui apprécie la taille des hématies. Il se calcule en divisant le taux d'hématocrite par le nombre de globules rouges par millimètre carré. Si le taux est supérieur à $100 \mu\text{m}^3$, on parle de macrocytose, les globules sont de grandes tailles. Si le résultat est inférieur à $80 \mu\text{m}^3$, on parle de microcytose.

- La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine d'une hématie ou poids d'hémoglobine par hématie (TCMH) est également calculée. Elle correspond à la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans un globule rouge. La teneur moyenne en hémoglobine se calcule en divisant le taux d'hémoglobine par le nombre de globules rouges. Si le résultat est inférieur à 27 picogrammes (pg), une hypochromie est présente.
- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine d'une hématie (CCMH) correspond à la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 ml d'hématies qui seraient débarrassées du plasma. On la calcule en divisant le taux d'hémoglobine, en gramme pour cent millilitres, par l'hématocrite que l'on multiplie par cent. L'hypochromie est présente si le résultat est inférieur à 30 g/dL. Il faut noter qu'il n'y a jamais d'hyperchromie.
- Les réticulocytes, jeunes hématies circulant dans le sang depuis moins de 80 heures, sont aussi dénombrés. Ils représentent 0.5 à un 1.25 % du nombre de globules rouges. Le taux de réticulocytes permet de caractériser l'intensité de production de globules rouges par la moelle osseuse. [59]

	Définition et unités	Homme	Femme
Hématies	En millions/ μ l	4,2-5,7	4-5,3
Hémoglobine	En g/dl	13-18	12-16
Hématocrite	% du volume globulaire par rapport au volume sanguin	40-52	37-46
VGM	Volume globulaire moyen d'une hématie (μ 3)	80-95	80-95
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine d'une hématie (picogrammes)	28-32	28-32
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine d'une hématie (g/dl)	30-34	30-34
Réticulocytes	Nombre d'hématies jeunes circulant dans le sang depuis moins de 24 heures	25 000 à 75 000/ μ l (0,5-1,5 %)	25 000 à 75 000/ μ l (0,5-1,5 %)

Tableau 17 : Valeurs normales de l'hémogramme pour la lignée érythrocytaire [59]

Les anémies sont définies par la diminution du taux d'hémoglobine. D'étiologies diverses, c'est la détermination du nombre de réticulocytes, de l'hématocrite, du VGM et du CCMH qui permet de mettre à jour le mécanisme en cause et d'instaurer le traitement adéquat.

4.2.5.2. Le myélogramme

Le myélogramme correspond à l'examen au microscope des cellules contenues dans la moelle osseuse. Il apprécie la richesse cellulaire et permet la recherche de cellules anormales, comme des cellules cancéreuses métastatiques. On évalue la richesse médullaire en comptant les cellules par champs puis on évalue le pourcentage de chaque lignée, dont la lignée érythrocytaire qui représente 20 à 25 % des cellules. [59]

4.2.6. Physiopathologie

L'anémie est un signe qui traduit un désordre ou une maladie qui doit être identifiée. La constatation d'une anémie conduit à reconnaître son origine et à comprendre sa physiopathologie pour une prise en charge appropriée du malade.

A l'inverse, certaines anémies primitives favorisent un cancer. C'est le cas de l'anémie pernicieuse, dite de Biermer, caractérisée par un trouble auto-immun de la muqueuse gastrique qui peut évoluer vers un cancer de l'estomac ou d'un autre segment du tube digestif. [58]

4.2.6.1. Classification morphologique des anémies

Cette classification repose sur la taille et le volume des hématies circulantes, couplés à la concentration en hémoglobine. On définit trois types d'anémie.

4.2.6.1.1. Les anémies microcytaires

Dans les anémies microcytaires, les hématies sont de petit volume. Ces anémies sont liées à un trouble de formation de l'hémoglobine. Chaque fois qu'il y a une inéquation entre l'évolution normale du noyau et l'évolution incomplète du cytoplasme, la taille de l'hématie est réduite par compensation. Le volume normal diminue, souvent pour assurer une concentration normale en hémoglobine. Le nombre des hématies peut être normal. [59]

4.2.6.1.2. Les anémies normocytaires

Dans les anémies normocytaires, tailles et volumes sont normaux. C'est le seul cas où il y a parallélisme entre le nombre des hématies et le taux d'hémoglobine. Ce type d'anémie est souvent lié à des anomalies quantitatives de la production. [59]

4.2.6.1.3. Les anémies macrocytaires

Dans les anémies macrocytaires, l'hématie grossit au-delà de la taille et du volume normal. Elles sont liées à des troubles de la maturation nucléaire alors que le cytoplasme et l'hémoglobine ont une évolution normale. [59]

4.2.6.2. Classification étiologique des anémies

4.2.6.2.1. Classification générale

Elle fait référence à l'origine anatomique de l'anémie. On définit des anémies centrales ou d'origine médullaire, lorsqu'il y a arrêt ou anomalie de la production, ou des anémies périphériques, où la production est normale mais les hématies sont détruites ou fuient par hémorragies. [58], [69]

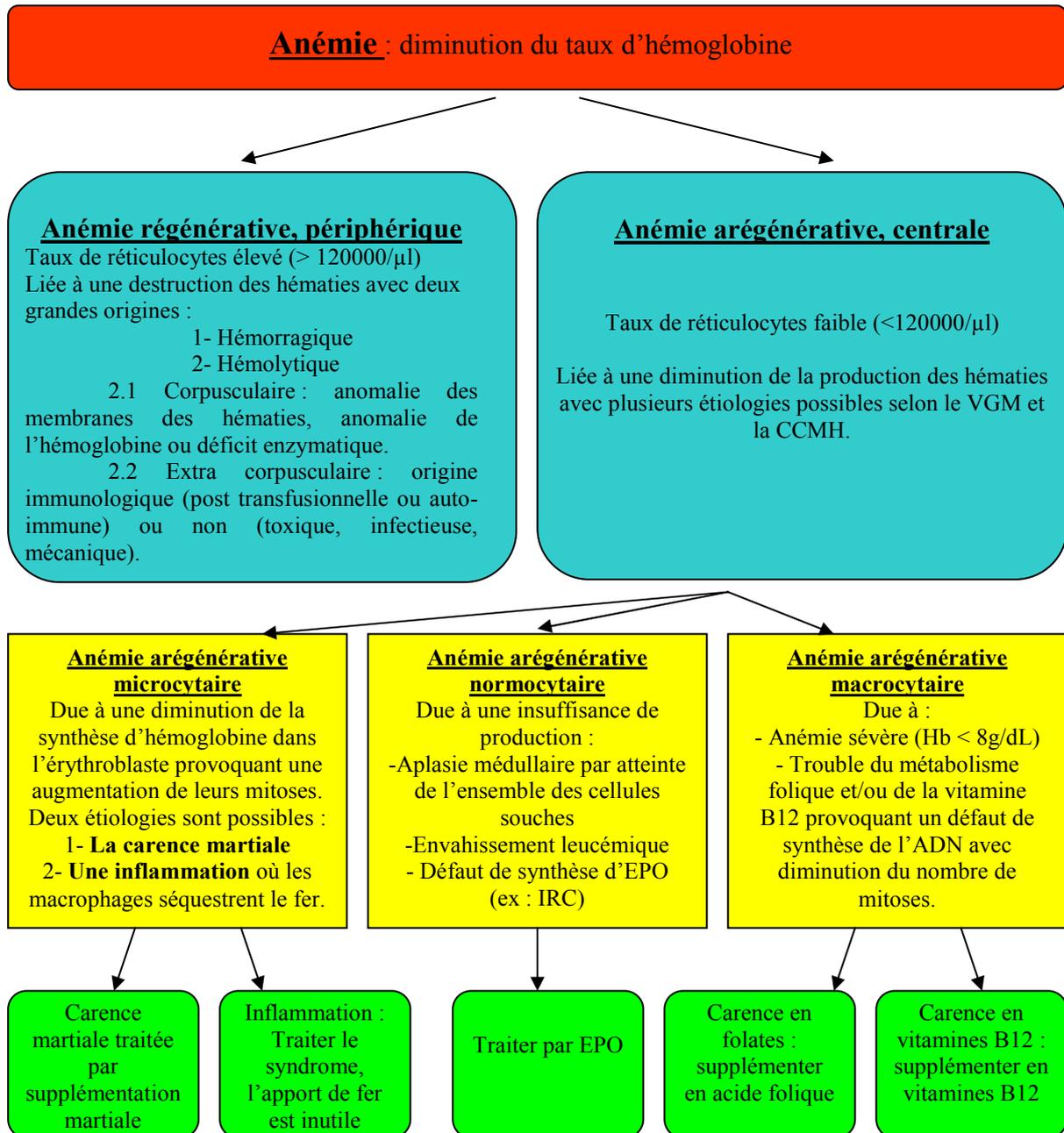


Figure 43 : Schéma récapitulant les différentes anémies et leur traitement [69]

4.2.6.2.2. Les anémies d'origine centrale

Les cas d'anémie chez un patient cancéreux sont le plus fréquemment d'origine centrale.

- Un envahissement médullaire est fréquent au cours des hémopathies malignes ou des tumeurs solides ostéophytiques. Cette atteinte est généralement signalée par une myélémie (passage dans le sang d'éléments immatures), et confirmée par un myélogramme ou biopsie de la moelle.
- Une toxicité médullaire érythrocytaire de la radiothérapie ou de la chimiothérapie peut provoquer l'anémie.

- Lors du phénomène inflammatoire, une incapacité de la moelle à augmenter suffisamment la production de globule rouge du fait de la séquestration du fer par les macrophages peut également être responsable d'une anémie.
- Les autres causes centrales sont la carence martiale ou vitaminique B9 et B12 dans un contexte de saignement au long cours, une dénutrition importante ou une entéropathie exsudative. [58], [69]

4.2.6.2.3. Les anémie d'origine périphérique

Les origines périphériques sont plus rares mais sont systématiquement recherchées dans la mesure où elles bénéficient d'un traitement spécifique. Parmi ces origines périphériques, on trouve des saignements aigus comme les hémorragies, les hémolyses ou l'hypersplénisme. Les hémorragies peuvent être évidentes par rupture d'un vaisseau dont la paroi est envahie par la tumeur, ou discrètes et chroniques, particulièrement dans le tube digestif où une anémie microcytaire est alors révélatrice de la tumeur. L'hémolyse, en général auto-immune, est associée à des maladies lymphoprolifératives dont les cellules secrètent un auto-anticorps anti-hématies.

La tumeur maligne peut être révélée par l'anémie ou être déjà connue et, celle-ci est alors compliquée par une anémie secondaire. Au stade avancé, on trouve fréquemment une hypervolémie induisant une fausse anémie. Celle-ci se traduit par un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, en amont de tout traitement, chez 60 % des patients. [58], [69]

4.2.6.2.4. Impact des traitements anticancéreux sur l'anémie

La toxicité hématologique est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës iatrogènes.

La radiothérapie peut entraîner une anémie de façon retardée si les champs d'irradiation ont comporté une zone importante de moelle osseuse. C'est le cas des irradiations abdomino-pelviennes et des aires ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques au cours des lymphomes, voire des irradiations corporelles totales. L'intensité de l'anémie générée par la radiothérapie est généralement modérée.

La chimiothérapie induit une anémie de façon beaucoup plus fréquente. Trois mécanismes peuvent être mis en cause.

- 1- La plupart des antimétabolites ont une toxicité médullaire directe sur les progéniteurs érythroïdes médullaires (CFU-E).
- 2- Un déficit en érythropoïétine lié à l'insuffisance rénale peut être induit par les sels de platine. En pratique, lors d'une chimiothérapie contenant du cisplatine, on transfuse en moyenne 7 culots globulaires pendant la durée du traitement, la première transfusion intervenant à la 4^e cure.
- 3- Une anémie hémolytique, est plus rare et observée essentiellement avec les agents alkylants. Elle peut être soit isolée, soit associée à des micro-angiopathies, à une insuffisance rénale ou à une hémolyse intravasculaire, comme c'est le cas avec la mitomycine C utilisée à des doses supérieures à 50 mg/m². D'autres antimétabolites peuvent aussi provoquer un syndrome hémolytique et urémique. Il s'agit du cisplatine, du carboplatine et de la bléomycine.

L'anémie iatrogène induite par les anticancéreux s'observe en général entre 8 et 21 jours après le début de la chimiothérapie. La régénération spontanée des globules rouges s'observe en général en une trentaine de jours, en cas d'arrêt du traitement, mais peut parfois nécessiter plusieurs mois lorsque la sévérité de l'anémie augmente au fur et à mesure des cycles de chimiothérapie. [59], [69]

4.2.7. Traitement

Le traitement de l'anémie, chez des personnes atteintes de cancer, passe d'abord par le traitement spécifique de la tumeur et des métastases. Avant les années 1980, le traitement de l'anémie consistait surtout en des transfusions sanguines ; les accidents survenus à cette époque ont conduit à une réflexion globale et une modification des pratiques. Le seuil transfusionnel a été diminué et les indications rationalisées. Parallèlement, une organisation de surveillance et d'hémovigilance a été mise en place. La transfusion reste tout de même aujourd'hui le traitement de choix pour des diminutions importantes et rapides de l'hémoglobine. La prévention et le traitement des anémies de grade 1 et 2 reposent sur l'utilisation des érythropoïétines recombinantes.

4.2.7.1. Les transfusions de globules rouges

La transfusion sanguine constitue le traitement correcteur de référence lorsqu'une amélioration rapide est recherchée. Elle pallie une diminution importante de l'hémoglobine, mais ne traite pas les origines de l'anémie.

4.2.7.1.1. Seuil transfusionnel

La transfusion est recommandée dès que le taux d'hémoglobine est inférieur à 7-8 g/dL. Elle se réalisera à des chiffres plus élevés si l'anémie est mal tolérée ou s'il existe une pathologie sous-jacente. Par exemple, le seuil peut être porté à 9-10 g/dL en cas de syndrome coronarien aigu, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque stable. Le seuil à 8 g/dl est indiqué pour des patients âgés, une période post-opératoire de chirurgie cardiaque ou vasculaire ou encore une prise en charge initiale du sepsis sévère. Il ne semble pas nécessaire d'augmenter le seuil de base en l'absence de pathologies cardiovasculaires car l'organisme sait s'adapter à l'anémie, en diminuant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. [58], [59]

4.2.7.1.2. Quantité à transfuser

La quantité d'hémoglobine à transfuser est calculée à partir du volume sanguin total du patient et du taux d'hémoglobine souhaité. On utilise généralement 2 culots globulaires par jour, à renouveler le lendemain dans certains cas, afin d'atteindre le seuil souhaité. Les transfusions sont rapprochées en cas de facteurs de co-morbidités respiratoires ou de localisations tumorales broncho-pulmonaires. Une poche de concentré globulaire contient environ 50 à 60 g d'hémoglobine. Elle peut se transfuser en 1 à 2 heures avec un débit de 10 à 15 mL/min. En cas d'aplasie chimio-induite, il faut tenir compte de la cinétique de la chimiothérapie et de la date attendue de la sortie d'aplasie pour réaliser la transfusion. [59]

4.2.7.1.3. Les concentrés d'hématies

Actuellement, l'utilisation du sang total n'a plus d'indication en pratique courante. On utilise, de préférence, les concentrés d'hématies qui sont désormais systématiquement déleucocytés. Ils sont prélevés chez un donneur qui ne possède pas d'anticorps anti-cytomégalovirus. Lorsqu'ils sont irradiés à 25-45 grays, ils ne contiennent plus de lymphocytes viables et sont utilisés pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte. [64]

4.2.7.1.4. Modalités de transfusion (pour toutes les lignées sanguines)

Il convient de disposer, avant la prescription :

- Du groupage ABO et Rhésus, avec une double détermination,
- Du résultat de Recherche des Agglutinines Irrégulières (RAI) ; une épreuve de compatibilité réalisée au laboratoire est obligatoire en cas de RAI positive.

Le patient doit être informé par un support écrit réglementaire, des avantages et des inconvénients éventuels de la transfusion. Il convient de vérifier l'accord, l'identité et la date de naissance du patient avant chaque administration.

Des vérifications ultimes sont primordiales, la tension artérielle, la température, l'état cutané et la coloration des urines doivent être vérifiés. L'épreuve de compatibilité sur le carton approprié doit être faite minutieusement avant l'injection.

Toutes les données concernant l'identité du patient, du prescripteur, la date, l'heure et le nom de l'infirmière responsable de l'administration, le numéro de lot de la poche et les incidents éventuels doivent être conservées indéfiniment afin d'assurer la traçabilité du produit sanguin. En cas d'effets indésirables, une déclaration doit être remise à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). [59]

4.2.7.1.5. Cas particuliers

Chez les patients régulièrement transfusés, dont le projet de vie est supérieur à 2 ans, il convient de mettre en place un traitement chélateur, ceci afin de prévenir l'hémochromatose post-transfusionnelle par surcharge martiale et les complications hépatiques, vasculaires et pulmonaires que les transfusions entraînent par accumulation du fer dans ces organes. Le chélateur le plus fréquemment prescrit est le déféroxamine (Desferal[®]), en perfusion 5 à 7 nuits par semaine. On utilisera le déféripnone (Ferriprox[®]) ou le déférasinox (Exjade[®]) par voie orale lorsque la déféroxamine est inadaptée.

Chez les patients en fin de vie, les transfusions permettent de maintenir une qualité de vie correcte. Il convient donc de réaliser une balance bénéfices/risques en comparant l'impact de la transfusion sur l'asthénie physique et intellectuelle par rapport aux réactions transfusionnelles. Les transfusions de culot peuvent être nécessaires à un seuil d'hémoglobine propre au patient, mais généralement situé autour de 8 g/dL. [65], [69]

4.2.7.2. Les érythropoïétines ou ASE (Agents Stimulants l'Erythropoïèse)

4.2.7.2.1. Indications

L'utilisation des ASE doit être faite dans le respect de l'AMM, afin de corriger l'anémie des patients atteints de pathologies malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie. Dans le respect de cette indication, le rapport bénéfices/risques est favorable. L'administration d'érythropoïétine permet de réduire le nombre de transfusions, de diminuer la fatigue et d'améliorer la qualité de vie du patient. La réponse peut être complète avec disparition totale des besoins transfusionnels ou partielle.

Toutefois, les ASE doivent être prescrits avec précautions. En effet, le problème se pose actuellement de savoir si les érythropoïétines pourraient stimuler l'angiogenèse et la survie des cellules tumorales. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit ainsi être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfices/risques prenant en compte le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient. Les ASE ne doivent pas être utilisées chez les patients non anémiques en cours de radiothérapie ou chimiothérapie et chez des patients anémiques ne recevant pas de chimiothérapie. [25], [59]

4.2.7.2.2. Schémas thérapeutiques

a/ Indication de l'ASE dans le traitement de l'anémie chez l'adulte sous chimiothérapie

Les érythropoïétines sont administrées en cas d'hémoglobémie inférieure ou égale à 10 g/dL. Les valeurs cibles à atteindre sont de 10 à 12 g/dL. Le traitement est arrêté si le taux d'hémoglobine est supérieur à 13 g/dl. L'objectif est d'augmenter très progressivement le taux d'hémoglobine, de 1 g/dL par mois, sans dépasser 2 g/dL par mois. Les modifications hématopoïétiques n'apparaissent qu'après 2 à 3 semaines sur la NFS.

b/ Indication de l'ASE chez un adulte sous radiothérapie

Dans le cadre de la radiothérapie, aucune attitude standard n'est définie. Il est tout de même conseillé de compenser les anémies par des transfusions si l'hémoglobine est inférieure à 10 g/dL. Si le taux d'hémoglobine est compris entre 10 et 12 g/dL, le recours à l'érythropoïétine est possible en cas de chimiothérapie concomitante, de contre-indication à la transfusion ou d'anémie très symptomatique. [59] [69]

4.2.7.2.3. Les érythropoïétines commercialisées

a/ Les molécules

L'érythropoïétine est une glycoprotéine qui stimule la formation des globules rouges à partir de leurs précurseurs spécifiques. Elle agit comme un facteur stimulant la mitose et comme une hormone de différenciation.

La forme « physiologique » de l'érythropoïétine comporte 3 chaînes N-glycosylées et une chaîne O-glycosylée. L'érythropoïétine est actuellement produite de façon industrielle par génie génétique.

Les érythropoïétines humaines recombinantes possèdent des variations dans leurs résidus glycosylés. On distingue ainsi l'époïétine β (Néorecormon[®] et Mircera[®]) et l'époïétine α (Eprex[®]). Mircera[®] n'est actuellement indiqué que dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique, son efficacité n'ayant pas été établie dans d'autres indications. Nous ne développerons donc pas cette érythropoïétine dans ce chapitre.

En augmentant le nombre de chaînes glycosylées et par une légère modification de la chaîne protéique, on peut obtenir une forme retard, la darbépoïétine α (Aranesp[®]), permettant de réaliser une injection seulement toute les 3 semaines. [25]

b/ Les EPO biosimilaires

Comme de nombreux autres médicaments issus de la biotechnologie, les brevets des érythropoïétines tombent progressivement dans le domaine public, amenant la mise sur le marché mondial de biosimilaires. Ceux-ci sont pour le moment peu nombreux car la production d'un biosimilaire n'est pas de même nature que celle d'un générique classique. Le procédé de fabrication du biomédicament de référence reste définitivement la propriété du laboratoire l'ayant développé. Le fabricant du biosimilaire doit développer un nouveau process (CSP, Directive 2004/27/CE). C'est pourquoi on ne peut pas substituer un biosimilaire par un autre contrairement aux génériques.

Le développement des biosimilaires doit répondre à des critères et des normes beaucoup plus strictes que pour les génériques classiques, avant de recevoir l'approbation des autorités et de pouvoir être prescrits aux patients. En post-AMM, un plan de gestion des risques est mis en place (surveillance des effets indésirables, ...).

Le manque de recul clinique actuel impose une vigilance toute particulière, lors de la substitution d'un produit novateur par un biosimilaire, et un suivi très rigoureux de leur prescription. Le pharmacien n'a pas le droit de substitution et c'est au médecin d'agir sur la prescription en y indiquant, ou non, le nom du biosimilaire. [65] [66]

Des EPO biosimilaires sont sur le marché ou en cours d'agrément dans l'Union Européenne au 01/06/10 : [65]

- Binocrit[®] (époïétine α) : Sandoz
- Hexal[®] (époïétine α): Hexal
- Abseamed[®] (époïétine α): Medice
- Silapo[®] (époïétine ζ) : Stada
- Retacrit[®] (époïétine ζ) : Hospira
- Eporatio[®] (époïétine θ) : Ratiopharm

c/ Spécialités et présentations des EPO

SPECIALITES	PRESENTATIONS	POSOLOGIES moyennes adultes dans les indications oncologiques	A RETENIR
Eporex[®]	Seringues préremplies ou flacons.	450 UI /kg/semaine en 1 ou 3 injections durant toute la durée de la chimiothérapie et jusqu'à la dernière cure.	Conservation entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. Possibilité de placer la solution à température ambiante une heure au maximum avant l'injection.
Néorecormon[®]	Seringues préremplies ou stylos (Reco pen [®]). Le stylo, disponible auprès du laboratoire qui le commercialise s'utilise avec des cartouches bicompartimentées disponibles chez le laboratoire et chez les grossistes.	450 UI /kg/semaine, en 1 ou 3 injections durant toute la durée de la chimiothérapie et jusqu'à la dernière cure.	Conservation entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. La seringue pré remplie se conserve à température ambiante durant une période unique de 3 jours. La cartouche peut se conserver à température ambiante pendant 5 jours et reste stable un mois au réfrigérateur après reconstitution.
Aranesp[®]	Seringues préremplies ou stylos (Aranesp SureClick [®]).	2,25 μ g/kg/semaine ou 6,75 μ g/kg en une injection pour trois semaines.	Conservation entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. Possibilité de placer la solution pendant 7 jours à température ambiante.

Tableau 18 : Présentation des EPO [25]

Pour toutes ces érythropoïétines, la posologie peut être doublée pendant un mois en cas de réponse insuffisante, c'est à dire si l'augmentation de l'hémoglobine est inférieure à 1 g/dL sur 4 semaines. Le traitement est jugé inefficace et arrêté si ce taux a insuffisamment augmenté malgré le doublement de doses. Une fois que l'objectif thérapeutique a été atteint pour le patient, la dose doit être réduite de 25 à 50 % de façon à maintenir l'hémoglobine à ce niveau. Une adaptation posologique appropriée doit être envisagée.

4.2.7.2.4. Contre-indications et effets indésirables

Les érythropoïétines sont contre-indiquées en voie sous cutanée, en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, d'hypersensibilité, de grossesse et chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au point d'injection et un syndrome pseudo-grippal transitoire avec céphalées, vertiges et arthralgies. Ces effets surviennent surtout après les premières injections et disparaissent habituellement de façon spontanée. Une administration plus lente du produit peut également contribuer à les éviter.

Les érythropoïétines peuvent également provoquer une hypertension artérielle dose-dépendante cédant généralement aux traitements classiques. Des risques de thrombose sont accrus mais présents surtout lors des dialyses. Les réactions allergiques avec rash imposent l'arrêt du traitement. Enfin, une augmentation possible de la kaliémie et de la phosphorémie est à surveiller. [25]

4.2.7.2.5. Interactions médicamenteuses

Les érythropoïétines peuvent modifier le taux sérique des médicaments ayant une forte affinité pour les globules rouges comme la ciclosporine ou le tacrolimus. [25]

4.2.7.2.6. Précautions d'emploi

a/ Supplémentation en fer

Le traitement par érythropoïétine stimule l'érythropoïèse et induit rapidement une augmentation des besoins en fer. Le fer qui est fixé sur la transferrine est rapidement épuisé, mobilisant la ferritine présente dans les réserves de l'organisme. Ce phénomène se traduit par une carence fonctionnelle et une diminution de la réponse érythrocytaire.

Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit donc être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement, et une supplémentation peut être nécessaire. En pratique, on réalise une supplémentation martiale dès que le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 25 %. Celle-ci doit se faire de préférence par voie intraveineuse, qui permet un gain supérieur en hémoglobine, mais ajoute une contrainte supplémentaire lors de l'administration. La posologie est de 200 mg/jour. Chez les patients ne présentant pas de carence martiale mais soumis à une chimiothérapie, une supplémentation par fer intraveineux peut être envisagée tout en veillant à ne pas entraîner une surcharge martiale. [68]

b/ Surveillance

Une surveillance de la tension artérielle, de la kaliémie, de la NFS, des réticulocytes, du fer sérique, de la créatininémie et de la phosphorémie doit se faire une fois par semaine au minimum en début de traitement puis une fois par mois. [68]

4.2.7.2.7. Médicaments d'exception

Ces médicaments doivent être prescrits sur une ordonnance à 4 volets. La prescription initiale doit être hospitalière et est valable pendant 1 an. Les renouvellements peuvent être faits par tous les médecins. Une infirmière diplômée d'état sera habilitée à faire les injections, à domicile ou non. Pour certaines formes, le patient peut faire seul ses injections. [25]

4.2.7.2.8. Chez les enfants

Chez les enfants atteints de cancer, 80 % d'entre eux sont touchés par l'anémie. La transfusion sanguine reste la principale thérapie. Son efficacité est immédiate mais de courte durée et les risques liés à la transfusion, notamment infectieux et hémolytiques, ne sont pas négligeables. Les indications de l'érythropoïétine recombinante humaine ont, aujourd'hui encore, peu de place dans la prise en charge de l'anémie de l'enfant en oncologie pédiatrique. Leur utilisation reste restreinte aux patients pour lesquels la transfusion sanguine est contre-indiquée de façon relative ou absolue, chez des patients immunisés ou en cas de groupes sanguins rares. L'érythropoïétine est alors administrée à l'enfant dans le cadre d'un essai clinique. [69]

4.2.7.3. Conseils aux patients

En cas d'auto-injection d'érythropoïétine, il est nécessaire de rappeler au malade l'ensemble des conseils concernant l'injection sous-cutanée.

4.2.7.3.1. Choix du site d'injection et aseptie

Les sites d'injection se situent en haut de la cuisse et sur l'abdomen mais loin du nombril. Il est important de changer de site chaque jour.

L'érythropoïétine ne doit pas être injectée sur des zones où la peau est sensible, meurtrie, rouge ou dure. De même, il faut éviter les zones cicatricielles. Les injections se font sur un pli cutané que le patient maintiendra entre ses doigts (sauf pour le stylo Aranesp SureClick® qui nécessite une surface ferme et tendue).

Avant toute injection, il est important de se laver les mains et désinfecter le site avec un tampon antiseptique.

Après injection, le malade veillera également à désinfecter le point d'injection avec un tampon antiseptique pendant quelques secondes. Les seringues usagées sont à jeter dans un conteneur conçu à cet effet. [69]

4.2.7.3.2. Le mode d'utilisation et injection des ASE

Il faut rappeler au malade que les érythropoïétines se conservent au réfrigérateur et ne sont pas à placer dans le congélateur. Elles se conservent à l'abri de la lumière dans l'emballage d'origine. Chaque érythropoïétine ayant une durée de conservation à température ambiante qui lui est propre, il faut indiquer celle correspondant à l'EPO concernée.

Avant l'injection, la seringue préremplie doit être placée à température ambiante pendant environ 30 minutes, pour permettre une injection plus confortable. Il faut préciser au malade de ne pas réchauffer les érythropoïétines d'une autre façon (par exemple, ne pas les mettre dans l'eau chaude ou au soleil) et de ne pas les agiter vigoureusement, cela pourrait détériorer le produit.

Il faut également s'assurer avant l'injection que la dose est la bonne, que la date de péremption n'est pas dépassée, que la seringue n'est pas abîmée et que le liquide est clair, non congelé et pratiquement dépourvu de particules visibles.

a/ Les seringues préremplies

Avant l'injection, il est nécessaire de chasser l'air de la seringue et de l'aiguille en tenant la seringue à la verticale et en poussant doucement sur le piston. Ce geste est poursuivi jusqu'à obtention, dans la seringue, de la quantité d'érythropoïétine à injecter. Après insertion de l'aiguille dans la peau, le malade doit vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été touché en remontant légèrement le piston et en vérifiant qu'il n'y a pas de sang dans la seringue. Le piston est poussé lentement et régulièrement avec le pouce, en conservant le pli de peau entre le pouce et l'index de l'autre main, afin d'injecter la totalité du liquide correspondant à la dose à injecter. [67]

b/ Les stylos

Ils permettent au malade de s'injecter eux-mêmes le traitement après démonstration par le médecin, le pharmacien ou l'infirmière.

- **Le stylo Aranesp SureClick® :**

Il ne nécessite aucune manipulation d'aiguille, ni de sélection de doses. Le stylo, après retrait du bouchon, s'applique fermement contre la peau, la pression déverrouillant l'embout de sécurité. Le patient appuie ensuite sur le bouton rouge et relâche. Il doit compter 15 secondes environ, jusqu'à perception d'un clic, indiquant la fin de l'injection avant de retirer le stylo. Il peut vérifier par la fenêtre du stylo que toute la dose a été injectée. [67]

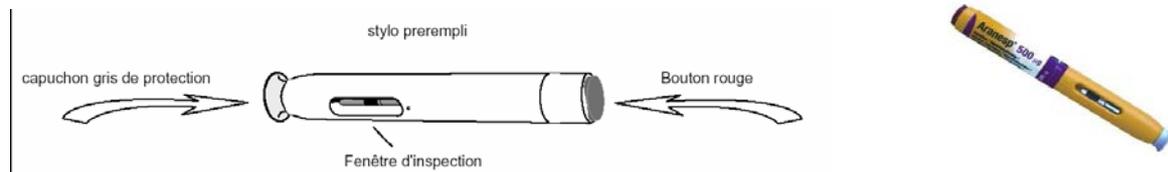


Figure 44 : Stylo Aranesp SureClick® [67]

- **Le stylo Reco-Pen® :**

Le stylo est composé de deux parties : l'une correspond au stylo proprement dit et l'autre à la cartouche. La cartouche est, elle-même, divisée en deux compartiments : l'un avec la poudre, l'autre avec le solvant.

- Préparation de la cartouche : La cartouche doit être retirée de son emballage sur lequel on note la date de première utilisation. La durée de validité est d'un mois après cette date. Il faut nettoyer la surface en caoutchouc de la cartouche avec un coton imbibé d'alcool avant de l'insérer dans la partie supérieure du stylo.
- Assemblage du stylo : Le stylo s'assemble lentement en vissant les deux parties. Il doit ensuite être incliné plusieurs fois doucement de haut en bas jusqu'à ce que la solution dans la fenêtre soit limpide et que la poudre soit complètement dissoute.
- Injection : Les bulles d'air doivent être éliminées en tapotant doucement la fenêtre tenant le stylo, l'aiguille pointée vers le haut. Le patient devra appuyer sur le bouton rouge afin de débloquer le bouton noir situé à l'extrémité du stylo. Il doit ensuite tourner ce dernier dans le sens des aiguilles d'une montre, afin de sélectionner la dose à injecter, qui apparaît dans la fenêtre d'affichage.

Chaque déclic, ou quart de tour, correspond à 1500 UI pour le NéoRecormon 60000 UI[®] et à 500 UI pour le NéoRecormon 20000 UI[®]. La dose est injectée en appuyant lentement sur le bouton noir une fois l'aiguille dans la peau. Le stylo est à retirer après quelques secondes. [70]

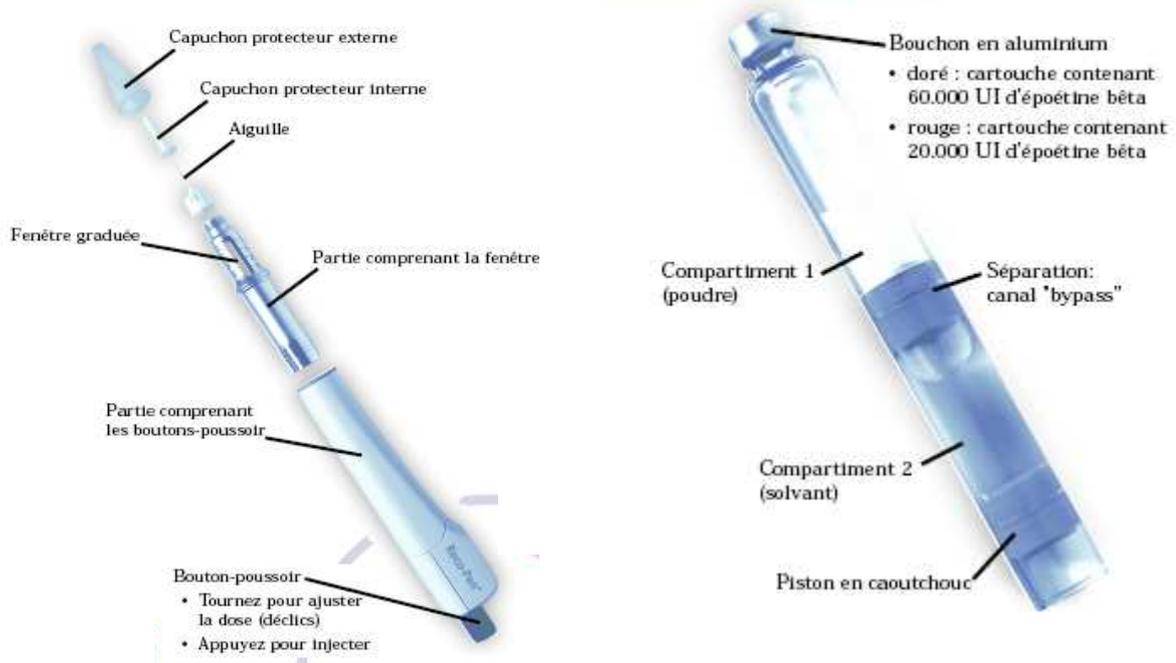


Figure 45 : Stylo et cartouche pour Reco-Pen[®] [70]

4.2.7.3.3. En cas d'effets secondaires

En cas d'effets indésirables sous EPO, à l'apparition de signes d'infection ou encore en cas d'apparition de saignements inexplicables, le malade doit consulter rapidement son médecin.

4.2.7.3.4. Supplémentation en fer

En cas de supplémentation en fer, rappeler que les prises per os se font au début des repas pour éviter des problèmes digestifs et pour ne pas augmenter la biodisponibilité survenant en cas de prise sans aliments. Il faudra préciser au malade qu'une forte consommation de thé peut inhiber l'absorption du fer. Le patient doit également savoir que ses selles pourront être plus noires et que des troubles digestifs, comme une diarrhée ou une constipation, peuvent parfois survenir. Si les dents noircissent en cas d'absorption de fer par voie orale, précisez au malade que cette coloration est réversible à l'arrêt du traitement. [51]

4.3. La neutropénie chez le patient cancéreux

4.3.1. Définition et classification

La neutropénie est définie par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles circulants inférieur à $1,5 \cdot 10^9/L$ (1,5 Giga/L). Elle est caractérisée par sa profondeur et sa durée. L'OMS a défini 5 grades (de 0 à 4), pour évaluer la profondeur de la neutropénie. La neutropénie sévère, se définit par un nombre de polynucléaires inférieur à 0,5 Giga/L et correspond au grade 4 du score de toxicité de l'OMS. C'est une des rares urgences hématologiques.

Grades	Leucocytes (par mm ³)	Polynucléaires neutrophiles (par mm ³)
0	> 4 000	> 2 000
1	3 000-3 900	1 500-1 900
2 (neutropénie)	2 000-2 900	1 000-1 400
3 (neutropénie)	1 000-1 900	500-900
4 (neutropénie)	< 1 000	< 500

**Tableau 19 : Les différents grades de neutropénie selon l'OMS
(1000 leucocytes par mm³ équivalent à 1 Giga/L) [71]**

On distingue les neutropénies courtes et les neutropénies longues. Le seuil de 7 jours a été choisi pour les différencier. Ainsi, les neutropénies courtes, observées dans les traitements des tumeurs solides et des lymphomes, ont une durée médiane de 4 jours à moins de 0,5 Giga/L de polynucléaires neutrophiles. Les neutropénies longues ont une durée supérieure à 7 jours à moins de 0,5 Giga/L.

Lorsque la neutropénie s'accompagne d'une anémie et d'une thrombopénie, on parle d'agranulocytose. Dans ce cas, le nombre des neutrophiles est souvent inférieur à 100 /mm³. Une neutropénie est dite fébrile lorsqu'elle est accompagnée d'une température supérieure à 38,3°C ou une température supérieure à 38°C à deux reprises, avec un intervalle d'une heure. [59]

4.3.2. Les différentes étiologies et leur évolution

4.3.2.1. Etiologies diverses

La neutropénie peut avoir de nombreuses étiologies chez un patient cancéreux : une infection virale (dont VIH), une leucémie aiguë, une aplasie médullaire ou encore une neutropénie médicamenteuse. Cette neutropénie iatrogène peut être d'origine cytotoxique lorsqu'elle est due aux médicaments anticancéreux ou d'origine immunoallergique lorsque les molécules incriminées rendent immunogènes les polynucléaires neutrophiles, conduisant à la formation d'anticorps qui détruisent les polynucléaires circulants ou leurs cellules souches.

Les médicaments hors chimiothérapie incriminés sont certains antibiotiques (β -lactamine, chloramphénicol, rifampicine, isoniazide), certains analgésiques (noramydopyrine et dérivés), certains anti-inflammatoires (AINS, colchicine), les psychotropes (chlorpromazine, imipramine, méprobamate), les antithyroïdiens (carbimazole, propylthiouracile), les antihistaminiques H2....

Nous étudierons principalement les neutropénies chimio-induites dans ce chapitre car elles sont les plus fréquemment observées à l'officine. [72]

4.3.2.2. La toxicité hématologique induite par les traitements anticancéreux

Lors d'une chimiothérapie, la neutropénie survient vers le 3^e ou 4^e jour du traitement. Elle se poursuit jusqu'au taux le plus bas, appelé **nadir**, habituellement entre le 8^e et 14^e jour. Après le nadir, le chiffre des globules blancs remonte jusqu'à restitution totale en 3 semaines.

Toutes les molécules de chimiothérapie ne provoquent pas le nadir au même moment (Voir Annexe 3). Ainsi, le nadir se situe entre le 21^e et 28^e jour pour le lomustine (Belustine[®]) et le témozolomide (Témodal[®]), vers le 28^e jour pour l'alemtuzumab (Mabcampath[®]), voire plus de 40 jours pour l'imatinib (Glivec[®]).

Les chimiothérapies provoquent une neutropénie réversible, non cumulative et dose dépendante, sauf pour les nitroso-urées, la mitomycine C, le busulfan et les sels de platine. Elle peut être durable : en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou si la myélotoxicité résulte d'une atteinte métastatique de la moelle osseuse. [71]

4.3.3. Neutropénie fébrile et complications infectieuses

4.3.3.1. La neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile se définit par une température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ une fois ou $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises à 2 heures d'intervalle dans un contexte de neutropénie (PN $< 500/\text{mm}^3$ ou, à défaut, leucocytose $< 1000/\text{mm}^3$). Les critères de jugement de gravité sont basés sur l'évolution de la température, le taux de polynucléaire et les signes cliniques de gravité comme une hypotension artérielle, une maladie pulmonaire chronique obstructive, une déshydratation de l'état général, l'âge du malade ou ses antécédents d'infection fongique.

La neutropénie est le facteur de risque majeur lié aux infections chez le patient cancéreux. En effet, les globules blancs permettent de lutter contre les infections. Dans un contexte neutropénique, toute hyperthermie peut donc être le premier signe d'une infection grave, susceptible d'évoluer défavorablement en quelques heures et de menacer le pronostic vital. C'est la durée, plus que l'intensité de la baisse des polynucléaires neutrophiles, qui conditionne le risque infectieux. Au-delà de quelques jours avec une neutropénie majeure, le risque infectieux devient quasi constant et nécessite des mesures d'isolement préventif systématiques. [77]

4.3.3.2. Epidémiologie des infections

Chez le patient cancéreux, plusieurs mécanismes de défense immunitaire sont altérés simultanément et favorisent les infections par les germes saprophytes de la peau, des muqueuses et du tube digestif.

L'épidémiologie des infections en cancérologie est essentiellement les bactériémies, qui sont les plus fréquentes. Les bactéries pathogènes les plus fréquemment rencontrées sont les staphylocoques, escherichia coli, les entérocoques, les streptocoques...L'augmentation de la durée de la neutropénie fait courir un risque d'infections multiples, bactériennes mais aussi mycosiques et virales. Les infections virales sont plus rares que les bactériennes et sont principalement dues à l'herpes virus, au cytomegalovirus, au virus varicelle zona ou encore au virus Epstein Barr. Concernant les levures, les candida et les aspergillus sont les souches principalement rencontrées.

La porte d'entrée des infections est variable mais le plus souvent, elle est endogène. Les infections résultent la plupart du temps de mucites buccales ou intestinales provoquées directement par la toxicité des chimiothérapies, par des pathologies respiratoires, des lésions cutanées ou lors d'interventions thérapeutiques comme la pose d'un cathéter central ou d'une stomie.

Les infections constituent une urgence médicale car elles peuvent provoquer un choc septique. Celui-ci survient surtout si le patient est fortement neutropénique et s'il s'agit d'une infection à bacille pyocyanique. [73]

4.3.3.3. Les signes évocateurs de l'infection

La période critique correspond au nadir, c'est-à-dire lorsque le nombre des polynucléaires neutrophiles est au plus bas. Le nombre de globules blancs doit être particulièrement surveillé à cette période.

Toutefois, certains signes d'appel sont à surveiller car ils indiquent souvent une infection. Une température supérieure à 38°C, associée ou non à des frissons ou des sueurs, est le premier signe à prendre en compte. Une hypothermie brutale, à moins de 36°C, suivant l'hyperthermie doit également amener un contrôle médical. Il en est de même pour une sensation de malaise, même sans fièvre ou sans autre signe d'infection ; une douleur ou brûlure lors de mictions ; un changement de l'odeur, de la nature ou de la fréquence des selles ; une rougeur, douleur ou enflure de toute zone de la peau ; une suppuration provenant de coupure ou d'irritation ; des rougeurs, douleurs ou enflures autour du cathéter, de la chambre implantable, ou d'une sonde. Pouls accéléré ou filant, effondrement de la tension artérielle, difficultés respiratoires, douleurs thoraciques imposent une hospitalisation en urgence. [59]

En cas de neutropénie fébrile, le patient doit être isolé, dans une chambre adaptée avec port du masque, d'une surblouse et un lavage des mains à l'entrée de la chambre pour les soignants et les visiteurs. L'alimentation sera également modifiée et adaptée pour qu'aucun germe n'atteigne le malade.

4.3.4. Les facteurs de risque

Certains facteurs augmentent le risque de survenue d'une neutropénie. Ces paramètres sont imparfaitement connus mais on sait que la **dose de la chimiothérapie** est la première en cause et que les **traitements cytotoxiques antérieurs** sont à prendre en compte. Une **irradiation** peut être également à l'origine d'une myélotoxicité.

Certains protocoles sont connus pour être fortement neutropéniants. Ils sont notifiés dans le tableau suivant.

PROTOCOLES	MOLECULES	INDICATIONS
CAE	cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide	cancer du poumon à petites cellules
A/NCVBP	doxorubicine ou mitoxantrone, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone	lymphome non hodgkinien
VAPEC-B	vincristine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, prednisone	lymphome non hodgkinien
VNCOP-B	étoposide, cyclophosphamide, mitoxantrone, bléomycine, prednisone, vincristine	lymphome non hodgkinien
COPBLAM	vincristine, bléomycine, procarbazine, doxorubicine, cyclophosphamide, prednisone	lymphome non hodgkinien

Tableau 20 : Exemple de protocoles connus pour être fortement neutropéniants [71]

Des facteurs **liés à la tumeur** interviennent, comme le stade de la tumeur, sa localisation ou encore son envahissement médullaire.

Enfin, des **facteurs individuels** rentrent en compte. Il s'agit principalement, de l'âge du patient et de son état général.

4.3.5. Diagnostic et suivi

4.3.5.1. Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire permet de préciser le contexte infectieux et le terrain du malade. L'examen clinique face à un patient neutropénique fébrile permet de découvrir la porte d'entrée des germes et vérifie l'absence de complication. La prise de température doit être réalisée toutes les 8 heures. [72]

4.3.5.2. Le bilan biologique

En cas de neutropénie cytotoxique, le myélogramme n'est pas indiqué. Par contre, il est préconisé en cas de prise de médicament non cytotoxique.

Dans tous les cas, une surveillance de l'hémogramme est indispensable. Il permet d'observer une régression de la neutropénie ou, au contraire, une persistance et une apparition d'anomalies des autres lignées. La NFS doit être réalisée fréquemment en cas de chimiothérapie neutropénisante. De plus, un ionogramme sanguin, une créatinémie et un bilan hépatique doivent être réalisés afin d'écarter une atteinte rénale ou un hypersplénisme pouvant induire une neutropénie. [72]

4.3.5.3. Le bilan infectieux

En cas d'infection visible ou de suspicion, une hémoculture périphérique ou centrale, un examen cytbactériologique des urines et une coproculture, en cas de signes digestifs, doivent être réalisés aussi souvent que nécessaire.

Une radiographie pulmonaire doit être systématiquement pratiquée. En effet, en cas de pneumopathie, les signes cliniques classiques ne sont pas retrouvés chez un patient neutropénique du fait de l'absence de réponse inflammatoire. La radiographie est alors le seul moyen de la diagnostiquer. [72]

4.3.6. Traitement

La prise en charge de la neutropénie, en cas de chimiothérapie, repose principalement sur l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre et des facteurs de croissance hématopoïétique.

En cas de neutropénie fébrile, une hospitalisation est réalisée dans la majorité des cas, avec des mesures d'isolement d'importance variable selon la durée de la neutropénie.

4.3.6.1. Antibiothérapie probabiliste

Une antibiothérapie à large spectre est mise en œuvre par voie intraveineuse ou per os, selon les risques, en cas d'infection. Elle doit débiter après les prélèvements mais avant les résultats et l'antibiogramme.

Actuellement, pour l'antibiothérapie initiale, en l'absence de point d'appel infectieux et de documentation bactériologique, on utilise principalement, chez les patients avec une neutropénie fébrile de haut risque, une bithérapie IV à large spectre composée d'une céphalosporine de troisième génération et une fluoroquinolone ou un aminoside. Les aminosides sont contre-indiqués en cas de chimiothérapies néphrotoxiques telles que les sels de platine. Chez les patients avec une neutropénie fébrile de bas risque, on utilise une bi-antibiothérapie per os à large spectre : amoxicilline, acide clavulanique et ciprofloxacine.

L'évaluation de la réponse à l'antibiothérapie se fait à la 72^e heure. En cas d'aggravation clinique avant la 72^e heure et/ou en cas de présence d'un germe résistant au traitement, l'antibiothérapie est adaptée au plus vite avec rajout d'un antibiotique et/ou remplacement des traitements précédents.

En cas de persistance de fièvre sous antibiothérapie à large spectre, on doit évoquer en priorité une infection fongique. [72], [74]

4.3.6.2. Les facteurs de croissance hématopoïétique

Le G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) ou facteur de croissance granulocytaire est une glycoprotéine de 174 acides aminés. Il est libéré par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes en réponse à diverses stimulations. Le G-CSF stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée granulocytaire et favorise la transformation des CFU-G (Colony Forming Unit Granulocyte) en polynucléaires neutrophiles.

4.3.6.2.1. Indications

L'indication commune aux trois facteurs de croissance hématopoïétique commercialisés est la réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées, chez les patients au cours de chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.

Le lénograstim (Granocyte[®]) et le filgrastim (Neupogen[®]) sont également indiqués dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant un traitement myélosuppresseur suivi de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées, et dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.

Enfin, le filgrastim (Neupogen[®]) est indiqué dans la neutropénie sévère congénitale et dans le traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH. [25]

4.3.6.2.2. Les molécules disponibles

Les G-CSF sont disponibles en thérapeutique sous la forme de protéines obtenues par génie génétique. Ces facteurs de croissance miment l'action du G-CSF humain et agissent spécifiquement sur certaines cellules souches de la moelle osseuse, stimulant ainsi spécifiquement la lignée neutrophile. Les molécules sont chimiquement très proches du facteur naturel. Elles se différencient par un acide aminé surnuméraire pour le filgrastim (Neupogen[®]) et le pegfilgrastim (Neulasta[®]), facteurs de croissance recombinants humains non glycosylés. Le pagfilgrastim est une forme conjuguée à une molécule de polyéthylène glycol, ce qui lui confère une action prolongée par diminution de la clairance rénale. Le lénograstim (Granocyte[®]) se différencie du facteur naturel par sa forme glycosylée. [25]

4.3.6.2.3. Stratégie thérapeutique

Le traitement par G-CSF est généralement débuté 24 à 72 heures après la fin de la chimiothérapie. Il est arrêté lorsque les polynucléaires neutrophiles passent au-dessus de 1000 à 1500/mm³, après passage du nadir. En général, une augmentation transitoire des neutrophiles est visible un à deux jours après le début du traitement mais celui-ci est maintenu les jours suivants pour obtenir une réponse durable. La durée moyenne d'utilisation de ces facteurs de croissance est de 3 à 7 jours voire jusqu'à 10 à 14 jours.

En prophylaxie primaire, lorsqu'il existe un risque de neutropénie fébrile supérieure à 40%, les G-CSF sont utilisés dès la première cure de chimiothérapie. On utilise également les facteurs de croissance hématopoïétique en prophylaxie secondaire pour les cycles suivants un cycle de chimiothérapie avec épisode de neutropénie fébrile lorsque le maintien de la dose de la chimiothérapie est un impératif thérapeutique.

En traitement curatif, l'utilisation des G-CSF se limite aux patients ayant une neutropénie fébrile de grade quatre chez des patients à haut risque (pneumonie, hypotension, infection fongique, défaillance viscérale...). [25], [71]

4.3.6.2.4. Mode d'action

Le G-CSF stimule la différenciation des cellules précurseurs vers la lignée granulocytaire neutrophile. Il active la transformation des CFU-G en polynucléaires neutrophiles. Il augmente aussi la capacité migratrice des polynucléaires neutrophiles matures et leur activité phagocytaire.

4.3.6.2.5. Spécialités et présentation

Le lenograstim (Granocyte[®]) se présente sous forme de poudre. Un solvant est fourni pour reconstituer la solution injectable. La posologie est de 150 µg/m²/jour, dose d'efficacité équivalente à 5 µg/kg/jour, à commencer au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie et à poursuivre jusqu'à ce que la date du nadir soit passée et que le taux de polynucléaires neutrophiles soit normalisé. La durée du traitement est au maximum de 28 jours et la voie sous-cutanée est préconisée dans le traitement des neutropénies chimio-induites. Deux dosages existent, Granocyte[®]13, qui convient aux patients dont la surface corporelle n'excède pas 0,70 m² (enfants), et Granocyte[®]34, pour une surface corporelle jusqu'à 1,80 m² (adultes), en pratique un flacon équivaut à une administration. Cette spécialité se conserve à température ambiante.

Le filgrastim (Neupogen[®]) s'utilise à la dose de 5 µg/kg/jour soit 0,5 MUI/kg/jour, en sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse, à commencer au plus tôt 24 heures après la chimiothérapie et à poursuivre de la même façon que le lenograstim. Les seringues préremplies se conservent au frigo. Deux dosages existent : Neupogen[®] 30 MUI (ou 0,6 mg/ml) et Neupogen[®] 48 MUI (soit 0,96 mg/ml).

Le pegfilgrastim (Neulasta[®]) se présente sous la forme de seringue préremplie. La posologie est de 6 mg en une injection sous-cutanée unique pour chaque cycle de chimiothérapie, administré 24 heures après la fin de la chimiothérapie. Une seule présentation du médicament existe : c'est une solution stérile conditionnée en seringue préremplie de 0,6 ml, concentrée à 10 mg/ml. [25], [75], [76]

Des spécialités biosimilaires existent sur le marché européen ou sont en cours d'agrément au 31/07/2010. Ce sont tous des biosimilaires du Neupogen®.

- Zarzio®, de Sandoz
- Ratiograstim®, de Ratiopharm
- Tevagrastim®, de Teva Generics
- Filgrastim ratiopharm®, de Ratiopharm
- Biograstim®, de CT Arzneimittel

DCI	Spécialités	Formes commercialisées	Posologies moyennes adultes dans une indication oncologique	A savoir
Filgrastim	Neupogen® 30 Neupogen® 48	Seringue préremplie à 300µg/0,5ml (30MUI) ou à 480µg/0,5ml (48MUI).	5 µg/kg/jour soit 0,5MUI/kg/jour, à débiter 24 heures après la fin de la chimiothérapie	A conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Seringue prête à l'emploi, à usage unique, graduée par 0,1 ml. Selon le cas, calculer le volume à injecter et éjecter le surplus si nécessaire.
Lénograstim	Granocyte® 13 Granocyte® 34	Flacon de poudre à 105µg (13,4UI) ou à 263 µg (33,6MUI) avec une seringue préremplie contenant un ml de solvant (EPPI) et deux aiguilles (19 et 26G).	150 µg/m ² /jour soit 5 µg/kg/jour, à commencer au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie. Granocyte®13 s'utilise chez l'enfant, Granocyte®34 chez l'adulte.	A conserver à température ambiante. L'aiguille de 19G sert à reconstituer le solvant, celle de 26G à administrer. Agiter doucement avant le flacon avant injection.
Pegfilgrastim	Neulasta®	Seringue préremplie à 6mg (0,6ml).	Une injection SC unique de 6 mg pour chaque cycle, à débiter 24 heures après la fin de la chimiothérapie.	A conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière, conservation possible à température ambiante pendant 72h maximum. Ramener la seringue à température ambiante avant l'injection. Ne pas agiter excessivement le flacon.

Tableau 21 : Les différents facteurs de croissance hématopoïétique [25] [71]

4.3.6.2.6. Les effets indésirables

Les effets indésirables du G-CSF sont principalement des douleurs osseuses. Elles sont rencontrées dans plus de 10 % des cas et nécessitent une surveillance de la densité osseuse. Ces douleurs sont généralement calmées par les antalgiques classiques. D'autres effets sont possibles comme des douleurs au point d'injection, des céphalées, des dysuries ou des modifications de certains paramètres biologiques : élévation des phosphatases alcalines, des transaminases ou des γ GT. Ces effets disparaissent à l'arrêt du traitement. [25]

4.3.6.2.7. Contre-indications

Tous les facteurs de croissance hématopoïétique sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un de ses constituants et ne doivent pas être administrés pour augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique.

Neupogen[®] est également contre-indiqué en cas de neutropénie sévère congénitale (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques. Le Granocyte[®] est, lui, contre-indiqué en cas de néoplasie myéloïde autre qu'une leucémie aiguë myéloïde de novo et chez les patients de moins de 55 ans souffrant d'une leucémie aiguë myéloïde de novo. Un âge inférieur à 18 ans contre-indique l'utilisation du Neulasta[®].

En cas de grossesse et allaitement, il est nécessaire de mettre en balance le risque potentiel sur le fœtus avec le bénéfice attendu. L'allaitement est déconseillé durant le traitement. [25]

4.3.6.2.8. Modalités de prescription

La délivrance des facteurs de croissance hématopoïétique nécessite une prescription initiale hospitalière valable 3 mois. Le renouvellement est possible par tout médecin pendant ces 3 mois. Il convient, tout de même, de vérifier, pour le renouvellement, la présentation simultanée de l'ordonnance initiale datant de moins de 3 mois, le report des mentions de l'ordonnance initiale (la posologie et la durée de traitement pouvant être modifiées) et le délai maximum de 3 mois pour le renouvellement de l'ordonnance initiale. [25]

4.3.6.3. Les conseils au patient

4.3.6.3.1. Indiquer les signes d'infection

Le patient doit prendre régulièrement sa température. En cas de température supérieure à 38,3°C ou supérieure à 38°C depuis une heure ou encore de symptômes anormaux, il doit impérativement consulter son médecin pour une prise de sang. Les symptômes peuvent être des frissons, une toux, un essoufflement, des sueurs, une diarrhée. Une rougeur, un écoulement ou une douleur au niveau d'un cathéter, une rougeur ou une douleur au niveau de la peau, des aphtes, des ulcérations, des plaques blanches dans la bouche, des douleurs dentaires ou urinaires ou encore une diarrhée, doivent également alerter le patient. [25]

4.3.6.3.2. Conseiller des mesures d'hygiène

Le pharmacien se doit tout d'abord de rassurer le patient : une neutropénie de grade peu élevé chimio-induite est souvent de courte durée et est généralement compatible avec une vie normale bien qu'elle impose quelques contraintes pour éviter les infections et apporte une grande fatigue. Le malade devra éviter le contact avec des personnes enrhumées ou présentant une pathologie infectieuse et se couvrir avant de sortir. Dans certaines activités à fort risque de blessures, il est préférable de porter des gants et de ne pas marcher pieds nus. Une bonne hygiène corporelle et dentaire est également nécessaire. Enfin, de manière générale, il faut recommander au malade de pratiquer de l'exercice physique régulièrement, sans forcer et de bien se reposer. [71]

4.3.6.3.3. Surveiller l'alimentation

Certains aliments doivent être évités en cas de neutropénie. Il s'agit des crustacés, du lait cru et des fromages au lait cru, des œufs durs, de la charcuterie à la coupe, des pâtisseries, de la crème, de la mayonnaise et de la consommation de légumes ou de fruits crus non épluchés. Le patient doit s'assurer que la nourriture, notamment les viandes et les poissons, est bien cuite. Les aliments préparés depuis plus de 24 heures sont à éviter. Le pharmacien doit enfin conseiller à son patient d'adopter un régime alimentaire équilibré et suffisamment riche en calories. [71]

Partie 2 :
Le cancer colorectal
et sa prise en charge
à l'officine

1. Généralités

1.1. Définition du cancer colorectal

Le cancer est une maladie de l'ADN qui résulte de l'accumulation d'altérations (mutations) génétiques portant sur des gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

Suite à ces altérations, certains gènes deviennent des oncogènes, c'est-à-dire qu'ils vont favoriser la cancérisation (gène K-RAS par exemple) et d'autres, qui sont des anti-oncogènes à l'état normal, sont altérés et n'exercent plus leur rôle de suppresseurs de tumeurs (gènes TP53 et APC par exemple). [80], [90] Il en découle une prolifération cellulaire non contrôlée par l'organisme.

Il y a deux grands mécanismes différents de carcinogenèse colorectale, touchant des gènes différents, mais impliquant les mêmes voies de signalisation intracellulaires.

Il s'agit de [90]:

- l'instabilité chromosomique :
Elle se traduit par la perte de segments chromosomiques et implique des gènes de la cancérisation (oncogènes et suppresseurs).
Il s'agit du phénotype LOH+. Il représente environ 85 % des cancers colorectaux.
(Par exemple : mutations des gènes suppresseurs de tumeurs APC et TP53, des oncogènes K-RAS...)
- l'instabilité génétique :
Elle se traduit par l'instabilité de petits fragments d'ADN appelés microsatellites et implique des gènes participant à la réparation des erreurs de réplication de l'ADN.
Les microsatellites, normalement présents dans l'ADN, sont, par leur structure, la source de nombreuses erreurs de réplication. A cause du défaut de réparation, les erreurs s'accumulent et provoquent l'instabilité des microsatellites.
On peut la mettre en évidence en comparant l'ADN tumoral à de l'ADN non tumoral.
Il s'agit du phénotype MSI+ ou anciennement RER+.
(Par exemple : mutations des gènes de réparation Mis Match Repair (MMR))

Il y a aussi des mutations ponctuelles n'appartenant pas aux deux précédentes.

Dans le cancer colorectal, ces mutations sont principalement acquises au cours du temps, sous l'influence de certains facteurs de risque. Dans quelques rares cas, elles sont héréditaires et donnent des formes familiales de cancer colorectal.

Connaître le profil génétique de la tumeur cancéreuse peut présenter un intérêt [90]:

- en termes d'efficacité du traitement : c'est la pharmacogénétique ou pharmacogénomique, c'est à dire la partie de la pharmacologie qui étudie les variations de réponse de l'organisme à l'égard des médicaments, dues à des facteurs génétiques ;
(Par exemple, le traitement par les anti-EGFR (Epithelium Growth Factor Receptor) est inefficace si le gène K-RAS est muté.)
- en termes de pronostic : non utilisé actuellement mais plus juste que l'anatomopathologie ;
- en termes de dépistage et de prévention : dans le cas des prédispositions génétiques au cancer colorectal.

1.2. Localisation du cancer colorectal

Les cancers du côlon et du rectum, du fait de leurs similitudes, sont généralement regroupés sous le terme de cancer colorectal.

Les tumeurs siégeant à plus de 15 centimètres (cm) de la marge anale sont des cancers coliques et celles siégeant à moins de 15 cm sont des cancers rectaux. [83]

Environ 40% des cancers colorectaux touchent le rectum et 60% le colon. Concernant les cancers du colon, 70% sont localisés au niveau du sigmoïde. [83]

1.3. Epidémiologie du cancer colorectal

En France, le cancer colorectal se situe au 3^e rang des cancers et c'est la 2^e cause de mortalité par cancer. [78]

<u>Femmes:</u>	Incidence	Sein (52600)	Colorectal (18900)	Poumons (10000)
	Mortalité	Sein (11300)	Colorectal (8200)	Poumon (7700)

<u>Hommes:</u>	Incidence	Prostate (71600)	Poumon (26900)	Colorectal (21100)
	Mortalité	Poumon (21100)	Colorectal (9200)	Prostate (8800)

Tableau 22 : Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal en France en 2010 [78]

On peut connaître l'épidémiologie de ce cancer de façon précise grâce aux registres des cancers.

Remarque: Le registre d'une maladie correspond à l'enregistrement exhaustif et continu d'informations, provenant de plusieurs sources, concernant une pathologie donnée, dans une zone géographique donnée.

Pour les cancers, ils sont regroupés au sein du réseau FRANCIM, en partenariat avec l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), l'INCa (Institut National du Cancer) et les HCL (Hospices Civils de Lyon).

Pour le cancer colorectal, la base géographique est départementale et ces registres n'existent que dans quelques départements (Bas-Rhin, Calvados, Isère, Doubs, Haut-Rhin...). Pour l'évaluation sur le plan national, les épidémiologistes procèdent à des modélisations à partir de ces données. [78]

Le cancer colorectal est responsable de 17 000 décès par an, en France. Cependant, sa mortalité diminue depuis une vingtaine d'années, notamment grâce aux progrès des traitements et au dépistage permettant un diagnostic précoce. [80]

L'incidence, c'est à dire le nombre de nouveaux cas survenant au cours d'une période donnée, est, en France, estimée à plus de 38 000 nouveaux cas de cancer colorectal par an. [81]

Comparativement à la moyenne internationale, la France fait partie des pays à risque élevé de cancer colorectal, avec les autres pays d'Europe Occidentale, les pays d'Amérique du Nord et d'une partie de l'Océanie. [81]

L'incidence est variable d'une région à l'autre : les régions les plus touchées sont l'Alsace, la Lorraine, le Nord et les moins touchées sont la Provence-Alpes-Côte d'Azur, le Languedoc-Roussillon, le Midi-Pyrénées. [81]

Sa prévalence, c'est-à-dire le nombre de cas à un moment donné en France, est estimée à 200.000 cas. Cette donnée est importante et complémentaire à l'incidence, en termes de planification sanitaire. [81]

2. Physiopathologie du cancer colorectal

2.1. Anatomie et physiologie

2.1.1. Le colon

2.1.1.1. Situation du colon

Le colon, ou gros intestin, représente la partie terminale du tube digestif. Il fait suite à l'intestin grêle et se prolonge par le rectum et l'anus.

Le colon mesure environ 1,5 à 2 m et a un diamètre de 5 cm ; ce qui est supérieur à celui de l'intestin grêle. [85]

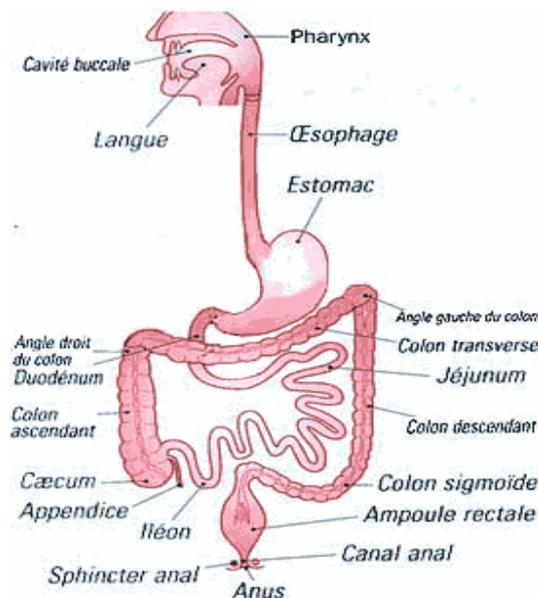


Figure 46 : Situation du colon et du rectum [86]

2.1.1.2. Anatomie du colon

Le colon débute par le cæcum qui forme un cul de sac et qui est le lieu d'implantation de l'appendice. Puis, il est constitué de 4 segments définis par leur orientation et formant le cadre colique. [80], [85]

- le droit ou ascendant : du cæcum à l'angle colique droit, sous le foie, adhérent à la paroi,
- le transverse : non fixé à la paroi, jusqu'à l'angle colique gauche ou angle splénique,
- le gauche ou descendant : fixé à la paroi abdominale,
- le sigmoïde : en forme de S.

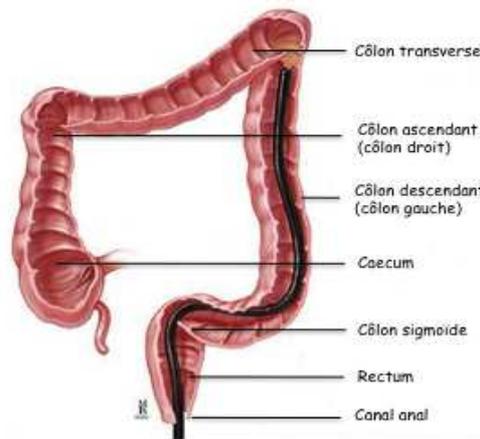


Figure 47 : Cadre colique [88]

2.1.1.3. Rôle du colon

Le rôle principal du colon est la réabsorption de l'eau des selles. En effet, après leur passage dans l'intestin grêle, les selles sont liquides, puis au fur et à mesure de leur progression dans le colon, l'eau est réabsorbée, les selles s'épaississent et deviennent solides. [85]

Le colon est donc responsable de la concentration, de la formation et du stockage des matières fécales.

2.1.2. Le rectum

2.1.2.1. Situation du rectum

Le rectum fait suite au sigmoïde avec la charnière recto-sigmoïdienne et se termine par l'anus. Il mesure environ 15 cm. [80]

2.1.2.2. Anatomie du rectum

On distingue [80]:

- le rectum pelvien : segment supérieur dont la partie distale élargie constitue l'ampoule rectale,
- le rectum périnéal ou canal anal : segment inférieur, se terminant par l'anus.

On peut aussi le diviser, selon sa situation, en haut, moyen et bas rectum.

2.1.2.3. Rôle du rectum

Le rôle du rectum est le stockage et l'évacuation des selles.

2.1.3. Histologie du colon et du rectum

La paroi colorectale est, contrairement à celle de l'intestin grêle, dépourvue de villosités. L'augmentation de surface, nécessaire aux fonctions de réabsorption et de sécrétion (mucus et enzymes), est réalisée par une multitude de profondes glandes tubuleuses droites, évoquant des éprouvettes : ce sont les glandes ou cryptes de Lieberkhün. [83], [87]

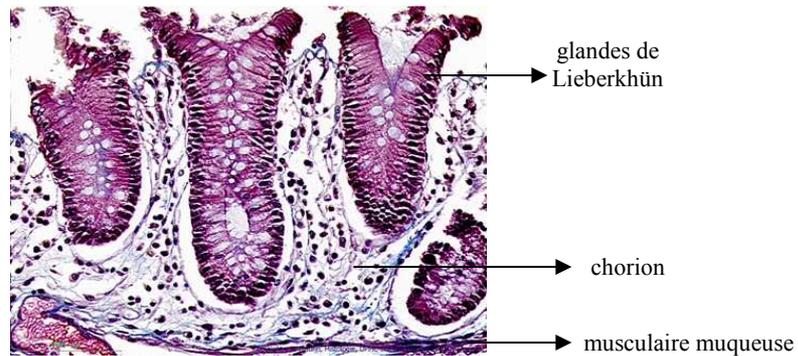


Figure 48 : Glandes de Lieberkhün [86]

La paroi colorectale est constituée de 5 tuniques concentriques. [87]

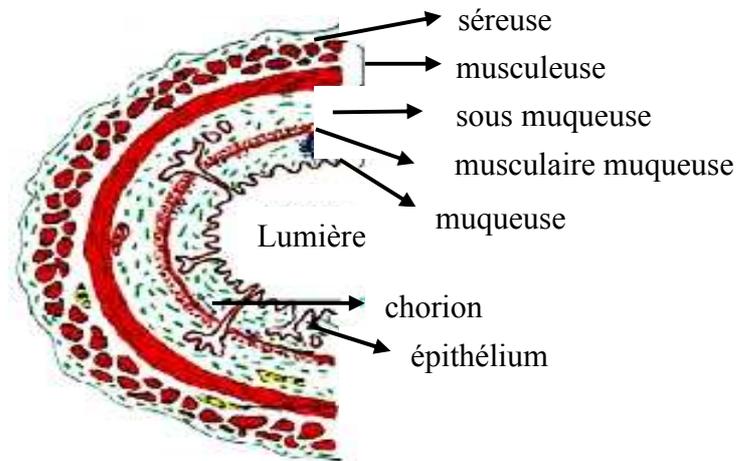


Figure49 : Histologie du colon et du rectum [86]

- la **muqueuse**, elle même, composée :
 - d'un **épithélium** de revêtement simple, à cellules cylindriques, contenant des entérocytes et de très nombreuses cellules caliciformes.
Les entérocytes sont des cellules spécifiques de l'intestin caractérisées par leur faculté d'absorption grâce aux microvillosités de leur pôle apical (cellules à plateau strié).
Les cellules caliciformes sont des cellules contribuant, par leurs sécrétions muqueuses à lubrifier la paroi, à la protéger des agressions et à éviter l'adhésion et l'invasion de bactéries indésirables.
 - d'un **chorion**, tissu conjonctif contenant les glandes, les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les terminaisons nerveuses.
- la **musculaire muqueuse** contenant 2 couches fines de cellules musculaires lisses : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale,
- la **sous muqueuse** qui est une tunique conjonctive,
- la **musculuse** contenant 2 couches épaisses de cellules musculaires lisses : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale,
- la **séreuse** qui est le feuillet viscéral du péritoine.
Une séreuse est une membrane tapissant les cavités closes de l'organisme (plèvre, péritoine, péricarde), essentiellement constitué d'un endothélium et de tissu conjonctif, avec des vaisseaux sanguins et lymphatiques. [84]

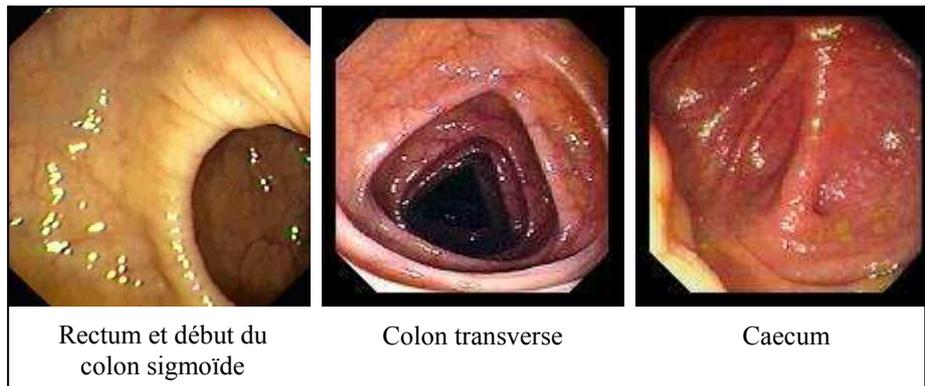


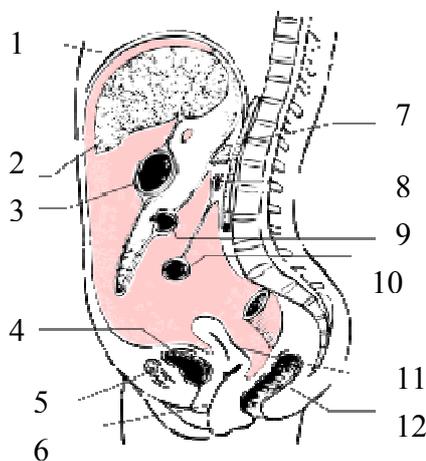
Figure 50 : Muqueuses [87]

2.1.4. Le péritoine

Le péritoine est une membrane séreuse constituée de deux feuillets en continuité l'un avec l'autre : le péritoine pariétal qui tapisse les parois abdominales et la surface inférieure du diaphragme, et le péritoine viscéral qui se réfléchit en divers points sur les viscères. Il sert à maintenir les viscères en place et permet la distribution vasculaire. [84], [87]

Il est composé de nombreux replis : les mésos, les omentums ou épiploons et les mésentères qui relient un viscère à la paroi de l'abdomen ou à un autre organe (mésocolon, mésorectum, grand omentum, petit omentum...).

L'espace entre les deux feuillets du péritoine, viscéral et pariétal, s'appelle la cavité péritonéale et contient un peu de liquide.



1 : diaphragme - 2 : foie - 3 : estomac - 4 : vessie - 5 : os pubien - 6 : vagin - 7 : pancréas - 8 : duodénum - 9 : côlon transverse - 10 : intestin grêle - 11 : utérus - 12 : rectum - : cavité péritonéale
--

Figure 51 : Coupe sagittale du péritoine [86]

2.2. Cancérogenèse du cancer colorectal

La filiation polype - cancer ne fait aujourd'hui plus de doute. [81]

Cependant, tous les cancers colorectaux ne se développent pas à partir de polypes (60 à 80 % dans les pays occidentaux) ; et tout polype ne se transforme pas en cancer (10 % sont à risques). [82]

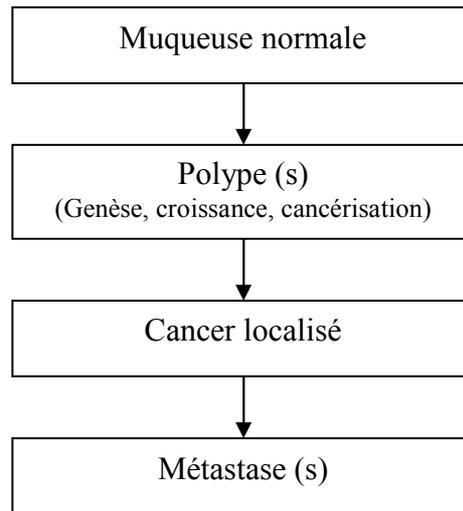


Figure 52 : Cancérogenèse du cancer colorectal

2.2.1. Polype ou adénome et cancer localisé

2.2.1.1. Genèse et croissance

Sous l'influence de mutations génétiques, il peut se développer, dans la lumière intestinale, une tumeur bénigne appelée adénome ou polype. Celle-ci est la conséquence d'une prolifération régulière de l'épithélium glandulaire de l'intestin. [80]

On distingue [91]:

- des polypes pédiculés : arrondis et en relief, avec une tige et une tête,
- des polypes sessiles : sous forme de simple élévation, en continuité avec la muqueuse,
- des polypes plans : moins visibles à l'endoscopie et plus difficiles à ôter.

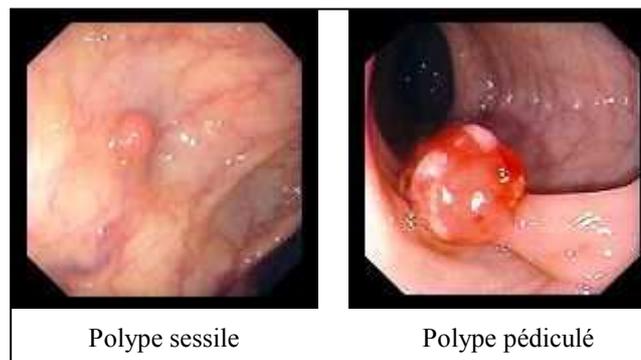


Figure 53 : Polypes [88]

2.2.1.2. Cancérisation

Les facteurs qui influencent la transformation maligne des polypes en cancer sont :

- leur nombre et leur localisation,
- leur degré de dysplasie, c'est à dire leur degré d'anomalie,
- leur forme : tubuleuse pure (75 % des polypes enlevés), tubulo-villeuse (20%) ou vilieuse pure (5%, les plus dangereux), [89]
- leur taille : à partir de 1 cm, le risque de transformation maligne devient élevé : 25% deviennent des cancers [81].

C'est ce dernier critère qui a le plus d'importance dans une politique de prévention où l'on recherchera principalement les polypes de plus de 1 cm (10 % des polypes atteignent cette taille [81]).

On estime à 9 ans le temps entre la découverte du polype et la cancérisation. [81]

Dans cette perspective, il semble indispensable de réaliser l'ablation de ceux-ci lorsqu'ils sont découverts ; ceci étant réalisable, dans la majorité des cas, lors d'une coloscopie.

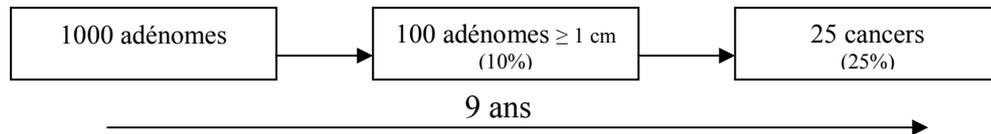


Figure 54 : Chronologie de cancérisation d'un polype [91]

Les cellules cancéreuses qui prolifèrent sans contrôle de l'organisme vont former une tumeur maligne qui grossit localement, au détriment des tissus et des organes sains avoisinants. [83]

Il existe différents types histologiques de cancer colorectal, selon le type cellulaire à l'origine de la tumeur [83] :

- 80% sont des adénocarcinomes lieberkühniens, développés au sein de l'épithélium glandulaire (glandes de Lieberkhün),
- 10% sont des adénocarcinomes mucineux, développés à partir des cellules à mucus,
- 10% sont des formes plus rares.



Figure 55 : Cancer du colon [88]

Pour se développer davantage, la tumeur produit des substances qui agissent au niveau des vaisseaux sanguins avoisinants. Ce sont des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Ils activent la formation de nouveaux vaisseaux alimentant la tumeur qui pourra ainsi se développer : c'est la néovascularisation ou angiogénèse. [83]

2.2.2. Métastases

Lors de la transformation maligne, la tumeur se développe d'abord dans la paroi de l'intestin puis les cellules migrent [80], [83] :

- par voie lymphatique en atteignant les ganglions les plus proches de la lésion,
- par voie hématogène pour atteindre d'autres organes.

Il se forme ainsi des foyers tumoraux à distance de la tumeur primitive : ce sont les métastases.

Les métastases à distance les plus fréquentes dans le cancer colorectal touchent le foie et les poumons.

2.3. Formes familiales de cancer colorectal

2.3.1. Généralités

2.3.1.1. Prédisposition génétique héréditaire

Dans la majorité des cas, bien qu'il existe des familles où le risque est augmenté (antécédents familiaux), le cancer colorectal n'est pas héréditaire : la mutation génétique entraînant le cancer est acquise au cours de la vie sous l'influence des facteurs de risques.

Mais, dans moins de 5% des cas, [90] ils résultent d'une prédisposition génétique héréditaire, c'est à dire que le gène altéré est présent dès le début de la vie et qu'il est transmis par l'un des parents.

2.3.1.2. Syndromes de prédisposition génétique

Il existe de nombreux syndromes de prédisposition génétique au cancer colorectal selon les différentes mutations génétiques décelées. Les 2 plus courantes sont :

- PAF : Polypose Adénomateuse Familiale
- HNPCC : Cancer Colorectal Héréditaire Sans Polypose (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer en anglais) ou syndrome de Lynch

2.3.1.3. Transmission

Ce sont des maladies autosomiques dominantes [81], c'est à dire qu'il suffit d'être porteur d'un seul exemplaire du gène pour pouvoir développer la maladie (il suffit qu'un des deux parents soit malade et qu'il transmette son gène anormal). Une forme plus rare de PAF est à transmission autosomique récessive. [92]

2.3.1.4. Pénétrance

La pénétrance d'un gène est sa fréquence d'expression chez les sujets porteurs. Ces syndromes ont une forte pénétrance [81], c'est à dire que chez la plupart des personnes porteuses de la mutation, le gène s'exprimera et elles déclareront la maladie.

2.3.1.5. Expressivité

L'expressivité de ces syndromes est variable [81] d'un individu à l'autre. On observe, en effet, des formes profuses et rapidement défavorables, des formes précoces ou encore des formes atténuées. [81]

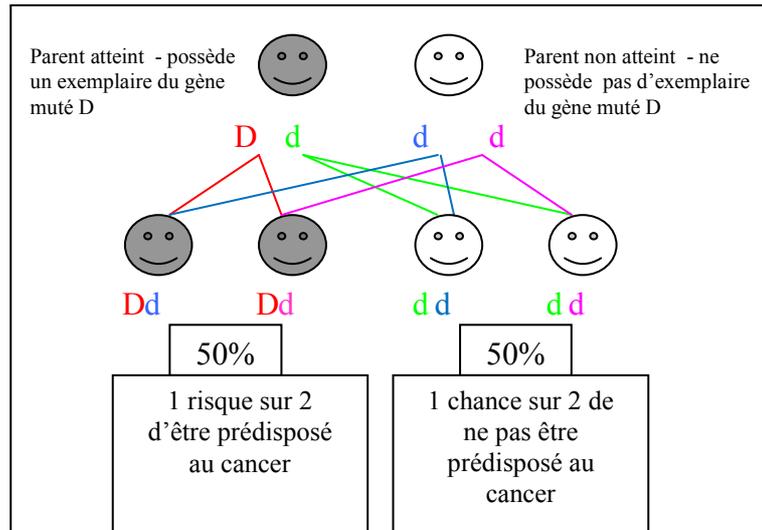


Figure 56 : Transmission génétique

2.3.2. Polypose Adénomateuse Familiale (PAF)

C'est une maladie rare à l'origine de 1% des cancers colorectaux. [90]

2.3.2.1. Symptômes

La maladie se manifeste par l'apparition, dès la puberté, de centaines de polypes le long du colon et du rectum. Du fait de leur grand nombre, vers l'âge de 20-25 ans, un ou plusieurs polypes dégénèrent en cancer. [81], [92]

Chez 70% des personnes atteintes, on observe aussi une anomalie de la rétine dès la naissance (hypertrophie de la couche pigmentaire). Les personnes des familles concernées doivent donc systématiquement faire un examen de la rétine au fond d'œil. [80], [81]

Le risque de développer un cancer colorectal chez une personne porteuse du gène délétère (pénétrance) est quasiment de 100% avant 40 ans si rien n'est fait. [81]

2.3.2.2. Génétique

La mutation peut porter sur le gène [90], [92]:

- APC qui est, à l'état normal, un gène suppresseur de tumeurs : dans ce cas, la PAF est une maladie à transmission autosomique dominante,
- MYH qui est, à l'état normal, un gène impliqué dans la réparation de l'ADN : dans ce cas, la PAF est une maladie à transmission autosomique récessive.

Il existe environ 300 mutations identifiées sur ce gène mais la mutation reste la même au sein d'une famille atteinte. [81]

2.3.2.3. Oncogénétique

En cas de suspicion d'une PAF, il est recommandé, dans un premier temps, de s'assurer du caractère familial et de faire un diagnostic génétique, c'est à dire de rechercher la mutation, chez le sujet index (malade initial, chez qui on soupçonne en premier la maladie). [81], [90]

Dans un second temps, si le cas est avéré, il faut faire un dépistage génétique chez les sujets apparentés, afin de savoir s'ils sont porteurs ou non de la mutation, avant que les symptômes n'apparaissent.

Ces dépistages se font en consultation d'oncogénétique, sur des leucocytes du sang circulant et la recherche porte uniquement sur la mutation détectée chez le sujet index (puisqu'elle est la même pour la famille). [81], [90]

2.3.2.4. Prévention

Il sera proposé aux sujets porteurs d'une mutation de PAF, une surveillance annuelle par coloscopie courte entre 15 et 40 ans. En effet, la présence de polypes signerait l'expression du gène muté, c'est-à-dire de la maladie. [100]

Si le gène s'exprime, il faut envisager une coloprotectomie totale avec anastomose iléo-anale au début de l'âge adulte (17-20 ans). [90] C'est une intervention chirurgicale préventive qui consiste à retirer entièrement le colon et le rectum afin d'éviter la dégénérescence des polypes en cancer. La continuité digestive est rétablie en reliant la partie terminale de l'iléon à l'anus.

Chez les non porteurs, la surveillance sera la même que pour la population générale. [81]

2.3.2.5. Remarques

Le **syndrome de Gardner** associe les polypes avec :

- des kystes épidermoïdes, qui sont des cavités fermées situées dans la couche sous cutanée et contenant une substance liquide ou solide secondaire à l'enclavement d'une minuscule parcelle d'épiderme, [80], [84]
- des tumeurs desmoïdes, qui sont des proliférations fibreuses infiltrant la peau ou le muscle, susceptibles de récidiver après son ablation, [80], [84]
- des ostéomes, qui sont des tumeurs bénignes constituées de tissu osseux, siégeant généralement sur le squelette. [80], [84]

Le **syndrome de Turcot**, plus rare, associe les polypes et des tumeurs cérébrales. [80]

2.3.3. Cancer Colorectal Héritaire Sans Polypose (HNPCC)

Cette maladie représente 3% des cancers colorectaux. [90] On l'appelle aussi syndrome de Lynch. Elle touche environ une personne sur 1000 à 2000 dans la population générale ; ce qui en fait une maladie génétique fréquente. Deux formes ont été décrites [80]:

- syndrome de Lynch I où on observe une prédisposition uniquement au cancer colorectal
- syndrome de Lynch II où on observe, des prédispositions :
 - au cancer colorectal, de l'utérus (endomètre), des voies urinaires (uretères et bassins) et de l'intestin grêle ; c'est ce que l'on appelle le spectre HNPCC étroit [92],
 - et, dans une moindre mesure, au cancer de l'estomac, des voies biliaires et des ovaires ; c'est ce que l'on appelle le spectre HNPCC large (ou élargi) [92].

2.3.3.1. Symptômes

D'un point de vue clinique, c'est la présence de polypes qui mettra en évidence la maladie mais ce sont d'autres critères qui orientent vers une forme familiale.

Ce sont les critères d'Amsterdam [97], [100] :

- au moins 3 membres de la famille ont des cancers, histologiquement prouvé, du spectre HNPCC élargi dont l'un est un parent des deux autres au premier degré (père, mère, enfant, sœur, frère),
- au moins deux générations successives sont atteintes dans la famille,
- au moins un cancer a été diagnostiqué avant 50 ans dans la famille,
- PAF exclue.

Les sujets porteurs de la mutation ont un risque de développer un cancer colorectal (pénétrance) d'environ 80-90% et, chez les femmes, un cancer de l'utérus de 40% [81].

2.3.3.2. Génétique

Les mutations concernent les gènes MMR (MisMatch Repair) impliqués dans la réparation de l'ADN. Ces mutations donnent un phénotype particulier, MSI+, qui se traduit par une instabilité de petits segments d'ADN appelés microsatellites. [90], [92], [93]

2.3.3.3. Oncogénétique

Si les critères d'Amsterdam sont complets, on fera immédiatement le diagnostic génétique du sujet index pour connaître la mutation délétère sur des leucocytes du sang, en consultation d'oncogénétique. [80], [90]

S'ils sont incomplets, on recherchera son phénotype en comparant l'ADN tumoral à l'ADN non tumoral. En effet, cet examen doit être proposé assez largement afin de ne pas méconnaître les familles à risques qui pourraient bénéficier d'une prise en charge efficace. Si le sujet est MSI+, on recherchera la mutation délétère. [80], [90], [100]

Dans un second temps, il faut faire un dépistage génétique chez les apparentés, afin de savoir s'ils sont porteurs de la mutation ou non, avant que les symptômes n'apparaissent. [90], [100]

2.3.3.4. Prévention

On proposera aux sujets porteurs d'une mutation de HNPCC, une surveillance par coloscopie tous les 2 ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic le plus précoce dans la famille. Si des polypes sont mis en évidence (= expression du gène délétère), une coloprotectomie totale peut être proposée. [90], [100]

On renforcera aussi la surveillance gynécologique avec une échographie endovaginale annuelle à partir de 30 ans et, éventuellement, une hystérectomie et une ovariectomie préventives proposées aux femmes ménopausées ou de plus de 40 ans ne voulant plus d'enfant. [81], [100]

Chez les non porteurs, la surveillance sera la même que pour la population générale. [81]

2.3.4. Consultation d'oncogénétique

2.3.4.1. Définition

La prise en charge en oncogénétique consiste à établir un diagnostic génétique chez le sujet index identifié et une stratégie de dépistage chez tout ses apparentés.

2.3.4.2. Indications

La transmission héréditaire doit être évoquée devant certaines situations et une consultation oncogénétique doit être proposée. Les plus fréquentes sont (liste non exhaustive, en fonction des recommandations) [93], [97], [100]:

- âge du diagnostic du cancer inférieur à 40 ans,
- antécédent (s) familial (aux) de cancer colorectal ou du spectre HNPCC,
- antécédent (s) personnel (s) de cancer colorectal ou du spectre HNPCC,
- tumeurs multiples (polypes, autres organes...)

2.3.4.3. Réglementation

Dans le cadre des lois de bioéthique, le décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixe les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne.

Certaines règles sont à respecter (liste non exhaustive) [90], [93]:

- prise en charge du patient index par une équipe pluridisciplinaire (généticien, oncologue, gastro-entérologue, psychologue...),
- les sujets apparentés concernés doivent toujours, en premier lieu, être informés par le membre atteint de la famille ; l'équipe médicale ne peut pas les contacter directement,
- la proposition d'un dépistage génétique à un apparenté ne peut se faire qu'à l'âge où il est nécessaire et possible de mettre en œuvre des mesures de prévention,
- les sujets index et apparentés doivent être informés, au cours d'une consultation individuelle, des caractéristiques de la maladie recherchée, de son mode de transmission, des possibilités de prévention et de traitement...
- tous les sujets acceptant ce dépistage doivent donner leur consentement éclairé par écrit.

2.3.4.4. Déroulement

Les démarches débutent chez le sujet index dès la suspicion d'un syndrome à prédisposition familiale. Elles dureront de 6 à 12 mois. [90], [93]

- consultation initiale en oncogénétique,
 - recueil des données nécessaires (comptes-rendus endoscopiques, opératoires, anatomo-pathologiques),
 - constitution de l'arbre généalogique,
 - proposition d'un prélèvement sanguin pour rechercher une prédisposition génétique,
 - informations au patient des objectifs du prélèvement et des ces implications,
- période de réflexion et proposition d'un entretien avec un psychologue,
- réalisation du prélèvement sanguin après obtention du consentement écrit,
- interprétation des résultats,
- consultation en oncogénétique,
 - annonce au patient après s'être assuré qu'il le souhaite encore,
 - si test positif, second prélèvement sanguin.

Chez les apparentés, les démarches et les résultats se font en quelques semaines seulement. [90], [93]

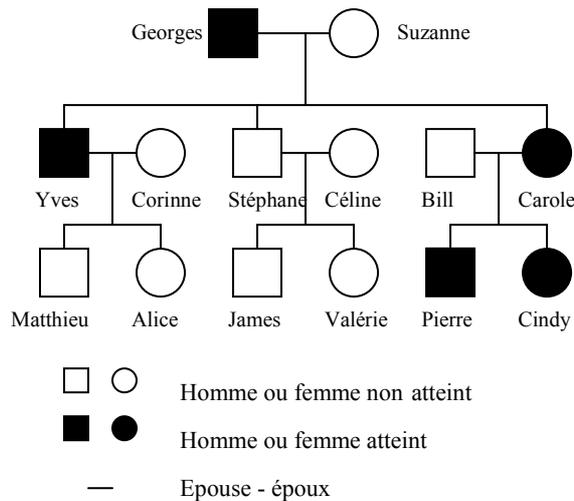


Figure 57 : Exemple d'arbre généalogique

2.3.4.5. Résumé

	PAF	HNPCC
Nom	Polypose Adénomateuse Familiale	Cancer Colorectal Héritaire Sans Polypose – syndrome de Lynch
Fréquence	1% des cancers colorectaux	3% des cancers colorectaux
Pénétrance	environ 100% pour le cancer colorectal	80 à 90% pour le cancer colorectal et 40% pour le cancer de l'endomètre
Clinique	- polypose > 100 à la puberté - +/- atteintes rétinienne	- polypes - critères d'Amsterdam
Génétique	-mutation de gène suppresseur, APC -mutation de gènes réparateurs, MYH	mutation de gènes réparateurs de l'ADN, MMR
Phénotype particulier		instabilité des microsatellites MSI+
Sujet index	diagnostic génétique, sur sang	- détermination du phénotype sur cellules tumorales - diagnostic génétique, sur sang
Apparentés	dépistage génétique, sur sang	dépistage génétique, sur sang
Surveillance chez les sujets porteurs	par coloscopie annuelle, entre 15 et 40 ans +/- coloprotectomie préventive	par coloscopie tous les 2 ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant le diagnostic le plus précoce de la famille +/- coloprotectomie préventive ET surveillance gynécologique chez les femmes

Tableau 23 : Comparaison PAF et HNPCC

3. Facteurs de risques, prévention, dépistage et diagnostic du cancer colorectal

3.1. Facteurs de risque du cancer colorectal

3.1.1. Généralités

Les causes des cancers colorectaux ne sont que partiellement connues mais certains facteurs de risques sont établis.

L'implication de l'environnement dans la survenue du cancer peut se démontrer simplement : lorsque des sujets migrent vers un pays où le risque de cancer est différent, leur taux de cancer rejoint, en une génération, celui du pays d'accueil.

De la même façon, les japonais ayant adoptés un mode de vie occidental, sont passés, en 15 ans, d'un risque bas à un risque élevé de cancer colorectal. [81]

Ceci prouve l'influence de l'environnement et des comportements, notamment alimentaires. Cependant, il est fort possible que, parmi les sujets exposés à un régime alimentaire favorisant, seuls ceux génétiquement prédisposés seront atteints. [81]

Il y a donc une implication croisée de l'**environnement** et du **comportement**, de la **physiologie**, de la **pathologie** et de la **génétique**.

3.1.2. Facteurs de risque environnementaux et comportementaux

Les facteurs de risque comportementaux et environnementaux sont résumés dans le tableau suivant. Ils sont généralement évitables et/ou contrôlables.

	Facteurs admis	Facteurs en discussion
Facteurs protecteurs	Fruits et légumes Fibres Activité physique	Vitamine D et calcium Vitamines A, C et E Sélénium Aspirine et anti inflammatoires
Facteurs favorisants	Sédentarité Excès calorique	Graisses animales (œufs, charcuterie, viandes grasses) Protéines animales (viandes rouges, brûlées) Sucres Alcool Tabac

Tableau 24 : Facteurs de risque du cancer colorectal

3.1.2.1. Alimentation - activité physique - poids

Le rôle protecteur des fruits et légumes ainsi que le rôle favorisant de l'excès calorique et de la sédentarité sont bien reconnus. [81], [94] Ils interviennent dans les phases finales de la cancérogenèse ; ce qui signifie que des modifications de l'alimentation, même assez tardivement dans l'existence, peuvent avoir une influence sur le risque de cancer colorectal en une dizaine d'années.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'effet favorisant de l'excès calorique et de la sédentarité : hypersécrétion d'insuline ou résistance à l'insuline qui aurait un rôle stimulant des récepteurs à l'IGF1 (Insuline-like Growth Factor 1) des cellules coliques, diminution du transit qui augmente le temps de présence des cancérrogènes dans l'intestin, érosion accrue de la paroi intestinale due à la grande quantité de bile acide sécrétée pour faciliter la digestion des graisses....[81], [94]

L'effet protecteur des fruits et des légumes, quant à lui, pourrait s'expliquer par leur richesse en vitamines anti oxydantes (C et E), en folates, en fibres alimentaires, en phytates et en indoles, ainsi que par leur effet mécanique de lest qui diminue les concentrations en cancérrogènes au niveau du bol fécal. [81], [94]

Certaines études mettent en évidence le rôle favorisant des graisses et protéines d'origine animale ou des sucres ; d'autres, l'effet protecteur de la vitamine D, du calcium, des vitamines A, C et E, ou du sélénium. [81], [94]

3.1.2.2. Alcool et Tabac

Le tabac jouerait un rôle dans l'apparition des polypes et l'alcool dans l'augmentation de leur taille [94]. La consommation de bière aurait un rôle plus marqué que la consommation d'autres alcools [81].

3.1.2.3. Médicaments

L'aspirine et les médicaments anti-inflammatoires se rapprocheraient des facteurs protecteurs selon certaines études. [80], [94]

3.1.3. Facteurs de risque physiologiques, pathologiques et génétiques

3.1.3.1. Age

C'est au delà de 50 ans que le risque survient. En effet, le cancer colorectal est rare avant cet âge mais sa fréquence augmente très rapidement ensuite (le nombre de diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans [81]).

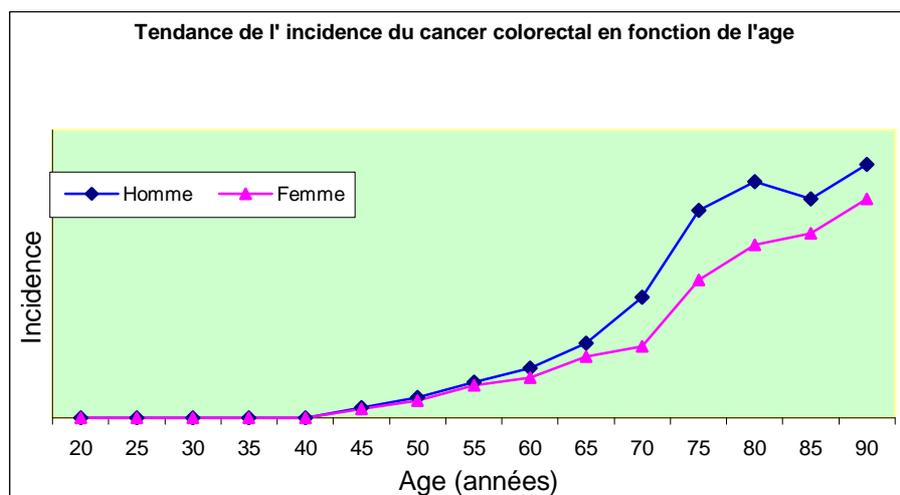


Figure 58 : Tendance de l'incidence du cancer colorectal en fonction de l'âge [81]

3.1.3.2. Sexe

Il existe une légère prédominance masculine : 1,5 homme pour 1 femme [81].

3.1.3.3. Métabolisme

Il pourrait y avoir une implication de certains gènes codant pour des enzymes du métabolisme des aliments, de l'alcool ou du tabac ; d'où l'existence de familles à risque plus élevé [81].

3.1.3.4. Antécédents personnels et familiaux [81], [91]

- antécédent (s) personnel (s) de polypes ≥ 1 cm ou de cancer colorectal,
- antécédent (s) familial (aux) de polypes ≥ 1 cm ou de cancer colorectal (dépendant du degré de parenté avec les personnes atteintes, du nombre de parents atteints et de l'âge de leur diagnostic),
- maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ; d'autant plus si la maladie évolue depuis plus de 10 ans,
- mutation génétique héréditaire : PAF, HNPCC ...

3.2. Prévention du cancer colorectal

Connaître les facteurs de risques d'une population permet de la classer en différents groupes de risque et de lui proposer une stratégie de prévention adéquate.

3.2.1. Définitions et recommandations

3.2.1.1. Définitions générales

Selon l'article L1417-1 du Code de la santé publique, la prévention a pour but « *d'améliorer l'état de santé de la population en évitant l'apparition, le développement ou l'aggravation des maladies ou accidents, et en favorisant les comportements individuels et collectifs pouvant contribuer à réduire le risque de maladie* ».

Il existe trois niveaux de prévention : primaire, secondaire et tertiaire. [94]

La prévention primaire a pour objectif de réduire le nombre de nouveaux cas d'une affection donnée (incidence de la maladie) ; ceci en modifiant une composante environnementale ou comportementale suspectée de jouer un rôle sur le développement de la maladie.

La prévention secondaire vise à réduire la gravité et la durée d'évolution d'une maladie – pour laquelle l'exposition à ses facteurs de risques est inévitable - en la diagnostiquant le plus tôt possible. Ce type de prévention se développe par le biais du dépistage et de la surveillance.

La prévention tertiaire intervient lorsque la maladie est installée, pour éviter les récurrences ou les complications.

3.2.1.2. Recommandations pour la prévention du cancer colorectal

En matière de prévention primaire des cancers, les principales actions du gouvernement sont mises en œuvre dans le cadre de deux plans : le Programme National Nutrition Santé (PNNS 2006-2010) et le Plan Cancer (2009-2013). [94]

Les recommandations pour la prévention primaire du cancer colorectal sont [94]:

- Alimentation :
 - consommer au moins 5 fruits et légumes variés (400 g/jour),
 - consommer d'autres aliments contenant des fibres (produits céréaliers, légumes secs...),
 - avoir une alimentation équilibrée et diversifiée,
 - limiter la consommation de viandes rouges (< 500g/semaine), alterner avec d'autres sources de protéines (viandes blanches, poissons, œufs ou légumineuses),
 - limiter la consommation de charcuteries,
- Alcool et tabac :
 - limiter la consommation d'alcool,
 - ne pas fumer,
- Activité physique :
 - limiter les activités sédentaires,
 - pratiquer une activité physique suffisante (30 minutes d'activité physique d'intensité modérée (marche rapide par exemple) 5 jours par semaine ou 20 minutes, d'une intensité élevée (jogging par exemple) 3 jours par semaine),
- Surpoids et obésité :
 - maintenir un poids normal. La surveillance se fait par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) par la formule : poids (en kilos) / taille ² (en mètres). La valeur obtenue permet cette classification : < 18,5 : maigreur ; entre 18,5 et 25 : poids normal ; entre 25 et 30 : surpoids ; entre 30 et 35 : obésité modérée ; entre 35 et 40 : obésité sévère ; > 40 : obésité morbide.

La prévention secondaire du cancer colorectal passe par une surveillance particulière adaptée aux risques de la population considérée (dépiage de masse, coloscopies régulières de contrôle, consultations d'oncogénétique ...) et éventuellement par des actes protecteurs (ablation des polypes, coloprotectomies...).

3.2.2. Classement de la population en groupes de risque et prévention adaptée

3.2.2.1. Sujets sans facteurs de risque particuliers

Il s'agit de la population n'entrant pas dans les autres catégories.

Dans ce cas, il est bénéfique de mettre en place les recommandations de prévention primaire.

3.2.2.2. Sujets à risque moyen

Ce sont les individus de plus de 50 ans des deux sexes.

C'est à cette population que s'adresse le dépiage de masse au test Hémocult-II[®], stratégie de prévention secondaire.

3.2.2.3. Sujets à risque élevé (ou à haut risque)

Ils représentent 25% des cancers diagnostiqués [83] et ont 2 à 5 fois plus de risque de développer le cancer que la population à risque moyen [81]. Ce sont [81], [90], [91], [97]:

- les sujets ayant des antécédents personnels de cancer colorectal ou de polypes ≥ 1 cm,
- les sujets ayant des apparentés au 1^{er} degré (père, mère, enfant, sœur, frère) avec des antécédents de cancer colorectal ou de polypes ≥ 1 cm. Les risques sont d'autant plus importants qu'il y a d'apparentés atteints et que l'âge de leur diagnostic est précoce.
- les sujets atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, évoluant depuis plus de 10 ans.

Ils font l'objet d'une prévention secondaire par la mise en place d'une surveillance adaptée, qui dépend de chaque situation :

<ul style="list-style-type: none">• 2 parents au 1^{er} degré• 1 parent au 1^{er} degré ≤ 45 ans atteint de cancer colorectal	Coloscopie de dépistage à partir de 40 ans, tous les 5 ans maximum, jusqu'à 75 ans
<ul style="list-style-type: none">• 1 parent au 1^{er} degré 45-60 ans atteint de cancer colorectal	Coloscopie de dépistage à partir de 45 ans
<ul style="list-style-type: none">• 1 parent au 1^{er} degré ≥ 60 ans atteint de cancer colorectal	Pas de stratégie définie
<ul style="list-style-type: none">• 1 parent au 1^{er} degré avec polype ≥ 1 cm	Idem que si parent 1 ^{er} degré atteint de cancer colorectal, en fonction de l'âge du diagnostic
<ul style="list-style-type: none">• antécédents personnels de cancer colorectal ou de polype ≥ 1 cm	Coloscopie de contrôle après 3 ans puis tous les 5 ans jusqu'à 75 ans
<ul style="list-style-type: none">• Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique	Coloscopie tous les 2 ans après 15- 20 ans d'évolution

Tableau 25 : Stratégie de dépistage dans les groupes à haut risque [81]

3.2.2.4. Sujets à risque très élevé (ou à très haut risque)

Ce sont les sujets ayant des mutations génétiques héréditaires : principalement PAF et HNPCC.

La prévention adaptée à cette population a été détaillée précédemment (coloscopie de surveillance +/- coloprotectomie totale).

3.2.2.5. En résumé

	Population	Facteurs de risques	Type de prévention	Action préventive
Pas de risque particulier	Population ne rentrant pas dans les autres catégories	Environnementaux et comportementaux	Primaire	Alimentation, activité, surpoids et obésité
Risque moyen	Population de plus de 50 ans des deux sexes	Physiologiques	Secondaire	Dépistage de masse Hémocult-II® tous les 2 ans, avec coloscopie si le test est positif
Risque élevé	Sujets avec des antécédents personnels ou familiaux au 1 ^{er} degré de cancer colorectal ou de polypes \geq 1 cm et sujets atteints de maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique	Pathologiques et génétiques	Secondaire	Surveillance par coloscopie en fonction de la situation
Risque très élevé	Sujets avec des mutations génétiques familiales : principalement PAF et HNPCC	Génétiques	Secondaire	Surveillance par coloscopie tous les ans ou tous les 2 ans avec coloprotectomie éventuelle et surveillance d'autres localisations (utérus).

Tableau 26 : Résumé du classement de la population et sa prévention

3.3. Dépistage du cancer colorectal

En France, depuis 2002, un programme de dépistage organisé a été mis en place et concerne désormais l'ensemble du territoire français.

3.3.1. Généralités

3.3.1.1. Définition

Dépister une maladie, c'est vérifier, par le biais d'examen, si la maladie est présente dans un groupe de personnes, chez qui, on n'observe pas de symptômes de cette maladie : c'est détecter la maladie avant qu'elle ne se manifeste.

3.3.1.2. Intérêts

Ce cancer remplit les conditions que doit avoir une maladie pour pouvoir bénéficier d'un dépistage de masse [81] :

- il est fréquent,
- il est grave,
- il est guérissable ; d'autant plus que le diagnostic est précoce,
- il existe un test de dépistage performant, c'est-à-dire :
 - simple à réaliser
 - facilement acceptable par la population
 - sans danger
 - peu onéreux
 - efficace

Par ailleurs, le test a des caractéristiques satisfaisantes pour être utilisé dans un dépistage de masse [81], [82] :

- Sa sensibilité, c'est-à-dire sa capacité à être positif chez les personnes malades (pas de faux négatifs), est d'environ 50 à 60 % pour un cancer, 19 à 23 % pour un adénome de 1 à 2 cm et 33 à 75 % pour un adénome de plus de 2 cm ; ces résultats sont assez faibles et expliquent l'intérêt de refaire le test tout les 2 ans.
- Sa spécificité, c'est-à-dire sa capacité à être négatif chez les personnes non malades (pas de faux positifs), est d'environ 98% ; ce qui permet d'éviter les coloscopies inutiles.
- Le taux de positivité dans une population de plus de 50 ans est de 2% à 3%.
- Il a une valeur prédictive positive, c'est-à-dire une capacité de donner le nombre de vrais positifs parmi l'ensemble des tests positifs, de 10% pour un cancer et de 30 % pour un adénome.

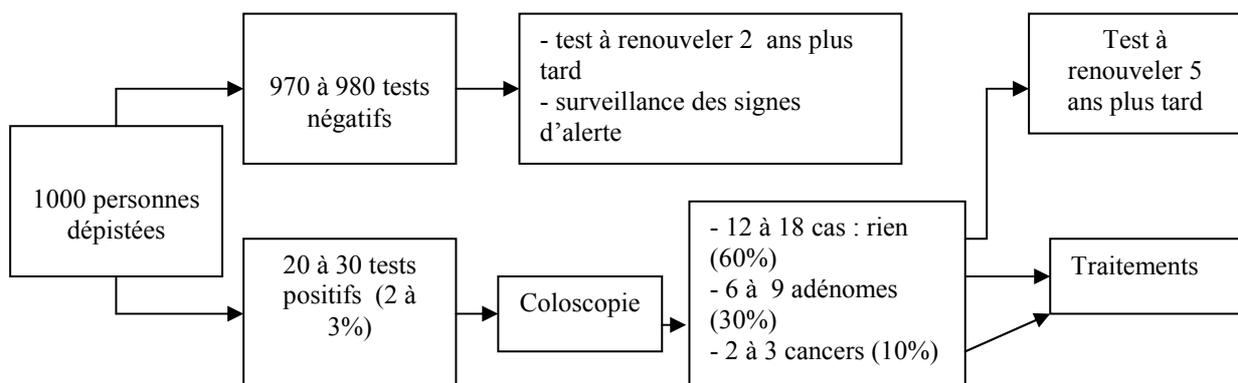


Figure 59 : Résultats du dépistage et marche à suivre [82]

3.3.2. Principe du dépistage

3.3.2.1. Objectifs du test

Le test proposé dans le cadre de ce dépistage de masse est un test Hémocult-II®.

Ce test consiste à rechercher, grâce à une réaction chimique, la présence de sang occulte, c'est-à-dire non visible à l'œil nu, dans les selles. En effet :

- 60 à 80 % [5] des cancers colorectaux se développent sur un polype de grosse taille et celui-ci peut régulièrement saigner dans la lumière intestinale,
- les cancers colorectaux peuvent donner des saignements dans les selles bien avant l'apparition de symptômes.

Le test permet donc de détecter les polypes pouvant évoluer vers un cancer ou en phase de pré-cancérisation (action préventive) et les cancers à un stade précoce (augmentation des chances de guérison et allègement des traitements).

Il existe 2 grands types de tests [81] :

- les tests au gaïac qui révèlent la présence de peroxydase dans les selles ; (HémoFEC®, Hémocult-II® ...)
- les tests immunologiques spécifiques de l'hémoglobine humaine ; (Feca EIA®, Heme Select® ...)

Hémocult-II[®] est actuellement le seul test évalué et recommandé [95] : la réaction chimique est basée sur l'activité peroxydasique de l'hématine provenant de la dégradation de l'hémoglobine et colorant en bleu la résine de gaïac par adjonction d'une solution alcoolique d'eau oxygénée [82].

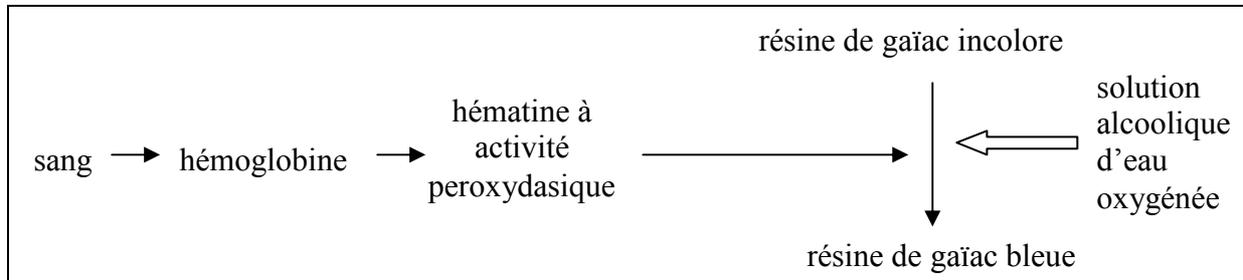


Figure 60 : Réaction chimique de Hemocult-II[®]

3.3.2.2. Population ciblée

Le test est destiné aux 16 millions d'individus [81] âgés de 50 à 74 ans et n'appartenant pas au groupe à haut et très haut risque, pour qui une surveillance adaptée est proposée. Après 74 ans, l'intérêt d'un dépistage individuel peut être discuté avec le médecin traitant.

3.3.2.3. Résultats attendus

Le taux de positivité dans une population de plus de 50 ans est de 2% à 3%. [81], [82]
On envisage une diminution de la mortalité du cancer colorectal de 15 à 20 % s'il y a au moins 50% de participation, si le test est répété tous les 2 ans, si la coloscopie, en cas de test positif, est réalisée et s'il y a une prise en charge adaptée. [82]

D'après les résultats obtenus depuis 2003, [79] la mise en place de ce dépistage a permis de rendre plus précoce les stades de diagnostic. Dans les départements pilotes, on observe : diagnostic de stade I : 43 % ; de stade II : 24 % ; de stade III : 23 % ; de stade IV : 10 %.

3.3.3. Organisation du dépistage

3.3.3.1. Schéma général d'organisation

L'organisation du dépistage du cancer colorectal répond à un cahier des charges inscrit dans les textes de loi (arrêté du 29 Septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers).

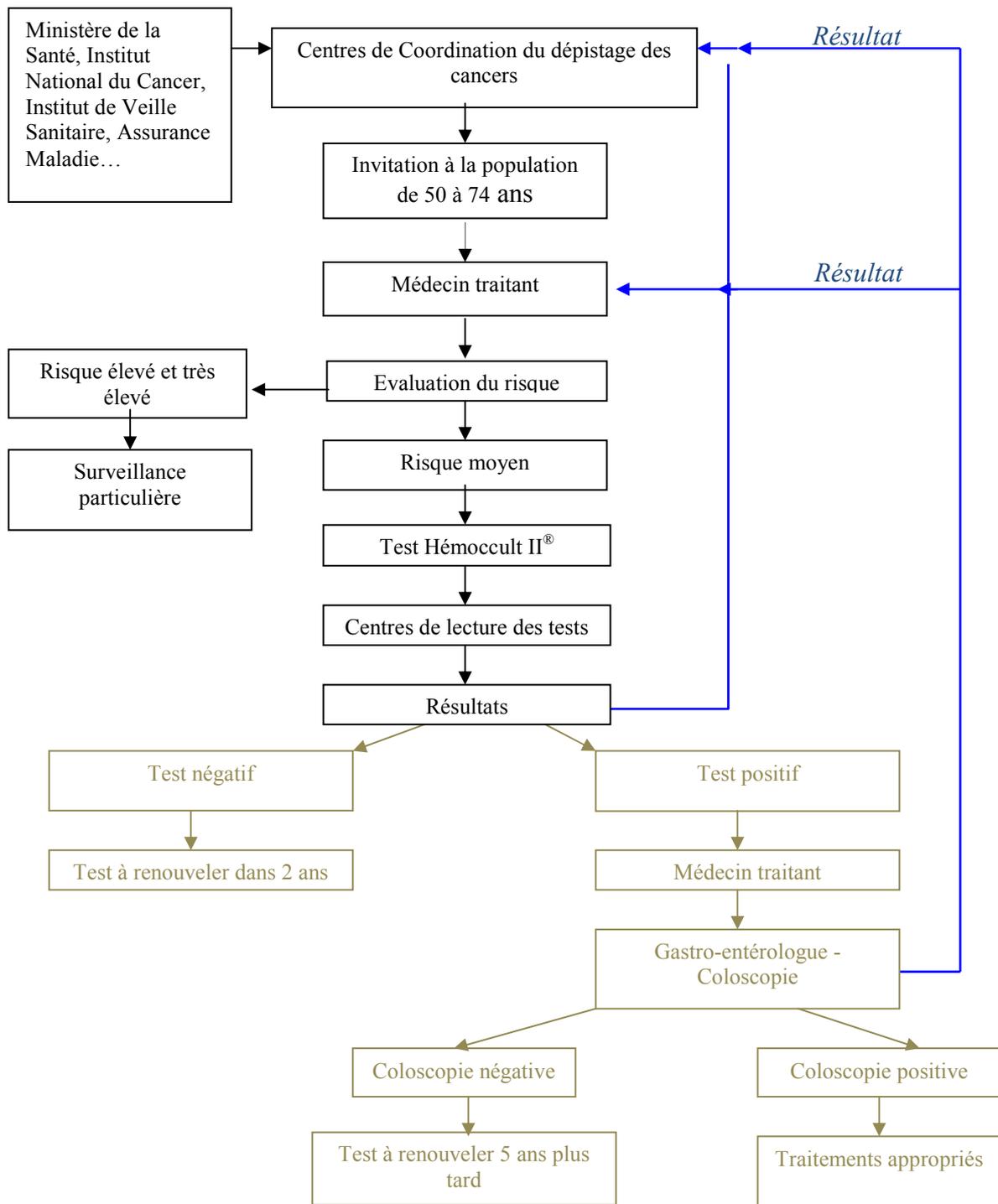


Figure 61 : Schéma général d'organisation [82], [95]

3.3.3.2. Les acteurs et les étapes principales

Centres de Coordination du dépistage des cancers

La campagne de dépistage est sous la responsabilité des Centres de Coordination du dépistage des cancers ; ce sont des structures départementales de gestion en charge de (liste non exhaustive) [82], [95] :

- la campagne d'invitation des patients concernés ;
- la formation des médecins ;
- l'approvisionnement en tests Hémocult-II® ;
- la qualité des centres de lecture ;
- l'évaluation du dispositif.

Invitation à la population de 50 à 74 ans

Les personnes de 50 à 74 ans reçoivent, par voie postale [81], [95] :

- une lettre les invitant à consulter leur médecin traitant pour participer à ce dépistage,
- une série d'étiquettes – codes barres qui permettra leur identification rapide,
- un dépliant d'information sur cette campagne.

Médecin traitant

Les sujets se rendent ensuite chez leur médecin traitant avec leur invitation et les étiquettes – codes barres. Le médecin s'assure de leur éligibilité au test [82] (appartenance au groupe à risque moyen selon leurs symptômes, leurs antécédents personnels et familiaux et selon les critères d'exclusion) et il leur remet le test en expliquant sa finalité et son mode d'emploi.

Dans certains cas, le médecin peut proposer ce dépistage à un patient éligible mais n'ayant pas encore reçu son invitation ou le patient peut, de sa propre initiative, lui demander. [95]

Centres de lecture des tests

Après avoir réalisé le test, les sujets l'envoient à un centre de lecture.

Les centres de lecture permettent d'éviter des erreurs d'interprétation de la part des médecins généralistes qui ne peuvent acquérir suffisamment d'expérience avec leur seule patientèle. [81], [95]

La lecture se fait par deux techniciens différents spécialement formés (double lecture) après adjonction du réactif. [81]

3.3.3.3. Participation

Pour que cette campagne soit efficace, il faut un taux de participation de la population d'au moins 50% et il faut que le test soit répété tous les 2 ans. [81], [82]

Pour atteindre cet objectif, il faut une implication des professionnels de santé (notamment des médecins généralistes) et des sujets concernés. Pour cela, des formations aux médecins généralistes, des campagnes médiatiques et l'envoi postal et individuel de documents d'informations ont été mis en place. [82]

En cas de non réalisation du test quelques mois après l'envoi de la lettre d'invitation, une lettre de relance est envoyée au patient. Si le patient ne fait toujours pas le test, une deuxième et dernière lettre est envoyée AVEC le test Hémocult-II®. [82]

Pour ne pas recevoir les lettres de relance, il est possible d'adresser un refus de participation au moment de l'invitation initiale. [82]

3.3.3.4. Prise en charge

L'Assurance Maladie prend en charge à 100% le test et sa lecture, avec dispense d'avance de frais. La consultation et l'éventuelle coloscopie sont prises en charge dans les conditions habituelles. [82], [96]

3.3.4. Réalisation du test

3.3.4.1. Etape 1 : mise à disposition et inventaire du matériel

Le test et les explications sont donnés par le médecin au patient, après confirmation de son éligibilité.

Le matériel contenu dans le test remis au patient est [82], [96] :

- un sachet contenant :
 - o 3 tests Hémocult-II[®] avec 2 fenêtres de dépôt chacun,
 - o 6 spatules en carton détachables,
- une pochette de protection pour les tests,
- du papier pour recueillir les selles en le bloquant avec la lunette des toilettes,
- une fiche d'identification,
- une enveloppe prête à poster adressée au centre de lecture le plus proche.

Le test Hémocult-II[®] est un test sous la forme d'un papier imprégné de gaïac situé sur une plaquette en carton et sur lequel le sujet appliquera un petit fragment de selle fraîchement émise au moyen d'une spatule fournie.

Il faut faire 2 prélèvements en 2 points différents de la selle ; et ce, sur 3 selles consécutives.



Figure 62 : Descriptif du matériel contenu dans un test Hémocult-II[®] [96]

3.3.4.2. Etape 2 : réalisation du test [82], [96]

- coller les étiquettes - codes barres sur les tests, sur la pochette de protection et sur la fiche d'identification et/ou y inscrire, à la main, les informations demandées,
- effectuer le test sur 3 selles différentes et consécutives (si possible ; sinon faire les prélèvements dans un délai maximum de 5 jours),
- ne pas mettre les selles au contact de l'eau : utiliser le papier fourni, un papier journal, une assiette en carton, un pot de chambre ou un sac plastique pour recueillir les selles,
- faire 2 prélèvements par selles en 2 points différents et en utilisant 1 spatule par prélèvement et 1 test par selle,

- prélever à l'aide de la spatule l'équivalent d'un grain de riz et l'écraser sur la fenêtre de dépôt du test,
- ranger ensuite la plaquette dans la pochette de protection et la mettre de côté en attendant les suivantes,
- conserver le test à température ambiante dans un endroit sec et propre,
- aucun régime alimentaire n'est requis. Cependant, il est préconisé :
 - d'enrichir son alimentation en fibres insolubles de façon à irriter l'intestin et à faire saigner les lésions éventuelles pour les détecter,
 - de limiter sa consommation de viandes crues et de sang (tartare, carpaccio, boudin noir...) pour éviter les faux positifs,
- ne pas effectuer le test pendant la période des règles, lors de crises hémorroïdaires ou en cas de prise importante de vitamine C (interférences si dose > 1 gramme (g) par jour) ou d'aspirine (si dose > à 1 g/ jour),
- envoyer au centre de lecture les 3 tests dans leur pochette de protection avec la fiche d'identification complétée en utilisant l'enveloppe prête à poster fournie

3.3.5. Résultats

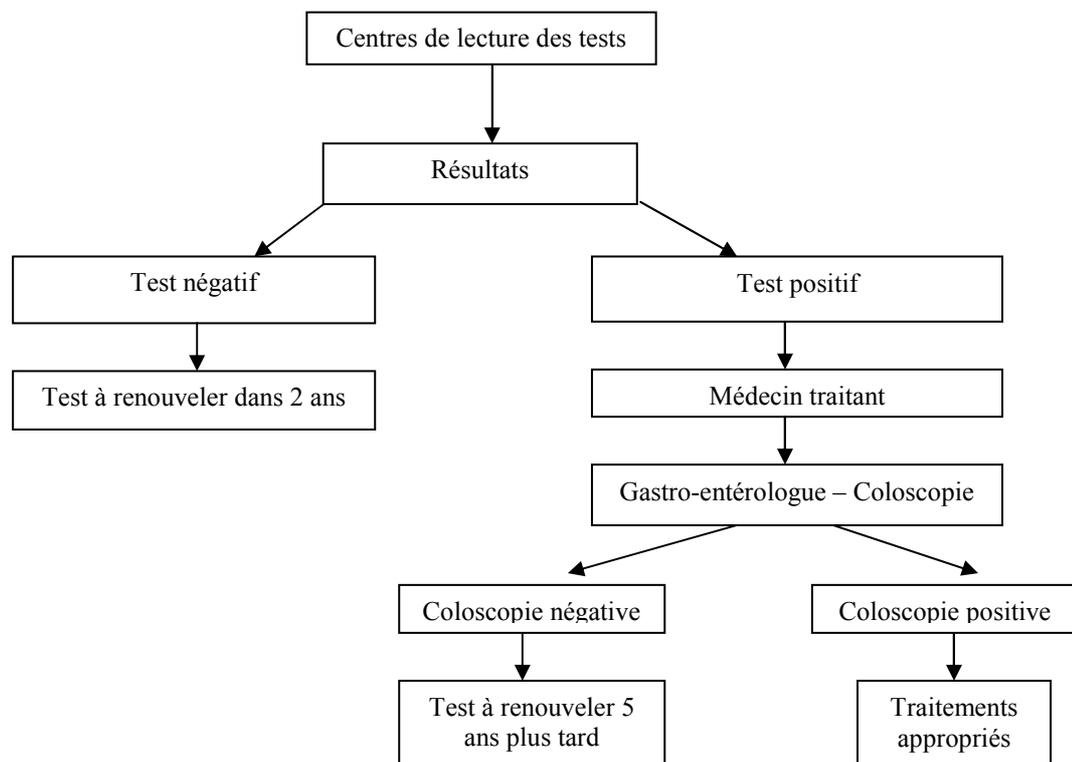


Figure 63 : Schéma général d'organisation après les résultats d'Hémocult-II® [82], [95]

3.3.5.1. Analyse des résultats

Les tests sont envoyés, avec la fiche d'identification, au centre de lecture.

La lecture se fait par deux techniciens différents spécialement formés (double lecture) après adjonction du réactif (solution alcoolique d'eau oxygénée).

Une coloration bleue apparaît en présence de sang. [82], [95]

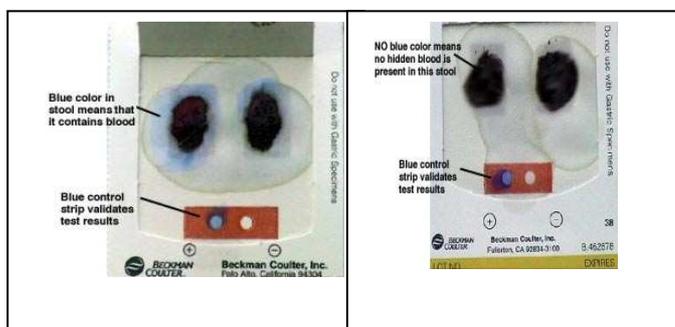


Figure 64 : Tests positifs, à gauche - tests négatifs, à droite – témoins positifs et négatifs sous chacun des tests [95]

Le test est positif si au moins un des prélèvements - sur les 6 effectués - révèle la présence de sang.

Les résultats sont communiqués, dans les 15 jours [82], [95] :

- au patient,
- au médecin traitant,
- au centre de coordination du dépistage des cancers.

3.3.5.2. En cas de test positif

Un test positif ne signifie pas la présence de lésions (polypes ou cancers).

Il signifie que du sang a été détecté dans les selles.

Pour que le dépistage ait un intérêt, le sujet doit impérativement subir une coloscopie, examen de référence pour déterminer l'origine du saignement microscopique décelé par le test et éventuellement permettre l'ablation des polypes.

Pour cela, le médecin traitant prescrit une consultation auprès d'une gastro-entérologue pour une coloscopie complète.

Le gastro-entérologue effectue la coloscopie et rend les résultats au patient, au médecin prescripteur et aux Centres de Coordination du dépistage des cancers. [95]

En cas de non réponse dans les 3 mois suivant un test positif, le Centre de Coordination envoie un rappel au médecin traitant et au patient : il est primordial que les tests positifs soient suivis d'une coloscopie totale. Au bout de 1 an de non réponse, le patient est averti des risques encourus et il est exclu du programme de dépistage. [95]

Si la coloscopie est négative, le patient devra refaire le test Hémocult-II® 5 ans plus tard. [82]
Si elle est positive, le patient recevra le traitement approprié en fonction de ses lésions.

3.3.5.3. En cas de test négatif

Un test négatif ne signifie pas l'absence de lésions (polypes ou cancers).

Il signifie qu'aucun saignement n'a été détecté ; il peut arriver que certains polypes ou cancers ne soient pas identifiés par le test car ils ne saignent pas au moment des prélèvements.

Le test devra être renouvelé, de la même manière que précédemment, tous les 2 ans. Mais il ne faut surtout pas négliger un signe d'alerte dans l'intervalle et consulter son médecin traitant.

3.3.6. Evolution et perspectives

Une question émerge concernant, non pas la stratégie globale du dépistage de masse mais le type de test de recherche de sang occulte dans les selles devant être utilisé.

En effet, des tests utilisant des méthodes immunologiques ont été développés dans la dernière décennie. Des études sur leur performance à détecter les cancers colorectaux et les adénomes, suggèrent que le remplacement du test au gâïac par un test immunologique, pourrait améliorer les résultats du programme de dépistage. [115], [119]

Ces tests immunologiques utilisent des anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre des protéines du sang, souvent l'hémoglobine humaine.

Ces tests présentent plusieurs avantages par rapport au test Hémocult II® [115], [119] :

- Sensibilité augmentée : détection de 2 à 3 fois de cancers et de 3 à 4 fois plus de polypes,
- Spécificité améliorée : diminution de 30 % des faux positifs donc des coloscopies inutiles,
- Facilité de prélèvement : nécessité non plus 6 prélèvements mais de 1 ou 2, pas d'interférences alimentaires ou environnementales (produits d'entretien),
- Lecture simplifiée : automatisation et objectivité de lecture, obtention de résultats quantitatifs.

Le changement progressif du test de dépistage (immunologiques contre test au gâïac) est inscrit au Plan Cancer 2009-2013 (mesure 16.3 : « *Déployer progressivement l'utilisation du test immunologique de dépistage du cancer colorectal sur l'ensemble du territoire* ») et pourrait débuter d'ici 2 ans. Ce délai est nécessaire à d'ultimes évaluations scientifiques et à des réglages logistiques (choix du test, choix du seuil quantitatif, choix du nombre de prélèvements, modalités organisationnelles...) [115], [119]

Pour aller encore plus loin, des recherches et des études sont déjà lancées sur la mise au point d'un test sanguin permettant de détecter une protéine circulante signifiant la présence d'un polype ou d'une tumeur colorectale. [119]

3.4. Démarche de diagnostic du cancer colorectal

Les symptômes ou un test Hémocult-II® positif vont conduire le patient à consulter son médecin traitant, puis un gastro-entérologue qui effectuera un interrogatoire et un examen clinique.

Le diagnostic repose sur la réalisation d'une coloscopie, au cours de laquelle des biopsies sont pratiquées. La mise en évidence de cellules cancéreuses à l'examen anatomopathologique des biopsies permet de le confirmer.

Ensuite, des examens d'imagerie médicale sont réalisés pour connaître l'extension locorégionale et l'extension à distance du cancer. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires précise l'extension locorégionale. Des examens biologiques peuvent être utilisés pour suivre l'évolution de la maladie.

Il en découlera une classification en différents stades d'extension de la maladie ; desquels dépendront un pronostic et une prise en charge adaptée.

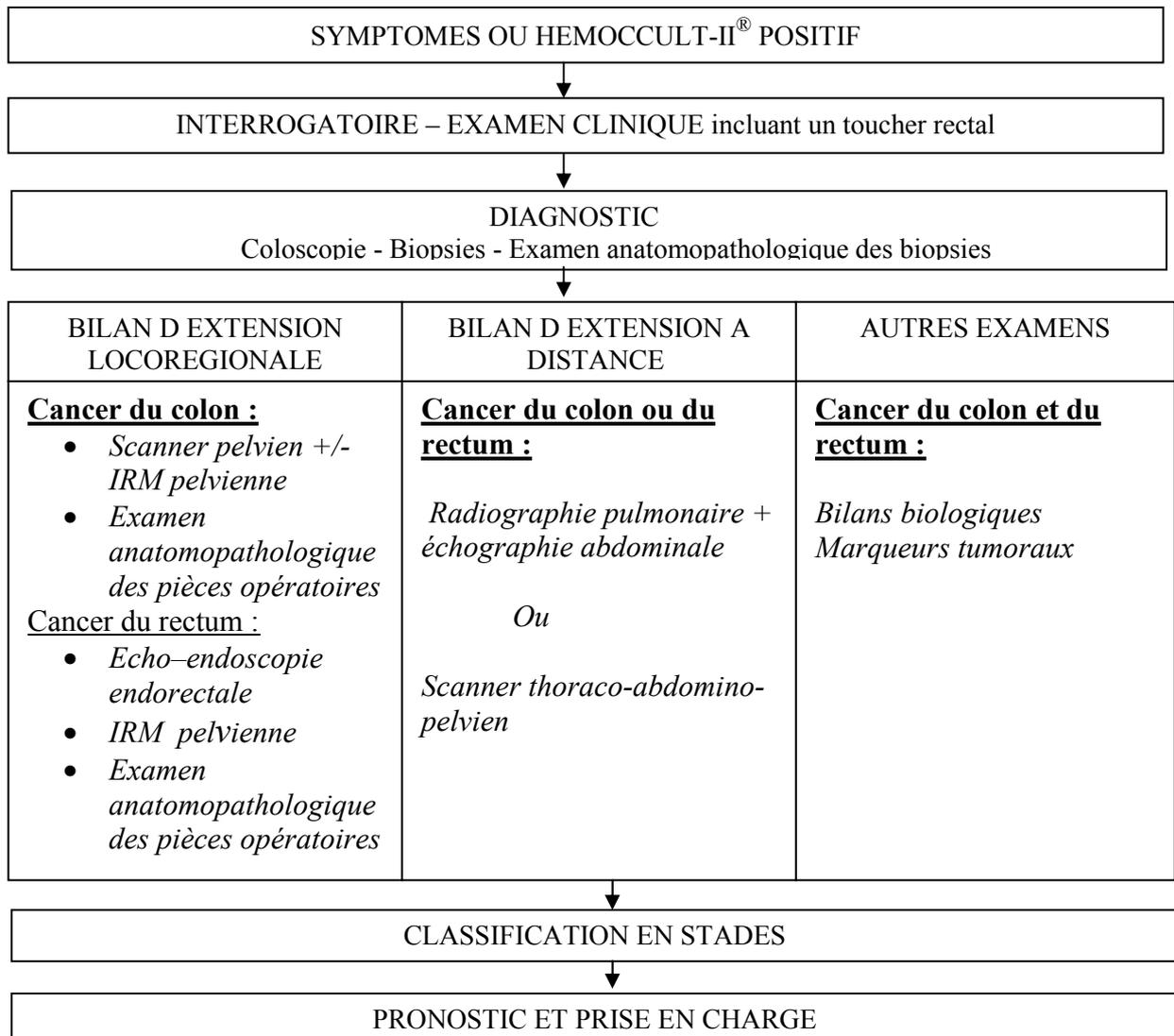


Figure 65 : Schéma général du diagnostic du cancer colorectal [97], [98], [99], [100]

3.4.1. Symptômes

Le cancer colorectal ne provoque généralement pas de symptômes au début de la maladie. Dans 10 à 20 % des cas, les cancers colorectaux sont découverts tardivement sur une métastase hépatique. [80]

Par ailleurs, les signes sont souvent intermittents et soulagés par une simple modification des habitudes alimentaires ou par la prise de spécialités d'automédication (anti-acides, laxatifs, anti-diarrhéiques, anti-hémorroïdaires...). [80]

Le patient se plaindra d'abord de [80], [83], [90], [91] :

- **troubles abdominaux** : douleurs, gaz, gonflements, crampes, sensation de plénitude,
- **changement récent du transit intestinal** : alternance de diarrhées et de constipation, sensation d'évacuation incomplète, ténesmes c'est à dire des contractures spasmodiques douloureuses du sphincter anal, s'accompagnant de brûlures et d'un besoin impérieux et continu d'aller à la selle [84], rectorragies, nausées, vomissements,
- **changement récent de l'aspect des selles** : selles sanguinolentes (soit les selles sont rouges signifiant un saignement abondant ou dans la partie basse de l'intestin, soit elles sont noires (sang digéré appelé méléna) signifiant un saignement dans la partie haute de l'intestin), rétrécissement des selles (selles minces, en « crayon »), présence de mucus,
- **altération de l'état général** : perte de poids, faiblesse, anorexie,
- **anémie** : confirmée par une Numération Formule Sanguine (NFS), engendrée par les saignements occultes de la tumeur et provoquant fatigue, pâleur, essoufflement.

Par la suite, le patient aura des symptômes tardifs, en plus de la persistance et de l'aggravation des précédents.

Ces symptômes peuvent être liés à l'évolution locale du cancer :

- douleur osseuse au sacrum, type sciatique,
- douleur abdominale intense,

Ils peuvent être dus à la présence de métastases :

- troubles hépatiques : ascite, hépatomégalie, ictère, démangeaisons,
- troubles pulmonaires : douleurs thoraciques, expectorations, essoufflement, dyspnée.

Le cancer peut aussi être découvert sur des événements aigus dus à une complication [100], [90], [91] :

- **occlusion digestive** :

Il s'agit de l'arrêt plus ou moins complet, soudain ou progressif, du transit intestinal à cause du blocage provoqué par la tumeur, provoquant douleurs, ballonnements puis vomissements fécaloïdes. On observe les occlusions principalement dans les tumeurs du colon transverse et gauche car la lumière intestinale est plus faible et les selles plus consistantes.

- **péritonite par perforation intestinale** :

La rupture de la muqueuse intestinale, consécutive à la progression tumorale ou à une occlusion, provoque une contamination bactérienne du péritoine, par la flore digestive. Ceci se traduit par une infection et une inflammation du péritoine entraînant de la fièvre et des douleurs abdominales.

Dans ces 2 cas, une consultation médicale et une prise en charge sont urgentes.

3.4.2. Interrogatoire et examen clinique

3.4.2.1. Interrogatoire

L'interrogatoire doit permettre de connaître mieux le patient ainsi que l'évolution de ses symptômes et d'orienter le diagnostic.

Le médecin doit définir [100] :

- L'âge du patient
- Ses antécédents familiaux carcinologiques
- Ses antécédents personnels médicaux et chirurgicaux et les comorbidités
- Son poids, sa taille
- Son indice OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

0 : capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.

1 : activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.

2 : ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité moins de 50% de son temps.

3 : capable de seulement quelques soins personnels, alité ou chaise plus de 50% du temps.

4 : incapable de prendre soin de soi, alité ou chaise en permanence.

Tableau 27 : Indice OMS permettant de définir l'état général du patient [100]

3.4.2.2. Toucher rectal

Cet examen est réalisé systématiquement devant toute suspicion de cancer colorectal.

Il permet d'évaluer la surface du rectum, la taille et le volume de la tumeur, sa fixité et sa distance par rapport au sphincter et d'étudier la contraction du sphincter [100].

Pour ce faire, le médecin introduit un doigt ganté et lubrifié dans l'anus du patient et palpe le rectum. Le rectum doit être vide mais aucune préparation colique n'est nécessaire ; il est toutefois conseillé d'aller à la selle ou de faire un lavement rectal au préalable.

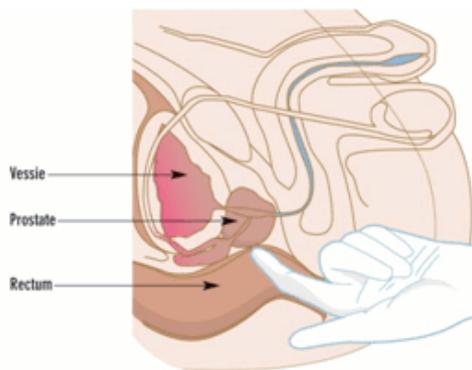


Figure 66 : Toucher rectal [88]

3.4.3. Diagnostic

3.4.3.1. Coloscopie et biopsies

La coloscopie est effectuée en première intention devant tout signe pouvant évoquer une atteinte colorectale et/ou après un test Hémocult-II positif. C'est l'examen de référence pour poser le diagnostic de cancer colorectal. [80], [83], [88], [110]

3.4.3.1.1. Principes

La coloscopie est un examen endoscopique, c'est-à-dire une exploration visuelle d'une cavité, d'un conduit naturel ou de l'intérieur d'un organe du corps au moyen d'un endoscope [84].

On l'appelle aussi coloscopie complète, colo-sigmoïdoscopie ou iléo-coloscopie [80].

Elle permet l'exploration visuelle de la totalité du colon, du rectum et éventuellement de la ou des dernières anses de l'intestin grêle.

Il ne faut pas la confondre avec [80], [88] :

- La rectoscopie qui permet l'exploration du rectum et parfois du bas sigmoïde grâce à un tube rigide. Elle nécessite un lavement ou un micro lavement évacuateur. Actuellement, cet examen permet de connaître la distance de la tumeur par rapport à la marge anale.
- La recto-sigmoïdoscopie qui permet l'exploration du rectum et d'une partie du sigmoïde grâce à un tube souple. Elle nécessite un ou plusieurs lavements évacuateurs. On l'appelle aussi coloscopie gauche ou coloscopie courte.
- La coloscopie virtuelle ou coloscanner est une méthode en cours d'évaluation. L'étude du colon est réalisée par un scanner, qui permet de reconstituer en 3D l'image interne du tube digestif. Elle évite d'introduire un instrument dans l'intestin et donc les complications de la coloscopie. Par contre, elle ne permet pas d'effectuer des prélèvements et nécessite aussi une préparation intestinale. [89]

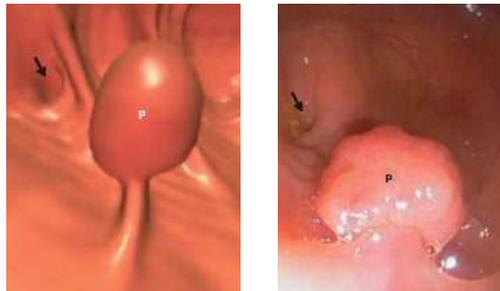


Figure 67 : Comparaison entre l'image virtuelle (à gauche) et la coloscopie (à droite) [88]

3.4.3.1.2. Objectifs

La coloscopie permet de visualiser les parois internes du colon et du rectum pour mettre en évidence d'éventuelles lésions.

Elle peut permettre aussi de pratiquer l'ablation de polypes (polypectomie) ou de faire des prélèvements (biopsies) sur les lésions détectées.

3.4.3.1.3. Techniques

Elle est réalisée grâce à un tube souple introduit par l'anus. Celui-ci est muni [83] :

- d'un système d'optique qui retransmet, au médecin, des images de grande précision,
- d'une pince permettant les ablations ou les prélèvements.

Pendant l'exploration, de l'air est insufflé pour déplisser les parois et permettre une visualisation précise et complète.

3.4.3.1.4. Préparation colique

La coloscopie nécessite une préparation de l'intestin ou lavage colique.

Pour cela, il faut suivre un protocole particulier qui peut varier selon le patient et selon les habitudes du médecin mais dont la trame générale est :

- pendant les 2 jours précédents l'examen, suivre un régime sans résidus c'est-à-dire sans fibres et sans graisses cuites ; (Voir Annexe 5)
- le dernier repas sera le dîner de la veille, de sorte à être totalement à jeun (sans manger, ni boire, ni fumer) au moins 4 heures avant l'examen ;
- la veille de l'examen le patient doit purger son intestin en absorbant un laxatif selon des protocoles définis. (Voir Annexe 4)

Ce lavage colique est désagréable mais indispensable pour permettre un examen précis et pour réaliser les gestes thérapeutiques utiles. Il faut donc que le patient suive consciencieusement les instructions.

3.4.3.1.5. Déroulement

La coloscopie est pratiquée à l'hôpital, par un gastro-entérologue.

L'examen dure environ 30 minutes, le patient est en décubitus dorsal ou latéral gauche, généralement sous anesthésie générale légère (consultation d'anesthésie obligatoire au moins 48 heures avant l'examen), rarement sans anesthésie (dans certains établissements avec une équipe formée). [80], [88]

Elle ne nécessite pas d'hospitalisation mais une surveillance de quelques heures, liée à l'anesthésie ; parfois de 24 heures en cas de polypectomie. [80], [88]

3.4.3.1.6. Risques

Les risques sont rares [80], [82], [88] :

- perforation de la paroi intestinale, surtout si polypectomie, si paroi intestinale inflammatoire ou si présence de diverticules,
- hémorragies,
- risques liés à l'anesthésie générale.

Il y a très peu de risques d'infections virales ou bactériennes car il existe une réglementation stricte : désinfection de l'endoscope, stérilisation des accessoires ou matériel à usage unique entre chaque patient.

Les risques peuvent apparaître durant l'examen ou dans les jours qui suivent : en cas de douleurs abdominales, frissons, fièvre ou sang rouge dans les selles, il faut impérativement que le patient contacte un médecin.

3.4.3.1.7. Conseils aux patients concernant les médicaments

Le lavage colique peut modifier l'absorption de certains médicaments et donc en réduire les effets ; notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite et pour la pilule contraceptive. Il faudra donc renforcer la surveillance.

Il faut stopper l'aspirine et les anti-inflammatoires 8 à 10 jours avant l'intervention, sauf avis contraire du médecin ; il faut signaler au médecin s'il existe un traitement anticoagulant et/ou antiagrégant car il y peut y avoir un risque hémorragique. [80], [88]

3.4.3.2. Examen anatomopathologique des biopsies

Cet examen consiste à observer la structure microscopique des tissus (histologie) et permet de confirmer le diagnostic de cancer par la mise en évidence de cellules cancéreuses sur les biopsies réalisées au cours de la coloscopie. [84]

3.4.3.3. Lavements aux produits de contraste

Si la coloscopie est impossible ou incomplète (morphologie des anses intestinales, sténoses infranchissables, refus du patient...), un lavement aux produits de contraste peut être effectué. C'est un lavement qui opacifie l'intérieur de l'intestin et qui permet de visualiser la muqueuse intestinale à la radiographie. [88]

Le produit de contraste - sulfate de baryum ou produit iodé hydrosoluble – est introduit par l'anus à l'aide d'une canule. De l'air peut être insufflé dans le rectum, après le produit de contraste, pour le déposer en fine couche sur la muqueuse colorectale (méthode « en double contraste »). [88]

Cet examen se fait sans sédation, après un lavage colique et dure 20 à 30 minutes. [88]



Figure 68 : Lavement au sulfate de baryum [88]

3.4.4. Bilans d'extension locorégionale et à distance – Autres bilans

Ces bilans permettent d'évaluer l'atteinte au niveau de l'organe concerné (présence de la tumeur suspecte, taille, atteinte de la paroi, atteinte des ganglions...), l'étendue du cancer dans tout l'organisme (métastases à distance, métastases synchrones...), la présence éventuelle d'autres tumeurs et l'évolution de la maladie.

Seuls les plus pratiqués seront détaillés ici.

3.4.4.1. Imagerie médicale

- Echo-Endoscopie Endorectale :

L'écho-endoscopie rectale (EER) est un examen de référence dans le bilan initial du cancer rectal, notamment des petites lésions [97]. Outre les informations d'ordre endoscopique (localisation et dimensions tumorales, biopsies), elle a l'intérêt de déterminer le degré d'envahissement de la paroi, des ganglions périrectaux et des organes de voisinage [88].

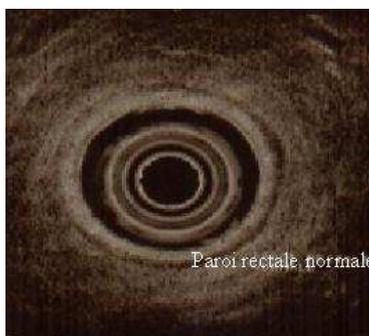


Figure 69 : Echo - endoscopie de la paroi rectale [88]

- Tomodensitométrie ou scanner :

Son intérêt majeur repose sur sa reproductibilité. Il est donc possible de mesurer précisément les lésions pour évaluer l'évolution du cancer et la réponse à un traitement. Le scanner se fait, de préférence avec injection de produits de contraste.

Le scanner pelvien permet d'évaluer la tumeur, le scanner abdominal et le scanner thoracique permettent de faire le bilan d'extension à distance.

- Imagerie par Résonance Magnétique IRM :

L'IRM est plus précise et plus performante que le scanner mais elle est beaucoup plus coûteuse et plus longue (1 heure environ). L'IRM se fait, de préférence avec injection de produits de contraste.

L'IRM pelvienne est recommandée dans le cancer du rectum et peut préciser le scanner pelvien dans le cancer du colon.

- Radiographie pulmonaire - échographie abdominale :

Ces examens permettent la recherche de métastases à distance du cancer colorectal.

3.4.4.3. Examen anatomopathologique des pièces opératoires

Cet examen se pratique sur les pièces opératoires recueillies lors de l'exérèse de la tumeur. Il conditionne la prise en charge du patient en précisant le stade de la maladie.

L'atteinte de la paroi colorectale (extension pariétale) et l'atteinte des ganglions (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés) déterminent le degré d'extension locorégionale de la tumeur.

Cet examen permet aussi d'examiner les marges de résection de la tumeur afin de voir s'il y a des cellules cancéreuses ou si les berges sont saines ; cela peut déterminer si un traitement complémentaire est nécessaire.

Il doit comporter impérativement (dans le cas d'une pièce opératoire) [96], [97], [100] :

- un examen macroscopique de l'échantillon : taille et aspect de la tumeur, marges latérales...
- un examen microscopique de l'échantillon : présence tumorale, différenciation tumorale, type histologique (80 % d'adénocarcinome lieberkühnien, 10 % de mucineux, 10% de formes plus rares [83], [110])
- un examen des ganglions : analyse d'au moins 12 ganglions recommandée, rapport nombre de ganglions envahis / nombre de ganglions examinés...

Dans le cancer du rectum, l'anatomopathologie doit aussi mentionner la mesure de la marge circonférentielle et l'appréciation de la qualité du mésorectum, c'est-à-dire du pli péritonéal qui fixe le rectum, constitué de graisses et de ganglions et où peuvent siéger et se développer des cellules cancéreuses . [90], [97], [100]

3.4.4.4. Marqueurs tumoraux sanguins

Les marqueurs tumoraux sont des substances circulantes dans le sang et dont la présence témoigne de l'existence de certains cancers [80]. Leur dosage n'a pas de valeur diagnostique mais il peut permettre d'évaluer la réponse à un traitement ou de mettre en évidence une rechute ou une récurrence.

Le marqueur du cancer colorectal est l'antigène carcinoembryonnaire ACE.

C'est une protéine normalement présente chez l'embryon, d'où son nom. Elle est augmentée dans 70 à 80 % des cancers colorectaux mais n'a pas de valeur diagnostique car elle peut être élevée dans d'autres cancers ou en cas de polype, d'inflammation intestinale, d'hépatite, de cirrhose ou de tabagisme [80], [107]. Elle est dosée sur le sang veineux avec des méthodes immunologiques. Le patient n'est pas nécessairement à jeun pour le prélèvement sanguin.

Valeur normale : < 5 ng/ml (nanogrammes par millilitre) [84]

3.4.5. Classification

On peut classer les cancers en différents stades selon leur extension. Les médecins se baseront sur ces classifications pour définir la meilleure prise en charge du patient et pour donner un pronostic.

Il existe plusieurs systèmes de classification assez proches les uns des autres (de Dukes, d'Astler-Coller...). La classification internationale de référence est la classification TNM [91], [100] :

- **T** pour **Tumeur** : se réfère à la profondeur de la tumeur primitive dans la paroi colorectale,
- **N** pour **Node (s)** : se réfère à l'atteinte des ganglions,
- **M** pour **Métastase (s)** : se réfère à la présence de métastases à distance.

Classification TNM

Tx :	il n'est pas possible de statuer sur la tumeur primitive
T0 :	pas de tumeur primitive évidente
Tis :	cancer in situ : tumeur intra épithéliale ou envahissement de la lamina propria (intra muqueuse)
T1 :	la tumeur envahit la sous muqueuse
T2 :	la tumeur envahit la musculuse
T3 :	la tumeur envahit la sous séreuse ou le tissu péricolique non péritonéalisé ou le tissu pérectal
T4 :	la tumeur envahit le péritoine viscéral (T4a) et/ou envahit les organes de voisinage (T4b)
Nx :	il n'est pas possible de statuer sur l'atteinte ganglionnaire
N0 :	aucun ganglion atteint
N1 :	1 à 3 ganglions péri coliques ou péri rectaux atteints
	N1a : 1 ganglion atteint
	N1b : 2 à 3 ganglions atteints
N2 :	4 ou plus ganglions péri coliques ou péri rectaux atteints ou le long d'un axe vasculaire
	N2a : 4 à 6 ganglions atteints
	N2b : 7 et plus ganglions atteints
Mx :	statut métastatique inconnu
M0 :	absence de métastases
M1 :	métastase à distance
	M1a : atteinte d'un seul organe
	M1b : plus d'un organe ou le péritoine atteint

Tableau 28 : Classification TNM du cancer colorectal (7^{ème} édition validée par l'UICC, Union Internationale Contre le Cancer et par l'AJCC, American Joint Comittee on Cancer) [91], [100]

La classification peut être précédée de la lettre :

- « **c** » signifiant qu'elle est purement clinique,
- « **p** » signifiant qu'elle est post opératoire et qu'elle est basée sur l'examen anatomopathologique,
- « **r** » lorsqu'il s'agit d'une récive,
- « **us** » lorsqu'il y a eu une échographie endorectale précisant l'extension de la tumeur.

En référence à la classification TNM, on définit ensuite, selon ces 3 critères, le stade de la tumeur.

Stade 0	Tis, N0, MO
Stade IA	T1, NO, MO
Stade IB	T2, NO, MO
Stade IIA	T3, NO, MO
Stade IIB	T4a, N0, MO
Stade IIC	T4b, N0, MO
Stade IIIA	T1-T2, N1, M0 T1, N2a, M0
Stade IIIB	T3-T4a, N1, M0 T2-T3, N2a, M0 T1-T2, N2b, M0
Stade IIIC	T4a, N2a, M0 T3-T4a, N2b, M0 T4b, N1-N2, M0
Stade IV A	tous T, tous N, M1a
Stade IV B	tous T, tous N, M1b

Tableau 29 : Stade du cancer colorectal (7^{ème} édition validée par l'UICC, Union Internationale Contre le Cancer et par l'AJCC, American Joint Committee on Cancer) [91], [100]

3.4.6. Pronostic

Il s'est considérablement amélioré ces 20 dernières années par la diminution de la mortalité opératoire et surtout par un diagnostic plus précoce [90].

Le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus au moment du diagnostic, atteints 57 %. [82]

Le pronostic associé au cancer colorectal est étroitement lié au stade de développement au moment du diagnostic.

Stade	Envahissement	Survie à 5 ans	Stade de diagnostic
Stade I	Paroi, jusqu'à la musculature	94 %	19 %
Stade II	Paroi, au delà de la musculature, organe(s) adjacent(s)	80 %	28 %
Stade III	Ganglion(s) envahi(s)	47 %	26 %
Stade IV	Métastase(s)	5 %	22 %

Tableau 30 : Pronostic (études des registres du réseau FRANCIM, France, 2007) [82]

Par ailleurs, ce pronostic dépend aussi de l'accessibilité des soins ; d'où les différences observées dans les différents pays d'Europe : [81]

- les meilleures : France, Suisse, Pays-Bas, Suède, Finlande ;
- les moins bons : Danemark, Grande-Bretagne, pays de l'Europe de l'est.

4. Traitements du cancer colorectal

4.1. Généralités sur la prise en charge du cancer colorectal

4.1.1. Les acteurs [80], [101]

- **le médecin traitant :**

C'est le premier intervenant dans la prise en charge du patient. Il sera consulté lors de l'apparition des premiers symptômes, il effectuera les premiers examens cliniques, puis il orientera le patient vers un spécialiste.

Par ailleurs, il sera aussi le premier interlocuteur du patient pendant et après son traitement, lorsque celui-ci sera à domicile, en ce qui concerne la surveillance et la gestion des effets secondaires. Il travaillera en lien avec l'oncologue.

Il est aussi le pivot central du dépistage de masse du cancer colorectal.

- **le gastro-entérologue :**

C'est le spécialiste vers lequel le médecin traitant orientera son patient. C'est lui qui pratiquera la coloscopie.

- **l'anatomopathologiste :**

Il permet de poser le diagnostic de certitude du cancer colorectal en analysant les biopsies de la muqueuse intestinale. Il pourra aussi évaluer le degré d'extension loco-régionale en analysant les pièces opératoires.

- **le radiologue, le biologiste :**

Ils interviennent dans les bilans d'extension loco-régionale et à distance.

- **le chirurgien, le radiothérapeute, l'oncologue ou le gastro-entérologue spécialisé en cancérologie digestive :**

Ils prennent en charge le traitement du patient : chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie.

- **les techniciens de radiothérapie, le physicien, les infirmières, les aides soignantes, les pharmaciens, les diététiciens, les stomathérapeutes, les psychologues, les assistantes sociales.... :**

Tous ces professionnels de santé peuvent intervenir auprès du patient avant, pendant ou après le traitement. De plus, ils peuvent avoir un rôle de soutien, d'informations, de communication et de coordination des soins.

Les stomathérapeutes sont des infirmiers (ères) spécialisé (ées) dans les soins de stomie. Ils doivent aider et éduquer le patient stomisé à retrouver son autonomie le plus rapidement possible. [84]

4.1.2. Décision du traitement

Cette décision est codifiée dans des référentiels de pratique et elle est discutée lors des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP). Une RCP est réalisée avant toute proposition de prise en charge du patient.

Les référentiels de pratique sont élaborés à un niveau régional à partir de recommandations nationales ou internationales. Ils sont régulièrement actualisés.

Leur objectif principal est de garantir la même qualité de soins à tous les patients dans une situation donnée. [100], [102]

La RCP est définie par un lieu d'échanges entre spécialistes de plusieurs disciplines sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. Elles sont organisées par un établissement, un groupe d'établissements ou un réseau de cancérologie. [101], [102]

Ces réunions doivent répondre à des critères décrits dans le Plan Cancer 2003-2007 et dans la circulaire du 22 Février 2005 [100], [102] :

- Tout les nouveaux cas, avant leur premier traitement et tout les cas présentant des modifications potentielles de traitement (évolution, récurrence, toxicité) doivent être présentés en RCP ;
- Au moins trois spécialités médicales adaptées au cas doivent être présentes ;
- La réunion doit être structurée et formalisée : fiches RCP de données médicales standardisées, remplies avant la présentation par le médecin soumettant le cas ; présence d'un coordonnateur ; utilisation de référentiels ; rédaction d'un avis de RCP... ;
- Les cas répondant à une prise en charge standard, inscrite dans un référentiel de pratiques validé, seront simplement présentés et leur fiche RCP sera complétée et archivée ;
- Les autres cas seront discutés mais la décision de traitement reste basée sur les référentiels ;
- L'avis de RCP indique la décision thérapeutique, l'identité et la spécialité des participants. Il est archivé dans le dossier du patient ;
- Les RCP sont des méthodes d'amélioration des pratiques cliniques en vue d'augmenter le service médical rendu aux patients. Elles font alors l'objet d'une évaluation régulière.

Cancer du colon et du rectum
<ul style="list-style-type: none"> - données démographiques : âge, lieu d'habitation, - médecin traitant, date et lieu du diagnostic, - index OMS, poids, taille, - antécédents familiaux de cancer, - comorbidités du patient (rénales, cardiaques, neurologiques surtout), - compte rendu d'endoscopie et résultat écrit de l'examen anatomopathologique des biopsies, - compte rendu opératoire et anatomopathologique (si malade opéré), - bilan d'extension locorégional et à distance.

Tableau 31 : Informations nécessaires pour discuter d'un dossier en RCP [100]

Les traitements possibles du cancer colorectal, codifiés par des référentiels, sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces traitements peuvent être associés, successivement ou simultanément.

4.2. Chirurgie dans le traitement du cancer colorectal

4.2.1 Définition

Les objectifs de la chirurgie sont de :

- Retirer la tumeur cancéreuse ainsi qu'une marge de tissu sain de plusieurs centimètres en amont et en aval de la tumeur (généralement 5 cm, pouvant être réduit à 2 cm en cas de cancer du bas rectum [97]) et les ganglions lymphatiques drainant le territoire correspondant. (résection de colon ou **colectomie / résection du rectum**)
- Préserver ou rétablir (**anastomose**) la continuité et la fonction intestinale, en évitant la stomie.

4.2.2. Modalités

Dans le cancer du colon, la chirurgie est le traitement curatif de première intention. [97], [100]

Dans le cancer du rectum, la chirurgie peut être réalisée en première intention (dans les tumeurs de stade I) ou après de la radiochimiothérapie (dans les tumeurs de stade II et III). Le mésorectum est retiré dans la mesure du possible, pour limiter le risque de récurrence locale. [97], [100]

La chirurgie peut être suivie par de la chimiothérapie adjuvante, de la radiothérapie, de la radiochimiothérapie ou par une reprise chirurgicale.

La chirurgie peut être envisagée pour le traitement des métastases ou pour soulager des symptômes dans un contexte palliatif.

4.2.3. En pratique

Elles sont pratiquées par laparotomie, par coelioscopie (sauf si T4) ou par voie endo-anale.

La laparotomie est pratiquée en chirurgie classique, elle consiste en l'ouverture de la cavité abdominale afin de procéder à une exploration ou une intervention. [84], [101]

La chirurgie par coelioscopie consiste à réaliser une petite incision dans la peau puis d'y introduire une caméra. Ensuite, d'autres petites incisions sont pratiquées pour permettre d'introduire les instruments chirurgicaux nécessaires à l'intervention, sous contrôle de la caméra. Cette technique nécessite des chirurgiens expérimentés, elle est plus longue et plus coûteuse que l'intervention classique mais elle permet de diminuer la taille de la cicatrice, de réduire les douleurs post-opératoires et la durée d'hospitalisation. [84], [101]

La voie endo-anale est réservée aux tumeurs localisées dans le tiers inférieur du rectum, mesurant moins de 3 cm de diamètre, bien différenciées. [97], [102]

Le chirurgien peut mettre en place une colostomie provisoire afin de protéger les sutures fragiles de l'anastomose et faciliter la cicatrisation. [80], [90]

Parfois, en cas de complications du cancer (occlusion, perforations) ou dans l'impossibilité de conserver le sphincter anal dans les cancers rectaux situés très près du sphincter, le chirurgien ne pratique pas d'anastomose et réalise une colostomie définitive. [83]

Le type d'intervention diffère selon la localisation de la tumeur [80], [90], [100], [101] :

Dans le cancer du colon, les types de résection sont les suivantes :

- Tumeur sur le colon droit : colectomie droite et anastomose iléon - colon transverse
- Tumeur sur le colon transverse : colectomie droite étendue au transverse ou colectomie gauche étendue au transverse ou colectomie transverse et anastomose correspondante
- Tumeur sur le colon gauche : colectomie gauche et anastomose colon transverse - sigmoïde
- Tumeur sur le colon sigmoïde : sigmoïdectomie et anastomose colon gauche - rectum

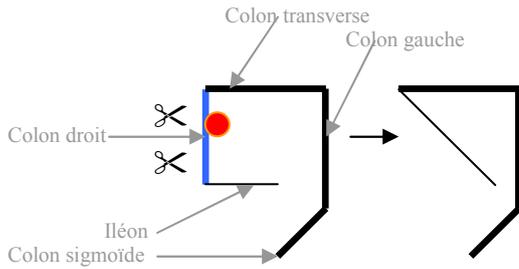


Figure 70 : Tumeur sur colon droit

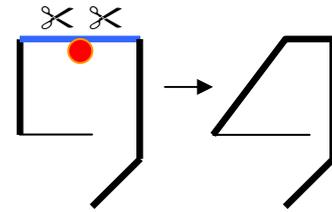


Figure 71 : Tumeur sur colon transverse

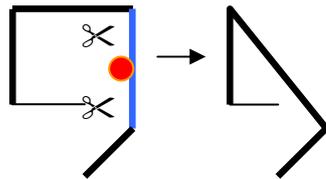


Figure 72 : Tumeur sur colon gauche

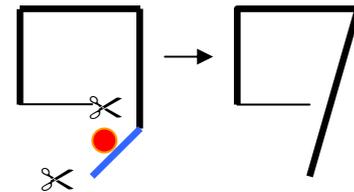


Figure 73 : Tumeur sur sigmoïde

Dans le cancer du rectum, les types de résection sont les suivantes [100] :

- Résection antérieure du rectum et anastomose colo - anale ou colo - rectale
- Résection antérieure sans anastomose, avec colostomie terminale définitive
- Amputation abdomino - périnéale (ablation du rectum et du sphincter anal) avec colostomie terminale définitive

Dans certains cas de tumeur du colon transverse, de tumeurs multiples, de cancer associé à de nombreux polypes ou en préventif, chez les sujets à très haut risque de cancer colorectal (HNPCC, PAF), on pratiquera une colectomie totale et une anastomose iléon - rectum ou iléon - sigmoïde.

4.2.4. Suites opératoires

4.2.4.1. Transit intestinal

La reprise du transit est marquée par l'apparition de gaz. Elle se fait en général dans les 3 à 4 jours et autorise la reprise d'une alimentation solide. [80] Les premières selles peuvent être sanglantes et diarrhéiques. [80]

Le transit normal est retrouvé dans les mois qui suivent l'intervention. Dans certaines interventions sur le rectum, il peut persister une diarrhée ainsi qu'une incontinence anale (selles et gaz) plus longtemps. [101]

4.2.4.2. Alimentation

Le patient peut boire dès le lendemain de l'intervention et il pourra manger dès la reprise du transit. Ensuite, aucune adaptation de l'alimentation n'est nécessaire. (sauf cas particuliers des stomisés) [80], [101]

4.2.4.3. Risques [80], [101]

- **Infection** : pour éviter ce risque, une antibioprophylaxie est administrée avant et pendant l'acte chirurgical par voie intraveineuse,

- **Phlébite** : comme pour toutes opérations qui imposent une immobilisation, elles doivent être prévenues par des anticoagulants (héparine en sous cutanée),
- **Mauvaise cicatrisation** des sutures de l'intestin,
- **Troubles de l'érection, impuissance, dyspareunie** (rapport sexuel difficile ou douloureux chez la femme [84]) : dans la chirurgie du rectum, car les nerfs associés passent à proximité.

4.3. Les stomies digestives

4.3.1. Généralités

4.3.1.1. Définition

Une stomie digestive (du grec stoma - la bouche) est l'abouchement chirurgical d'une partie du système digestif à la peau. [85] C'est un anus artificiel qui remplace l'anus naturel permettant l'évacuation des selles (de façon non contrôlée). Elle peut être temporaire ou définitive.

60 000 à 80 000 personnes en France vivent avec une stomie digestive ou urinaire. [85]

4.3.1.2. Types de stomies digestives et conséquences

La stomie peut concerner le colon : on parle de colostomie ou l'iléon : on parle d'iléostomie.

La prise en charge présentera des différences, notamment en fonction de la fréquence d'évacuation des selles, de leur consistance, de leur agressivité pour la peau, ainsi que de la présence de gaz. Ces caractéristiques dépendent de la localisation de la stomie sur le colon. En effet, le colon réabsorbe l'eau donc les selles s'épaississent et deviennent solides au fur et à mesure de leur progression. Par ailleurs, les selles deviennent de moins en moins irritantes et des gaz se forment. [85]

- **colostomie droite** : selles semi-liquides, évacuation abondante et continue, selles irritantes, pas de gaz, [85]
- **colostomie transverse gauche** : selles pâteuses, évacuation fréquente, selles plus ou moins irritantes, quelques gaz, [85]
- **colostomie gauche** : selles solides, évacuation intermittente, selles non irritantes, présence de gaz. [85]

En cas d'**iléostomie**, les selles ne passent pas dans le colon donc l'eau n'est pas réabsorbée. Ainsi, dans la période post opératoire, les selles sont très liquides et très abondantes. Puis, dans les 3 à 4 semaines suivantes, l'intestin grêle acquiert cette capacité de réabsorption et les selles deviennent un peu plus consistantes et un peu moins volumineuses. Elles restent cependant très agressives pour la peau. [85]



Figure 74 : Iléostomie [103]

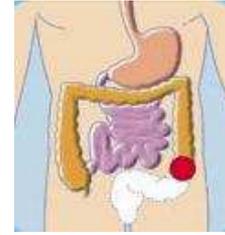
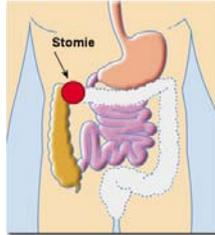
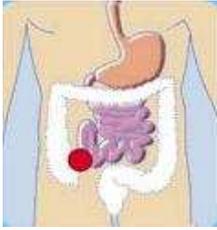


Figure 75 : Iléostomie [103] Figure 76 : Colostomie droite [103] Figure 77 : Colostomie gauche [103]

4.3.2. Appareillage

4.3.2.1. Généralités sur l'appareillage

Les matières fécales et les gaz s'évacuent par la stomie de façon non contrôlée ; ceci nécessite donc le port d'un appareillage spécifique et adapté.

Celui-ci doit être [103] :

- étanche pour éviter les fuites dans les conditions normales d'utilisation,
- respectueux de la peau qui entoure la stomie,
- facile d'emploi pour permettre une mise en place et un retrait faciles,
- discret pour être inaudible et invisible,
- confortable pour permettre au patient d'oublier sa stomie.

Chaque unité est constituée de 2 parties : [85]

- une poche de recueil en plastique imperméable,
- un support protecteur à base d'hydrocolloïde.



Figure 78 : Supports protecteurs [103]

Figure 79 : Poches de recueil [103]

4.3.2.2. Procuration du matériel

Le patient peut se procurer le matériel dans sa pharmacie habituelle ou par l'intermédiaire d'organismes spécialisés ou d'associations de patients.

Quatre laboratoires le commercialisent [103]: Hollister[®], Coloplast[®], B Braun[®], ConvaTec[®].

4.3.2.3. Remboursement du matériel

Le remboursement se fait sur la base de la LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables).

La législation actuelle prévoit une prise en charge de la maladie et non de la stomie. Par conséquent, si la raison de la stomie est une des 30 maladies donnant droit à l'exonération du ticket modérateur (ALD 30 = Affection de Longue Durée), l'appareillage sera remboursé à 100 % du tarif de la LPPR. C'est le cas du cancer colorectal.

Dans certains cas, comme un accident de voiture provoquant une stomie, l'appareillage n'est pris en charge qu'à 65% du tarif LPPR.

Par ailleurs, le prix de vente peut, dans de rares cas, dépasser le tarif LPPR.

Dans ces 2 dernières situations, le reliquat reste à la charge du patient ou est pris en charge par la mutuelle complémentaire.

Le stomisé peut bénéficier de certaines aides financières telles que la pension d'invalidité (pour le stomisé de moins de 60 ans, salarié ou chômeur indemnisé, ayant une invalidité réduisant au 2 tiers la capacité de travail ou de gain due à la stomie), l'allocation adulte handicapé, l'aide personnalisée d'autonomie... [103]

4.3.2.4. Différents appareillages

Il existe différents types d'appareillages que l'on choisit en fonction de la stomie (localisation, taille, forme...), des selles (fréquence, consistance, agressivité des selles, gaz...) et du patient (état cutané, dextérité, confort, vie quotidienne, habitudes...).

4.3.2.4.1. Les poches de recueil

Différents systèmes [85], [103], [104] :

- Système monobloc ou 1 pièce : le support protecteur est solidaire de la poche ; on change l'ensemble du système à chaque changement de poche,
 - ▶ selles peu fréquentes et/ou non irritantes, peau autour de la stomie saine.
- Système bibloc ou 2 pièces : la poche vient se fixer sur le support protecteur soit par une bague de fixation, soit par un système adhésif souple ; le support est laissé en place 3 à 4 jours et la poche est changée en fonction des besoins,
 - ▶ selles fréquentes et/ou irritantes, peau autour de la stomie fragile, irritée, lésée, suintante.

Différents types [85], [103], [104] :

Pour chacun des systèmes, les poches peuvent être :

- Fermées : elles sont fermées en bas et doivent être changées lorsqu'elles sont pleines,
 - ▶ selles solides et pâteuses.
- Vidables : elles peuvent être vidées tout en restant en place grâce à une ouverture en bas de la poche puis refermées après évacuation des selles par un clamp (rigide, souple, intégré ou amovible) ou un bouchon,
 - ▶ selles liquides.

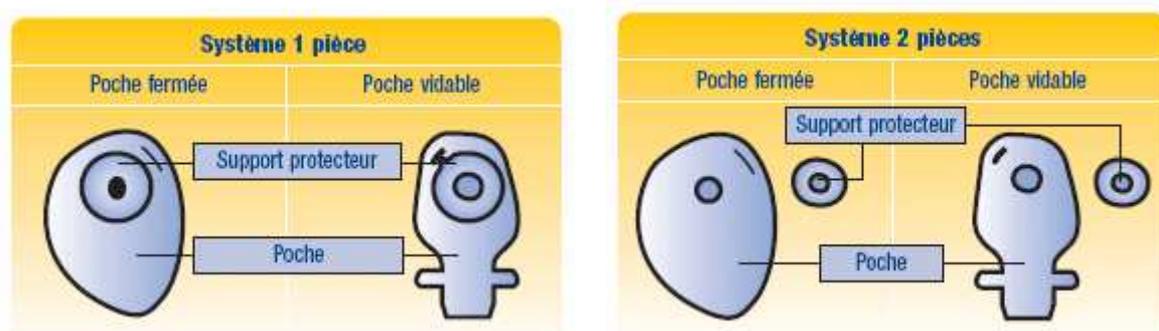


Figure 80 : Les différents types de poches [103]

Les poches sont munies d'un filtre à base de charbon actif qui absorbe les odeurs et filtre les gaz empêchant ainsi la poche de gonfler.

Des pastilles adhésives, livrées avec les poches, se fixent sur le filtre lors des douches et bains pour conserver son efficacité.

Différentes couleurs [103] :

- Transparente : permet de mieux voir la stomie lors du positionnement de la poche et donc de faciliter sa mise en place, de surveiller l'évacuation des selles et les éventuelles complications,
- Opaque : occulte la stomie et les matières fécales.

Différentes tailles [85], [103] :

Selon le débit d'évacuation des selles, les poches seront de taille maxi, midi ou mini.

Par ailleurs, il est possible d'adapter aux poches vidables, un sac de plus grande capacité pour éviter les contraintes dans certains cas (système de recueil haut débit).

Il existe aussi **différentes formes** (forme anatomique...), **différentes textures** (voile en non tissé côté peau ou sur les 2 cotés...) [103].

4.3.2.4.2. Supports protecteurs

Les supports sont à base d'hydrocolloïde qui adhère à la peau sans l'irriter ; ils peuvent être complétés par un protecteur cutané qui protège la peau autour de la stomie.

Ils diffèrent selon le système de l'appareillage (1 ou 2 pièces) et selon les particularités de la stomie. En effet, les stomies ne se ressemblent pas et ont donc des tailles et des formes différentes. C'est pourquoi, les supports protecteurs ont [103] :

- des **formes différentes** : support rond, carré, ovale, en losange, bombé...,
- des **diamètres différents** soit prédécoupés, soit à découper.

Il est important que l'appareillage soit parfaitement adapté (1 à 2 millimètres de l'orifice). En effet [103] :

- une découpe trop grande peut être responsable de fuites et d'irritations cutanées,
- une découpe trop étroite peut provoquer une ulcération de la stomie.

La stomie évolue pendant les quelques mois qui suivent l'intervention et en cas de modification du poids : une vigilance particulière est donc à apporter pendant ces périodes.

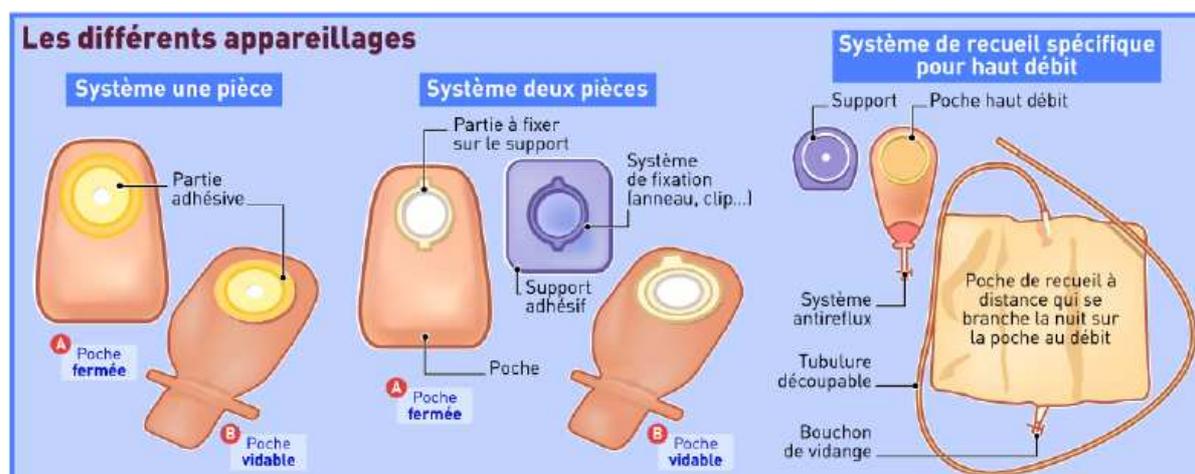


Figure 81 : Appareillage d'une stomie [104]

4.3.2.5. Choix de l'appareillage

Le choix de l'appareillage futur se fera progressivement après l'intervention chirurgicale. En effet, le matériel utilisé en post-opératoire ne sera pas le même que celui que le patient aura à manipuler dans sa vie quotidienne car la stomie n'est pas cicatrisée et n'a pas son aspect et sa sensibilité définitifs.

C'est le patient et le stomathérapeute qui vont essayer, ensemble, de trouver l'appareillage le mieux adapté. Cela dépendra [103], [104] :

- de la stomie : localisation, taille, forme...,
- des selles : fréquence, consistance, agressivité des selles, présence de gaz...,
- du patient : dextérité, état cutané confort, vie quotidienne, habitudes...

Bien que chaque cas soit différent et que ce soit surtout le patient qui décide, ce tableau donne une idée générale de l'appareillage en fonction de la stomie.

Fréquence des selles	Consistance des selles	Agressivité des selles	Gaz	Appareillage	Stomie concernée
Très fréquente	Liquide	Très irritantes	Non	Système 2 pièces Vidables	Iléostomie
Fréquente	Semi liquide	Irritantes	Non	Système 2 pièces Vidables	Colostomie droite
+/- fréquente	Pâteuse	+/- irritantes	Parfois	Système 2 pièces Fermées	Colostomie transverse gauche
Peu fréquente, discontinue	Solide	Non irritantes	Oui	Système 1 pièce Fermées	Colostomie gauche

Tableau 32 : Choix de l'appareillage

4.3.2.6. Accessoires et autres appareillages

4.3.2.6.1. Cas particuliers de l'irrigation colique [104], [105]

C'est une technique possible uniquement pour les colostomies gauches et sur prescription médicale. Cela permet de vider entièrement le colon de son contenu et d'éviter l'émission de selles pendant 2 à 3 jours, temps nécessaire à son remplissage par de nouveaux résidus. Les stomisés peuvent ainsi se passer de poches et n'utiliser que des mini-protections ou éventuellement de tampons obturateurs entre deux irrigations.

Pour cela, on injecte de l'eau tiède (0.5 à 1 L) par la stomie ; l'eau remonte haut dans le colon et entraîne le réflexe d'évacuation des selles dans les toilettes.

Cette technique nécessite un apprentissage avec un(e) stomathérapeute et un matériel spécialisé (réservoir souple, régulateur de débit, canule conique, manchon).

Une irrigation dure 30 à 45 minutes.

En cas de diarrhées, il faut stopper momentanément l'irrigation colique.

L'irrigation colique

Cette technique permet de vider le côlon de son contenu au moyen d'un dispositif approprié d'irrigation. Elle se fait à heure fixe, toutes les 48 à 72 heures.

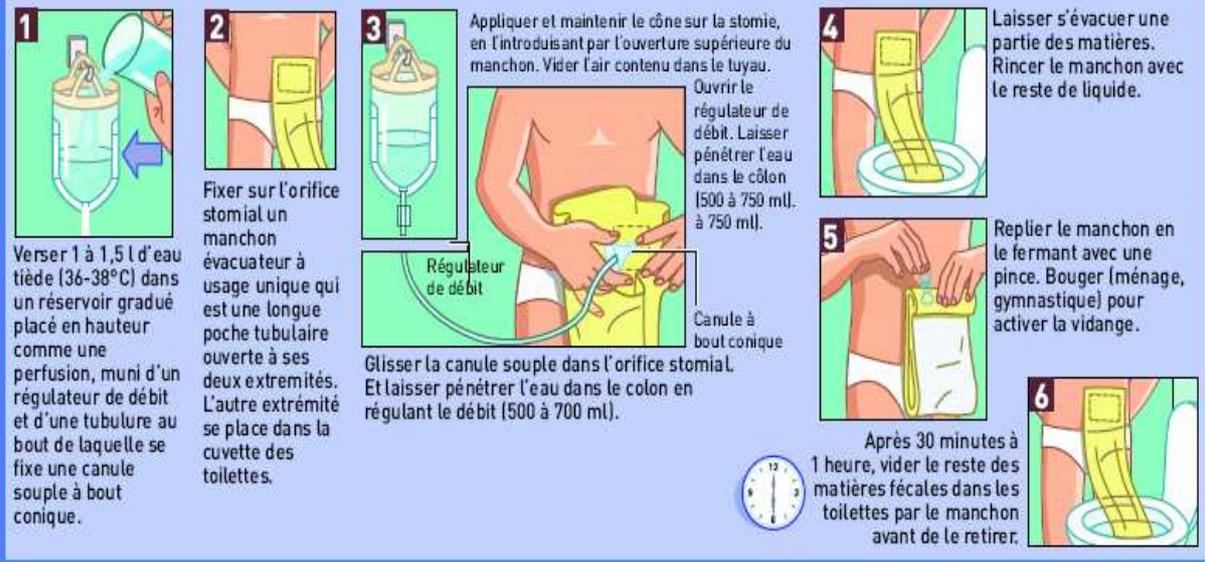


Figure 82 : Irrigation colique [104]

4.3.2.6.2. Accessoires

Gélules et solutions désodorisantes à mettre dans la poche et qui neutralisent les odeurs.

Comprimés à mettre dans la poche et qui absorbent et gélifient les matières fécales.

Protecteurs cutanés :

Ils sont à appliquer autour de la stomie. Ils permettent d'améliorer l'étanchéité, de protéger la peau, de combler une irrégularité de la peau et de favoriser la cicatrisation. On les trouve [103], [104] :

- en pâte, à appliquer avec un doigt mouillé avant la pose du support protecteur sur la peau sèche, (« elle colle sur le sec et ne colle pas sur le mouillé »)
- en anneaux ou en barrettes adhésifs et modelables,
- en poudre en cas de peau irritée et suintante, cela permet d'absorber les exsudats et d'éviter de toucher la peau douloureuse,
- en plaques pour éviter les irritations cutanées dues aux matières de l'appareillage, parfois en association avec la pâte pour combler un creux,

Couvre poche en coton qui se glisse sur la poche et évite le contact de la peau avec elle.

Tampons obturateurs :

Ce sont des accessoires utilisés dans les colostomies gauches avec ou sans irrigation colique. Ce sont des tampons en mousse avec un filtre que l'on introduit dans la stomie et qui bloquent le passage des selles et suppriment le bruit des gaz. Ils peuvent être laissés en place 8 à 12 heures (24 heures si irrigation colique) et limitent ainsi l'utilisation de poche. [103], [104]



Figure 83 : Tampons obturateurs [103]

Filtres et pastilles :

Les filtres sont à base de charbon actif, ils absorbent les odeurs et filtrent les gaz. Les pastilles adhésives, livrées avec les poches, se fixent sur le filtre lors des douches et bains pour conserver son efficacité.

4.3.3. Vie quotidienne

4.3.3.1. Toilette et soin de stomie [85], [103]

- Le patient stomisé doit impérativement prendre soin de la peau autour de sa stomie. Le soin de stomie se fait à chaque changement d'appareillage, après la toilette, à l'eau tiède et au savon de Marseille, avec une compresse, en tamponnant. Après rinçage et lorsque la peau est parfaitement sèche, le nouvel appareillage peut être placé.
- Il faut proscrire les frottements et les toilettes trop vigoureuses, les antiseptiques, l'alcool, l'éther, l'éosine, le savon parfumé ou contenant des colorants, le coton.
- En cas de saignements dus à un nettoyage trop énergique, il faut appliquer une compresse ou un gant imbibé d'eau froide sur la stomie.
- Les bains et les douches sont autorisés, avec ou sans la poche (quand c'est possible). Les poches sont imperméables. Le bain ne doit pas être trop prolongé, ni trop chaud et sans mousse car cela altère l'adhésion du support.



Figure 84 : Matériel pour la toilette du stomisé [103]

4.3.3.2. Changement d'appareillage

Le changement d'appareillage et la toilette doivent se faire tous les matins, avant le petit déjeuner, pour tous les types de poches, car c'est le moment où le transit intestinal est le plus faible.

L'ensemble du système 1 pièce est changé au changement de poche mais seule la poche est changée pour les systèmes 2 pièces ; le support protecteur reste en place 3 à 4 jours. [103], [104]

Selon les besoins dans la journée, les poches vidables sont vidangées et les poches fermées sont changées (si changements > 2-3 fois par jour, on préférera une poche vidable [103]).



Figure 85 : Changement de l'appareillage [103]

4.3.3.3. Alimentation

- Aucun régime alimentaire particulier n'est nécessaire.
- Il faut boire 1,5 à 2 L par jour.
- Il faut veiller à avoir une alimentation apportant suffisamment de sodium et de potassium (banane, chocolat, pomme de terre...) car il y a une perte importante de sodium (Na) et de potassium (K), surtout pour les iléostomisés.
- En cas de colostomie, l'alimentation normale reprend rapidement (dans les 2 semaines) au retour à domicile. En cas d'iléostomie, un régime pauvre en résidus sera mis en place jusqu'à ce que l'intestin grêle apprenne à réabsorber l'eau des selles, puis il sera progressivement remplacé par une alimentation normale.
- Il faut éviter les aliments qui favorisent la production de gaz : champignons, artichauts, légumes secs, boissons gazeuses... et apprendre à repérer les aliments mal supportés.
- En cas de diarrhées ou de constipation, les règles hygiéno-diététiques sont les mêmes que pour la population générale mais une vigilance plus importante est nécessaire.
- En cas de constipation, il ne faut pas utiliser de laxatifs irritants mais privilégier les macrogols. [106]

4.3.3.4. Habillage

Tous les styles vestimentaires peuvent être adoptés ; il faut simplement veiller à ne pas comprimer la stomie ou la poche. [103]

4.3.3.5. Loisirs

Tout est possible avec une stomie : voyages, sports, baignades, gastronomie... [103] Il est cependant nécessaire que le stomisé ait une bonne organisation et s'impose quelques règles, notamment de penser à avoir toujours sur soi une petite trousse avec du matériel de rechange.

4.3.4. Conseils pratiques

Conseils à un stomisé ayant la diarrhée [103], [106] :

- avoir un apport hydrique suffisant,
- consommer du riz, de la semoule, des carottes, des coings, des bananes, des pommes crues râpées,
- ne pas consommer de graisses, d'autres fruits et légumes que ceux précédemment cités, de laitages, de café, de thé, de jus de fruits,
- utiliser un protecteur cutané pour isoler et protéger la peau péristomiale,
- prendre du loperamide, du racécadotril ou des pansements intestinaux possibles,
- consulter un médecin si la diarrhée dure plus de 2 jours.

Conseils à un stomisé constipé [103], [106] :

- avoir un apport hydrique suffisant : jus de fruits,
- consommer des fibres (fruits, légumes, céréales...),
- consommer des pruneaux,
- astuce : manger une glace (accélération de la progression intestinale en favorisant la contraction de la vésicule biliaire) suivi d'un café très chaud (accélération de la motricité intestinale),
- prendre des laxatifs osmotiques (éviter quand même le lactulose qui provoque des gaz),
- consulter un médecin si la constipation dure plus de 2 jours.

Conseils à un stomisé qui veut se baigner (piscine privée ou autorisation) [103] :

- natation en piscine, même chlorée ou en mer tout à fait possible avec un appareillage,
- changer l'appareillage avant la baignade et obturer le filtre avec la pastille fournie dans les boîtes de poches,
- choisir un maillot de bain adapté et confortable (combishort ou maillot de bain une pièce en tissu imprimé ou drapé pour la discrétion),
- attention cependant car une immersion prolongée (> 30 minutes) raccourcit le temps de tenue de l'appareillage ; il se décollera plus vite ; prévoir donc un changement plus précoce,
- ne garder pas le maillot mouillé après la baignade et repasser des vêtements secs,
- attention aux vagues puissantes, aux baignoires à remous, aux plongeurs... qui sollicitent la poche et le support et réduisent le temps de fixation.

4.4. Radiothérapie dans le traitement du cancer colorectal

4.4.1. Définition

La radiothérapie est un traitement anticancéreux qui utilise des rayonnements de haute énergie, les rayons X, produits par un accélérateur linéaire de particules. Ceux-ci vont empêcher la multiplication des cellules malades et entraîner leur destruction en cassant leur ADN. [108]

C'est un traitement local (contrairement à la chimiothérapie qui est un traitement général) qui agit sur une zone pré-définie par les radiothérapeutes.

L'objectif est d'irradier le plus précisément la tumeur, avec des marges de sécurité ; ceci pour détruire les cellules cancéreuses en touchant le moins possible les tissus environnants et éviter les effets indésirables.

4.4.2. Modalités

La radiothérapie est proposée dans le cancer du rectum. [97], [100]

Elle est généralement externe et associée, de façon concomitante, à de la chimiothérapie. L'intérêt est de potentialiser l'action des rayonnements ionisants (radiosensibilisation) sur les cellules cancéreuses. [108]

Elle est **néo-adjuvante**, c'est-à-dire avant la chirurgie, pour réduire le volume tumoral afin de permettre ou de rendre moins mutilante l'opération chirurgicale. [100]

De plus, elle réduit le risque de récurrence locorégionale en éliminant les cellules cancéreuses proches des limites de l'exérèse à venir. C'est le cas pour des tumeurs de stades II et III. [97]

Elle est **adjuvante**, c'est-à-dire après la chirurgie, lorsque la tumeur opérée a été sous estimée ou qu'il reste un résidu tumoral. [97], [100]

Elle est **palliative** quand la chirurgie n'est plus possible pour augmenter la survie du patient dans des conditions favorables. Dans ce cas, elle limite la progression de la maladie et certains symptômes pénibles (douleurs, saignements, occlusion...).

Pour des petites tumeurs (< 3 cm), situées à moins de 10 cm de la marge anale et bien différenciées, le traitement exclusif peut être une **radiothérapie endorectale** (radiothérapie de contact) [97], [100]. Ces techniques permettent d'administrer une forte dose, dans un volume restreint et de préserver les tissus voisins. [109]

La radiothérapie peut aussi être envisagée pour le traitement des métastases et exceptionnellement dans le cancer du colon.

4.4.3. En pratique

4.4.3.1. Zone d'irradiation = volume cible

Dans le cas du cancer du rectum, la zone d'irradiation se trouve dans la partie postérieure du petit bassin, en avant du sacrum. Il doit contenir la tumeur et des marges de sécurité de 3 à 5 cm en tout sens [80].

Ce volume englobe : le rectum ; le mésorectum ; parfois l'intestin grêle et la vessie ; souvent une partie de la prostate chez l'homme / une partie de l'utérus ou du vagin et les ovaires chez la femme ; le canal anal dans les tumeurs du bas rectum. [80]

Des caches en plomb permettent de protéger au maximum les organes voisins de la tumeur. Cependant, en général, tous ne sont pas épargnés ; ce qui implique des effets secondaires.

4.4.3.2. Doses

La radiothérapie se pratique en ambulatoire, c'est à dire que le patient se rend tous les jours à l'hôpital pour recevoir son traitement puis rentre chez lui. Il n'est pas hospitalisé.

La radiothérapie néo-adjuvante, dans le cancer du rectum, se déroulera en séances de quelques minutes, 5 jours par semaine, pendant 5 semaines. La chirurgie sera pratiquée 5 à 7 semaines après la fin du traitement. [97], [100]

La dose est donnée en gray, correspondant à l'unité de la dose absorbée de rayonnements ionisants. La dose totale reçue sera de 45 Gray (Gy) soit 1,8 à 2 Gy par séance. [97], [100]

En cas d'urgence, la radiothérapie peut se faire en 5 séances sur 5 jours consécutifs à 5 Gy par séance soit 25 Gy au total ; la chirurgie peut se faire la semaine suivante. [97], [100]

Il faut savoir que les rayons sont invisibles et totalement indolores et que le patient n'est pas radioactif. [80]

4.4.3.3. Etapes préalables et déroulement d'une séance

4.4.3.3.1. Positionnement du patient et repérage

Cette étape consiste à déterminer la position précise dans laquelle sera placé le patient lors des séances, puis à effectuer le repérage précis de la zone à irradier.

Ce repérage se fait, en général, grâce à des radiographies ou grâce à un scanner avec injection de produit de contraste ; ce qui permet de visualiser le rectum, mais aussi la vessie, la prostate ou le vagin, les ovaires et l'utérus. Ensuite, c'est le radiothérapeute qui détermine la zone d'irradiation. [80], [108]

Le patient est placé sur le dos ou sur le ventre.

4.4.3.3.2. Centrage du patient ou simulation de traitement

Il s'agit de placer des repères au feutre sur la peau du patient. Le centrage est réalisé grâce au scanner précédent et il se fait sous une machine capable de simuler les mouvements de la machine de radiothérapie, c'est à dire l'accélérateur de particules. Positionnement, repérage et centrage permettent de s'assurer de la reproductibilité des séances.

Les repères ne doivent pas être effacés au cours de la toilette.

4.4.3.3.3. Mise en place

Cette étape se fait sous l'accélérateur et permet de simuler une séance d'irradiation tout en contrôlant le positionnement des faisceaux d'irradiation par radiologie. [80]

4.4.3.3.4. Dosimétrie

Le radiothérapeute et le physicien calculent et prescrivent la dose totale (en Gy) de radiations que le patient recevra, ainsi que le fractionnement des doses par séance, le nombre de faisceaux à utiliser, l'angle d'attaque des faisceaux.... [80]

D'ici 2011, l'un des critères d'agrément pour la pratique de la radiothérapie (publiés en juin 2008 par l'INCa) sera de réaliser systématiquement une dosimétrie *in vivo* à la 1^{ère} ou 2^{ème} séance ou à chaque modification de traitement. Une dosimétrie *in vivo* consiste à doser directement sur le patient la dose reçue pendant l'irradiation, dans un objectif de sécurité et de qualité des pratiques. [108]

4.4.3.3.5. Déroulement d'une séance

Elles sont réalisées par des techniciens en radiothérapie. Des contrôles réguliers du positionnement du patient sont effectués au cours des séances.

Le patient est installé sur la table de traitement dans la position définie lors du repérage puis le technicien effectue les vérifications nécessaires.

Il quitte ensuite la salle ; le patient reste seul, sous surveillance audiovisuelle et l'irradiation commence. Le patient doit bouger le moins possible.

La séance proprement dite dure quelques minutes seulement et le temps de présence du patient dans le service dure environ une demi heure par jour. [80], [108]

4.4.4. Effets indésirables et complications

4.4.4.1. Effets indésirables

Les effets indésirables de la radiothérapie viennent du fait que, même si les rayons ciblent principalement les cellules cancéreuses, ils touchent aussi les cellules saines des tissus environnants. Les effets indésirables dépendent de la dose délivrée et du volume de la zone irradiée.

Bien que le patient ait une consultation hebdomadaire avec le radiothérapeute pendant toute la durée de son traitement, il doit immédiatement signaler tout problème au médecin ou au technicien de radiothérapie qui pourront proposer des solutions pour soulager le patient et pour éviter que ces effets secondaires aigus deviennent chroniques.

Diarrhées dues à l'accélération du transit provoquée par l'irritation des intestins [80], [108] :

Elle se traite par la prise d'anti-diarrhéiques et de pansements intestinaux associée à des mesures hygiéno-diététiques :

- avoir un apport hydrique suffisant (eau, bouillons, colas, en évitant café, thé, jus de fruits et boissons trop fraîches),
- privilégier les viandes maigres, les pâtes, le riz, la semoule, les bananes, les coings, les carottes....,
- éviter les graisses, les sucres, les fruits et légumes (sauf précédemment cités), les fibres, les produits laitiers....

Rectite radique :

C'est une inflammation du rectum secondaire à l'irradiation. Elle se manifeste essentiellement par une émission de sang, de glaires, par des douleurs, une augmentation de la fréquence des selles souvent liquides, un ténesme, ou encore une poussée hémorroïdaire. [80], [108]

Le traitement de la rectite radique se fait par application locale de formol (cautérisation chimique) ou par coagulation par plasma argon (cautérisation par courant électrique). [111]

Rougeurs de la peau :

Elles apparaissent vers la 3^e semaine de traitement sur la zone d'irradiation et sont de type coups de soleil, associées parfois à des démangeaisons.

Pour limiter et soulager cette irritation de la peau, il faut porter des sous vêtements en coton, utiliser un savon surgras pour la toilette et appliquer une pommade type Biafine[®] (attention aux allergies ; sur avis médical ; ne pas en mettre lors des séances). Il faut éviter l'exposition au soleil, au froid et l'utilisation de produits parfumés contenant de l'alcool. [108], [80]

Cystite radique :

C'est l'inflammation de la vessie, secondaire à l'irradiation, se manifestant par des envies impérieuses d'uriner et par des brûlures à la miction.

Elle est soulagée par la prise abondante d'eau riche en bicarbonates et par des médicaments anti-inflammatoires, après avoir vérifié l'absence d'infections. [80], [108]

Autres :

Impuissance, douleurs lors des rapports sexuels, fatigue, perte d'appétit, nausées majorées en cas de chimiothérapie concomitante. [80], [108]

4.4.4.2. Complications

Les complications de la radiothérapie sont rares. Elles peuvent être liées à la radiosensibilité individuelle, c'est à dire à la sensibilité particulière des cellules du patient aux rayons. Cela peut entraîner des réactions trop fortes qui nécessitent un changement de traitement et qui justifient le suivi hebdomadaire du patient et le signalement immédiat des effets indésirables rencontrés.

4.5. Chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal

4.5.1. Définition

La chimiothérapie est l'administration au malade d'une ou de plusieurs molécules cytotoxiques ou cytostatiques, destinées à agir sur les cellules cancéreuses en les détruisant ou en les empêchant de se multiplier. [101]

L'objectif est d'atteindre le plus spécifiquement possible les cellules malades mais la chimiothérapie reste un traitement systémique (ou général) qui ne sera pas sans répercussion sur le reste de l'organisme d'où les effets indésirables.

De ce fait, la chimiothérapie est administrée en cures ; ce qui permet aux cellules saines, notamment sanguines, de se régénérer, tandis que les cellules malades, moins nombreuses et plus fragiles, n'en ont pas le temps.

4.5.2. Modalités [90]

La chimiothérapie peut être néo-adjuvante, adjuvante ou palliative, selon les cas.

Elle est **néo-adjuvante** [97], [100] :

- dans le cancer du colon métastasé quand la métastase est potentiellement résécable mais trop volumineuse pour pouvoir être opérée d'emblée,
- dans le cancer du rectum, associé à la radiothérapie pour les tumeurs de stade II et III.

Elle peut être **adjuvante**. En effet, bien que la chirurgie permette d'ôter la tumeur ou la métastase, il faut s'assurer qu'il n'y a plus de cellules cancéreuses qui entraîneraient une récurrence [80]. Ainsi, l'objectif de cette chimiothérapie est d'éradiquer totalement les éventuels micro-foyers cancéreux de l'organisme, persistants après la chirurgie. C'est le cas [97], [100]:

- dans le cancer du colon pour les tumeurs de stade III, rarement du stade II,
- dans le cancer du rectum, associé à de la radiothérapie, lorsque la tumeur opérée a été sous estimée ou qu'il reste un résidu tumoral,
- dans le traitement des métastases colorectales opérables.

La chimiothérapie **palliative** sert à stopper la progression du cancer et à augmenter la survie du patient. Elle peut aussi permettre de diminuer certains symptômes pénibles. Elle est indiquée dans les cancers non opérables généralement métastasés.

4.5.3. En pratique

4.5.3.1. Protocole de chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement qui répond à un protocole ; celui-ci est décidé lors des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) à partir de référentiels officiels.

Un protocole est défini par la ou les molécules administrées, le mode d'administration (voie, durée de perfusion, enchaînement des molécules ...), la dose d'administration pour chaque molécule, le nombre de cure, le délai entre deux cures....[80], [101]

Les protocoles de chimiothérapie actuels associent des molécules ayant des mécanismes d'actions différents, afin de potentialiser les effets et de diminuer les résistances.

En cas d'échappement thérapeutique, les protocoles de chimiothérapie se succèdent avec ou non une pause thérapeutique.

Dans le cancer du colon et du rectum, la chimiothérapie adjuvante se fait généralement sur 12 cures espacées de 2 semaines, soit 6 mois de traitement ; à commencer le plus tôt possible après la chirurgie. [100]

La chimiothérapie palliative dure en général plus longtemps avec réévaluation tous les 2 à 3 mois. [100]

4.5.3.2. Voie d'administration

Les médicaments de chimiothérapie utilisés dans le cancer colorectal s'administrent la plupart du temps par voie intraveineuse, en perfusion de quelques heures et parfois par voie orale.

Pour les chimiothérapies intraveineuses, la pose d'un cathéter central ou d'une chambre implantable est devenue quasiment systématique.

Certaines molécules sont administrées en perfusion continue (le 5-FluoroUracile (5-FU) sur 48 heures, par exemple) ; un infuseur ou une pompe portable sont utilisées pour permettre au patient, de déambuler voire de rentrer à domicile.

4.5.3.3. Déroulement des cures

Lorsque c'est possible, les cures sont réalisées en ambulatoire, c'est à dire en venant dans la structure de soins pour recevoir les médicaments puis en repartant à son domicile, sans hospitalisation.

Dans certains cas, il est possible de recevoir l'intégralité ou une partie de son traitement chez soi : c'est la chimiothérapie à domicile.

4.5.3.4. Surveillance

Avant chaque cure (traitement IV ou oral), le patient a systématiquement une consultation avec un oncologue pour s'assurer qu'il peut recevoir le traitement et pour valider ou adapter les doses à recevoir. [97], [112]

- Examen clinique : état général, poids, tolérance de la chimiothérapie, effets indésirables,
- Prise de sang :
 - Numération Formule Sanguine (NFS) et plaquettes, afin de vérifier l'absence d'anémie, de thrombopénie, de leucopénie,
 - Bilans hépatique et rénal : transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubinémie, estimation de la clairance à la créatinine....,
- Surveillance particulière selon les molécules utilisées (liste non exhaustive):
 - Examen neurologique si oxaliplatine,
 - Tension artérielle et recherche de protéinurie par bandelettes urinaires si bévacizumab,
 - Examen cutané si cétuximab,
 - Electrocardiogramme si 5-FU.

Le patient doit être prévenu des effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves et de la conduite à tenir pour leur prévention et leur traitement (soins de bouche quotidiens préventifs des mucites, prescription préventive d'anti diarrhéiques, surveillance de la température...).

Après la cure, le patient et son équipe soignante doivent être attentifs à ces effets secondaires et les mentionner à l'oncologue soit immédiatement à l'apparition, soit à la consultation suivante selon la gravité et la gêne occasionnée.

4.5.4. Les protocoles de chimiothérapies et leurs indications dans le cancer colorectal

Dans ce tableau, les différents protocoles envisageables en fonction des indications sont cités. Comme il existe un grand nombre de protocoles différents, nous donnerons seulement les plus fréquents à titre d'exemple.

Nous développerons les molécules dans un chapitre ultérieur.

Remarque : le délai entre les cures se calcule de J1 d'une cure à J1 de la cure suivante.

Indications	Protocoles
Chimiothérapie adjuvante Stade II <i>(par ordre de préférence)</i>	LV5FU2, 12 cures FUFOL, 6 cures 5-FU continu, 3 mois FOLFOX, si nombreux facteurs de mauvais pronostic, 12 cures <i>(si paresthésies permanentes, arrêt et poursuite LV5FU2)</i>
Chimiothérapie adjuvante Stade III <i>(par ordre de préférence)</i>	FOLFOX, 12 cures <i>(si paresthésies permanentes, arrêt et poursuite LV5FU2)</i> Capécitabine, 8 cures LV5FU2, 12 cures 5-FU continu, 6 cures
Chimiothérapie péri-opératoire : métastases opérables	FOLFOX 4 péri-opératoire (6 cures pré-opératoires et 6 cures post-opératoires)
Chimiothérapie néo-adjuvante : métastases potentiellement résécables	FOLFOXIRI FOLFOX-cétuximab si K-RAS non muté FOLFIRI-cétuximab si K-RAS non muté FOLFIRINOX FOLFIRI-bévacizumab TOMOX ou IRINOX si contre-indication au 5-FU
Chimiothérapie palliative : métastases inopérables ou plusieurs sites métastatiques <i>(différentes possibilités)</i>	<u>Traitement de 1 ère ligne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFIRI-bévacizumab, XELOX-bévacizumab, FOLFOX-bévacizumab, LV5FU2-bévacizumab - Si contre-indication au bévacizumab : FOLFIRI-cétuximab si K-RAS non muté, FOLFOXIRI, FOLFOX-cétuximab si K-RAS non muté, FOLFOX 4, FOLFOX 4 simplifié, FOLFOX 7, XELOX, FOLFIRI, LV5FU2, Capécitabine, XELIRI - Si contre-indication au 5-FU : IRINOX, TOMUDEX, Irinotecan monothérapie, TOMOX, TOMIRI <u>Traitement de 2^{ème} ligne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFIRI-bévacizumab, FOLFOX-bévacizumab, XELOX-bévacizumab, FOLFIRI-cétuximab si K-RAS non muté, FOLFOX-cétuximab si K-RAS non muté, FOLFIRI, FOLFOX, IRINOX, XELOX, XELIRI, Panitumumab - Si contre-indication au 5-FU : TOMOX, Irinotécan, TOMIRI <u>Traitement de 3^{ème} ligne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Irinotécan-cétuximab, FOLFIRI, FOLFOX, XELOX, Cétuximab monothérapie, TOMOX, TOMIRI, Irinotécan, Panitumumab, XELIRI

Tableau 33 : Indications des protocoles de chimiothérapie [100]

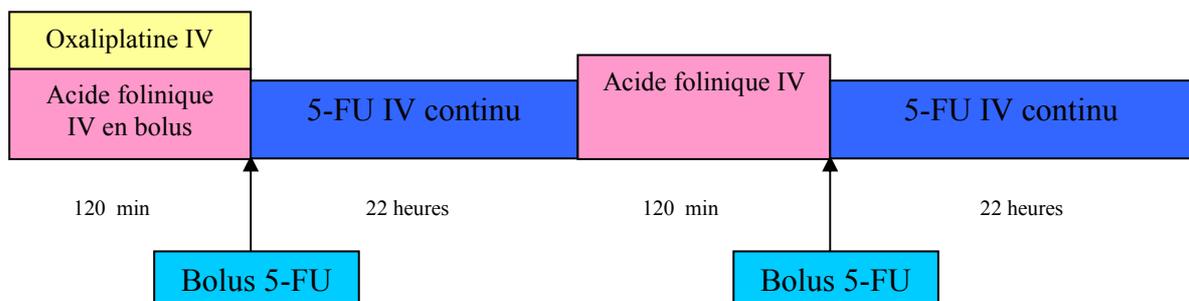
4.5.5. Principaux protocoles de chimiothérapie intraveineuse (IV) dans le cancer colorectal [90], [97], [100]

4.5.5.1. Protocole FOLFOX standard

Molécules associées : acide folinique, 5-fluorouracile, oxaliplatine

Durée de la cure : 48 h, délai entre les cures : 2 semaines (J1 - J15)

Hospitalisation : 1 à 2 jours ; le patient peut sortir avec son 5-FU en pompe ou en infuseur.



Variantes :

- **FOLFOX simplifié** : sans l'acide folinique et le bolus de 5-FU le 2^{ème} jour mais 5-FU sur 44 heures en perfusion continue,
- **FOLFOX simplifié 4, 6 ou 7** ou **FOLFOX standard 4, 6 ou 7** : selon les doses d'oxaliplatine,
- **FOLFOX-bévacizumab** ou **FOLFOX-cétuximab** : association avec bévacizumab (Avastin[®]) ou cétuximab (Erbix[®])

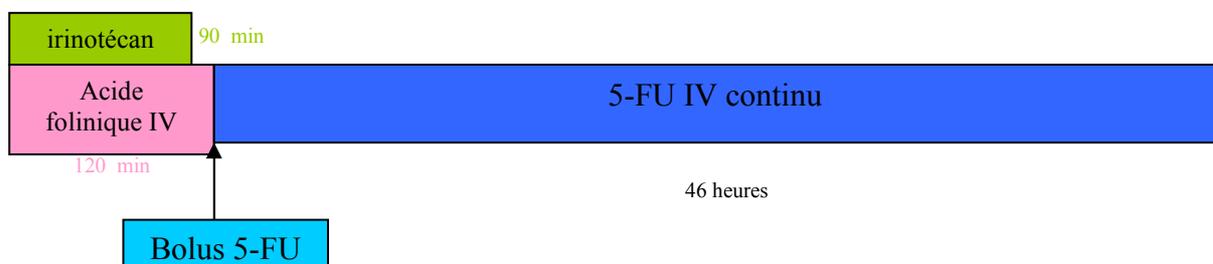
4.5.5.2. Protocole LV5FU2 standard ou simplifié

Molécules associées : acide folinique, 5-fluorouracile : idem FOLFOX standard ou simplifié sans l'oxaliplatine

Variantes : **LV5FU2-bévacizumab** : association avec bévacizumab (Avastin[®])

4.5.5.3. Protocole FOLFIRI

- Molécules associées : acide folinique, 5-fluorouracile, irinotécan
- Durée de la cure : 48 h, délai entre les cures : 2 semaines (J1 - J15)
- Hospitalisation : 1 à 2 jours ; le patient peut sortir avec son 5-FU en pompe ou en infuseur.



Variantes :

- **FOLFIRINOX** : ajout d'oxaliplatine IV en 120 min avant irinotécan
- **FOLFIRI-bévacizumab** ou **FOLFIRI-cétuximab** : association avec bévacizumab (Avastin[®]) ou cétuximab (Erbix[®])

4.5.5.4. Protocole TOMUDEX, TOMIRI, TOMOX

Molécules associées : raltitrexed (Tomudex[®]) seul, ou avec irinotécan ou avec oxaliplatine

4.5.6. Principaux protocoles de chimiothérapie par voie orale dans le cancer colorectal [90], [97], [100]

4.5.6.1. Protocole Capécitabine seule (Xeloda[®])

Durée de la cure : 2 semaines ; délai entre 2 cures : 3 semaines (J1 – J22)

Capécitabine per os pendant 14 jours : J1 à J14	Repos 7 jours : J15 à J21
---	---------------------------

4.5.6.2. Protocole XELOX

Molécules associées : capécitabine per os et oxaliplatine IV

Durée de la cure : 2 semaines ; délai entre 2 cures : 3 semaines (J1 – J22)

Oxaliplatine IV 120 min : H0 à H2	Capécitabine per os pendant 14 jours : J2 à J15	Repos 6 jours : J16 à J21
--------------------------------------	---	---------------------------

4.5.6.3. Protocole XELIRI

Molécules associées : capécitabine per os et irinotécan IV

Durée de la cure : 2 semaines ; délai entre 2 cures : 3 semaines (J1 – J22)

Irinotécan IV 90min : H0 à H1,5	Capécitabine per os pendant 14 jours : J2 à J15	Repos 6 jours : J16 à J21
------------------------------------	---	---------------------------

4.6. Les molécules de chimiothérapie intraveineuse utilisées dans le cancer colorectal

4.6.1. Les molécules cytotoxiques

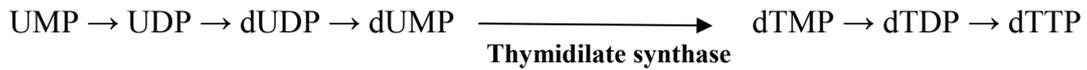
4.6.1.1. Mécanisme d'action

4.6.1.1.1. 5- Fluorouracile 5-FU

C'est un anti-métabolite analogue de l'uracile. [114]

Physiologiquement, l'uracile est une base pyrimidique entrant dans la composition de l'ARN et dans la synthèse de l'ADN. Ainsi, elle est nécessaire à la prolifération cellulaire et à la synthèse des protéines et des enzymes cellulaires.

Plus précisément, l'uracile est présent sous forme d'UTP (Uracile TriPhosphate) dans les ARN et il permet la synthèse du dTTP (déoxyThymidine TriPhosphate) de l'ADN selon la réaction suivante [113] :



(U = uracile ; T = Thymidine ; MP = MonoPhosphate ; DP = DiPhosphate ; TP =TriPhosphate ; d = déoxy)

De ce fait, le 5 FU [113] :

- en se substituant à l'uracile dans l'ARN, crée des erreurs de codage et freine la synthèse de protéines et enzymes diverses,
- en se métabolisant en 5-Fluoro déoxyUracile MonoPhosphate (5-FdUMP), inhibe l'enzyme thymidilate synthase et freine la synthèse d'ADN donc la prolifération cellulaire.

4.6.1.1.2. Acide folinique

C'est le métabolite actif de l'acide folique. Il est indiqué en association avec le 5-FU et permet d'en augmenter l'effet cytotoxique.

En effet [113], [114] :

- à partir de l'acide folinique, le cycle des folates forme un dérivé méthylé appelé méthylène tétrahydrofolate (CH_3THF),
- la thymidilate synthase est une enzyme nécessitant 2 substrats : le dUMP et le CH_3THF ,
- le 5-FU prend la place du dUMP tandis que l'acide folinique stabilise le complexe ternaire et permet au 5-FU d'exercer son action de façon optimale.

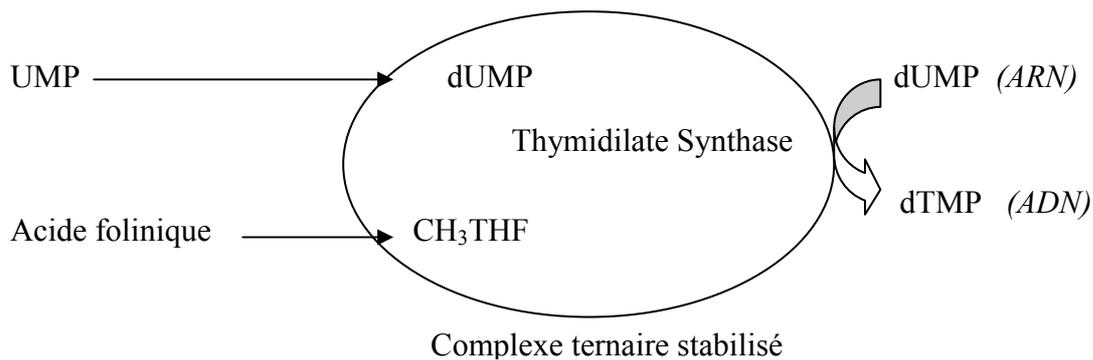


Figure 87 : Rôle physiologique de l'acide folinique [113]

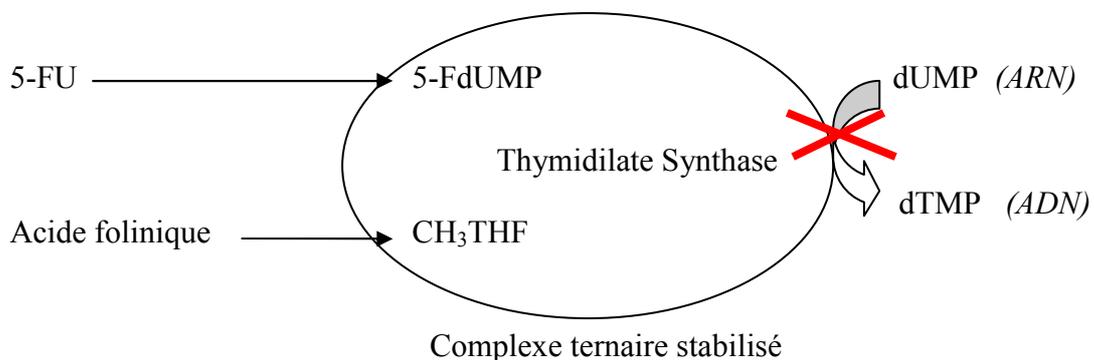


Figure 86 : Rôle pharmacologique de l'acide folinique [113]

4.6.1.1.3. Irinotécan, Campto®

Il empêche la réplication de l'ADN en inhibant la topoisomérase I, enzyme qui permet de réparer les cassures produites par l'enroulement du brin d'ADN lors de sa réplication. [113], [114]

4.6.1.1.4. Oxaliplatine, Eloxatine®

C'est un dérivé du platine qui agit par alkylation des molécules d'ADN, entraînant leur dégradation ou leur cassure puis la mort cellulaire. [113], [114]

4.6.1.1.5. Raltitrexed, Tomudex®

C'est un anti-métabolite analogue de l'acide folique. L'acide folique, métabolisé en acide folinique, est nécessaire au fonctionnement de l'enzyme thymidilate synthase, qui permet l'incorporation de la thymine dans l'ADN au cours de sa synthèse. [113], [114]

En l'inhibant, le raltitrexed empêche la réplication et la prolifération cellulaire.

Il est utilisé dans les cas où il existe une contre-indication au 5-FU telle qu'une hypersensibilité, une hypoplasie médullaire, une malnutrition ou une dénutrition sévère. [97], [100]

4.6.1.2. Interactions médicamenteuses [113], [114]

Molécules	Interactions médicamenteuses majeures
5-FU	Vaccin antiamarile, vaccins vivants atténués, warfarine, phénytoïne et fosphénytoïne
Irinotécan	Vaccin antiamarile, vaccins vivants atténués, phénytoïne et fosphénytoïne, millepertuis
Oxaliplatine	Vaccin antiamarile, vaccins vivants atténués, phénytoïne et fosphénytoïne
Raltitrexed	Vaccin antiamarile, vaccins vivants atténués, phénytoïne et fosphénytoïne

Tableau 34 : Interactions médicamenteuses des molécules cytotoxiques

Les risques sont les suivants :

- Vaccin antiamarile : risque de maladie vaccinale mortelle
- Vaccins vivants atténués tels que BCG, ROR, Varicelle... : risque de maladie vaccinale potentiellement mortelle
- Phénytoïne et Fosphénytoïne : risque de convulsions ou de diminution de l'effet du cytotoxique
- Warfarine : risque hémorragique
- Millepertuis : risque de diminution de l'effet du cytotoxique

4.6.1.3. Effets secondaires indésirables

4.6.1.3.1. Généralités

Les effets secondaires indésirables sont fréquents et d'intensité variable d'une personne à l'autre. Il peut s'agir [112] :

- d'une toxicité commune à la plupart des anticancéreux, liée à leur effet sur les cellules saines, et en particulier l'effet antiprolifératif sur les cellules à renouvellement rapide (moelle osseuse, peau et phanères, muqueuses ...),
- d'une toxicité spécifique.

Les effets indésirables observés dans les chimiothérapies du cancer colorectal sont qualitativement :

	5-FU	Irinotécan	Oxaliplatine	Raltitrexed
Troubles hématologiques	+	++	++	+
Nausées-Vomissements	+	++	++	+
Mucite	+	+	+	+
Diarrhées	+	++	0	++
Alopécie	0	+	0	0
Toxicité spécifique	Syndrome mains-pieds Troubles cardiaques	Syndrome cholinergique aigu Diarrhées tardives	Neuropathie périphérique sensorielle aiguë et persistante	0

Tableau 35 : Toxicité des anticancéreux utilisée dans le cancer colorectal [101], [112], [114], [116]

Les effets indésirables et les soins de support sont traités de façon plus détaillée dans la partie précédente. Nous ne développerons, ici, que les effets indésirables les plus fréquents et les plus particuliers du traitement du cancer colorectal : syndrome mains-pieds, neuropathie périphérique sensorielle aiguë et persistante, diarrhées tardives et syndrome cholinergique.

4.6.1.3.2. Syndrome Mains-pieds

Apparition et symptômes :

Ce syndrome, également appelé Erythrodysesthésie Palmo-Plantaire (EPP) ou syndrome d'enflure des mains et des pieds, apparaît après administration intraveineuse ou orale de 5-FU. Il se manifeste par [101], [112], [114], [116] :

- des rougeurs, une hypersensibilité et parfois une desquamation au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds,
- les zones touchées peuvent s'assécher et peler alors que des engourdissements et des fourmillements surviennent.

Ce syndrome désagréable influe sur la qualité et le confort de vie du patient et sur sa capacité à effectuer les tâches de la vie quotidienne.

Conduite à tenir :

Prévention : Les recommandations sont [101], [112], [116] :

- appliquer souvent et généreusement de la crème hydratante sur les mains et les pieds,
- éviter d'exposer les pieds et les mains à la chaleur ; faire tremper les pieds et les mains dans l'eau froide 15 minutes, 3 ou 4 fois par jour si possible,
- éviter les activités entraînant un frottement de la peau avec les surfaces : conduite de véhicules, lavage énergique, instruments de musique, marcher pieds nus...,
- signaler au médecin de tout problème cutané ou sensation inhabituelle au niveau des pieds et des mains.

Traitement : Il se traduit par la prise d'antalgiques, de vitamine B6, de corticostéroïdes et par l'application de froid et d'émollient. [101], [112], [116]

L'apparition de ce syndrome peut conduire à une diminution des doses ou un espacement des cycles voire une interruption ou un arrêt du traitement anticancéreux.

4.6.1.3.3. Neuropathie périphérique sensorielle aiguë

Apparition et symptômes :

Cette atteinte réversible apparaît à la fin de l'administration d'oxaliplatine ou dans les jours suivants. Elle disparaît généralement entre deux cures et réapparaît à l'administration suivante. [101]

Elle se présente, sous forme de paresthésies au froid : réactions anormales au froid, se manifestant par des douleurs, des crampes et des fourmillements, principalement au niveau des zones exposées (mains, pieds, bouche, oreilles, nez, sphère ORL...). [112]

De rares cas de syndrome aigu de dysesthésie pharyngo-laryngée (dysphagie, dyspnée, laryngospasme, bronchospasme, suffocation...) ont été rapportés. [112]

Conduite à tenir :

Prévention : La neuropathie périphérique aiguë peut être prévenue ou atténuée en évitant tout contact avec le froid [101] :

- éviter de sortir par temps froid,
- porter des gants et cache cols,
- éviter de prendre des aliments dans le réfrigérateur et le congélateur,
- ne pas se laver les mains à l'eau froide,
- ne pas manger d'aliments froids et ne pas boire de boissons trop froides.

Cet effet indésirable est aussi prévenu par l'administration systématique de 1 g de gluconate de calcium et de 1 g de sulfate de magnésium, avant et après la chimiothérapie.

Traitement : Il consiste à la prise d'analgésiques pour les douleurs par excès de nociception (palier 1 à 3), d'analgésiques pour les douleurs neuropathiques (antiépileptiques, antidépresseurs), de corticostéroïdes, de vitamines B, de calcium et de magnésium. [112]

En cas de syndrome aigu de dysesthésie pharyngo-laryngée, la perfusion doit être stoppée immédiatement. [112]

4.6.1.3.4. Neuropathie périphérique sensorielle persistante

Apparition et symptômes :

Elle se manifeste par une paresthésie, une dysesthésie et/ou une hypoesthésie pouvant s'aggraver et entraîner une gêne dans la vie quotidienne (difficulté à écrire, à tenir des objets...). [112]

Conduite à tenir :

La neuropathie peut nécessiter la diminution des doses, l'espacement des cycles ou l'interruption voire l'arrêt du traitement anticancéreux. [112]

4.6.1.3.5. Diarrhées tardives

Apparition et symptômes :

Une diarrhée sévère peut survenir tardivement après administration d'irinotécan.

Elle se produit généralement vers le 5^e jour après le traitement mais peut survenir à tout moment de l'intercure. [113]

Le risque est augmenté chez les patients ayant une hyperleucocytose initiale, chez les patients ayant un indice OMS ≥ 2 , chez les femmes, et surtout en cas d'antécédents de radiothérapie abdominale pelvienne. [113]

Conduite à tenir [97] :

Prévention : Un anti-diarrhéique ne doit pas être administré à titre prophylactique, même chez des patients ayant présentés une diarrhée tardive lors de cures précédentes.

Chez ces derniers, une réduction de la posologie est recommandée pour les cycles suivants.

Traitement : Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de diarrhées et ils doivent être avertis de l'importance de les traiter rapidement.

En cas d'apparition de cet effet indésirable, les patients doivent prévenir rapidement leur médecin et débiter immédiatement un traitement adapté : rééquilibration hydro électrolytique et traitement par lopéramide. A cet effet, une ordonnance de lopéramide sera établie dans le service où l'irinotécan a été administré et, à sa sortie de l'hôpital, le patient devra se le procurer afin de pouvoir traiter la diarrhée dès sa survenue.

Une antibiothérapie prophylactique à large spectre peut être associée au traitement anti-diarrhéique dans les cas de diarrhée concomitante à une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$).

Une hospitalisation, associée à une antibiothérapie, est recommandée dans les cas suivants :

- diarrhée accompagnée de fièvre,
- diarrhée nécessitant une réhydratation parentérale,
- diarrhée persistante après 48 heures de traitement à forte dose de lopéramide.

4.6.1.3.6. Syndrome cholinergique aigu

Apparition et symptômes :

Ce syndrome survient après l'administration d'irinotécan.

Il se manifeste par des diarrhées précoces, des crampes abdominales, une hypersudation, un larmolement, une hypersalivation et un myosis. [101]

Conduite à tenir :

Prévention : Lorsqu'un syndrome cholinergique aigu a été observé lors de la première administration, l'utilisation de sulfate d'atropine à titre prophylactique et un ralentissement de la perfusion sont recommandés lors des administrations ultérieures d'irinotécan. [97]

Traitement : Une injection sous-cutanée de sulfate d'atropine, à 0,25 mg en sous-cutanée, doit être administrée. [97]

4.6.2. Les thérapies ciblées

4.6.2.1. Généralités

Les thérapies ciblées en cancérologie sont des médicaments récents, apparus suite à la compréhension des mécanismes de fonctionnement des cellules cancéreuses.

L'objectif de cette thérapeutique est d'atteindre préférentiellement les cellules cancéreuses et leur microenvironnement (et non plus toutes les cellules en division, comme dans la chimiothérapie classique) ; pour cela, il faut atteindre leurs spécificités dues à leurs mutations génétiques. [120], [121]

Les cellules cancéreuses présentent des anomalies dans la transduction des messages intercellulaires. Ces messages concernent la croissance et la prolifération cellulaire, l'action anti-apoptose (mort cellulaire programmée), l'immortalité cellulaire, la vascularisation... entraînant le développement et l'évolution de la maladie. [120], [121]

Les signaux sont transmis via des récepteurs transmembranaires sur lesquels se fixent des molécules messagères, les facteurs de croissance. Cette fixation entraîne l'activation d'enzyme puis une cascade de réactions intracellulaires. Le processus le plus connue est la transmission des signaux par les récepteurs à activité tyrosine kinase.

Les anomalies des cellules cancéreuses peuvent provenir de l'altération des récepteurs (surexpression ou suractivation) ou des facteurs de croissance (surproduction).

Les nouvelles thérapies inhibent ce processus en ciblant le récepteur (Erbitux[®] par exemple), le facteur de croissance (Avastin[®] par exemple), ou l'enzyme tyrosine kinase (non utilisé dans les cancers colorectaux).

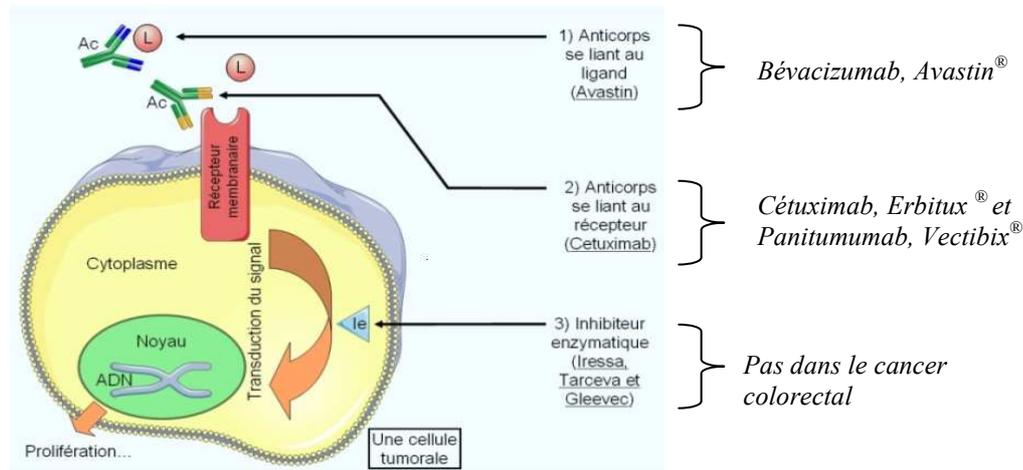


Figure 87 : Action des thérapies ciblées [124]

Dans les protocoles de chimiothérapies du cancer colorectal, les molécules utilisées sont le cétuximab, le panitumumab et le bévacizumab. Ce sont des médicaments injectables et à usage hospitalier.

4.6.2.2. Cétuximab, Erbitux[®] et Panitumumab, Vectibix[®]

4.6.2.2.1. Indications [114]

- Traitement du cancer colorectal métastatique avec gène K-RAS muté et exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)
 - en association avec une chimiothérapie,
 - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan
- Traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou.

4.6.2.2.2. Mécanisme d'action

Ce sont des anticorps monoclonaux (chimérique homme-souris pour le cétuximab et humain pour le panitumumab). Ils se lient spécifiquement aux récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (EGFR Epithelium Growth Factor Receptor ou HER1 ou c-ErbB-1) présent à la fois sur les cellules normales et tumorales mais surexprimés dans les cellules tumorales. [120], [121]

Ce récepteur est lié à une tyrosine kinase qui active la transduction de signaux. L'EGFR est impliqué dans la croissance cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'invasion cellulaire et la vascularisation.

Les anticorps inhibent la liaison du facteur de croissance EGF (Epithelium Growth Factor) avec leurs récepteurs ; ce qui entraîne la non activation de la tyrosine kinase et la non transmission des messages intercellulaires.

Ces anticorps ne sont donc actifs que sur les cellules exprimant ou surexprimant le récepteur EGFR. Les cellules n'ayant pas de surexpression ne sont pas influencées et cette thérapie est inefficace. Dans le cancer colorectal, le taux d'expression est de 60 à 80 % des cas. [125]

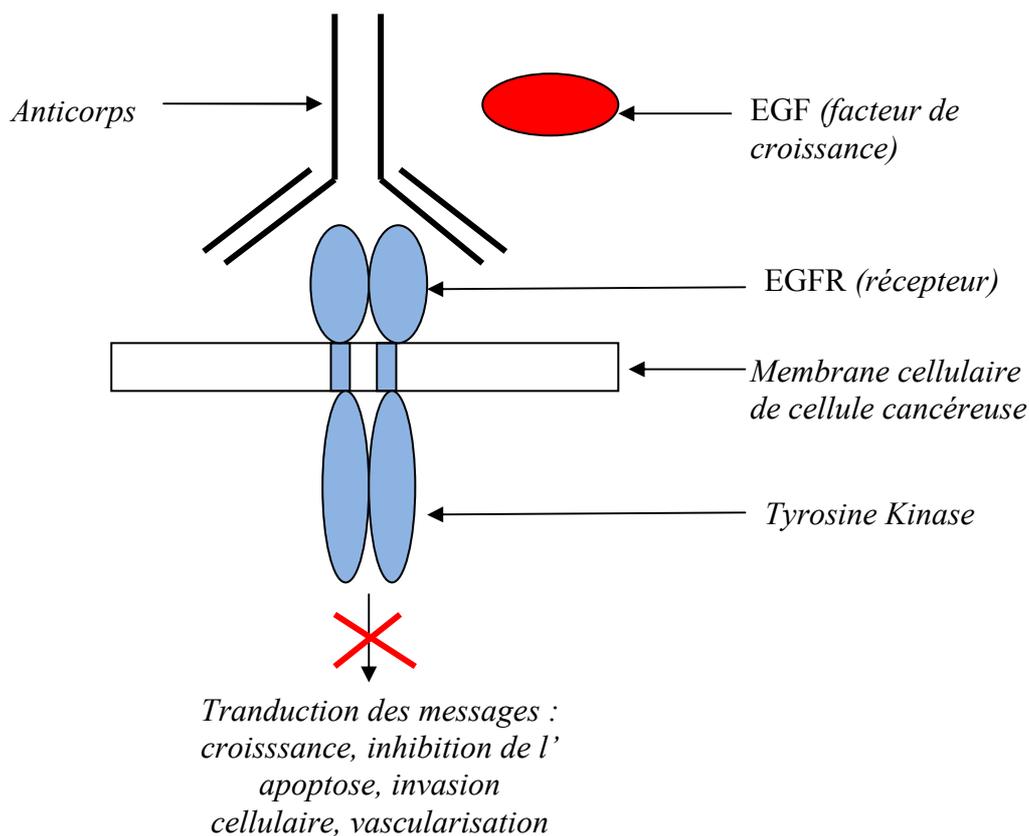


Figure 88 : Mécanisme d'action du cétuximab [121]

4.6.2.2.3. Mutation du gène K-RAS

Une étude française (Lièvre et al. [122]) a mis en évidence que les mutations du gène K-RAS étaient un facteur prédictif de réponse au cétuximab. Il a, ensuite, été cliniquement démontré que les tumeurs colorectales présentant une mutation de la protéine K-ras (protéine impliquée dans la transmission des signaux intracellulaires et dans les processus de cancérogenèse, codée par le gène K-RAS) ne répondent pas au traitement par le cétuximab [123]. De nombreuses études ont confirmé le rôle de ces mutations dans la résistance aux anti-EGFR (étude CRYSTAL [125] comparant la réponse cétuximab–FOLFIRI vs FOLFIRI seul, de malades séparés en patients ayant la mutation et ceux ne l'ayant pas et étude OPUS [125] comparant, de la même façon la réponse à cétuximab–FOLFOX vs FOLFOX seul).

De ce fait, pour éviter les toxicités d'un traitement inutile et pour réduire les coûts de traitement superflus, la recherche de la mutation K-RAS a été introduite dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du cétuximab et du panitumumab : seuls les malades porteurs d'une tumeur n'ayant pas de mutation de la protéine K-ras peuvent bénéficier du cétuximab et du panitumumab. [114]

4.6.2.2.4. Mode d'administration

Le cétuximab s'administre soit en monothérapie, soit en association (400 mg/m² en dose de charge, puis 250 mg/m² en dose d'entretien, toutes les semaines) ; le panitumumab s'administre uniquement en monothérapie (6 mg/kg toutes les 2 semaines). [97], [114]

Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative. [114]

Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures. [97]

4.6.2.2.5. Effets indésirables aigus

Des réactions aiguës sont observées dans 2% des cas environ, lors de la première perfusion : bronchospasme, urticaire et/ou hypotension. Des réactions moins violentes (frissons, fièvre, dyspnée) sont observées pour environ 15% des malades lors de la première cure. [114]

4.6.2.2.6. Effets indésirables retardés

Folliculite – Eruption [97], [121], [124] :

- chez 60 à 80% des patients,
- apparition entre la 1^{ère} et la 3^{ème} semaine, maximum à la 4^{ème} semaine, puis diminution voire disparition à la fin ou à l'arrêt du traitement,
- rash acnéiforme, maculo-papulaire voire pustulaire ou peau sèche desquamante, avec ou sans prurit associé,
- peu importante, modérée ou sévère,
- localisation sur tout le corps (visage, cou, bras, cuir chevelu et haut du tronc surtout),
- importance de cette réaction cutanée corrélée et **prédictive de l'efficacité** du traitement,
- conduite à tenir pour prévenir : éviction du soleil et/ou écran total, toilette avec un pain dermatologique, application d'une crème hydratante (cold cream...), antibiothérapie préventive par tétracyclines pour leur action anti-inflammatoire et antibactérienne (doxycycline par exemple).
- conduite à tenir pour traiter : pas de traitement anti acnéiques (rétinoïdes) car ce n'est pas de l'acné véritable ; émollient (Dexeryl[®]) ; traitement antibiotique local (érythromycine, métronidazole, éventuellement acide fusidique pour éviter les surinfections) et oral (tétracyclines) ; peroxyde de benzoyle (si forme inflammatoire), prise d'antalgiques, d'antiprurigineux (hydroxyzine Atarax[®]) ; arrêt du traitement pour les formes graves.



Figure 90 : Réaction cutanée d'intensité faible [124]



Figure 89 : Réaction cutanée d'intensité modérée [124]



Figure 91 :
Réaction cutanée
d'intensité sévère
[124]

Périonyxis [97], [121], [124] :

- 10 à 25% des cas,
- apparition à 2 à 4 mois de traitement,
- inflammation péri-unguéale avec parfois chute de l'ongle,
- conduite à tenir pour prévenir : chaussures confortables, pas trop serrées, soins de pédicure, coupe des ongles droite, pas trop courte et non traumatisante,
- conduite à tenir pour traiter : antiseptie locale telle que des bains de pieds au Dakin[®] ou à l'Héxomédine transcutanée[®], application locale de corticoïdes.

Sécheresse cutanée (xérose) [97], [121], [124] :

- localisée ou généralisée ; avec ou sans fissures cutanées,
- lèvres, doigts, orteils surtout,
- conduite à tenir pour prévenir et traiter : application d'émollients ou de kératolytiques sur les doigts et les talons, éviction du soleil, antihistaminiques en cas de prurit.

Modifications du système pileux telles qu'alopécie irrégulière, hypertrichose (développement exagéré des poils ou des cheveux [84]), trichomégalie des cils (taille anormalement grande des cils [84]), modification des sourcils.

Autres toxicités fréquentes : diarrhées, nausées, vomissements, fatigue, maux de tête...

Autres toxicités moins fréquentes : syndrome de poumon interstitiel, syndrome septique, insuffisance rénale, déshydratation...

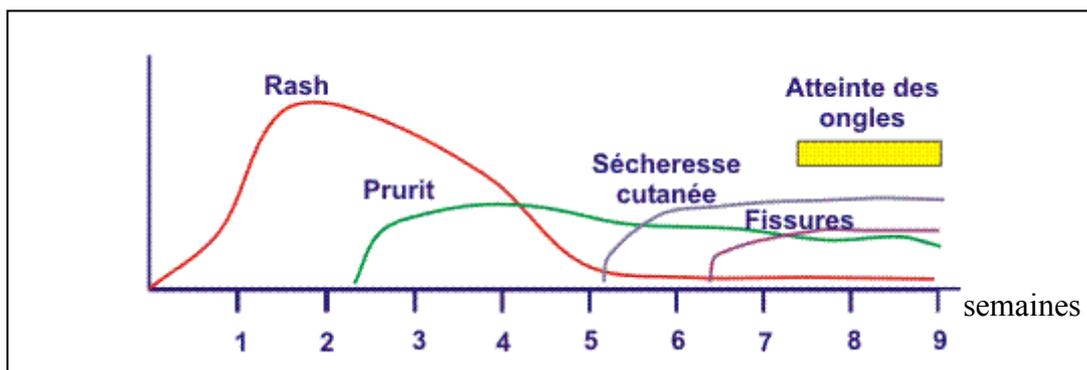


Figure 92 : Evolution des effets indésirables en fonction du temps [124]

4.6.2.3. Bévacicizumab, Avastin®

4.6.2.3.1. Indications

- Traitement du cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de 5-FU,
- Traitement de première ligne, du cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel,
- Traitement cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine,
- Traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique, en association à l'interféron alfa-2a. [114]

4.6.2.3.2. Mécanisme d'action

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'angiogenèse des tumeurs.

En effet, pour se développer, une tumeur a besoin de se nourrir (oxygène et nutriments) par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins ; elle doit donc créer son propre réseau vasculaire. Pour cela, les cellules cancéreuses vont produire un facteur de croissance, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui agit sur les vaisseaux sanguins alentours via des récepteurs spécifiques à activité tyrosine kinase, les VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor). [120], [121]

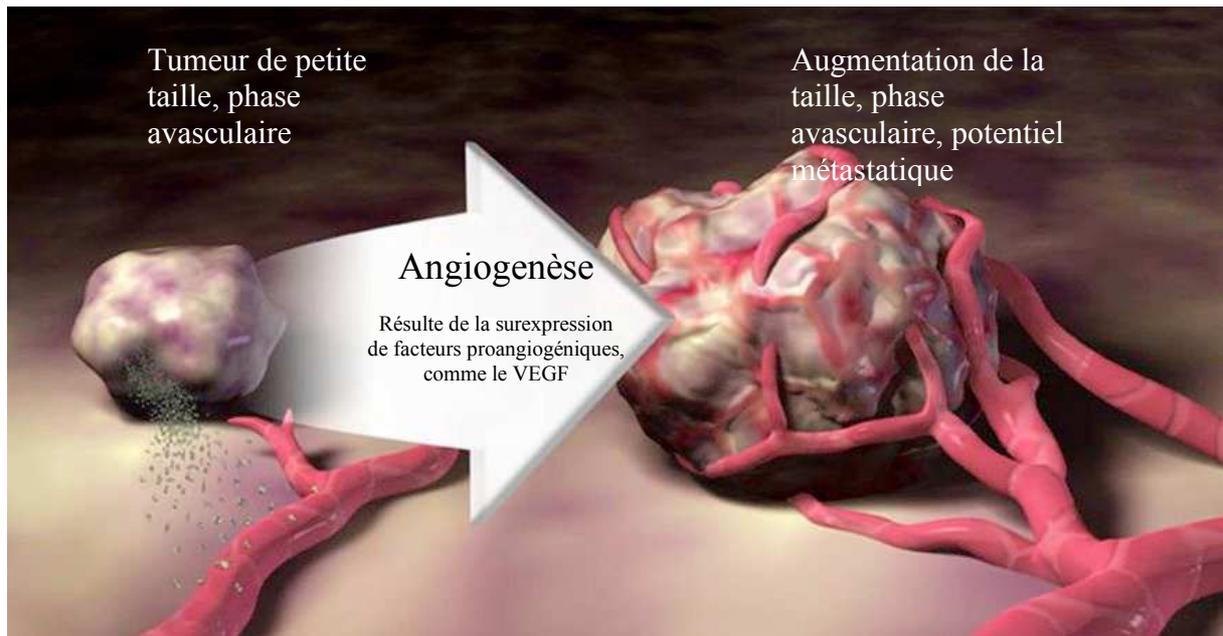


Figure 93 : Angiogenèse [121]

Le bévacizumab cible ce processus en empêchant le VEGF de se lier à son récepteur. De ce fait, la tumeur n'est pas alimentée, elle s'asphyxie et ne peut se développer.

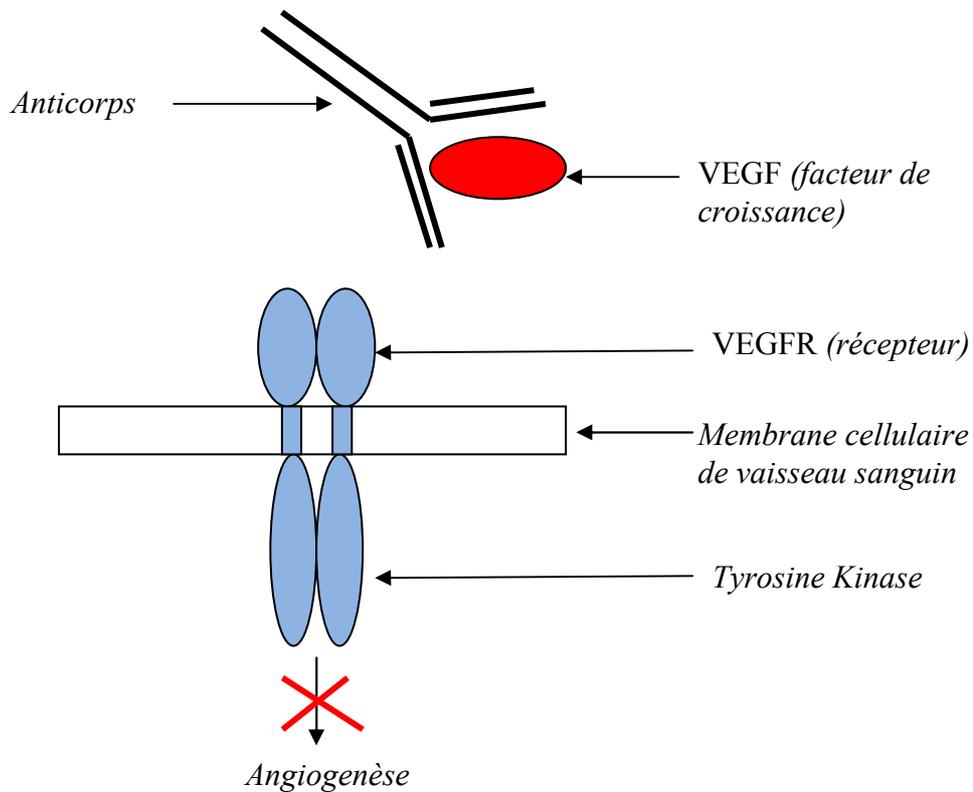


Figure 94 : Mécanisme d'action du bévacizumab [121]

4.6.2.3.2. Mode d'administration

Le bévacizumab est administré en association, à 10 mg/kg toutes les 2 semaines. La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. [97], [114]

4.6.2.3.3. Effets indésirables [97], [121], [124]

Perforations gastro-intestinales : surveillance et précautions,

Hémorragies, thromboembolies artérielles ou veineuses : surveillance,

Retard de cicatrisation des plaies : chimiothérapie à au moins 4 semaines d'une intervention chirurgicale, et intervention chirurgicale à au moins 6 semaines d'une chimiothérapie,

Hypertension artérielle : surveillance et éventuel traitement anti hypertenseur,

Protéinurie : recherche par bandelettes urinaires.

4.7. Les molécules de chimiothérapie orale utilisées dans le cancer colorectal

4.7.1. Capécitabine - Xeloda®

4.7.1.1. Indications [114]

- Traitement du cancer colorectal métastatique en première ligne,
- Traitement adjuvant du cancer du colon stade III, après résection,
- Traitement du cancer du sein, cancer gastrique.

4.7.1.2. Mécanisme d'action

Il s'agit d'une prodrogue orale du 5-FU, c'est à dire d'une molécule pharmacologiquement inactives et rendues actives in vivo, par l'action d'enzyme(s) au niveau du foie. [113]

4.7.1.3. Effets indésirables

Ce sont ceux du 5-FU administrés en intraveineuse, principalement la toxicité cardiaque et le syndrome mains pieds.

4.7.1.4. Contre-indications

Grossesse, allaitement, neutropénie, thrombopénie, insuffisants rénaux et hépatiques sévères, allergies aux fluoropyrimidines, déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (enzyme dégradant le 5-FU). [113]

4.7.1.5. Posologies [117], [118]

En monothérapie ou en association, le traitement doit être pris tout les jours pendant 14 jours suivi d'une période de repos de 7 jours. Un cycle fait donc 21 jours (J1 – J22).

Associé à la radiothérapie, dans le cancer du rectum, le traitement est pris les jours d'irradiation, soit 5 jours par semaine pendant 5 semaines.

Il existe 2 dosages différents : des comprimés à 500 mg, boîtes de 120 et des comprimés à 150 mg, boîte de 60.

La posologie est dépendante de la surface corporelle : 1250 milligrammes par mètre carré (mg/m²) matin et soir, et 800-1000 mg/m² matin et soir si association.

La prise est de **2 fois par jour**, avec de l'eau, **toutes les 12 heures, dans les 30 minutes** suivant le repas ; soit par exemple :

- le matin, à 8 h, dans les 30 minutes après le petit déjeuner,
- le soir, à 20 h, dans les 30 minutes après le dîner,

Un carnet de liaison éditée par le laboratoire fabricant, est remis au patient en début de traitement par le médecin oncologue. Il y trouvera tous les renseignements nécessaires sur le produit et y notera le déroulement de son traitement au jour le jour pour améliorer son suivi. Pour que ce carnet soit un véritable outil optimisant le traitement, le patient y notera les oublis et les éventuels effets secondaires et l'apportera à chaque consultation.

4.7.1.6. Conditions de prescription et de dispensation [114]

- médicament en ville depuis Octobre 2005,
- liste I, remboursé à 100 %,
- médicament à prescription hospitalière,
- médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie,
- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : examen clinique et Numération Formule Sanguine (NFS) au début de chaque cycle, bilans hépatique et rénal réguliers...

Il faut donc vérifier la qualité du prescripteur (médecin hospitalier et spécialité) et noter sur l'ordonnancier l'établissement, le nom et la spécialité du prescripteur.

4.7.1.7. Interactions médicamenteuses

Ce sont les mêmes que celles du 5-FU. [114]

- allopurinol car diminution de l'efficacité de la capécitabine : déconseillé
- phénytoïne car risques de surdosage : surveillance du taux de phénytoïne
- anticoagulants coumariniques car risques hémorragiques : surveillance INR
- vaccins anti-amariles et vaccins vivants atténués (BCG, ROR, Varicelle...): contre-indiqués

4.7.2. Tégafur-Uracile - UFT[®]

4.7.2.1. Indications [114]

Traitement du cancer colorectal métastatique en première ligne, en association avec l'acide folinique.

4.7.2.2. Mécanisme d'action

Il s'agit de l'association du tégafur, prodrogue orale du 5-FU, et de l'uracile, inhibiteur compétitif de l'enzyme de dégradation du 5-FU (dihydropyrimidine déshydrogénase).

Le tégafur est métabolisé en 5-FU au niveau du foie par le CYP2A6 et l'uracile permet de limiter sa dégradation et d'augmenter sa concentration par inhibition de sa dégradation enzymatique. [113]

4.7.2.3. Effets indésirables

Ce sont les mêmes que le 5-FU administré en intraveineuse.

4.7.2.4. Contre-indications

Grossesse, allaitement, nourrissons, enfants, adolescents, insuffisance hépatique sévère, myélosuppression, déficit en CYP2A6 hépatique. [114]

4.7.2.5. Posologies [117], [118]

Le traitement doit être pris tout les jours pendant 28 jours suivi d'une période de repos de 7 jours. Un cycle fait donc 5 semaines.

Tégafur-uracile per os pendant 28 jours : J1 à J28, Associé à l'acide folinique	Repos 7 jours : J29 à J35
--	---------------------------

Il existe des gélules à 100 mg de tégafulur et 224 mg d'uracile, boîtes de 21, 28, 35 et 42.

La posologie est dépendante de la surface corporelle : 300 mg/m²/jour de tégafulur, 672 mg/m²/jour d'uracile et 90 mg/jour d'acide folinique soit 3 à 6 gélules/jour (chaque prise est associée à 30 mg d'acide folinique).

La prise est **3 fois par jour**, avec de l'eau, **toutes les 8 heures, 1 heure avant ou après le repas** car absorption modifiée par les aliments.

4.7.2.6. Conditions de prescription et de dispensation [114]

- médicament en ville depuis août 2006,
- liste I, remboursé à 100 %,
- médicament à prescription hospitalière,
- médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie,
- médicament nécessitant une surveillance particulière : surveillance des effets cliniques, biochimiques et hématologiques pendant et après administration de la chimiothérapie (Numération Formule Sanguine et bilan hépatique réguliers, INR (International Normalized Ratio) plus fréquent si traitement par anticoagulants coumariniques...).

Il faut donc vérifier la qualité du prescripteur (médecin hospitalier et spécialité) et noter sur l'ordonnancier l'établissement, le nom et la spécialité du prescripteur.

4.7.2.7. Interactions médicamenteuses [114]

- phénytoïne car risques de surdosage : surveillance du taux de phénytoïne
- substrats ou inhibiteurs du CYP2A6 tels que les dérivés coumariniques (anticoagulants, kétoconazole, miconazole...) : surveillance
- vaccins anti-amariles et vaccins vivants atténués (BCG, ROR, Varicelle...) : contre-indiqués

4.7.3. Intérêts et limites de la chimiothérapie orale

4.7.3.1. Intérêts d'une chimiothérapie orale [80], [117], [118]

L'efficacité des médicaments anticancéreux oraux est la même que lors de leur administration intraveineuse : on observe une imprégnation prolongée de l'organisme en 5-FU semblable à une perfusion intraveineuse longue.

Un des avantages de la voie orale est la diminution de la prise en charge hospitalière du patient en faveur de sa prise en charge ambulatoire donc de son confort.

De plus, dans le cas où le patient ne reçoit pas d'autre molécule, lui prescrire une forme orale permet d'éviter la mise en place d'une voie d'abord centrale (cathéter ou chambre implantable).

4.7.3.2. Limites de la chimiothérapie orale [80], [117], [118]

Ces traitements oraux demandent un grand respect de l'observance et des modalités de prise ; ce qui nécessitent une forte implication et une forte motivation de la part du patient (nécessité d'une éducation thérapeutique du patient).

Par ailleurs, les médicaments par voie orale peuvent être associés à d'autres molécules administrées par voie intraveineuse ; ce qui nécessite quand même une prise en charge hospitalière.

Enfin, la tolérance n'est pas améliorée par rapport à une administration IV et les patients doivent gérer leurs effets secondaires à domicile et savoir les diagnostiquer.

L'évaluation de la dangerosité et de la toxicité des médicaments oraux est généralement sous estimée par le patient par rapport à un médicament injectable.

4.7.4. Conseils pratiques concernant la chimiothérapie orale [117], [118]

4.7.4.1. Divers conseils au patient par le pharmacien d'officine

- Ne pas mâcher, ni croquer les comprimés ou les gélules ;
- Ne jamais couper les comprimés ou ouvrir les gélules ;
- En cas d'oubli d'une prise, ne jamais la rattraper, ni doubler les doses ;
- Les comprimés peuvent être touchés avec les doigts, même mouillés (la molécule ne pénètre pas dans la peau), se laver les mains ensuite ;
- Appeler le médecin en cas d'effets secondaires ; ne pas les négliger ;
- En cas de surdosage, contacter immédiatement le médecin ou aller aux urgences ;
- Ne pas laisser à portée des enfants ou de quiconque non autorisé ;
- Prévenir son médecin et son pharmacien de la prise de ce médicament et des autres médicaments, même ceux d'automédication ;
- Rapporter les comprimés ou gélules non utilisées à la pharmacie.

4.7.4.2. Questions diverses

- Que faire en cas de **vomissements après la prise** ? Téléphoner à son médecin oncologue qui jugera de la nécessité de reprendre le comprimé, en fonction du temps écoulé depuis la prise.
- Doit-on adapter son **alimentation** ? Non, bien que les aliments irritants pour le système digestif ou modifiant le transit soient à consommer avec modération. Il faut aussi limiter sa consommation de pamplemousse qui est un inhibiteur enzymatique et qui risque d'augmenter l'effet du médicament.
- Peut-on boire de l'**alcool** ? Il n'y a pas de contre-indication mais sa consommation est à limiter.
- Y a-t-il des interférences avec la pilule contraceptive ? Non elle n'interfère pas sur le traitement anticancéreux et reste efficace mais il faut le signaler à son médecin. La **contraception est obligatoire** pour les 2 sexes pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après.

- Comment **conserver** ces médicaments ? Il faut les conserver dans leur blister à température ambiante
- Peut-on s'exposer au **soleil** sans risques ? Non, il existe un risque de photosensibilisation ; il faut donc éviter de s'exposer au soleil ou se protéger avec un écran total.

4.8. Essais thérapeutiques

4.8.1. Principes des essais thérapeutiques

La médecine progresse grâce à de nouvelles idées, de nouvelles stratégies et de nouveaux traitements qui sont testés, étudiés et évalués auprès des patients ; cette discipline s'appelle la recherche clinique. Pour cela, elle met en œuvre des essais thérapeutiques débouchant sur des études cliniques. [80], [126]

Un essai thérapeutique est l'étude et l'évaluation d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique à l'échelle nationale ou européenne par plusieurs établissements qui collaborent. [80]

Dans le cadre du cancer colorectal, les essais portent surtout sur les thérapies ciblées, sur de nouveaux protocoles de chimiothérapie incluant ces thérapies ciblées et de nouvelles stratégies proposant des fenêtres thérapeutiques (= périodes de repos, sans traitement).

Pour développer une nouvelle molécule, les laboratoires suivent différentes étapes [126], [127] :

Etudes pré cliniques :

- les chercheurs identifient une nouvelle molécule susceptible d'être efficace ;
- ils réalisent des études en laboratoires in vitro, puis in vivo sur les animaux ;

Essais thérapeutiques :

- Phase I :

Elle détermine la tolérance en fonction de la dose en appréciant les doses tolérées et les effets secondaires. Elle s'adresse à peu de patients et, pour des raisons d'éthique, surtout à ceux pour lesquels aucun traitement efficace n'est disponible en oncologie. (ce peut être des volontaires sains dans d'autres spécialités).

- Phase II :

Elle détermine l'efficacité du traitement et sa tolérance en appréciant la réponse tumorale et les effets secondaires.

- Phase III :

Elle compare le traitement étudié aux traitements existants pour s'assurer qu'il est supérieur ou comparable.

Elle se fait sur un grand nombre de patients qui doivent correspondre à un certain nombre de caractéristiques pour y participer : ce sont les critères d'inclusion qui peuvent être du type âge, stade du cancer, génétique...

Elle fait l'objet d'une randomisation, c'est à dire que les patients sont « tirés au sort » pour savoir quel traitement ils suivront.

Elle se fait parfois, en « double aveugle », c'est à dire que ni les patients, ni leurs médecins ne savent de quel traitement ils bénéficient ; ceci pour ne pas être influencé par un jugement *a priori* du traitement.

- Phase IV :

Elle se fait après la commercialisation pour affiner la connaissance de la molécule.

4.8.2. Intérêts et sécurité des essais thérapeutiques

4.8.2.1. Intérêts des essais thérapeutiques [80], [126], [127]

Y participer, c'est la possibilité de recevoir un traitement qui s'est avéré prometteur avant sa commercialisation, donc d'en recevoir ses effets bénéfiques en premier.

L'intérêt du patient est éventuellement d'obtenir une guérison, une survie plus longue ou une meilleure qualité de vie avec une surveillance rapprochée et de contribuer à la recherche médicale.

Le patient est pris en charge dans le même établissement et par le même personnel ; seule la surveillance est renforcée, visites médicales et examens plus fréquents, de sorte à avoir le maximum d'informations sur la tolérance et l'efficacité.

4.8.2.2. Sécurité des essais thérapeutiques [80], [126], [127]

- Les essais thérapeutiques sont réglementés par la Loi Huriet du 20 Décembre 1988, adaptée à la directive européenne en 2004.
- Ils sont soumis aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).
- L'essai est sous la responsabilité d'un promoteur (initiateur de l'étude) et d'un investigateur (réalisateur de l'étude).
- Par ailleurs, le Comité de Protection des Personnes (CPP) est chargé d'assurer la protection des personnes et le respect des valeurs éthiques.
- Le patient donne un consentement libre, éclairé et écrit. Il peut quitter l'essai à tout moment et les informations récoltées sont enregistrées informatiquement de façon confidentielle.
- Si l'essai ne donne pas les résultats attendus, il sera stoppé. Si les résultats intermédiaires montrent une forte différence d'efficacité entre les deux traitements, l'essai est arrêté et le meilleur traitement sera administré à tous les patients de l'étude.

4.9. Surveillance post-traitement du cancer colorectal

L'angoisse des patients, au moment du bilan, est légitime mais il faut insister sur l'inutilité d'anticiper de mauvais résultats et ne pas penser systématiquement à une reprise du cancer. Par ailleurs, une reprise du cancer ou des métastases peut être traitée rapidement avec les molécules efficaces (utilisées lors du premier traitement), augmentant ainsi le pronostic du patient. [80]

4.9.1. Tumeurs métachrones – Métastases – Cancers secondaires

La reprise du cancer, rechute ou récurrence, peut être locale, c'est à dire tout près du cancer initial ; régionale, c'est à dire dans les ganglions ou les tissus avoisinants le cancer initial ou générale, c'est à dire sous forme de métastases à distance du cancer initial.

Cette reprise se développe à partir de cellules cancéreuses qui n'ont pas été détruites par le traitement initial. En effet, même si le traitement initial a pour objectif d'éradiquer toutes les cellules cancéreuses de l'organisme, il se peut qu'un petit nombre survive et provoque une nouvelle tumeur qui nécessite un certain temps avant d'être détectable. On parle de lésions métachrones (successives). Cela survient généralement dans les 5 ans suivant le traitement initial. [90]

Il faut différencier les métastases et les cancers secondaires [80], [90] :

- les **métastases** sont une extension à distance d'un cancer initial, histologiquement et anatomopathologiquement identiques ;
- les **cancers secondaires** sont des cancers qui n'ont « rien à voir » avec le cancer initial ; ils sont différents et se traiteront différemment. En général, les patients concernés présentent de nombreux facteurs de risque de cancers.

4.9.2. Recommandations

Le principe de la surveillance post thérapeutique est la recherche de reprise locale, régionale ou à distance du cancer ainsi qu'un cancer secondaire.

Sachant que la reprise du cancer colorectal ne donne pas toujours de symptômes (amaigrissement, douleurs, saignements...), il est nécessaire de réaliser des examens complémentaires dans le cadre de la surveillance.

Pour le cancer colorectal, les recommandations actuelles (Thésaurus National en Cancérologie Digestive) sont [80], [97], [100], [128], [129] :

- **examen clinique** : (avec **toucher rectal** dans le cancer du rectum) tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans ;
- **coloscopie** :
 - à 2 - 3 ans, puis tous les 5 ans dans le cas général,
 - dans les 6 mois, puis à 2 - 3 ans, puis tous les 5 ans si la coloscopie initiale était incomplète ou de mauvaise qualité,
 - à 1 an, puis à 3 ans, puis tous les 5 ans, si exérèse de plus de 3 adénomes ou de plus d'un adénome à risque (> 1cm, vilieux...),
 - tous les ans en cas de PAF ou tous les 2 ans en cas de HNPCC sans colectomie complète.
- **échographie abdomino-pelvienne** : tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans ; puis tous les 6 mois pendant 2 ans,
- **radiographie pulmonaire** : annuelle pendant 5 ans,
- **dosage de l'ACE** : se pratique couramment en routine mais ne fait pas partie des recommandations actuelles ; généralement au rythme des examens cliniques.

Des alternatives ou des examens supplémentaires sont possibles selon les cas.

Pour le cancer du colon (liste non exhaustive) :

- **scanner abdominal** : si échographie non performante ou douteuse ou après traitement chirurgical de métastase hépatique,
- **TEP-scanner** : en cas de doute ou en cas d'élévation confirmée de l'ACE avec imagerie conventionnelle normale.

Pour le cancer du rectum (liste non exhaustive) :

- **écho-endoscopie rectale** : si récurrence locorégionale suspectée ou haut risque,
- **scanner pelvien** : en fin de séquence thérapeutique ou à 3 mois post-opératoires pour avoir une référence,
- **rectoscopie** : si chirurgie endorectale.

Remarque : pour les patients inopérables, les examens d'imagerie ne sont pas réalisés ; en effet, il est inutile d'augmenter l'angoisse du patient alors que rien n'est envisageable, en cas de découverte de métastases.

Partie 3 :
Création des formations

1. La formation continue à l'officine

1.1. Définition

La formation professionnelle continue ou développement professionnel continu se définit par le processus d'apprentissage qui permet à un individu d'exercer un métier ou une activité professionnelle. [130]

Il est indispensable de différencier information et formation.

L'information est une diffusion des connaissances qui permet de signaler, de renseigner ou d'avertir. Elle doit être claire pour être comprise rapidement et par le plus grand nombre.

La formation professionnelle permet d'acquérir un savoir et un savoir-faire, c'est-à-dire des compétences et des habiletés nécessaires à l'exercice de la profession concernée. Elle est pratiquée en vue de l'acquisition ou du perfectionnement d'une qualification et de l'évolution professionnelle des individus.

En pharmacie, cette formation, centrée sur un contenu scientifique, est un moyen pour atteindre un double objectif : participer à l'amélioration de la délivrance, permettre la spécialisation et la reconnaissance de l'équipe officinale. [130]

Ainsi, ces deux notions diffèrent par leur modalité d'acquisition et par leur finalité :

- l'information est un acte immédiat et ponctuel,
- la formation nécessite un temps d'apprentissage et apporte un savoir maintenu dans le temps.

1.2. Contexte réglementaire

Actuellement et jusqu'à la parution des décrets d'application de la loi Hôpital, Santé, Patients et Territoire (HPST), deux systèmes de formation cohabitent, dans le domaine pharmaceutique:

- l'un est législatif et s'adresse à tout le personnel officinal : c'est la Formation Pharmaceutique Continue (FPC) [130],
- l'autre est conventionnel et s'adresse uniquement aux titulaires : c'est la Formation Continue Conventionnelle (FCC) [130].

A terme, le Développement Professionnel Continu (DPC) de la loi HPST devrait les regrouper.

1.2.1. Formation Pharmaceutique Continue

La formation pharmaceutique s'inscrit dans plusieurs lois du Code de la Santé Publique [133].

- La loi du 04 Mars 2002 [5], relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite loi Kouchner, énonçait, pour la première fois en France :
 - le principe d'une formation continue obligatoire pour tous les pharmaciens, nommée Formation Pharmaceutique Continue (FPC),
 - la mise en place d'un Conseil National de la Formation Pharmaceutique Continue (CNFPC).

- La loi du 09 Août 2004 [6], relative à la politique de santé publique, élargissait cette obligation à l'ensemble des professionnels de santé, dont les préparateurs en pharmacies.
- Le décret d'application, paru au Journal Officiel du 03 Juin 2006, précisait : [4]
 - les missions du CNFPC :
 - valider tous les cinq ans le respect de l'obligation de formation,
 - formuler des observations ou des recommandations en cas de non respect de celle-ci,
 - agréer les organismes de formation,
 - donner un avis auprès du ministère de la santé,
 - les orientations de la formation pharmaceutique continue :
 - perfectionnement des connaissances,
 - amélioration du service rendu aux patients,
 - les conditions d'agrément et de validation des formations :
 - qualité scientifique et pédagogique, conformité aux référentiels,
 - transparence des financements,
 - respect des orientations nationales,
 - acceptation d'une évaluation externe.

Aucune de ces lois ne fut réellement appliquée et le CNFPC ne fut jamais nommé.

Puis, d'après le Code du travail (article L 900-1, dernière version du 01 mai 2008), « *La formation professionnelle tout au long de la vie constitue une obligation nationale. Elle comporte une formation initiale et des formations ultérieures destinées aux adultes et aux jeunes déjà engagés dans la vie active ou qui s'y engagent. Ces formations ultérieures constituent la formation professionnelle continue.* » [134]

Enfin, la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) du 21 Juillet 2009 (Voir Annexe 1) reprend l'obligation d'une formation pharmaceutique continue et la renomme « Développement Professionnel Continue » (DPC).

Elle redéfinit ses objectifs par « *l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé.* ». [3] L'idée retenue est donc celle d'une obligation de résultats plutôt que de moyens.

Actuellement, les décrets d'application concernés par la loi HPST ne sont toujours pas parus, ils sont attendus pour le 1^e janvier 2012. Seuls les décrets concernant l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) sont parus au JO du 4 août 2010 précisant les compétences et les conditions d'autorisation requises pour la mise en oeuvre de l'éducation thérapeutique. [3]

C'est donc dans un contexte d'« *obligation sans sanction* » [133], que le pharmacien devra respecter la loi ; il en va alors de sa responsabilité et de sa conscience professionnelle de s'investir et de participer à des actions de formation.

1.2.2. Formation Continue Conventiennelle

La Formation Continue Conventiennelle (FCC) est un dispositif de formation continue pour les pharmaciens qui est entré en vigueur courant 2009.

Elle est issue de la Convention Nationale Pharmaceutique signée le 29 mars 2006 entre l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens titulaires d'officine (FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, UNPF : Union Nationale des Pharmacies de France et USPO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine). [135] [136]

Dans ce cadre, chaque pharmacien titulaire et signataire de la Convention Nationale Pharmaceutique dispose de 6 journées de formation par an. Il peut déléguer, pour tout ou partie de ces 6 jours, à son ou ses adjoints.

Les formations sont prises en charge par l'UNCAM et chaque journée de formation suivie dans le cadre de la FCC donne lieu à une indemnisation du pharmacien titulaire de 330 euros par jour pour perte de ressources, que ce soit lui ou son adjoint qui suive la formation. [152]

Les formations proposées dans le cadre de la FCC doivent être agréées par l'OGC (Organisme Gestionnaire Conventiennelle) qui en valide la qualité scientifique et pédagogique. Elles s'adressent aux pharmaciens titulaires ou adjoints par modules de un ou deux jours consécutifs. [137]

1.2.3. Dispositifs de formation

Il existe plusieurs dispositifs, inscrits dans le Code du travail (loi n°2004-391 du 4 mai 2004, relative à la formation professionnelle tout au long de la vie et au dialogue social) [152], permettant de mettre en œuvre la formation continue au sein d'une entreprise.

- Le Plan de Formation : [138], [140], [146]

Un plan de formation correspond à l'ensemble des actions de formation que l'employeur décide de faire suivre à ses salariés.

Il s'adresse à tous les salariés, quel que soit leur contrat de travail, à l'exclusion des stagiaires, des apprentis et des salariés en contrat de professionnalisation.

Il peut comporter deux types d'actions :

- actions visant à assurer l'adaptation du salarié à son poste de travail, à son évolution ou son maintien dans l'entreprise ;
- actions permettant le développement des compétences des salariés.

Il est facultatif. La seule obligation de l'employeur est d'assurer l'adaptation des salariés à leur poste de travail, au regard notamment de l'évolution des emplois et des technologies.

Il relève donc de la volonté de l'employeur qui décide, en commun accord avec ses salariés, des thèmes qu'ils entendent privilégier.

- Le Droit Individuel à la formation (DIF) : [138], [140], [146]

Le DIF est un crédit d'heures de formation que les salariés acquièrent chaque année, au prorata de leur temps de travail. (en contrat à durée indéterminée, à plein temps, le crédit d'heures obtenus est de 24 heures par an, cumulable sur 6 ans, dans la limite de 144 heures).

Il s'adresse à tous les salariés, dès un an d'ancienneté, à l'exclusion des stagiaires, des apprentis et des salariés en contrat de professionnalisation.

Les actions concernées sont :

- actions de promotion,
- actions d'acquisition, d'entretien et de perfectionnement de connaissances ou de compétences,
- actions d'acquisition d'un diplôme ou d'un titre ou d'une qualification professionnelle.

C'est un droit reconnu au salarié qui est libre de l'utiliser ou non.

Il repose sur l'initiative du salarié. Celui-ci choisit le thème de la formation en lien avec son activité professionnelle mais doit toutefois obtenir l'accord de son employeur.

Pour accompagner les officines dans l'élaboration de leur politique de formation, la convention collective nationale de la pharmacie d'officine [136] a mis en place un observatoire prospectif des métiers et des qualifications de la pharmacie d'officine. Les résultats de cet observatoire sont transmis à la Commission Nationale Paritaire de la Pharmacie d'Officine et à la Commission Paritaire Nationale de l'Emploi qui décident des priorités en matière de formations de la branche professionnelle. [140]

- Le Congé Individuel de Formation (CIF) : [140], [146], [138]

C'est un congé, pris à l'initiative du salarié, pour la formation de son choix, indépendamment des objectifs de l'entreprise. Il n'y a pas forcément de lien avec la profession exercée. L'employeur ne peut pas le refuser mais il peut le reporter s'il estime que l'absence de son salarié peut avoir des conséquences préjudiciables pour son entreprise. Ce report doit être motivé et ne peut excéder neuf mois.

Sauf accord sur une durée plus longue, l'absence ne peut être supérieure à un an si la formation est à temps plein ou 1200 heures si elle est à temps partiel.

Il s'adresse à tous les salariés en contrat à durée indéterminée, ayant une ancienneté de 24 mois consécutifs ou non en tant que salarié, dont 12 mois dans la même entreprise ; aux salariés en contrat à durée déterminée justifiant de 24 mois consécutifs ou non dans les 5 dernières années en tant que salarié et de 4 mois dans la dernière année ; aux salariés licenciés et nouvellement embauchés, n'ayant pas suivi de formation entre les deux emplois.

Pour le Plan de Formation et le DIF, dans le cas de formations payantes et si les thèmes sont définis comme prioritaires, ils peuvent être financés par l'OPCA-PL (Organisme Paritaire Collecteur Agréé des Professions Libérales) pour les salariés ou par le FIF-PL (Fonds Interprofessionnel de Formation des Professionnels Libéraux) pour les titulaires. [3] Le financement peut se faire intégralement, c'est-à-dire incluant les frais de formation et le salaire, ou seulement en partie ; la différence étant à la charge de l'employeur.

Si les thèmes de formation ne sont pas prioritaires, le financement est entièrement à la charge de l'employeur.

Pour le CIF, le financement se fait par le salarié, qui peut, cependant, solliciter un soutien auprès du FONGECIF (Fonds de Gestion des CIF), organisme de financement du CIF.

1.2.4. Agrément des formations

Les formations pharmaceutiques peuvent être, si la demande en est faite, agréées par le Haut Comité de la Formation Pharmaceutique Continue (HCFPC), pour une durée de deux ans.

Ce comité a été créé en 1994 pour organiser et pour fédérer la formation pharmaceutique continue. Le HCFPC définit des objectifs professionnels, c'est-à-dire des compétences pharmaceutiques nécessaires dans un domaine, puis les objectifs pédagogiques leur correspondant. Pour être agréés, la formation doit répondre à un ou plusieurs de ceux-ci. [141], [142]

Cependant, le non-agrément ne signifie en aucun cas, le manque de qualité de la formation proposée.

1.3. Les méthodes de formations

1.3.1. Les formations en présentiel

La formation en présentiel est basée sur la rencontre physique entre le formateur et l'apprenant.

Les organismes de formation, qu'ils soient publics, institutionnels ou privés, peuvent organiser des formations dans leurs locaux, directement au sein de l'entreprise ou dans des locaux réservés pour l'occasion (hôtels, salles de réception, palais des congrès...). [143]

Plusieurs méthodes de formation en présentiel existent actuellement [143] :

- **Les conférences, les soirées** : L'orateur forme son public par un exposé oral.
- **Les congrès ou symposiums** : Ils permettent aux apprenants de se réunir et d'exposer leurs travaux. Ils sont aussi souvent utilisés par des laboratoires pour faire connaître leurs nouvelles technologies.
- **Les stages** : Souvent sur plusieurs jours, ils permettent aux apprenants d'acquérir des connaissances dans un lieu adapté.
- **Les Diplômes Universitaires - les Masters** : Les facultés ou certaines écoles de commerce permettent aux professionnels de compléter leur formation par un cursus diplômant. Ces cycles peuvent être courts (quelques jours rapprochés), ou longs (de manière fragmentée, sur plusieurs mois).

Pour certaines formations, un examen final permet de valider les connaissances acquises et d'obtenir un diplôme les attestant

1.3.2. Les formations à distance

La formation à distance ou Formation Ouverte et à Distance (FOD ou FOAD) est définie, selon la Délégation Générale à l'Emploi et à la Formation Professionnelle (DGEFP), par « *un dispositif souple de formation organisé en fonction de besoins individuels ou collectifs (individus, entreprises, territoires). Elle comporte des apprentissages individualisés et l'accès à des ressources et compétences locales ou à distance. Elle n'est pas exécutée nécessairement sous le contrôle permanent d'un formateur.* » [139], [144]

L'AFNOR la définit comme « *un système de formation conçu pour permettre à des individus de se former sans se déplacer dans un lieu de formation, et sans la présence physique d'un formateur* ». [146]

L'apprenant reçoit sa formation par un moyen de communication choisi.
Les Technologies de l'Information et de la Communication pour l'Enseignement (TICE) constituent un nouvel outil de FOAD [147].

- **Les formations par correspondance** : Les cours sont envoyés par voie postale.
- **Les formations téléphoniques** : Le pharmacien est en direct avec un formateur au téléphone. Cet entretien peut être couplé à la vidéo et peut se faire à plusieurs ; c'est la visioconférence.
- **Les formations par e-learning** : Cette méthode d'apprentissage à distance met à disposition des contenus pédagogiques via Internet.

1.3.3. Le Blended Learning

Le **blended learning** est une méthode mixte alliant formation présentielle et à distance : la formation à distance est complétée par des rencontres régulières avec un formateur. [145], [148]

1.3.4. Comparaison des méthodes en présentiel et à distance

Les principales différences entre ces méthodes sont :

- **la méthode d'apprentissage :**

Bien qu'elles offrent un contenu et une base pédagogique standardisés, les formations à distance, contrairement aux formations en présentiel, permettent une individualisation de l'apprentissage en adaptant le système aux besoins de l'apprenant. Cette individualisation passe essentiellement par la souplesse du rythme offerte à l'apprenant et par la possibilité d'effectuer des parcours d'apprentissage différents, selon ses besoins, le niveau d'approfondissement souhaité ou ses envies. L'apprenant peut adapter ces formations à ses capacités d'apprentissage et de mémorisation, en consacrant plus ou moins de temps à chaque session. [149], [150], [152], [154]

De plus, les formations à distance sont des méthodes où l'apprenant est autonome : il choisit le moment, la durée et le lieu des sessions.

Cela nécessite une implication de l'apprenant qui devient le principal acteur de sa formation. [147], [149]

- **l'organisation et la gestion :**

Les formations à distance, par rapport aux formations en présentiel, présentent un intérêt organisationnel. En effet, l'organisation de la formation se fait en fonction des responsabilités et des obligations de l'apprenant, en limitant les contraintes de lieu (pas ou peu de déplacement) et de temps (pas d'emploi du temps rigide et impératif bien qu'une planification soit recommandée [155]).

De plus, les formations à distance présentent un intérêt financier pour le formateur et pour l'apprenant puisque moins de frais sont engagés (personnels, locaux, matériels... pour les formateurs; hébergements, déplacements, repas...pour les apprenants) [147]

- **l'accompagnement et les échanges :**

Il existe deux types de méthodes : les méthodes synchrones et les asynchrones. [146], [148], [154]

Les méthodes synchrones proposent des outils de communication directs (face à face, téléphone, visioconférence...), où les questions et les réponses se font en temps réel, sans décalage temporel.

Les formations en présentiel sont des méthodes synchrones qui offrent la possibilité d'avoir un contact direct avec le formateur, facilitant la clarification et l'approfondissement d'un point, au moment voulu. Elles présentent aussi l'avantage de permettre des échanges directs entre apprenants, améliorant la compréhension et la motivation.

Avec les méthodes asynchrones, les outils de communication sont indirects (mails, forums, courriers...), les questions et les réponses sont décalées dans le temps.

Les formations à distance sont des méthodes asynchrones. Le taux d'abandon est élevé si l'apprenant est laissé totalement seul et sans interlocuteur. C'est pourquoi, il est important qu'un accompagnement pédagogique (par un accompagnateur, tuteur, coach...) et un accompagnement technique (par un administrateur) soient mis en place. [148], [149], [156]

Les avantages et les inconvénients des formations en présentiel et à distance sont repris dans le tableau suivant.

	Avantages	Inconvénients
En présentiel	<ul style="list-style-type: none"> - Méthodes synchrones : questions-réponses en temps réel, - Contacts directs apprenants/formateurs et/ou apprenants/apprenants. 	<ul style="list-style-type: none"> - Moindre individualisation de l'apprentissage, rythme souvent imposé, - Apprentissage passif (sauf activité pratique), - Contraintes de temps : dates et horaires imposés, ponctualité, - Contraintes de lieu : déplacements, perte de temps dans les transports, absences prolongées, hébergements, repas, - Contraintes financières pour l'apprenant : absences, hébergements, repas, transports, - Contraintes financières pour le formateur : personnels, animateurs, locaux, matériels.
A distance	<ul style="list-style-type: none"> - Individualisation de l'apprentissage, choix du rythme, - Apprentissage actif, - Autonomie, - Contraintes de temps réduites : emploi du temps flexible, - Contraintes de lieu réduites : lieu de travail ou chez soi, gain de temps, - Contraintes financières réduites : frais annexes absents. 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthodes asynchrones : questions - réponses décalées, - Pas de contacts directs avec les formateurs et les autres apprenants (sauf si Blending Learning).

Tableau 36 : Comparaison des méthodes de formation

1.3.5. Le e-learning en détail

1.3.5.1. Définition

D'après la définition de l'Union Européenne, « *l'e-learning est l'utilisation des nouvelles technologies multimédias de l'Internet pour améliorer la qualité de l'apprentissage en facilitant d'une part l'accès à des ressources et à des services, d'autre part les échanges et la collaboration à distance* » [148].

Plus généralement, il s'agit d'une méthode d'apprentissage à distance qui met à disposition des contenus pédagogiques via Internet.

1.3.5.2. Intérêts du e-learning

En plus des avantages des formations à distance décrits précédemment, le e-learning présente des intérêts qui lui sont propres.

En effet, le e-learning n'est pas seulement la transposition de la formation en présentiel à l'écran mais il s'agit d'une pédagogie différente, utilisant les outils offerts par Internet. [148]

- le dynamisme :

Internet invite l'apprenant à découvrir et à explorer le contenu des formations. Cette approche par découverte ou par exploration permet de centrer la formation sur l'apprenant, le rendant actif et acteur de sa formation et non plus simple receveur d'informations. [149]

Ce dynamisme passe aussi par les tests et les évaluations à corrections immédiates possibles avec Internet.

Dans cet esprit, le terme anglais de « e-learning » met bien l'accent sur l'activité de l'apprenant, à l'inverse du « e-teaching », centré sur le formateur. L'apprenant fait son auto-apprentissage. [146]

Cette participation active de l'apprenant permet de stimuler sa réflexion, sa compréhension et sa mémorisation. [147], [154], [155]

- l'interactivité :

Internet permet de présenter les données de façon variée : tableaux, images, animations, scénettes, vidéos, enregistrements audio ou encore « serious games » (application informatique dont l'objectif est de combiner des aspects d'apprentissage (« serious »), avec des ressorts ludiques et/ou des technologies issus du jeu vidéo (« game ») [151]).

L'utilisation de ces différentes présentations permet de capter l'attention et de maintenir la concentration de l'apprenant. [147], [155]

- l'accessibilité :

Les formations sont accessibles à un très grand nombre d'apprenants ; il n'y a pas de contraintes de sélection des participants. Les apprenants peuvent bénéficier des connaissances de formateurs de renommée mondiale dont les services sont peu accessibles et très convoités. [147], [150]

De plus, les conditions spatio-temporelles sont choisies par l'apprenant :

- Grâce à l'universalité d'Internet, l'accès peut se faire de n'importe quel endroit disposant du matériel informatique et d'une connexion Internet; il n'y a pas de contraintes spatiales.
- Grâce à l'immédiateté d'Internet, l'accès aux formations peut se faire 24h/24, s'adaptant à la disponibilité des apprenants ; il n'y a pas de contraintes temporelles.

1.3.5.3. Limites du e-learning

En plus des inconvénients des formations à distance décrits précédemment, le e-learning présente des limites qui lui sont propres.

- le matériel et la technique :

Le e-learning nécessite d'avoir du matériel informatique et une connexion à Internet. De plus, des problèmes techniques afférents au fonctionnement des systèmes de formation (perturbation du réseau de communication, pannes des ordinateurs, terminaux ou serveurs, attaques des documents électroniques de cours par des virus ou des pirates ...) peuvent survenir. [147] Enfin, une méconnaissance des TICE peut entraîner découragement et abandon de la formation. [148]

- le contenu :

Le risque du e-learning est de privilégier les outils informatiques et numériques avec leurs nombreuses applications, au détriment du contenu pédagogique de la formation. [135], [141]

1.3.5.4. Un exemple d'application : les universités numériques thématiques

Les Universités Numériques Thématiques (UNT) sont des portails numériques qui regroupent et mutualisent des contenus pédagogiques numériques, par grandes thématiques.

Les partenaires des UNT, c'est-à-dire les établissements proposant leurs ressources, sont variés : universités, instituts, associations, sociétés privées, organismes de recherche...

Les UNT sont dotées de conseils scientifiques, réunissant des enseignants-chercheurs ayant une autorité reconnue dans leur domaine. [153]

Leur mission est de recenser, de valoriser (par une validation par le conseil scientifique), de produire et de diffuser des ressources pédagogiques numériques afin de mieux répondre aux besoins de formations. [157], [152]

Actuellement, il existe sept thématiques, dont « Santé et Sport » avec l'UNF3S (Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport). Cette dernière contient, entre autres l'Université Médicale Virtuelle Francophone (UMVF) et l'Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophones (UNSPF). [158]

2. Construction des formations

Un cahier des charges nous a été fourni comme base de travail de construction des formations. Il a été rédigé par les pharmaciens-formateurs du réseau Oncolor et élaboré d'après leur expérience régionale dans ce domaine. (Voir Annexe 8)

2.1. Définition du public ciblé

Le public ciblé est le personnel officinal, c'est-à-dire les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants.

2.1.1. Les titulaires

Le titulaire est engagé dans la démarche de formation professionnelle continue à 2 niveaux :

- Le premier concerne sa propre implication et participation, dans le cadre de la FPC ou de la FCC.
- Le second porte sur sa volonté à engager son personnel dans cette démarche. En tant que chef d'entreprise et chef du personnel, c'est à lui de proposer des formations à son équipe, voire un plan de formation.

De plus, c'est lui qui décide des thèmes qu'il entend privilégier, en tenant compte des souhaits de ses collaborateurs afin de trouver les intérêts communs.

2.1.2. L'équipe officinale

Les préparateurs et les adjoints sont les professionnels le plus souvent au contact des patients et leur rôle est primordial lors de la dispensation.

Pour cette raison, mais aussi pour leur épanouissement professionnel et personnel, il est indispensable de les faire participer aux formations.

En pratique, la formation du personnel passe par une organisation des emplois du temps et l'aménagement des horaires. [149]

Dans le cadre des formations à distance, les horaires doivent être planifiés. Il est important que les créneaux dédiés soient assez longs pour que chacun puisse aller à son rythme. Un espace dédié peut être aménagé pour isoler l'apprenant de son environnement de travail. [149]

2.2. Choix des thèmes

2.2.1. Les soins de supports

Le lancement en 2003 du plan cancer a suscité une évolution de la prise en charge de la maladie cancéreuse en plaçant le patient au cœur du dispositif de soins. Dès l'année suivante, la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) a, dans ce but, travaillé autour de la coordination des soins de support dans les unités hospitalières d'oncologie et d'hématologie.

Les soins de support oncologiques ont été définis à la suite de la publication du Plan Cancer 2003-2007 (mesure numéro 42) dans le cadre de la circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005. Ils sont définis par l' « *ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie, conjointement aux traitements oncologiques ou onco-hématologiques spécifiques* ». [159]

Une définition internationale avait été proposée en 1990 par la MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), que l'on traduira par « *l'accompagnement global, médical soignant et psycho-social que les patients nécessitent au cours de leur traitements spécifiques*. » [159]

Une autre définition, plus récente, correspond à la mise à jour par la MASCC et actualise les objectifs fixés par l'accompagnement du patient atteint de cancer, au delà des traitements, dans la phase post-thérapeutique. On traduit cette définition par « *les soins de support consistent en la prévention et la prise en charge des effets indésirables du cancer et de son traitement tout au long de la maladie du patient, y compris le soutien au rétablissement, et aux survivants*. »

Une dernière définition est donnée par l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support) : « *ensemble des soins et soutiens nécessaire aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves* ». [160]

Ces définitions très générales laissent entrevoir un large éventail de domaines dans lesquels peuvent s'exercer les soins de support, et dont le rapport de la DHOS dresse une liste non exhaustive : la douleur, la fatigue, les problèmes nutritionnels, les troubles digestifs, les troubles respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs et les handicaps, les problèmes odontologiques, les troubles sanguins, les difficultés sociales, la souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle et l'accompagnement de fin de vie des patients ainsi que de leur entourage. [159]

Les concepts de continuité et de globalité des soins sont reconnus aujourd'hui par tous comme inhérents à la médecine moderne. Cette approche globale du malade suppose que l'ensemble des acteurs de soins en cancérologie prennent en compte la dimension des soins de support dans la prise en charge de leurs patients. On distingue alors les soins de support « intégrés », pratiqués par tous les acteurs de santé et les soins de support d'expertise, pratiqués par des équipes spécialisées et qui doivent s'organiser.

Les soins de support ne sont donc pas une nouvelle spécialité mais une organisation coordonnée de différentes compétences. [160]

Le patient peut recourir à des soins de support à tout moment de sa maladie. Le retour à domicile est cependant une étape compliquée nécessitant un lien ville-hôpital et une coordination entre les professionnels de santé.

L'équipe officinale joue un rôle :

- dans la prévention des effets indésirables liés au cancer ou à son traitement ;
- dans la gestion de ces derniers, en lien avec l'équipe soignante ;
- dans l'information aux malades et à leur entourage, en se plaçant comme interface entre le prescripteur et le patient, l'hôpital et la ville ;
- dans l'écoute, le soutien et l'accompagnement du patient.

Pour assurer ces missions, l'équipe officinale doit posséder, acquérir ou perfectionner ses connaissances dans le domaine des soins de supports oncologiques. Les thèmes que nous avons retenus pour ce travail concernent notamment la douleur, les nausées - vomissements, les pathologies cutanéomuqueuses et les troubles sanguins.

2.2.2. Le cancer colorectal

En France, le cancer colorectal est au 2^e rang chez les femmes et au 3^e rang chez les hommes pour l'incidence et la mortalité par cancers. [161]

Du fait de sa fréquence (38 000 nouveaux cas / an) [162] et de sa gravité (17 000 décès / an) [163], la lutte contre ce cancer est devenue une priorité de santé publique et elle fut inscrite dans le Plan national de lutte contre le cancer, dans l'axe « Prévention – Dépistage » à partir de 2003. (Plan Cancer 2003 – 2007 et 2009 – 2013) [161]

Par ailleurs, de nombreuses régions inscrivent ce thème à leur Plan Régional de Santé Publique (PRSP).

Dans cet objectif, depuis 2002, un programme de dépistage de masse a été mis en place dans 23 départements pilotes et concerne désormais l'ensemble du territoire français.

L'objectif est d'atteindre un taux de participation des hommes et des femmes de 50 à 74 ans d'au moins 50 %, de sorte à envisager une diminution de la mortalité par cancer colorectal de 15 à 20 %. [164]

Pour mobiliser la population, les pouvoirs publics proposent une grande campagne médiatique de sensibilisation à cette maladie et à son dépistage (spots télévisés, annonces radio transmises, affiches placardées, tracts distribuées, encarts dans les magazines...).

Ainsi, le pharmacien, qui a le devoir, d'après le Code de Déontologie et le Code Santé Publique, de « *collaborer à l'œuvre des pouvoirs publics pour la protection et la préservation de la Santé Publique* », est concerné par cette campagne de lutte. [142]

Bien qu'il ne participe pas directement et qu'il ne figure pas officiellement dans l'organisation de ce programme de dépistage, le pharmacien en est un acteur collatéral, sollicité par ses patients.

Par ailleurs, quelques médicaments anticancéreux oraux sont disponibles en ville (capécitabine, tégafur, erlotinib, imatinib...). Parmi ceux-ci, certains sont indiqués dans le cancer colorectal. Etant donné leur toxicité, leurs effets indésirables et leurs difficultés d'utilisation, il est indispensable de connaître ces médicaments pour assurer leurs délivrances et les conseils optimaux.

De plus, par sa proximité et son accessibilité, le personnel officinal est un interlocuteur fréquent des patients atteints de cancer colorectal ; notamment, en ce qui concerne :

- la fourniture des dispositifs médicaux ou de maintien à domicile ;
- dans la gestion des effets indésirables des chimiothérapies ou de la radiothérapie utilisée pour traiter ces cancers ;
- dans les réponses aux multiples interrogations et inquiétudes du malade et de son entourage ;
- dans les conseils hygiéno-diététiques et de vie quotidienne.

Les cancers colorectaux sont un sujet de formation incontournable et d'actualité par leur fréquence, leur inscription dans les actions de santé publique et leur prise en charge, en partie en ville.

L'équipe officinale doit avoir les connaissances requises pour exercer au mieux son art dans l'intérêt de leurs patients.

2.3. Recherches bibliographiques

Pour concevoir ces formations, la connaissance et la maîtrise des thèmes sont essentielles. Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé un travail bibliographique en sélectionnant et en analysant des ouvrages scientifiques, des revues spécialisées, des référentiels actuels, des sites Internet (principalement d'institutions reconnues ou agréées HON-Code (le HON-Code ne valide pas le contenu des sites mais son code de conduite, tel que la transparence de ses financements, la confidentialité, la qualification des auteurs...)) ainsi que des rapports d'études traitant de ces deux thèmes. Ce travail correspond aux parties 1 et 2 de la thèse.

2.4. Définition des objectifs pédagogiques

Dans toutes formations, il est nécessaire de définir des objectifs pédagogiques principaux et des objectifs pédagogiques spécifiques. [148]

Les objectifs principaux décrivent les compétences qui doivent être acquises et qui pourront être mises en œuvre en situation de travail, dès la fin de la formation.

Chacun des objectifs principaux sont découpés en objectifs spécifiques ; ceux-ci correspondent à l'ensemble des connaissances à acquérir pour atteindre les objectifs principaux. [148]

2.4.1. Objectifs pédagogiques principaux

- Acquérir des connaissances dans le domaine de la cancérologie sur les différents types de traitement des cancers, leurs objectifs, leurs mises en œuvre et leurs conséquences.
- Prévenir certains problèmes liés aux traitements anticancéreux ou au cancer lui-même.
- Conseiller le patient et son entourage pour améliorer leur qualité de vie.
- Assurer une dispensation optimale des molécules de chimiothérapie ou des traitements annexes sur prescription, avec une analyse pharmaceutique des ordonnances et des recommandations sur la prise du traitement.
- Garantir un conseil de qualité sur l'utilisation des dispositifs médicaux utilisés en cancérologie.
- Echanger aisément avec les oncologues et les autres soignants.
- Harmoniser les pratiques au sein de l'officine, grâce à un socle de connaissances communes.

2.4.2. Objectifs pédagogiques spécifiques de chaque thème

A partir du travail bibliographique initialement effectué, nous avons extrait les connaissances nécessaires que l'équipe officinale devra acquérir à l'issue de la formation ; ce sont les objectifs pédagogiques spécifiques de la formation.

2.4.2.1. Objectifs pédagogiques spécifiques de la formation « Soins de support »

- Concernant les douleurs par excès de nociception
 - Connaître la pathologie des douleurs
 - Le mécanisme,
 - L'étiologie,
 - Les différents types de douleur,
 - L'évaluation de la douleur du malade adulte et enfant,
 - Les conseils à l'officine.
 - Connaître le traitement des douleurs cancéreuses
 - Les antalgiques de palier 1 et 2
 - Les principales molécules utilisées,
 - Le mode d'action des molécules,
 - Les associations possibles,
 - Les effets indésirables, les contre-indications et les interactions,
 - Les co-antalgiques.
 - Les antalgiques de palier 3
 - Les principales molécules utilisées et leur mode d'action,
 - Mise en place et arrêt du traitement,
 - Calcul des interdoses,
 - Les notions de tolérance, de dépendance, de sevrage,
 - La rotation des opioïdes,
 - Les effets indésirables, les contre-indications et les interactions,
 - La pompe à morphine.
- Connaître les douleurs neuropathiques
 - Le mécanisme d'action particulier de ce type de douleurs,
 - Les signes cliniques,
 - Le diagnostic,
 - Le traitement,
 - Les conseils à l'officine.

- Connaître les nausées et les vomissements d'un patient cancéreux
 - Le mécanisme des nausées et vomissements,
 - Les facteurs de risque,
 - Les différents types de vomissements,
 - Les protocoles de traitement,
 - Les conseils à l'officine.

- Connaître les pathologies de la peau, des phanères et des muqueuses en cancérologie
 - Connaître les radiodermites
 - Les étiologies,
 - Leur reconnaissance et leur classement,
 - La prévention,
 - Le traitement.
 - Connaître l'alopecie
 - Le mécanisme,
 - Les facteurs de risque,
 - La prévention et l'utilisation du casque réfrigérant,
 - Le choix, le lieu d'achat, le remboursement et l'entretien des prothèses capillaires,
 - Le traitement des démangeaisons du cuir chevelu,
 - La prévention et traitement de la chute des poils, cils, sourcils et ongles.
 - Connaître le syndrome mains pieds
 - Les étiologies,
 - La reconnaissance et le classement,
 - La prévention,
 - Le traitement.
 - Connaître les mucites
 - Les étiologies,
 - Leur reconnaissance et leur classement,
 - La prévention,
 - Le traitement.
 - Connaître les xérostomies
 - Les étiologies,
 - Leur reconnaissance et leur classement,
 - La prévention,
 - Le traitement.
 - Connaître les autres affections bucco-dentaires
 - Définir et reconnaître les caries et l'ostéoradionécrose,
 - Leur prévention et leur traitement.

- Concernant les troubles sanguins
 - Connaître les anémies
 - L'érythropoïèse,
 - Lire un hémogramme et un myélogramme,
 - Les étiologies,
 - Les signes cliniques,
 - Les différents types d'anémie,
 - Le traitement (transfusion et EPO).

- Connaître la neutropénie
 - La granulopoïèse,
 - L'étiologie et l'évolution,
 - Les infections liées à la neutropénie,
 - Les facteurs de risque,
 - Le suivi et le diagnostic,
 - Le traitement (antibiothérapie et facteurs de croissance hématopoïétique),
 - Les conseils à l'officine.

2.4.2.2. Objectifs pédagogiques spécifiques de la formation « Cancer colorectal »

- Connaître les généralités sur le cancer colorectal
 - Sa définition et sa localisation,
 - Notions d'épidémiologie,
 - Notions d'anatomie, de physiologie et d'histologie du colon et du rectum.
- Connaître le processus schématisé de cancérogenèse
 - La définition d'un polype,
 - Le processus de cancérisation,
 - La définition d'une métastase.
- Connaître les formes familiales les plus fréquentes de cancer colorectal
 - La polypose adénomateuse familiale,
 - HNPCC ou syndrome de Lynch,
 - Intérêt et déroulement d'une consultation oncogénétique.
- Connaître les principaux facteurs de risque
 - Les facteurs de risque environnementaux et comportementaux,
 - Les facteurs de risque physiologiques, pathologiques et génétiques.
- Connaître la définition de prévention et les recommandations actuelles
- Connaître le classement de la population selon leur niveau de risque
- Connaître les principes du dépistage du cancer colorectal
 - Les généralités sur le dépistage,
 - Le principe du dépistage de masse du cancer colorectal,
 - L'organisation de ce dépistage,
 - La réalisation du test,
 - L'interprétation des résultats,
 - Les évolutions et perspectives.
- Connaître la démarche diagnostique
 - Les symptômes,
 - L'interrogatoire et l'examen clinique,
 - Les examens du diagnostic,
 - Les bilans d'extension locorégionale et à distance,
 - Les autres bilans,
 - La classification,
 - Le pronostic.

- Connaître les principaux traitements du cancer colorectal
 - Les principes de la prise en charge,
 - Le traitement par chirurgie,
 - Zoom sur les stomies digestives
 - Traitement par radiothérapie,
 - Traitement par chimiothérapie,
 - Généralités,
 - Chimiothérapie intraveineuse,
 - Chimiothérapie par voie orale,
 - Les essais thérapeutiques.

- Connaître la surveillance post traitement

2.5. Organisation des formations

En accord avec le cahier des charges fourni, les formations doivent être divisées en plusieurs parties pour que l'apprenant puisse réaliser différentes sessions de travail concises et entrecoupées. Chaque session doit durer environ 15 minutes, selon le rythme de l'apprenant. Il faut donc trouver un équilibre entre la quantité et la qualité des données.

Les formations sont découpées en fonction des objectifs pédagogiques spécifiques précédemment définis. Pour cela, pour chaque thème, nous avons créé des sous parties appelés **modules de travail** ; chacun répondant à un objectif pédagogique spécifique. En théorie et pour un apprentissage optimal, il est souhaité que l'intégralité du module se réalise en une seule session de travail.

Chaque module est ensuite découpé en unités de base appelés **pages** ou **pavés de cours** - s'articulant entre elles par des liens hypertextes et récapitulées dans un index. Chaque module est découpé en 20 pages de cours au maximum.

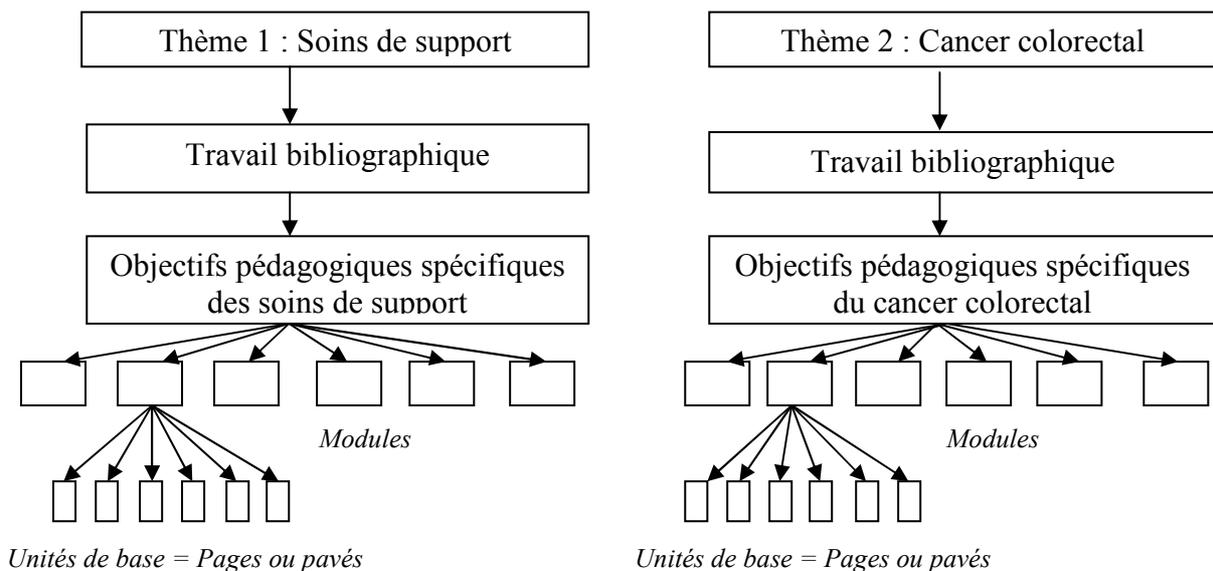


Figure 95 : Organisation générale de la formation

Les figures suivantes présentent l'architecture générale des formations sous forme d'arborescence. La première représente l'organisation de la formation sur le thème des soins de support et la deuxième, sur le cancer colorectal. Les modules sont écrits en bleu.

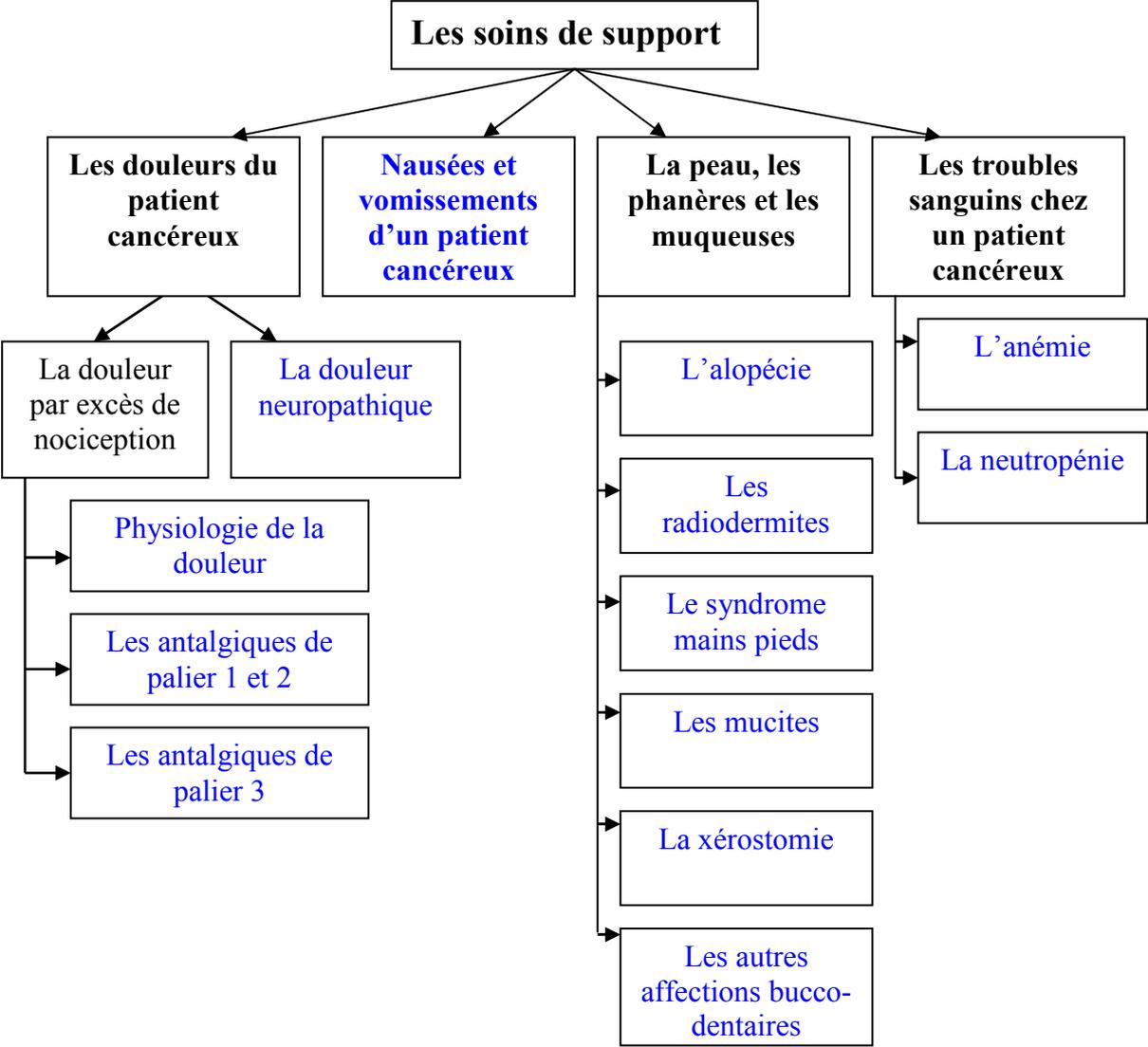


Figure 96 : Architecture des modules de formation pour le thème des soins de support

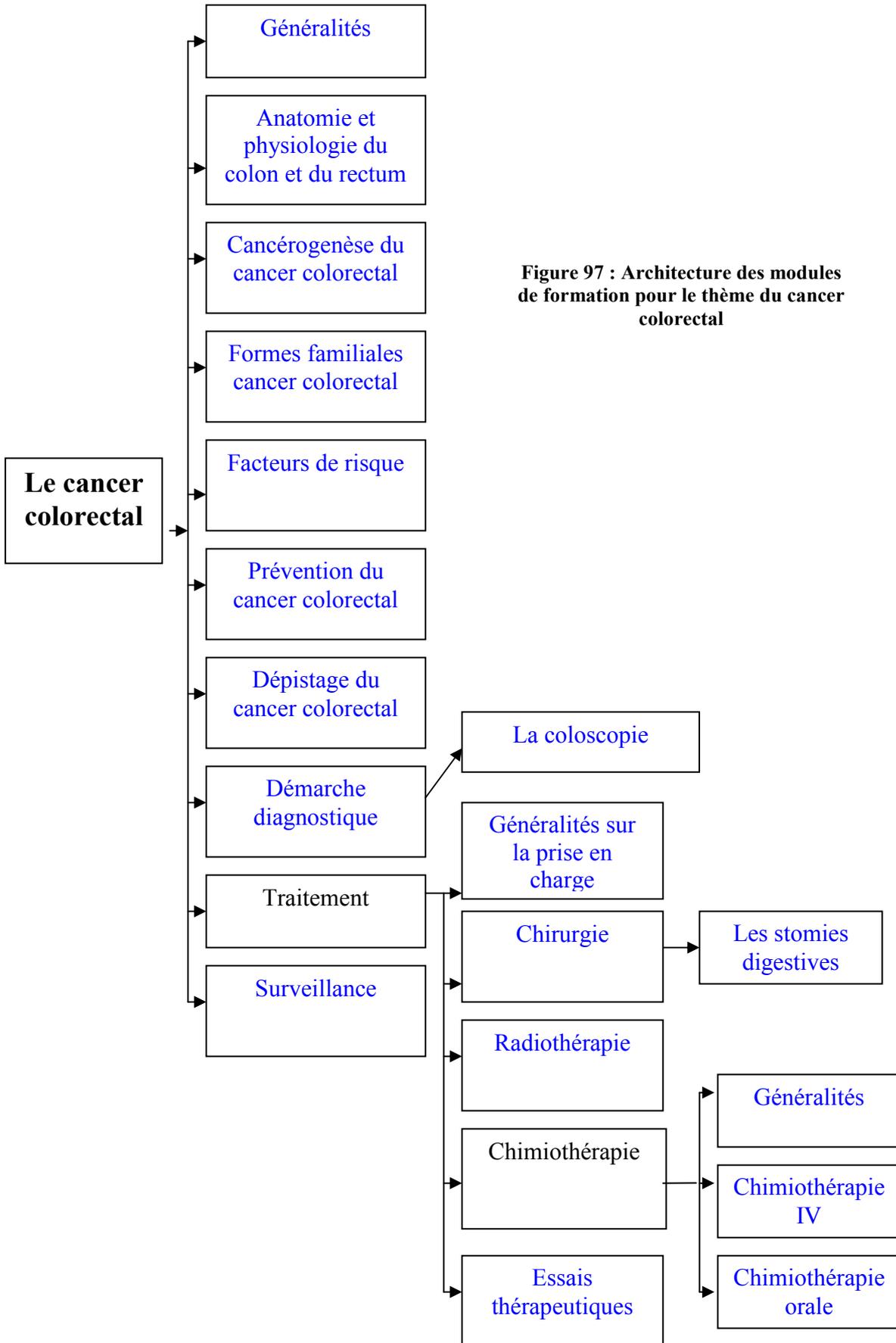


Figure 97 : Architecture des modules de formation pour le thème du cancer colorectal

2.6. Introduction des modules

2.6.1. Des cas cliniques aux cas de comptoir

Au départ, le cahier des charges recommandait une introduction des pages de cours par un cas clinique, avec un maximum de 20 cas cliniques par module.

Celui ci devait reprendre les données concernant le patient et sa maladie :

- de façon anonyme : initiales du nom et du prénom, âge, sexe,
- sans refaire l'historique complet de la maladie mais en détaillant uniquement le contexte de la phase utile à l'introduction du cours,
- en décrivant les examens d'imageries ou biologiques s'y rapportant,

Suite à ce cas, des « questions de comptoir » que le patient pouvait être amené à poser en officine étaient prévues.

Pour répondre à ces recommandations, nous avons choisi des cas cliniques à partir des patients d'officine ou parmi des patients du centre Alexis Vautrin de Nancy.

Puis, nous avons imaginé les interrogations potentielles pour lesquelles le pharmacien peut être sollicité.

Au cours de cette étape, nous avons constaté que l'introduction sous forme de cas cliniques était peu attractive pour l'apprenant pour les raisons suivantes :

- la quantité d'informations est trop importante,
- l'énoncé est trop technique,
- la forme « texte » ne permet pas d'aller à l'essentiel.

Du fait de ces constatations, il était nécessaire de trouver une autre méthode d'introduction des cours, tout en conservant l'idée de départ : partir d'un cas clinique.

Nous avons construit des scénettes avec les « questions de comptoirs » imaginées précédemment à partir des cas cliniques ; ce qui donne un jeu de questions / réponses entre un patient et un pharmacien.

Cette présentation nous a permis de passer d'un cas clinique peu attractif et passif à un cas de comptoir qui amène l'apprenant à se replacer dans une situation de travail.

2.6.2. Scénettes

Pour présenter les cas de comptoir, l'aspect ludique et réaliste est privilégié.

Ces animations ont été créées spécifiquement pour ce site de formation. Chaque personnage a été dessiné par Mme Alexandra HERBST, infographiste au sein du réseau Oncolor.

2.6.2.1. Les personnages et le décor

Les praticiens de ville sont représentés sans blouse, mais avec un signe distinctif de leur profession sur leur chemise pour les distinguer des autres personnages : croix verte pour les pharmaciens, caducée pour les médecins, croix rouge pour les infirmières. Les praticiens hospitaliers sont représentés avec une blouse blanche.

Des patients de tous les âges, hommes et femmes représentant la population française ont également été créés.

Ainsi, pour chaque situation clinique, le personnage le plus adapté est sélectionné. Par exemple, sachant que la personne recevant sa lettre pour le dépistage du colorectal doit être âgée de plus de 50 ans, nous avons choisi une femme avec des cheveux grisonnant.

De plus, des éléments ont été créés pour rappeler la pharmacie d'officine : la croix verte au dessus des personnages et le comptoir entre le pharmacien et son patient.

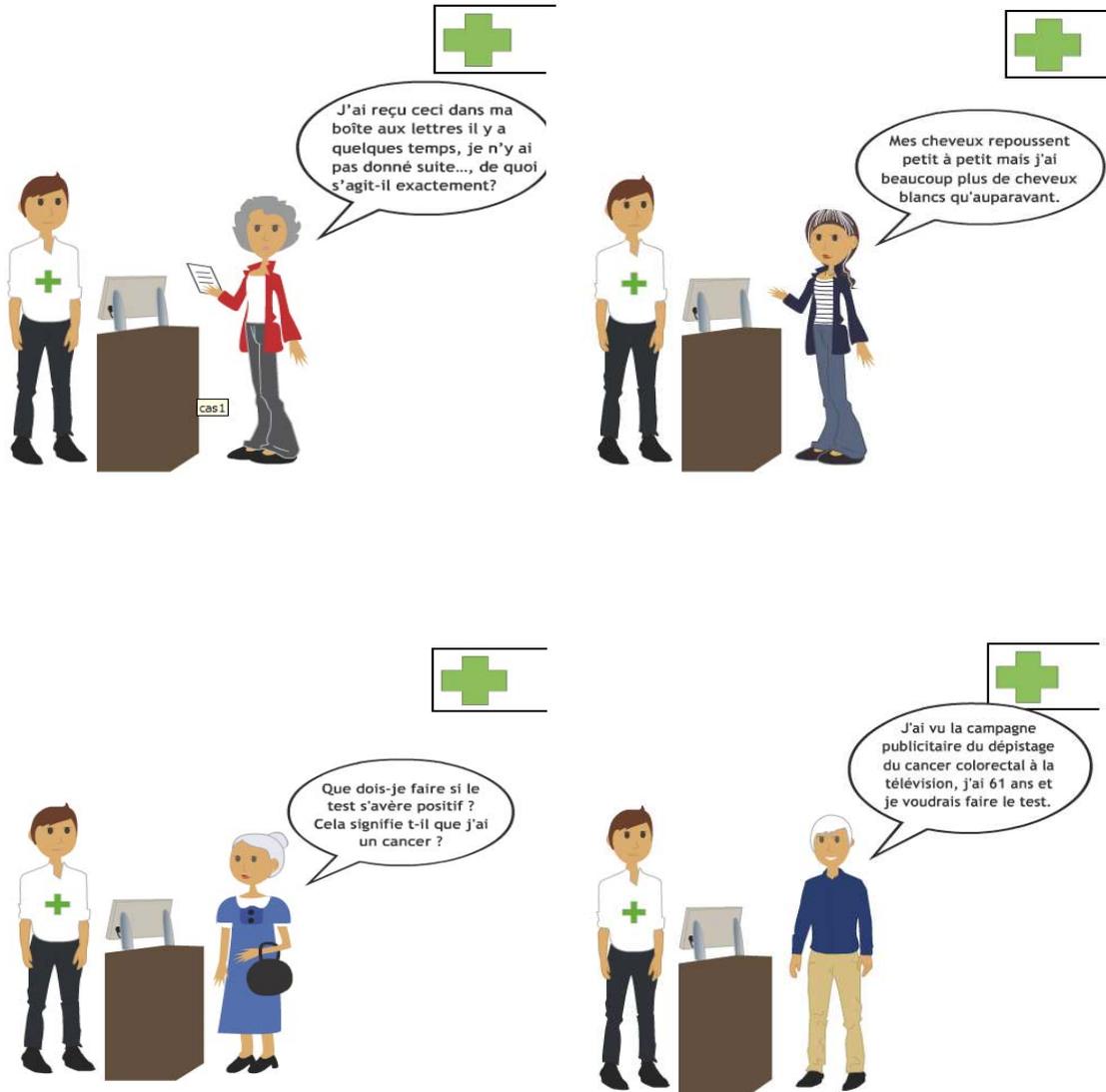


Figure 98 : Exemples de personnages

2.6.2.2. Les animations

Un jeu de questions/réponses entre les personnages est présent pour chaque pavé de cours. Lorsque l'apprenant ouvre une nouvelle page de cours, les animations se mettent en route spontanément. Pour les revoir, il suffit de cliquer sur le bouton « Play » en bas à gauche de la page. Le logiciel libre Flash Player est nécessaire à leur lecture.

Pour revoir les animations, un bouton "Play" est disponible.

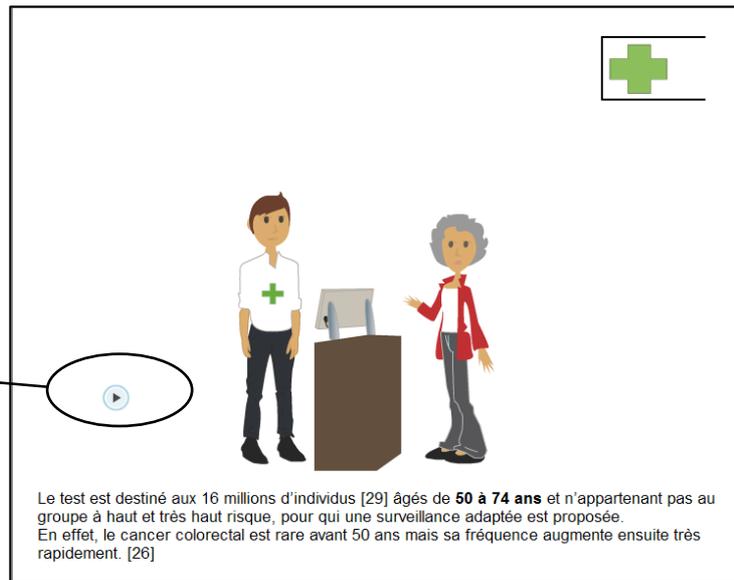


Figure 99 : Lecture des scénettes

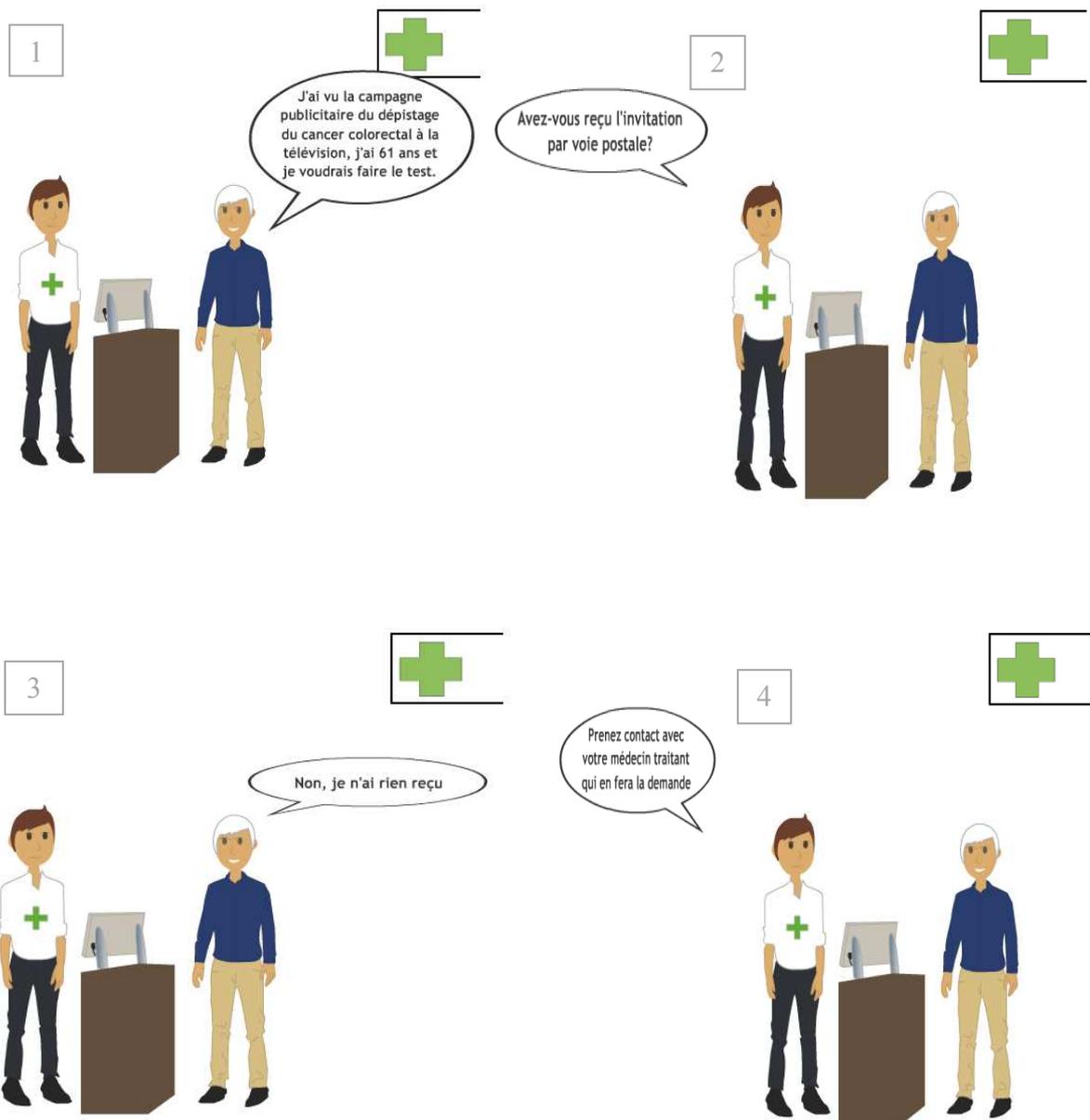


Figure 100 : Exemples de scénettes

2.7. Rédaction des modules

Dans notre travail, les formations s'adressent aux pharmaciens de ville mais aussi à toute l'équipe officinale : préparateurs, étudiants et stagiaires.

Pour être accessibles à tous et pour faciliter leur compréhension :

- les cours sont rédigés de manière claire et concise, dans un français correct et sous Word,
- le niveau de connaissances ne doit être ni trop basique (type forums sur Internet) ni trop pointu (type biologie moléculaire),
- les cours permettent plusieurs niveaux d'apprentissage en proposant l'approfondissement de certains points ; l'apprenant est libre d'y accéder ou non,
- le vocabulaire scientifique spécifique à certaines pathologies est expliqué clairement dans le texte,
- des schémas, tableaux, graphiques, photos, illustrations en tout genre, jalonnent les cours,
- les idées principales peuvent être résumées à la fin de chaque page sous la forme d'un « post-it » qui permet de visualiser les idées à retenir en un coup d'œil.

<p>Il faut enfin noter que le casque réfrigérant n'est pas toujours efficace, notamment en cas de polychimiothérapie très alopeciante. Il est contre indiqué en cas de leucémies ou de tumeurs cérébrales, d'arthrose cervicale sévère et de lésions cutanées au niveau du cuir chevelu. Il est inopérant en cas de chimiothérapie continue par pompe ou par voie orale.</p> 	<p>Il est conseillé d'adopter une coupe courte des cheveux avant leur chute.</p> <p>En effet, le casque est plus efficace sur cheveux courts et moralement, il est moins désagréable de perdre des cheveux courts que des cheveux longs. Parfois, la coupe permet également de retarder la chute de quelques jours. Cet acte permet d'anticiper psychologiquement la chute, en établissant une sorte d'étape intermédiaire. Elle reste cependant souvent difficile car vécue comme une contrainte dans l'optique du traitement.</p> <p><i>À retenir</i></p> <p>Conseiller :</p> <ul style="list-style-type: none">• Adopter une coupe courte• Utiliser un shampoing doux (hors shampoing bébé)• Réduire les lavages• Eviter les gestes agressifs (brossage, coloration, nattage, sèche-cheveux,...)• Protéger le cuir chevelu du soleil
--	--

Figure 101 : Pages de cours avec illustration et résumé sous forme de « post-it »

2.8. Conception des tests

2.8.1. Principes des tests

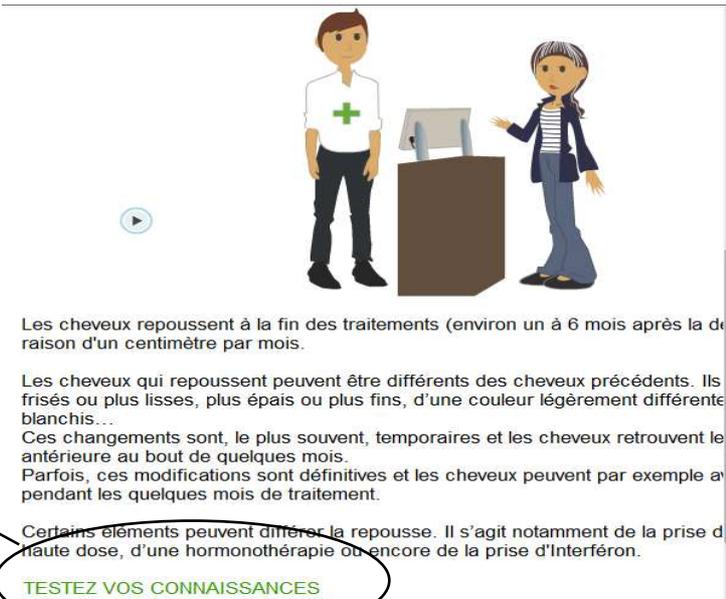
Le cahier des charges stipule la présence de tests ou de quiz interactifs dans les modules, reprenant les éléments fondamentaux à retenir.

Ceux-ci permettent de rythmer l'apprentissage et de favoriser la mémorisation en fixant les idées à retenir. De plus, ils apportent le dynamisme et l'interactivité nécessaire pour maintenir l'attention des apprenants.

Ces tests se présentent sous plusieurs formes, telles que mots croisés, chiffres en pagaille, Questions à Choix Multiples (QCM), Vrai/Faux, ordre chronologique...

Ils sont conçus grâce au logiciel libre canadien « Hot Potatoes » qui permet de créer six types d'exercice : QCM, questionnaires libres, phrases à remettre dans l'ordre, mots-croisés, tests d'équivalence et textes à trous.

Ces tests, non obligatoires mais fortement recommandés, sont proposés par un lien Internet « Testez vos connaissances » ou « Quiz ».



Accès possible
au test
d'évaluation

Les cheveux repoussent à la fin des traitements (environ un à 6 mois après la fin de la raison d'un centimètre par mois.

Les cheveux qui repoussent peuvent être différents des cheveux précédents. Ils frisés ou plus lisses, plus épais ou plus fins, d'une couleur légèrement différente blanchis...

Ces changements sont, le plus souvent, temporaires et les cheveux retrouvent leur apparence antérieure au bout de quelques mois.

Parfois, ces modifications sont définitives et les cheveux peuvent par exemple arrêter de pousser pendant les quelques mois de traitement.

Certains éléments peuvent différer la repousse. Il s'agit notamment de la prise d'une hormone à haute dose, d'une hormonothérapie ou encore de la prise d'Interféron.

TESTEZ VOS CONNAISSANCES

Figure 102 : Accès aux évaluations

La réponse est donnée par le bouton « Vérifiez » ou automatiquement en fin d'exercice. Le résultat est donné en pourcentage de bonnes réponses.

Pourcentage de bonnes réponses

Bouton « Vérifiez »

Remettre les actions dans l'ordre chronologique

Ordre chronologique

Remettre les actions dans l'ordre chronologique

Votre résultat est : 0%. Désolé !

OK

8 Juste

Le test est analysé par 2 techniciens

Le médecin estime l'éligibilité du patient

Le patient recueille ses selles sur du journal ou sur une assiette en papier

Le patient reçoit une invitation au dépistage dans sa boîte aux lettres

Le patient envoie ses 3 tests au centre de lecture

Le patient colle les étiquettes code barre sur les tests

Les résultats sont renvoyés au médecin traitant

Le patient prélève en 2 points différents de la selle, avec la spatule, l'équivalent d'un grain de riz, et l'applique sur le test

Le patient se rend chez son médecin traitant avec l'invitation

Choisir l'ordre chronologique Faux

Vérifier

Figure 103 : Réponses aux tests

2.8.2. Exemple - Mots croisés

Pour le test « mots croisés », l'apprenant clique sur un numéro de la grille pour visualiser la définition du mot correspondant. La réponse doit être écrite en majuscule dans les cases correspondantes, puis validée par le bouton « Valider la réponse ».

Une aide est possible : l'apprenant peut faire apparaître une lettre en appuyant sur le bouton « Indice ».

The screenshot shows a crossword puzzle interface. At the top, it says "Conseils à l'officine" and "Mots-croisés". Below that, there is a text box with instructions: "Cliquez sur un numéro de la grille pour visualiser la définition du mot correspondant au numéro. Ecrivez vos réponses en MAJUSCULES. Complétez la grille, cliquez sur 'vérifier' pour vérifier votre réponse. Si vous bloquez, cliquez sur 'aide' pour faire apparaître une lettre du mot." Below the instructions, there is a horizontal clue: "Horizontal 3: Ne pas utiliser de ___ - ___ ni de bigoudis, SECHE CHEV". To the right of the clue are two buttons: "Valider la réponse" and "Indice". The crossword grid is partially filled with letters. The letters visible are: Row 1: L, D; Row 2: A, O; Row 3: C, V, U; Row 4: O, A, X; Row 5: L, G; Row 6: O, E; Row 7: R; Row 8: A; Row 9: T; Row 10: I; Row 11: O; Row 12: N.

Figure 104 : Exemple de test - Mots croisés

2.8.3. Exemple - Chiffres en pagaille

Le test « chiffre en pagaille » fait correspondre un chiffre à une définition. L'apprenant sélectionne le chiffre parmi la liste proposée.

Chiffres en pagaille

Associer le chiffres à sa définition

Vérifier

Nombre de jours maximum au bout desquels le patient peut avoir connaissance de ces résultats, après envoi du test au centre de lecture	Choisir un chiffre ▼
Taux de participation nécessaire pour que le dépistage de masse diminue de 15 à 20% la mortalité du cancer colorectal	Choisir un chiffre ▼
Nombre de jours maximum sur lesquels on peut réaliser le test	Choisir un chiffre ▼
Taux de positifs dans la population dépistée	Choisir un chiffre ▼
Nombre de prélèvements à effectuer	Choisir un chiffre ▼

Vérifier

Choisir un chiffre

6

15

50

2

5

Figure 105 : Exemple de test – Chiffres en pagaille

2.8.4. Exemple - QCM

Pour les QCM, il suffit de cocher les réponses puis de les vérifier. On peut faire apparaître une question à la fois ou toutes ensemble, selon les commodités de chacun.

Votre résultat est 100%.
Questions complétées 1/4.

[Voir les questions une par une](#)

1. Qui fournit le test au patient ?

- a. Le pharmacien
- b. Le médecin traitant
- c. Le centre de coordination par envoi postal après relance

2. Qui met en oeuvre le test

- A. Le médecin tra
- B. Le gastro-entérologue
- C. Le patient lui même

3. Qui analyse le test ?

- A. Le patient
- B. Le médecin traitant
- C. Le centre de lecture

4. Qui reçoit les résultats du test ?

- a. Le patient
- b. Le médecin
- c. Le centre de coordination

Exact !
Votre résultat est 100%.
Questions complétées 1/4.

Figure 106 : Exemple de test - QCM

2.8.5. Exemple - Vrai / Faux

Pour ce test, l'apprenant doit cocher vrai ou faux en fonction des propositions.

The image shows a digital quiz interface with four questions, each in a separate box. Each question is worth 1 point and has two radio button options: 'Vrai' (True) and 'Faux' (False). The questions are as follows:

- Question 1:** L'alopecie de grade 3 correspond à une perte complète et réversible des cheveux.
- Question 2:** Le risque de survenue de l'alopecie dépend seulement des molécules de chimiothérapie et des doses administrées ainsi que de la dose et du nombre de séance de radiothérapie.
- Question 3:** Les taxanes et les anthracyclines utilisées dans le cancer du sein sont des molécules très alopeciantes.
- Question 4:** Le casque réfrigérant provoque une vasodilatation permettant ainsi un meilleur afflux sanguin.

Figure 107 : Exemple de test - Vrai/Faux

2.8.6. Exemple - Ordre chronologique

L'apprenant doit remettre des actions dans l'ordre chronologique dans lequel elles doivent se dérouler. Pour cela, il fait correspondre un numéro de rang à chacune d'entre elles.

Remettre les actions dans l'ordre chronologique

Ordre chronologique

Remettre les actions dans l'ordre chronologique

Vérier

Le test est analysé par 2 techniciens	Choisir l'ordre chronologique
Le médecin estime l'éligibilité du patient et lui remet le test	3
Le patient recueille ses selles sur du journal ou sur une assiette en papier	Choisir l'ordre chronologique
Le patient reçoit une invitation au dépistage dans sa boîte aux lettres	1
Le patient envoie ses 3 tests au centre de lecture	Choisir l'ordre chronologique
Le patient colle les étiquettes code barre sur les tests	Choisir l'ordre chronologique
Les résultats sont renvoyés au médecin traitant	7
Le patient prélève en 2 points différents de la selle, avec la spatule, l'équivalent d'un grain de riz, et l'applique sur le test	2
Le patient se rend chez son médecin traitant avec l'invitation	8
	5
	4
	6
	3
	1
	9

Vérier

Figure 108 : Exemple de test - Ordre chronologique

2.9. Conceptions des évaluations

Une évaluation à la fin de chaque module est décrite par le cahier des charges. Elle permet à l'apprenant de valider les connaissances acquises au cours du module et de juger de l'efficacité de sa méthode de travail.

L'évaluation se présente sous forme d'un questionnaire contenant cinq propositions de réponse (notée a b c d e). Les questions reposent sur les points clés du cours, elles peuvent être à choix simple ou à choix multiples. Les réponses correctes sont fournies avec une explication si nécessaire.

Module de formation - Officine

oncotice ► Officine ► Tests ► QCM_examen_test ► Tentative 1

Connecté sous le nom « Amélie BALAUD » (Déconnexion)

Info Résultats Prévisualisation

Prévisualiser QCM_examen_test

Recommencer

1 Que détecte le test *Hémocult II* dans les selles ?

Points: 1

Veillez choisir au moins une réponse.

- a. Le cancer colorectal
- b. La présence de sang dans les selles
- c. La présence de polypes dans le colon
- d. Des lésions qui saignent dans l'intestin
- e. Des cellules tumorales

2 Dans le cadre du dépistage du cancer colorectal : qu'est ce que le patient doit impérativement faire ?

Points: 1

Veillez choisir au moins une réponse.

- a. Retourner le test effectué au laboratoire d'analyse
- b. Mettre les plaquettes au frigo avant l'envoi au centre de lecture
- c. Réaliser une coloscopie en cas de test Hémocult II ® positif
- d. Rester vigilant sur les signes évocateurs entre 2 dépistages
- e. Adopter un régime alimentaire particulier pour effectuer le test

3 L'alopecie :

Points: 1

Veillez choisir au moins une réponse.

- a. Est toujours réversible lorsqu'elle survient au cours d'une chimiothérapie
- b. Se limite aux zones touchées par la radiothérapie lorsqu'elle est induite par celle-ci, en l'absence de chimiothérapie.
- c. Est toujours uniforme lorsqu'elle est chimio-induite.
- d. Débute généralement dès les premiers jours de séances de chimiothérapie.
- e. De grade 2 est modérée par plaques.

4 Le casque réfrigérant :

Points: 1

Veillez choisir au moins une réponse.

- a. Se pose dix minutes avant le début de la séance sur cheveux secs, pour une efficacité optimale.
- b. Est contre indiqué en cas de tumeurs cérébrales ou de leucémie.
- c. Peut être à l'origine de certains effets secondaires comme des vertiges, des nausées, des douleurs cervicales ou oculaires.
- d. Est inopérant en cas de chimiothérapie par voie orale ou par bolus.
- e. Agit en provoquant une vasoconstriction locale, réduisant ainsi l'afflux sanguin et la toxicité des médicaments au niveau des cellules des bulbes pileux.

5 Les prothèses capillaires :

Points: 1

Veillez choisir au moins une réponse.

- a. Sont disponibles uniquement chez les commerçants ayant un autocollant sur la devanture de leur magasin, signalant qu'ils adhèrent à la charte du vendeur de prothèses de l'Institut national du cancer.
- b. Ont une durée de vie plus longue si les cheveux sont synthétiques.
- c. Sont remboursées à hauteur de 125 euros par an.
- d. Existent souvent en différentes tailles selon le tour de tête.
- e. Ne demandent aucun entretien.

6 Il est conseillé au patient sous chimiothérapie et/ou radiothérapie :

Points: 1

Veillez choisir au moins une réponse.

- a. D'adopter une coupe de cheveux courte.
- b. De se laver les cheveux la veille des séances et le lendemain après le port du casque.
- c. De se protéger du soleil.
- d. De se brosser les cheveux plusieurs fois par jour.
- e. D'éviter les colorations, même sans ammoniac.

Figure 109 : Evaluation finale

2.10. Implémentation sur Internet

2.10.1. Supports de base

Oncolor est le réseau lorrain de cancérologie, agréé en 1998 par l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH). Il met en relation des établissements de soins publics et privés, des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmières...) hospitaliers ou de ville, des services sociaux, l'Agence Régionale de Santé (ARS)... ; l'objectif général étant d'organiser les soins en cancérologie en Lorraine. [165]

L'une des actions du réseau consiste, d'une part, à la création d'outils et de services facilitant et améliorant les pratiques professionnelles régionales et, d'autre part, à leur diffusion auprès des utilisateurs. [165]

Dans cette perspective, le réseau s'est investi dans des programmes de formations et il est devenu organisme de formation en décembre 2000 (n°agrément 41.54.019.95.54 du 20/12/2000). [167]

En 2001, des pharmaciens proposent, par l'intermédiaire du réseau, une formation en présentiel théorique et pratique du personnel pharmaceutique des Unités Centralisées de Préparation des Chimiothérapies (UCPC) des établissements de soins de Lorraine.

Cette formation a été transposée en 2008 sur une plateforme de e-learning appelée **OncoTICE**. Il s'agit d'un support technique de communication et d'apprentissage via internet, développé par le service **TICE** (Technologies de l'Information et de la Communication pour l'Enseignement). [166]

L'outil de création utilisé est Moodle (Modular Object Oriented Dynamic Learning Environment), outil Internet libre et gratuit utilisé pour créer des sites ou des plateformes d'apprentissage. [169]

La plateforme OncoTICE a été créée en partenariat avec :

- le réseau Oncolor,
- l'université Nancy I : le laboratoire ERPI (Équipe de Recherche sur les Processus Innovatifs) de l'Institut Nationale Polytechnique de Lorraine (INPL) et la cellule TICE,
- GCS (Groupement de Coopération Sanitaire) Télésanté Lorraine. [168]

Les formations du personnel pharmaceutique des UCPC sont ainsi devenues des formations par blending learning, alliant e-learning (cours en ligne, avec support photo, vidéo, audio) et formation en présentiel par des heures d'enseignement à Nancy.

Pour implémenter nos formations, nous avons utilisés ces supports préexistants et fonctionnels.

2.10.2. Accès à la plateforme

Les formations modulaires présentées ci-dessous sont accessibles par le lien « <http://oncotice.fr/moodle/> ».

2.10.3. Accès aux modules

Après avoir saisi le lien, la première page visitée est la page d'accueil présentant les différentes formations par thématique et les forums de discussions.

Les cours à destination des officinaux sont disponibles en cliquant sur l'onglet « module de formation - Officine ».

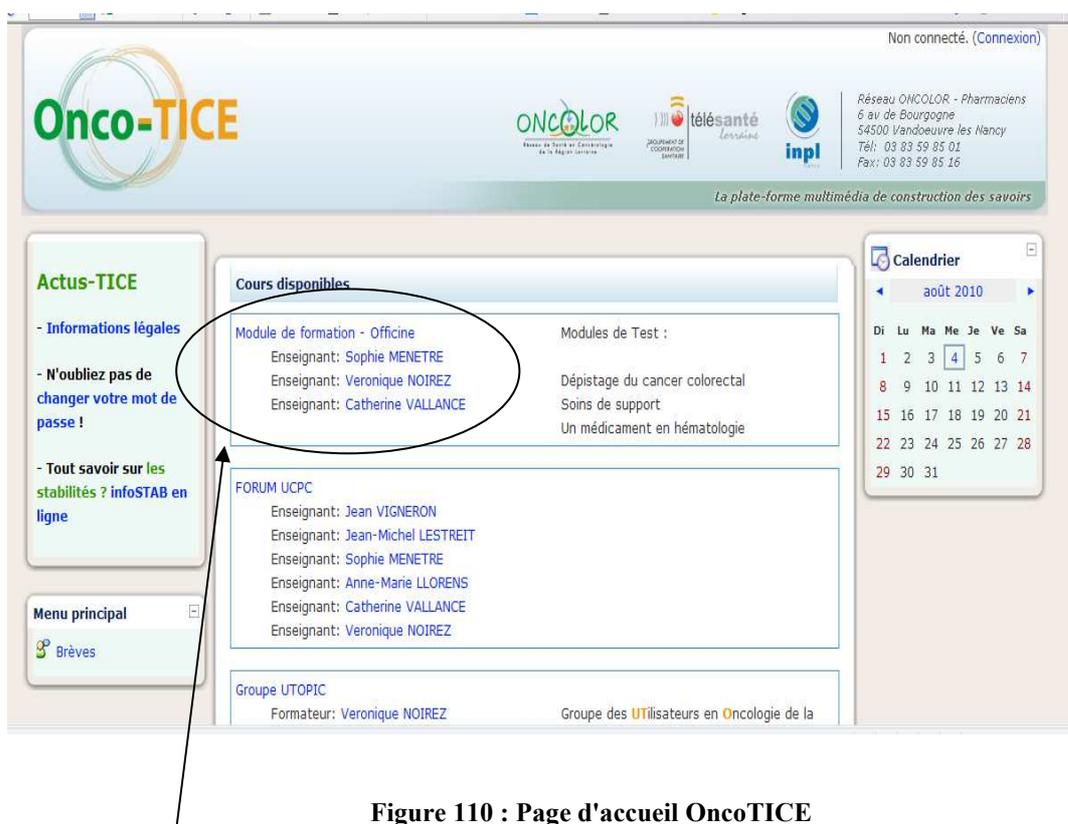


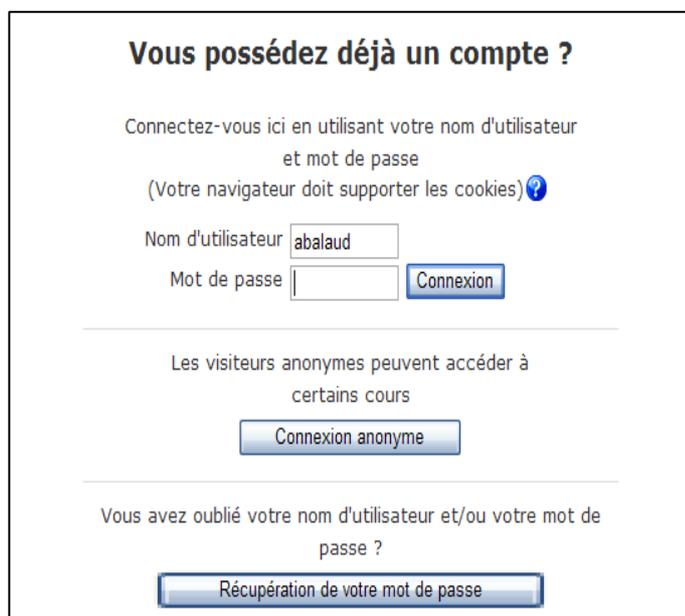
Figure 110 : Page d'accueil OncoTICE

Accès aux modules de formation des officinaux

L'accès est subordonné à une inscription préalable qui permet d'obtenir un identifiant et un mot de passe nécessaires pour accéder aux cours.

Seules les formations correspondantes à l'inscription souscrite sont accessibles.

Dans un premier temps, seules les personnes ayant participées à cette thèse et les équipes officinales participant à la phase de test ont ces codes.



Vous possédez déjà un compte ?

Connectez-vous ici en utilisant votre nom d'utilisateur
et mot de passe
(Votre navigateur doit supporter les cookies) ?

Nom d'utilisateur

Mot de passe

Les visiteurs anonymes peuvent accéder à
certains cours

Vous avez oublié votre nom d'utilisateur et/ou votre mot de
passe ?

Figure 111 : Page d'identification de l'utilisateur

La liste des modules proposés est disponible sur la page suivante. L'apprenant le choisit en le sélectionnant.

Module de formation - Officine

oncotice » Officine Connecté sous le nom « Amélie BALAUD » (Déconnexion)

Personnes
Participants

Administration
Notes
Rapports
Me désinscrire de Officine
Profil

Dernières nouvelles
Ajouter un nouveau sujet...
28 mai, 17:52
Admin User
Modules Pharmacies d'officine : Début du test plus...
Sujets antérieurs ...

Aperçu des sections

La phase test de la formation débute le lundi 7 juin. Elle prend fin - officiellement - le samedi 26 juin ... mais joue les prolongations jusqu'à la visite de fin de test ! Le questionnaire "type examen" sera disponible dès samedi 19 juin.

Forum des nouvelles
Les animations des cours nécessitent, pour leur lecture, l'utilisation du logiciel libre Flash Player. Pour voir ou revoir les animations, un bouton "Play" est disponible en bas à gauche de chaque animation.
Pour approfondir les cours, des liens sont mis à votre disposition, ils sont de couleur verte au sein du texte ou dans les schémas.
Un forum est disponible ci-dessous pour vos éventuelles questions.
[Posez vos questions ICI](#)

- Cancer colorectal**
Dépistage du cancer colorectal
- Hématologie**
Glivec
- Soins de support**
Alopécie
Petit Test sur l'alopécie
- Pour tester votre apprentissage**
Le test est disponible !
QCM_examen_test

ONCOTICE
Plate-forme multimedia de construction des savoirs
<http://www.oncotice.fr> Contact: administrateur@oncotice.fr
Documentation Moodle pour cette page
Accueil

Onco-TICE

En cliquant sur les liens, l'apprenant accède aux différents cours

Figure 112 : Accès aux modules

En cliquant sur le titre du module, l'accès se fait dans une fenêtre pop up, fenêtre secondaire qui s'affiche devant la fenêtre de navigation principale. Ainsi pour ouvrir un nouveau module, il suffit de fermer le précédent, un retour en arrière n'est pas nécessaire.

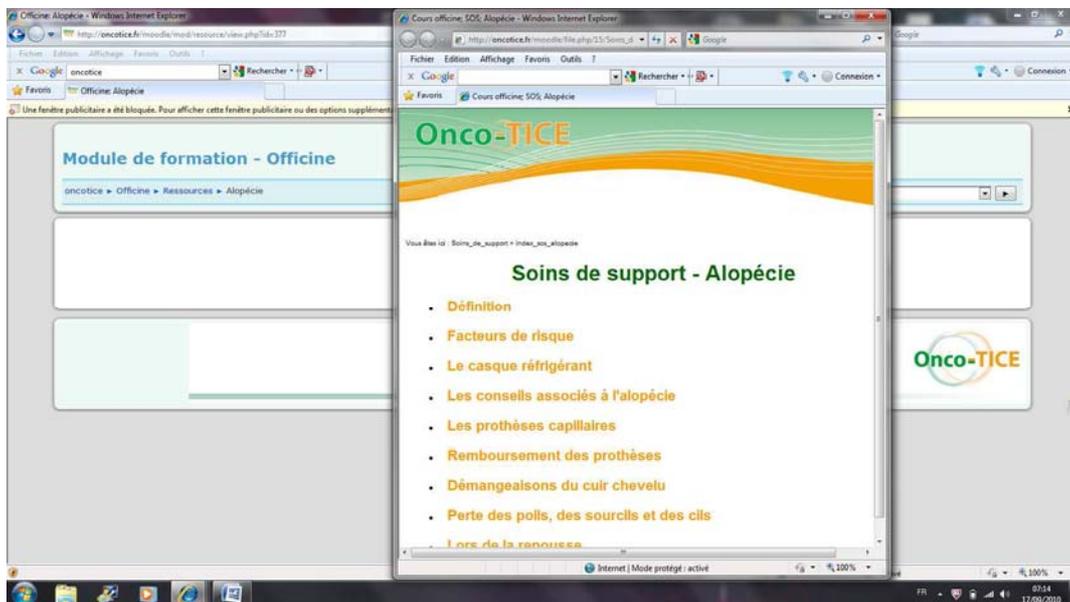


Figure 113 : Fenêtre pop-up

Chaque module commence par une page de sommaire, qui donne la trame générale de l'apprentissage.

Pour une relecture éventuelle, il pourra revenir facilement au point qu'il souhaite revoir, en cliquant sur la page de cours correspondante.



Figure 114: Sommaire du module Alopecie



Figure 115 : Sommaire du module Dépistage du cancer colorectal

Les modules « Alopécie », « Dépistage du cancer colorectal » et « Hématologie - Glivec® » sont actuellement en ligne. Ils servent d'exemples et de pilotes auprès des officines. Les modules résultant de ce travail de thèse (« Alopécie » et « Dépistage du cancer colorectal ») sont présentés dans leur intégralité dans les Annexes 6 et 7.

2.10.4. Navigation

Au sein d'un module de formation, deux types de navigation sont possibles :

- L'apprenant peut aborder les pages successivement en cliquant sur le lien « suivant » ou « précédent » ; le module est ainsi visionné en intégralité en suivant la trame générale.
- L'apprenant peut accéder directement à une page de cours par le sommaire ; cette action est recommandée uniquement si l'apprenant souhaite relire une page qu'il a déjà visionnée.



Figure 116 : Navigation au sein d'un module

Pour approfondir les cours ou pour donner la définition de certains termes, des liens explicatifs sont mis à la disposition de l'apprenant. Ils sont de couleur verte au sein du texte ou dans les schémas. Il suffit de cliquer sur le mot en vert pour qu'une fenêtre pop-up comportant des précisions sur le terme sélectionné s'ouvre.

The image shows a screenshot of a web browser displaying a course page about colorectal cancer screening. The page content includes:

- Navigation:** Cancer colorectal > Dépistage > Obtention des résultats
- Section: Test positif**
 - Un test positif ne signifie pas la présence de lésions (polypes ou cancers). Il signifie que du sang a été détecté dans les selles.
- Section: Test positif > Rôle du gastro-entérologue**
 - Le gastro-entérologue effectue la coloscopie et rend les résultats au patient, au médecin prescripteur ainsi qu'aux Centres de Coordination du dépistage des cancers.
 - En cas de non réponse dans les 3 mois suivant un test positif, le Centre de Coordination envoie un rappel au médecin traitant et au patient : il est primordial que les tests positifs soient suivis d'une coloscopie totale. Au bout de 1 an de non réponse, le patient est averti des risques encourus et est exclu du programme de dépistage.
 - Si la coloscopie est négative, le patient devra refaire le test Hémocult-II® 5 ans plus tard. Si elle est positive, le patient recevra le traitement approprié en fonction de ces lésions.

On the right side of the browser window, there is a flowchart illustrating the process:

```

graph TD
    Résultats --> Test_négatif[Test négatif]
    Résultats --> Test_positif[Test positif]
    Test_négatif --> Test_renouveler[Test à renouveler dans 2 ans]
    Test_positif --> Medecin_traitant[Médecin traitant]
    Medecin_traitant --> Gastro_enterologue[Gastro-entérologue Coloscopie]
    Gastro_enterologue --> Coloscopie_neg[Coloscopie négative]
    Gastro_enterologue --> Coloscopie_pos[Coloscopie positive]
    Coloscopie_neg --> Test_renouveler_5[Test à renouveler 5 ans plus tard]
    Coloscopie_pos --> Traitements[Traitements appropriés]
  
```

Red and blue circles highlight 'Test positif' and 'Gastro-entérologue Coloscopie' in the flowchart, respectively. Red and blue arrows point from these circles to the corresponding text sections on the left. A black arrow points from the 'Test positif' circle to a pop-up window titled 'Cancer colorectal > Dépistage > Obtention des résultats' with the sub-heading 'Test positif > Rôle du médecin traitant'. This pop-up contains the text: 'Pour cela, le médecin traitant prescrit une consultation auprès d'une gastro-entérologue pour une coloscopie complète.'

Figure 117 : Liens explicatifs

2.10.5. Accès au forum

Une communication asynchrone, entre apprenants et formateurs (= chargé pédagogique de la formation [148]), éventuellement entre apprenants et administrateurs (= chargé technique de la plateforme [148]) ou encore entre apprenants, est disponible, sous forme de forums de discussions.

D'une part, l'apprenant est invité à poser des questions, à faire part de ses remarques et/ou à exposer ses problèmes techniques éventuels, dans l'attente d'une réponse de son interlocuteur. (Action réalisable par le lien « Posez vos questions ICI »)

D'autre part, l'administrateur ou l'accompagnateur peuvent fournir des nouvelles diverses et faire des annonces. (Action réalisable par le lien « Forum des nouvelles »)

L'accès se fait sur la page de présentation des modules.

Forum des nouvelles

Les animations des cours nécessitent, pour leur lecture, l'utilisation du logiciel libre Flash Player. Pour voir ou revoir les animations, un bouton "Play" est disponible en bas à gauche de chaque animation.

Pour approfondir les cours, des liens sont mis à votre disposition, ils sont de couleur verte au sein du texte ou dans les schémas.

Un forum est disponible ci-dessous pour vos éventuelles questions.

Posez vos questions ICI

Module de formation - Officine

oncobce » Officine » Forums » Forum des nouvelles

Tous les participants sont obligatoirement abonnés à ce forum

Nouvelles diverses et annonces

Discussion	lancée par	Réponses	Dernier message
Modules Pharmacies d'officine : Début du test	Admin User	0	Admin User ven 28 mai 2010, 17:52

Module de formation - Officine

oncobce » Officine » Forums » Posez vos questions ICI

Groupes visibles: Tous les participants

Merci de déposer vos questions dans ce forum

Discussion	lancée par	Groupes Réponses	Dernier message
Commentaires sur la technique de formation	Admin User	0	Admin User mer 9 jun 2010, 12:06
Autres questions	Admin User	0	Admin User ven 28 mai 2010, 11:52
Problèmes techniques	Admin User	0	Admin User ven 28 mai 2010, 11:46

Figure 118 : Accès aux forums

Conclusion

L'objectif de cette thèse est de créer et de mettre en place une formation modulaire, sur les soins de support et le cancer colorectal, s'adressant aux pharmaciens d'officine et à leur équipe.

Ce travail répond à une obligation de formation du personnel officinal. En effet, dans la loi (loi HPST, article L.4236) sous le terme de développement professionnel continu et d'évaluation des pratiques professionnelles au sein des officines, il est demandé aux pharmaciens d'entretenir, de perfectionner et d'actualiser leurs connaissances avec une obligation de résultats.

Le e-learning permet un apprentissage progressif et un accès simplifié à distance. Ainsi, tous ceux qui rencontrent des difficultés à suivre des formations « en présentiel », par un éloignement géographique ou un emploi du temps chargé, peuvent se former par cette méthode. La présentation de nos formations est adaptée à l'exercice au comptoir. Le découpage en modules permet de diviser la formation en sessions courtes. Les cas pratiques, les animations ou encore les ordonnances qui jalonnent les cours sont des supports qui placent l'apprenant dans des conditions réelles d'exercice. De plus, l'utilisateur peut s'auto-évaluer et rythmer son apprentissage tout au long des modules grâce aux tests proposés (quiz..).

Actuellement, les pilotes de formation mis en ligne ont été testés par des pharmaciens volontaires. Les résultats de l'enquête sont en cours de travail et seront décrits dans la thèse d'Anne-Claire Dupont. Si les pharmaciens sont intéressés par les formations proposées et si le travail est justifié, d'autres thèmes pourront être abordés (autres localisations de cancer, soins palliatifs...).

De plus, en lien avec la loi HPST et l'obligation de formation continue, pour assurer la pérennité et reconnaître la valeur des formations présentées sur cette plateforme, il pourra être envisageable de faire une demande d'agrément auprès des autorités compétentes (CNFPC, OGC ou HCFPC selon les lois en cours).

Enfin, ce travail ouvre une nouvelle perspective pour la plateforme de formation hospitalière existante, OncoTICE, qui se tourne vers les officinaux, participant au lien ville-hôpital en cancérologie. Ce rapprochement hôpital et libéral est nécessaire à la coordination des soins et à la prise en charge globale des malades. Il nécessite une meilleure communication et une complémentarité entre les deux secteurs, basées sur des connaissances et des compétences solides, acquises, perfectionnées et actualisées au cours de formations.

La relecture par des médecins spécialistes et la supervision par le réseau régional de cancérologie Oncolor font de ces formations, un outil de coopération médecins-pharmaciens. Cela répond au contexte actuel des réformes, notamment avec l'introduction de l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) dans la loi (loi HPST, article 84). En effet, l'ETP demande la participation et la coordination de tous les professionnels de santé de façon à rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie.

Pour participer à ses programmes, les professionnels de santé, dont le pharmacien, devront acquérir de nouvelles compétences et donc suivre des programmes de formation.

Annexe 1 : Loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires de 2008 [1]

Article L.4236-1 : « La formation pharmaceutique continue a pour objectif le perfectionnement des connaissances, l'évaluation des pratiques professionnelles, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Elle constitue une obligation pour les pharmaciens tenus pour exercer leur art de s'inscrire au tableau de l'Ordre. »

Article L.4236-2 : « Les modalités selon lesquelles les pharmaciens satisfont à leur obligation de formation pharmaceutique continue ainsi que les critères de qualité de la formation qui leur est proposée en vue du respect de leur obligation sont fixés par décret en Conseil d'Etat. »

Article L.4236-3 : « Les instances ordinales s'assurent du respect par les pharmaciens de leur obligation de formation continue. »

Article L.4236-4 : « Les employeurs publics et privés sont tenus de prendre les dispositions permettant aux pharmaciens salariés d'assumer leur obligation de formation continue dans les conditions fixées par le présent code. »

Annexe 2 : Risque émétique des chimiothérapies [29]

Chimiothérapies faiblement émétisantes :

Bléomycine
Busulfan
Capécitabine
Chlorambucil
Chlorodéoxyadénosine-
étoposide
Fludarabine
Fluorouracile <1000mg/m²
Gemcitabine
Hydroxyurée
Methotrexate <250mg/m²
Mitomycine
Taxanes
Thioguanine
Topotécan
Vinblastine
Vincristine
Vinorelbine

Chimiothérapies moyennement émétisantes :

Cyclophosphamide <750mg/m²
Doxorubicine 20 à 60 mg/m²
Epirubicine <90 mg/m²
Hexaméthylmélatmine
Idarubicine
Ifosfamide
Irinotécan
Methotrexate 205 à 1000 mg/m²
Mitoxantrone <15 mg/m²

Chimiothérapie fortement émétisantes :

Carboplatine
Carmustine
Cisplatine
Cyclophosphamide >750mg/m²
Cytarabine >1g/mg/m²
Dacarbazine
Doxorubicine >60 mg/m²
Méchloréthamine
Methotrexate >1000 mg/m²
Procarbazine
Streptozocine

Classement des chimiothérapies selon leur risque émétique

Annexe 3 : Toxicité médullaire des chimiothérapies [68]

DCI	Nadir Jours	Récupération Jours	DCI	Nadir Jours	Récupération Jours
Altrétamine	21	28	Idarubicine	10	21-28
Amsacrine	7-10	21-28	Ifosfamide	7-14	21
L-Asparaginase	7-10	14	Irinotécan	8-12	15-22
Bléomycine	10	14	Lomustine	21-28/40-50	49/60
Busulfan	11-17	42-56	Melphalan	14-21	28-42
Carboplatine	14-21	28-42	Mercaptopurine	7-10	14-21
Carmustine	21-30	35-49	Méthotrexate	7-10	14-21
Chlorambucil	21	42-56	Mitomycine C	28	40-56
Chlorméthine	10-14	21-28/35	Mitoxantrone	10-14	21
Cisplatine	14	21	Paclitaxel	11	18-21
Cyclophosphamide	7-14	21-28/18-25	Pentostatine	15	21-28
Cytarabine	15-21	28-35	Pirarubicine	10-15	21-30
Dacarbazine	21	28-35	Procarbazine	10-14/25-30	21-38/36-50
Dactinomycine	14	21/25	Raltitrexed	7-14	21
Daunorubicine	10-14	21-28	Streptozocine	7-15	21
Docétaxel	5-8	21	Témozolomide	21-28	28-52
Doxorubicine	7-14	21/27	Thioguanine	10	21
Epirubicine	7-14	21	Thiotépa	10-14	21
Etoposide	7-14	21-28	Topotécan	9-16	21
Fludarabine	13	21-28	Vinblastine	5-10	14-21
Fluoro Uracile	10	21-28	Vincristine	5-10	7-14
Fotémustine	30	40	Vindésine	5-10	7-14
Hydroxyurée	7	14	Vinorelbine	7-10	14-21

Nadir et délai de récupération d'un taux normal de leucocytes selon les molécules de chimiothérapie administrées

Annexe 4 : Médicaments de la préparation colique [144]

Il faut savoir que le goût désagréable de ces produits peut être atténué en les plaçant au froid ; toutefois, il faut éviter de boire une grande quantité de liquide très froid sous peine de provoquer des douleurs abdominales, notamment chez la personne âgée. On peut aussi, dans certains cas, ajouter quelques gouttes de sirop à la préparation.

Les laxatifs utilisés dans le cadre des investigations coliques ne sont pas les mêmes que ceux utilisés dans le cadre de la constipation et doivent, par conséquent, être réservés à cette indication.

Il en existe différents types (liste non exhaustive) :

- les **macrogols** (polyéthylène glycol PEG) : Colopeg[®], Fortrans[®], Klean prep[®]...

Mécanisme d'action: Les macrogols sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par des liaisons hydrogènes. Pris par voie orale et non absorbés par l'intestin, ils vont augmenter le volume des liquides intestinaux et en faciliter l'évacuation.

Classe : laxatifs osmotiques.

Posologie : 1 Litre (L) pour 15 à 20 kilogramme (kg) de poids corporel (environ 3 à 4 L pour un adulte)

Présentation et utilisation : sous forme de sachets à diluer avec de l'eau (1 sachet pour 1 L d'eau) et à boire

Plan de prise : soit en prise unique la veille au soir de l'examen ; soit la moitié la veille au soir et l'autre moitié le matin à au moins 4 heures de l'examen. Pour un effet optimal, le volume par prise doit être bu en 1 heure maximum.

- les **anthracéniques** : X-Prep[®] (séné)...

Mécanisme d'action : Ils modifient les échanges hydro électrolytiques intestinaux et stimulent la motricité digestive.

Classe : laxatifs irritants

Présentation et utilisation : sous forme d'un sachet à diluer avec 1 verre d'eau et à boire

Plan de prise : à boire la veille, environ 12 heures avant l'examen

- le **phosphate de sodium** (hydrogénophosphate et dihydrogénophosphate de sodium) : Fleet Phospho Soda[®], Colokit[®]....

Mécanisme d'action: Ils agissent par un procédé osmotique en augmentant la rétention de liquide dans la lumière de l'intestin et en favorisant leur évacuation

Classe : laxatifs osmotiques

Présentation et utilisation de Fleet Phospho Soda[®]: sous forme de 2 flacons de solutions buvables (45 ml)

Plan de prise de Fleet Phospho Soda[®]: Pour le lavage intestinal avec ce produit, le protocole est plus spécifique et dépend du moment de l'examen :

si coloscopie le matin :

- dernier repas : dîner de l'avant-veille
- petit déjeuner de la veille : 1 verre de liquide clair (eau, café, thé, bouillon clair, jus de fruits sans pulpe, sodas légers...) puis 1 flacon de la solution dilué dans de l'eau puis 1 verre d'eau
- midi de la veille : 3 verres de liquide clair
- dîner de la veille : idem petit déjeuner
- arrêt des boissons à minuit au plus tard

si coloscopie l'après midi :

- dernier repas : le midi de la veille
- dîner de la veille : 1 verre de liquide clair puis 1 flacon de la solution dilué dans de l'eau puis 3 verres de liquide clair
- petit déjeuner du jour : 1 verre de liquide clair puis 1 flacon de la solution dilué dans de l'eau puis 1 verre d'eau
- arrêt des boissons à 8 heures

Présentation et utilisation de Colokit® : C'est le premier produit de préparation colique en comprimé disponible en France. Sa commercialisation (septembre 2010) permet de palier à l'échec de ces traitements lié à la mauvaise observance, en augmentant la tolérance et l'acceptabilité. Il se présente sous forme d'une boîte de 32 comprimés.

Plan de prise de Colokit® :

- dernier repas : petit déjeuner de la veille
- midi de la veille : liquide clair
- dîner de la veille : 4 Comprimés avec 250 ml de liquide clair, à recommencer 4 fois de suite à un quart d'heure d'intervalle entre les prises, soit 20 comprimés au total
- petit déjeuner du jour : 4 comprimés avec 250 ml de liquide clair, à recommencer 2 fois de suite à un quart d'heure d'intervalle entre les prises, soit 12 comprimés au total.
- remarque : si la coloscopie est programmée tôt le matin, la totalité des comprimés peuvent être prise le soir de la veille, en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise des 20 premiers comprimés et la prise des 12 suivants.

- les **lavements rectaux** (hydrogénophosphate et dihydrogénophosphate de sodium) : Normacol lavement® ; pour les recto-sigmoïdoscopie uniquement ; un lavage la veille et un lavage le jour même (indication aussi en cas de constipation)

- **associations** :

- d'un laxatif osmotique (hydrogénophosphate et dihydrogénophosphate de sodium) par voie orale en solution buvable et d'un laxatif irritant (bisacodyl) par voie orale en comprimés et éventuellement d'un lavage rectal à l'eau tiède : Prépacol® ; 4 comprimés et la solution buvable la veille au soir ; lavement à l'eau tiède 3 heures avant l'examen,
- d'un laxatif osmotique (citrate de magnésium) et d'un laxatif stimulant (picosulfate de sodium) : Citrafleet® ; 1 sachet le matin de la veille dans 150 ml d'eau et 1 sachet 6 à 8 heures plus tard.

Annexe 5 : Régime sans résidu [172] [127]

Le patient doit suivre un régime sans résidus durant les 2-3 jours précédant l'examen. Ce régime permet d'éviter qu'il persiste des résidus alimentaires lors de l'examen.

Le principe de ce régime est :

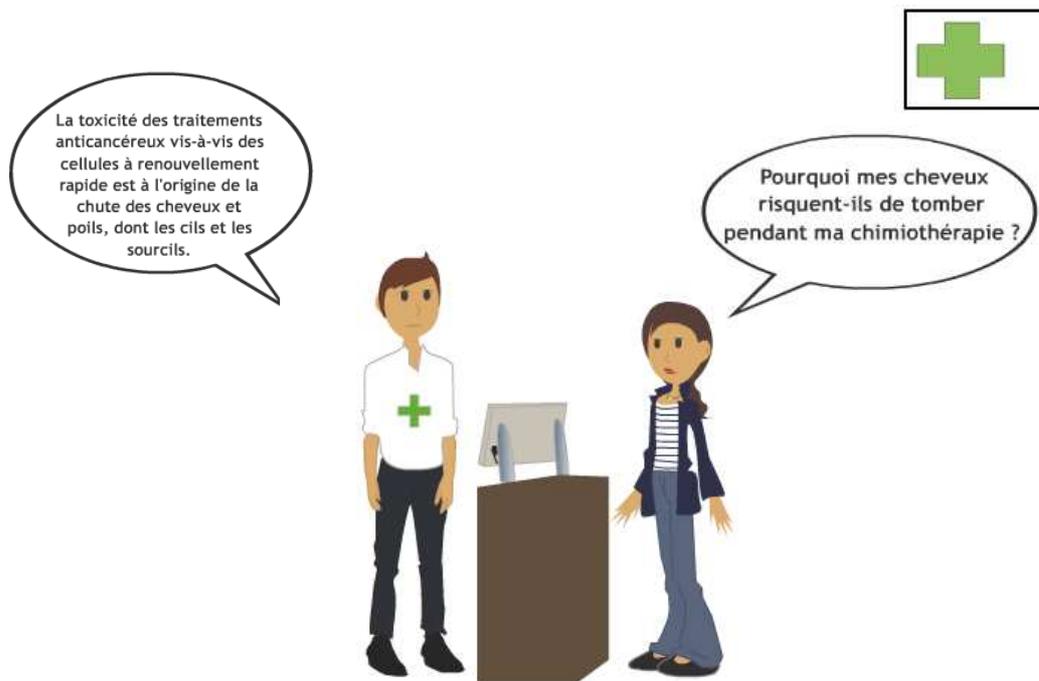
- de supprimer de l'alimentation les fibres alimentaires végétales (tous les légumes et les fruits crus et cuits, toutes les céréales complètes) mais aussi les résidus que l'on peut trouver dans la viande (viandes fibreuses ou tendineuses) ; pour permettre de diminuer le volume des selles, de diminuer le transit intestinal et de diminuer l'irritation de la muqueuse intestinale.
- de supprimer les graisses cuites car elles vont avoir un effet d'accélération du transit par un "effet de chasse" post prandiale par stimulation des sécrétions biliaires.

A EVITER	AUTORISE
Matières grasses cuites : beurre ou huiles cuits, fritures	Beurre et huile crus
Charcuteries, viandes grasses (mouton, porc) ou cuites dans la graisse, peau des volailles, abats, viandes marinées, gibier, œufs frits	Volailles sans peau (poulet, dinde), lapin, cheval ou viande rouge cuite de première catégorie (maigre) et cuite sans graisse, œufs non frits (durs ou coques)
Conserves de poisson à l'huile, au vin blanc, à la tomate, poissons gras (thon, sardine, maquereau, harengs), poissons panés	Autres poissons frais ou surgelés non panés, cuits sans graisse (au four micro-ondes, en papillote, au four traditionnel)
Crudités, légumes verts cuits ou crus, légumes secs, petits pois et chips	Riz, pâtes et semoule, bouillons de légumes mais sans les légumes
Pain frais, pain de seigle, pain complet et céréales	Biscottes
Sauces pimentées (câpres, oignons, curry, paprika, piment), sauces à base de vin, mayonnaise et sauce tomate	Jus de citron (sans pulpe et sans pépins), voire sauce blanche et béchamel (faites au lait de soja)
Condiments (moutarde, cornichons, aromates en feuilles, épices fortes), plats cuisinés tout faits	Sel, vinaigre et autres aromates
Fromages fermentés et forts (camemberts, bries, bleus, roqueforts, chèvres, munsters), fromages aux épices et aux herbes	Autres fromages (gruyère, cantal, hollandaise, tome de Savoie et des Pyrénées), yaourts, fromages blancs et petits suisses, desserts au tapioca, semoule ou maïzena, en utilisant du lait de soja ou du lait sans lactose
Fruits cuits ou crus, frais ou en conserve, pâtisseries, beignets et confitures	Biscuits secs, meringue, génoise, biscuits de Savoie, sucre, miel, poires ou pêches cuites sans peau et sans pépins
Boissons gazeuses, cidre, bière, apéritifs et autres boissons alcoolisées et jus de fruits	Eau à consommer largement, café et thé léger, infusions, lait de soja ou sans lactose, jus de fruits dilués, sans pulpe et sans pépins

Aliments interdits et autorisés dans le régime sans résidus

Annexe 6 : Module de formation sur l'alopecie en ligne sur OncoTICE

1- Soins de support > Peau et phaneres > Alopecie > Definition



Quelle est l'origine de l'alopecie induite par la chimiothérapie ou la radiothérapie ?

Les traitements anticancéreux agissent sur les cellules tumorales qui ont un renouvellement rapide. Parfois d'autres cellules qui se multiplient rapidement sont altérées par ces traitements. C'est le cas des cellules des bulbes pileux qui se multiplient toutes les 12 à 24 heures.

L'alopecie correspond à la chute totale ou partielle des cheveux et/ou des poils.

L'alopecie débute généralement 2 à 3 semaines après le début du traitement anticancéreux mais parfois elle apparaît dès la première séance. Certains patients ressentent des démangeaisons, des picotements au niveau du cuir chevelu, avant et lors de la chute.

L'alopecie peut être uniforme ou non.

Dans tous les cas, les cheveux tombent régulièrement au cours des chimiothérapies successives. Si la chute est importante, elle s'accompagnera d'une dépilation axillaire et pubienne. Les cils, les sourcils et la barbe seront toujours les derniers touchés. Lorsqu'elle est chimio-induite, elle est théoriquement réversible : les cheveux et les poils repousseront à l'arrêt du traitement. Il faut savoir que lors de la repousse, les cheveux pourront également avoir changés de nature.

La radiothérapie peut également provoquer une alopecie qui se limitera à la zone du corps touchée par les rayons. Dans ce cas, la chute des cheveux peut être parfois définitive.

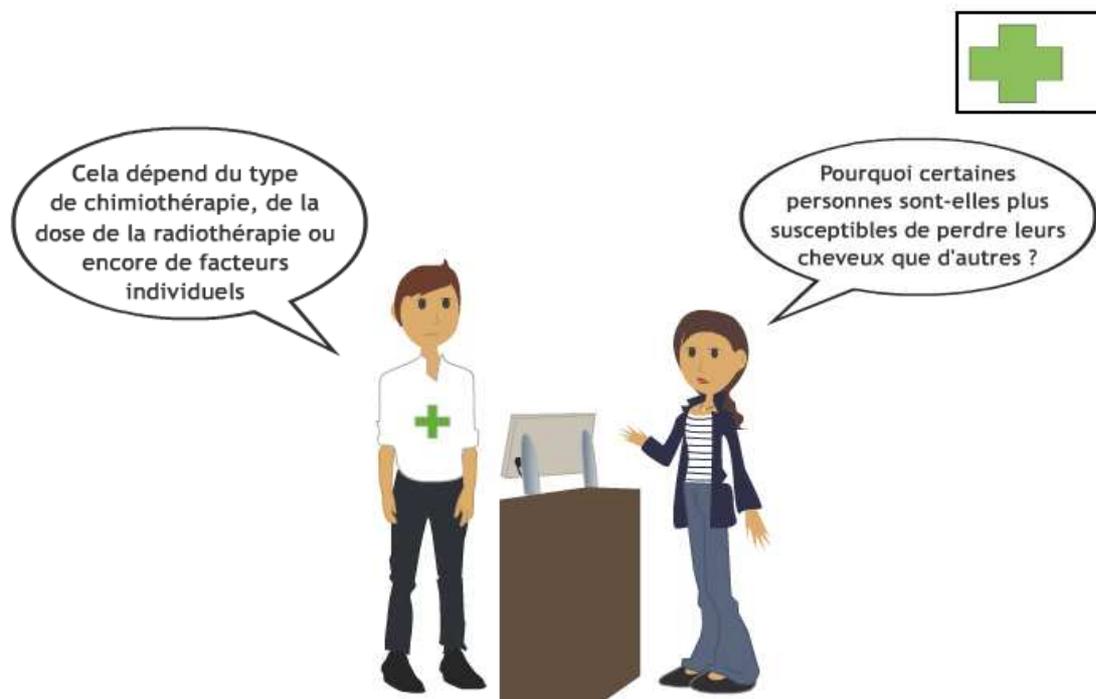
Quels sont les différents grades de l'alopecie ?

L'OMS classe la toxicité des traitements en cinq groupes selon le degré d'atteinte des phanères.

Grade 0	Absence de changement
Grade 1	Perte minime des cheveux
Grade 2	Alopecie modérée par plaques
Grade 3	Alopecie complète mais réversible
Grade 4	Alopecie irréversible

Grade de toxicité selon l'alopecie

2- Soins de support > Peau et phanères > Alopecie > Facteurs de risque



- Les molécules de chimiothérapie et les doses administrées sont les premiers facteurs à prendre en compte. Les molécules les plus toxiques sont classées dans le tableau suivant.

	G3
Bléomycine (Bléomycine [®])	✓
Capécitabine (Xéroda [®])	✓
Cyclophosphamide (Endoxan [®])	✓
Cytarabine (Aracytine [®])	✓
Daunorubicine (Cerubidine [®])	✓
Docétaxel (Taxotère [®])	✓
Doxorubicine (Adriblastine [®]) et doxorubicine liposomale (Caelyx [®])	✓
Epirubicine (Farmorubicine [®])	✓
Etoposide (Etopophos [®])	✓
Idarubicine (Zavedos [®])	✓
Ifosfamide (Holoxan [®])	✓
Irinotécan (Campto [®])	✓
Mercaptopurine (Purinethol [®])	✓
Paclitaxel (Taxol [®])	✓
Pemetrexed (Alimta [®])	✓
Pipobroman (Vercyte [®])	✓
Tegafur-Uracile (UFT [®])	✓
Thiotepa (Thiotepa [®])	✓
Thioguanine (Lanvis [®])	✓
Topotecan (Hycamtin [®])	✓
Vinorelbine (Navelbine [®])	✓

Molécules de chimiothérapie ayant une toxicité de grade 3

Le risque de survenue de chute des cheveux augmente avec l'association de ces molécules entre elles et avec une radiothérapie.

- En radiothérapie, l'importance de ces effets indésirables dépend aussi du nombre de séances et de la dose administrée. Plus la dose administrée sera élevée, plus le risque de survenue d'alopécie irréversible sera présent.
- Des facteurs individuels interviennent également. Selon la nature du cheveu, leur longueur et les soins apportés, certaines personnes seront plus sensibles que d'autres à l'alopécie, pour un même traitement.

3- Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Casque réfrigérant



Comment s'exerce l'effet préventif du casque réfrigérant ?

Il agit en provoquant une vasoconstriction locale, réduisant ainsi l'afflux sanguin et donc la toxicité des médicaments au niveau des territoires cutanés concernés.

Il est préconisé, pour une efficacité optimale, de mettre en place le casque quinze minutes avant le début de la cure sur cheveux mouillés pour améliorer la réfrigération du cuir chevelu. Idéalement, il doit être changé très régulièrement (toutes les 30 à 45 environ), afin de rester bien froid tout au long de la perfusion. Le malade doit conserver le casque vingt minutes au moins après la fin de l'administration.

Remarque : Il existe des machines délivrant du froid continu pour éviter les écarts de température.

Toutefois, l'influence des paramètres tels que la durée du port, le type de casque et la température sur l'efficacité préventive de cette méthode est peu étudiée. Aujourd'hui, les modalités d'utilisation de l'appareil au sein des services d'oncologie sont empiriques et varient d'un établissement à un autre.

Le port du casque est proposé systématiquement dans certains établissements. Dans les autres cas, le patient peut en faire la demande et un avis médical est nécessaire.

Il faut enfin noter que le casque réfrigérant n'est pas toujours efficace, notamment en cas de polychimiothérapie très alopeciante. Il est contre-indiqué en cas de leucémies ou de tumeurs cérébrales, d'arthrose cervicale sévère et de lésions cutanées au niveau du cuir chevelu. Il est inopérant en cas de chimiothérapie continue par pompe ou par voie orale.



Port du casque réfrigéré lors d'une chimiothérapie

Quels sont les effets indésirables du casque réfrigérant ?

Le casque est généralement bien toléré mais il peut être à l'origine de certains effets secondaires comme :

- une sensation désagréable de froid conduisant parfois à des maux de tête,
- des vertiges,
- des nausées,
- des douleurs cervicales ou oculaires.

En cas de gêne importante, le casque réfrigérant peut être retiré.

La prise de paracétamol (1g, une demi heure avant la pose du casque) et se couvrir chaudement pendant la perfusion permettent de prévenir ces effets secondaires.

Il existe des moyens de prévention et de traitement de l'alopecie.

4- Soins de support > Peau et phanères > Alopecie > Conseils associés



Ménager la chevelure

Il est nécessaire de privilégier les shampooings doux et de n'utiliser qu'une petite quantité de produit à chaque fois.

ATTENTION : Les shampooings pour bébés sont totalement proscrits.

Le lavage des cheveux doit se faire à l'eau tiède, l'eau chaude pouvant irriter le cuir chevelu.

Les cheveux ne doivent pas être lavés trop fréquemment : il vaut mieux laver les cheveux la veille des séances et espacer au maximum le shampooing suivant (minimum trois jours).

Il est formellement déconseillé d'utiliser des produits agressifs présents dans les colorations ou lors des permanentes. Toutefois, deux fabricants industriels de cosmétiques proposent des gammes de coloration sans ammoniac pouvant être utilisées si le préjudice physique est important (dans le cadre d'une activité professionnelle par exemple).

Le brossage des cheveux ne doit pas être trop fréquent ni trop énergique. Une brosse à poils souples ou un peigne à grosses dents ou un coiffage avec les mains conviennent parfaitement. La chaleur émise par le sèche-cheveux et les fers chauds est totalement à proscrire. Les nattages et les défrisages sont à éviter.

Enfin, le cuir chevelu doit être hydraté quotidiennement et protégé du soleil par un foulard ou de la crème solaire.

Il est conseillé d'adopter une coupe courte des cheveux avant leur chute.

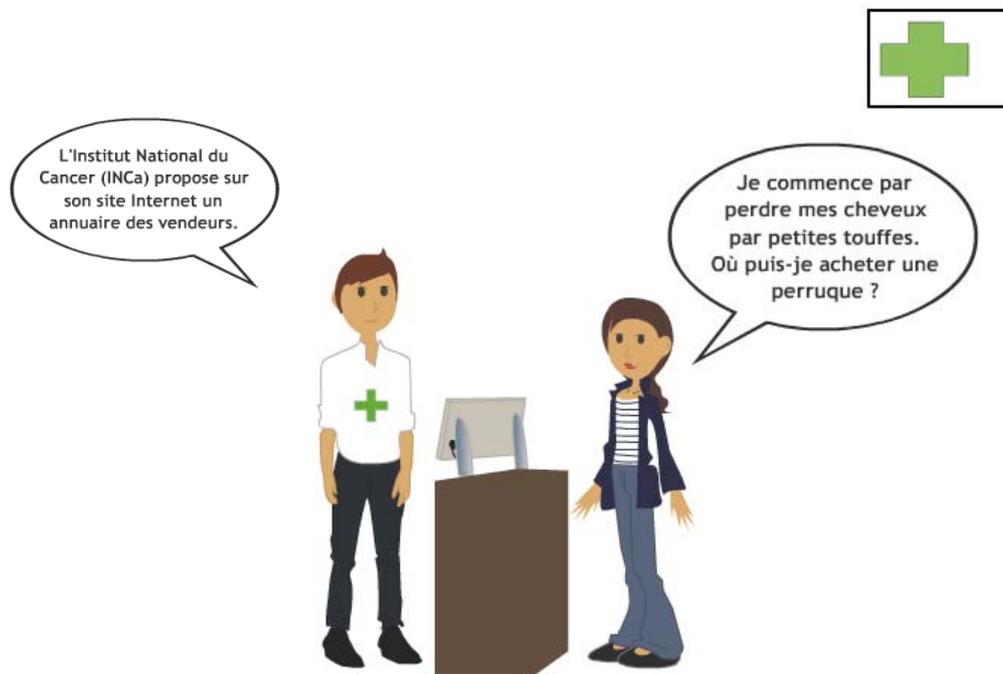
En effet, le casque est plus efficace sur cheveux courts et moralement, il est moins désagréable de perdre des cheveux courts que des cheveux longs. Parfois, la coupe permet également de retarder la chute de quelques jours. Cet acte permet d'anticiper psychologiquement la chute, en établissant une sorte d'étape intermédiaire. Elle reste cependant souvent difficile car vécue comme une contrainte dans l'optique du traitement.

À retenir

Conseiller :

- Adopter une coupe courte
- Utiliser un shampooing doux (hors shampooing bébé)
- Réduire les lavages
- Éviter les gestes agressifs (brossage, coloration, nattage, sèche-cheveux,...)
- Protéger le cuir chevelu du soleil

5- Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Prothèses capillaires



Où acheter sa perruque ?

Il est préférable d'avoir recours à un professionnel, coiffeur ou prothésiste capillaire au moment de l'achat d'une perruque.

L'Institut National contre le Cancer (INCa) tient à jour une liste de ces commerçants présentés par localisation géographique.

L'INCa a également élaboré une charte des droits du client et devoirs du vendeur de prothèses capillaires afin de promouvoir une démarche qualité concernant les conditions d'accueil, la présentation de la gamme, l'essayage, les conditions d'achat et le service après vente. Un autocollant disposé sur la devanture du magasin confirme l'adhésion du commerçant à la charte. L'adhésion est gratuite et valable deux ans.



Autocollant collé sur la devanture des magasins confirmant l'adhésion à la charte des prothèses capillaires

Remarques: La liste est alimentée par autodéclaration des commerçants. L'adhésion à la charte est déclarative, basée sur la bonne foi du professionnel, aucun contrôle n'est mené sur le terrain. Il est nécessaire de rester vigilant lors de l'achat.

Quand choisir sa perruque ?

Si le malade décide d'acheter sa perruque avant la chimiothérapie, il sera plus en forme pour la choisir et pourra la porter dès que nécessaire.

Certains patients ne veulent pas faire cet achat avant d'avoir perdu leurs cheveux. Il leur faudra tout de même faire leur choix parmi diverses références avant la perte des cheveux afin d'avoir l'assurance de pouvoir acheter le modèle souhaité dès que nécessaire.

Comment bien choisir sa perruque ?

Il existe aujourd'hui une gamme très variée de perruques en cheveux synthétiques ou en cheveux naturels.

Les cheveux synthétiques ont une texture très proche des cheveux naturels et une durée de vie de six à sept mois contre un an pour une perruque en cheveux naturels.

Le choix du modèle se fait le plus souvent au plus proche de l'ancienne coiffure. Toutefois, il n'est pas interdit de prendre une coiffure et une couleur différente.

La plupart des modèles de perruques sont « précoiffés ». Dans tous les cas, elles sont recoupées et personnalisées sur la tête du patient.

La perruque s'applique d'avant en arrière en positionnant correctement les pattes de maintien sur les tempes. Les prothèses capillaires sont souvent adaptées à plusieurs tailles de tour de tête.

Le choix d'une perruque requiert un peu de temps, il faut prévoir environ une heure pour faire son choix et procéder à quelques essayages.



Exemple de prothèses capillaires

Comment entretenir sa perruque ?

Pour les perruques en cheveux naturels, il est préférable de les déposer chez le vendeur pour un nettoyage.

Pour les fibres synthétiques, il est conseillé de laver la perruque une à deux fois par mois voir plus en cas de grande transpiration.

Un shampoing spécifique antistatique s'achète chez le fabricant afin de maintenir une qualité correcte. La perruque doit être rincée abondamment et doit sécher sur un porte-perruque pour conserver sa forme (éviter les porte-perruques en polystyrène qui provoquent des moisissures).

6- Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Remboursement des prothèses capillaires



Les prothèses capillaires, sur présentation d'une ordonnance, font l'objet d'un remboursement par la sécurité sociale à hauteur de 125 euros par an (base LPPR).

Une demande d'entente préalable doit être adressée à la sécurité sociale sauf si l'achat est réalisé dans une pharmacie. Certaines mutuelles offrent une prise en charge complémentaire.

En matière de prix, la nature des cheveux utilisés dans la perruque est déterminante. Les prothèses en fibres naturelles sont plus chères que celles en fibres synthétiques. En moyenne, une perruque de bonne qualité se vend entre 350 et 650 euros.

Remarque : Les tarifs pratiqués en ville sont de l'ordre de 125 à 800€ pour une perruque synthétique et de 800 à 1500€ pour une perruque naturelle.

7 -Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Démangeaisons du cuir chevelu



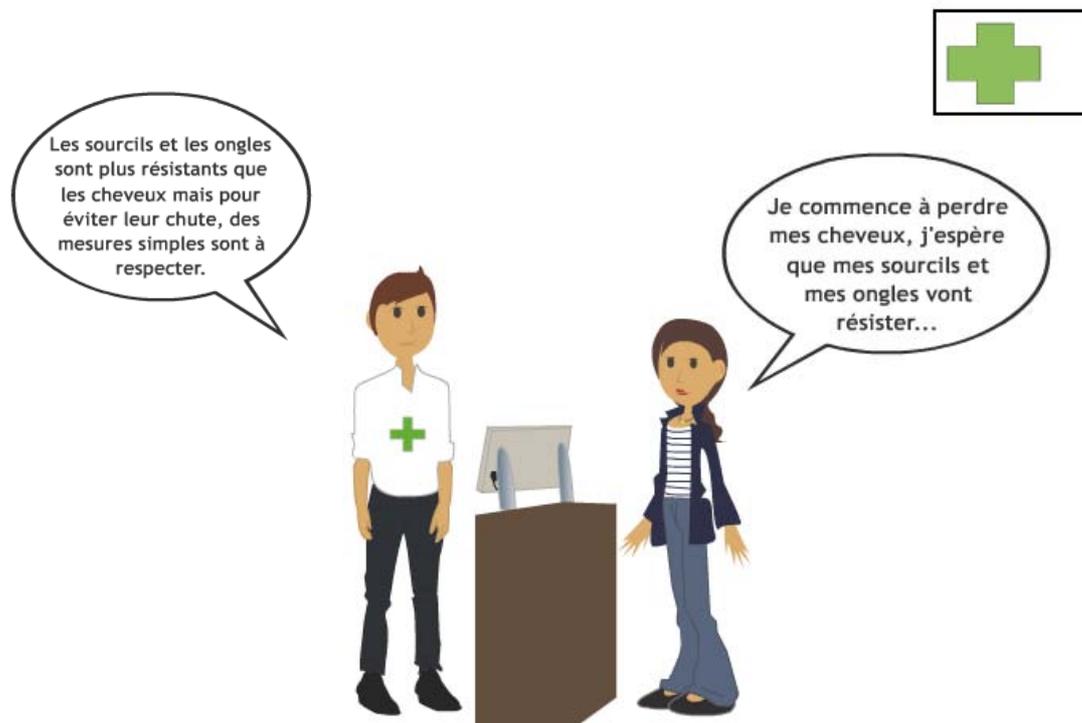
Pour éviter des démangeaisons, il faut veiller à se laver la tête régulièrement, même en l'absence de cheveux.

Pour cela, le malade doit utiliser un shampoing doux (hors produits pour bébés) puis appliquer une crème corporelle ou de l'huile d'amande douce pour hydrater le cuir chevelu. Un massage circulaire avec la pulpe des doigts sur tout le cuir chevelu est préconisé.

Le laboratoire Evolife a développé une gamme de soins à base d'eau thermale riche en lithium destinée à prévenir les effets indésirables cutanéomuqueux induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Dans cette gamme, il existe un soin qui permet de soulager l'hypersensibilité capillaire par pulvérisation sur le cuir chevelu.

Le laboratoire VEA propose des shampoings à base de vitamine E et de zinc pyrithione.

8- Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Pertes des poils, des cils et des sourcils



Chute des cils et sourcils

Afin de prévenir la chute des cils et des sourcils, il est théoriquement conseillé d'appliquer sur les yeux un pain de glace enveloppé d'un tissu mais la réalisation pratique est difficilement réalisable.

Il n'est généralement pas fourni par l'hôpital et doit être apporté par la patiente.

L'absence de cils peut favoriser l'entrée de poussières dans les yeux. Il convient donc à l'extérieur de porter des lunettes pour les protéger et d'utiliser des larmes artificielles pour éviter une sécheresse oculaire.

Chute des ongles

Outre les cheveux et les poils, les traitements anticancéreux peuvent altérer les ongles.

Les molécules les plus incriminées sont les taxanes, la bléomycine, le cyclophosphamide, les anthracyclines et le 5-FU. La croissance des ongles va être arrêtée ce qui peut aboutir à leur décollement et leur chute.

Une prévention par le froid peut être efficace avec le port de moufles et de chaussettes réfrigérantes. Elles peuvent être fournies par l'hôpital, si ce n'est pas le cas, le patient doit penser à amener son pain de glace et une paire de chaussettes lors de la chimiothérapie. Les chaussettes et les moufles doivent être portées 15 minutes avant le début des séances et enlevées 15 minutes après la fin de celles-ci.

Toutefois, leur port est contre-indiqué en cas de syndrome de Raynaud, de métastases distales ou d'artériopathies distales.

L'application de vernis est également fortement conseillée en plus du port des moufles. Il faut utiliser des vernis adaptés, la pose de faux-ongles est à proscrire.

L'utilisation de deux vernis est nécessaire.

- Le premier doit permettre de renforcer les ongles. On pourra par exemple conseiller le vernis à base de silicium (La Roche Posay® ou Ecrinal®).
- Le deuxième vernis à appliquer au dessus du premier doit être opaque pour isoler l'ongle de la lumière et éviter ainsi qu'il se fragilise.

Remarque : Certains médecins interdisent cette pratique, les plaques cornées devant rester visibles.

Il existe des produits cosmétiques dans le commerce tels ceux proposés par le laboratoire Evolife (solution à appliquer une fois par jour qui peut remplacer les vernis) ou par le laboratoire VEA (gel huileux constitué de vitamine E pure, à appliquer en petits massages sur les plaques cornées).

Pendant les consultations médicales, il faudra retirer les vernis afin que le médecin puisse surveiller l'apparition des premiers signes d'atteintes unguéales.

Remarque : L'utilisation de vernis est à discuter avec le médecin car l'utilisation de dissolvants sans acétone peut entraîner une agression supplémentaire des ongles.

9 - Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Pertes des poils, des cils et des sourcils



Les cheveux repoussent à la fin des traitements (environ un à 6 mois après la dernière cure) à raison d'un centimètre par mois.

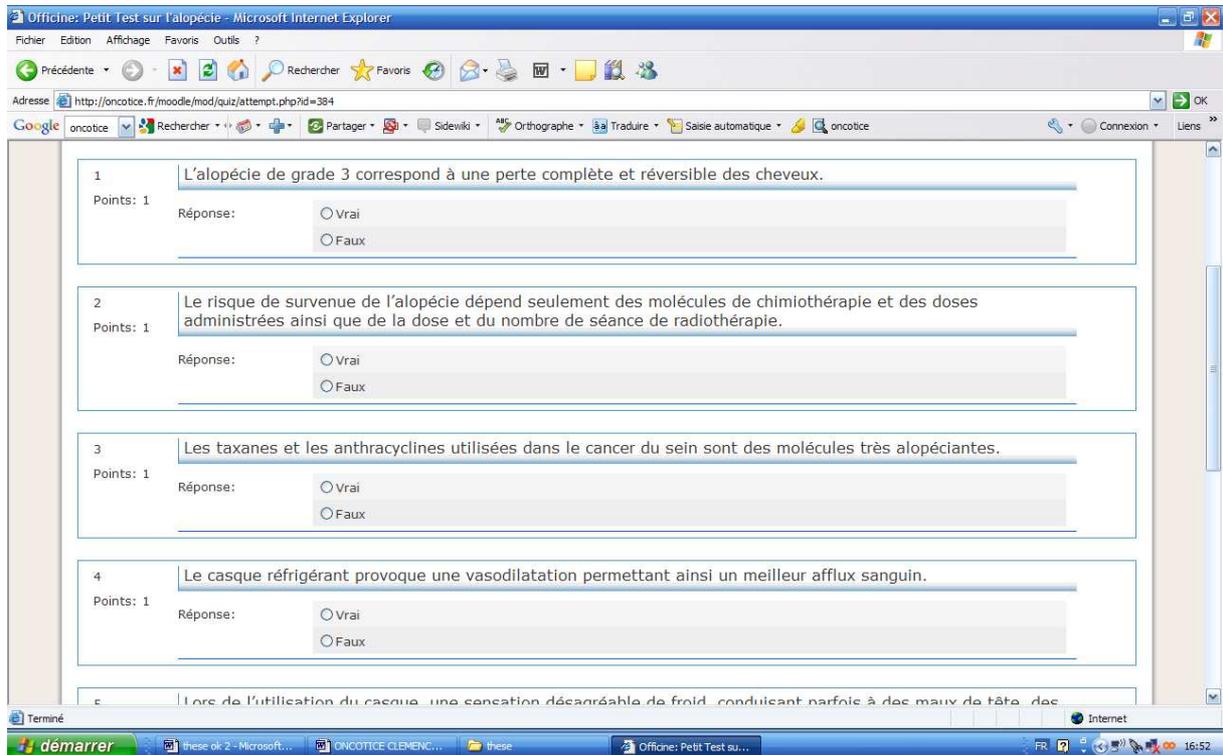
Les cheveux qui repoussent peuvent être différents des cheveux précédents. Ils peuvent être plus frisés ou plus lisses, plus épais ou plus fins, d'une couleur légèrement différente ou encore blanchis...

Ces changements sont, le plus souvent, temporaires et les cheveux retrouvent leur nature antérieure au bout de quelques mois.

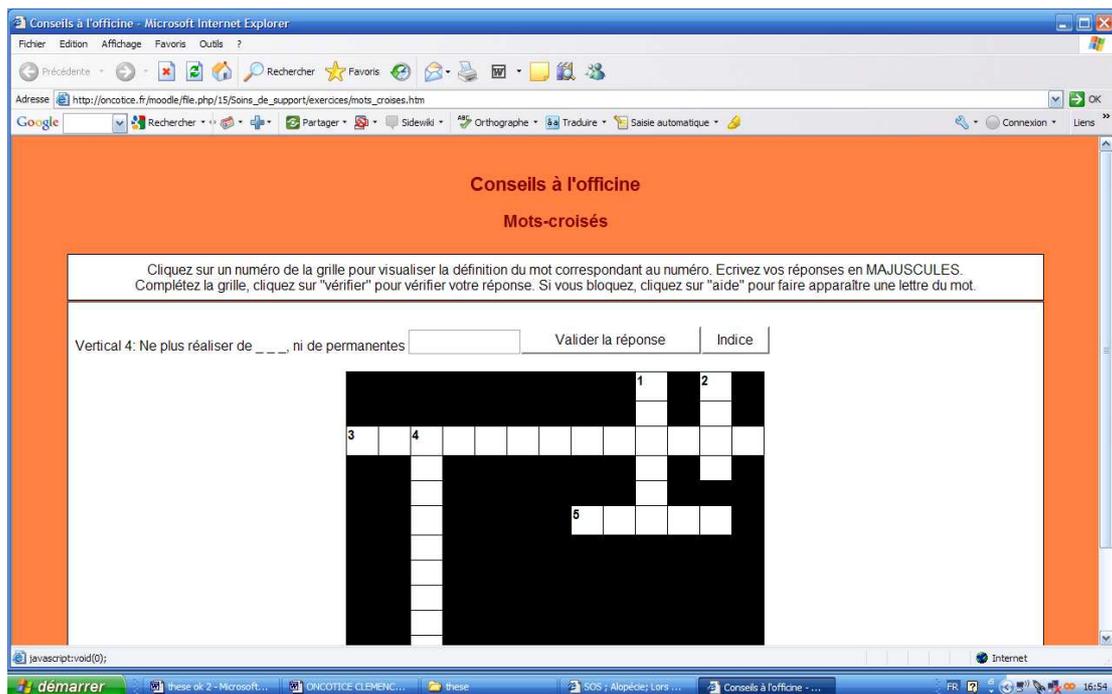
Parfois, ces modifications sont définitives et les cheveux peuvent par exemple avoir blanchi pendant les quelques mois de traitement.

Certains éléments peuvent différer la repousse. Il s'agit notamment de la prise de corticoïdes à haute dose, d'une hormonothérapie ou encore de la prise d'Interféron.

10 - Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Test



11- Soins de support > Peau et phanères > Alopécie > Mots croisés



Annexe 7 : Module de formation sur le dépistage du cancer colorectal en ligne sur OncoTICE

1- Cancer colorectal > Dépistage > Introduction



En France, la lutte contre le cancer colorectal est une priorité (Plan Cancer 2009/2013) du fait de la fréquence et de la gravité de cette maladie. Depuis 2002, un programme de dépistage organisé a été mis en place et concerne désormais l'ensemble du territoire français.

Le dépistage passe par la réalisation, tous les 2 ans, d'un test Hémocult-II[®], qui permet de détecter la présence de sang occulte dans les selles, destinés aux personnes de 50 à 74 ans. En cas de résultat positif, une coloscopie devra impérativement être envisagée.

Bien que le pharmacien ne soit pas un acteur direct de cette campagne de dépistage, il doit inciter ses patients à effectuer le test et il doit pouvoir répondre à leurs diverses questions.

2- Cancer colorectal > Dépistage > Généralités



Qu'est-ce que le dépistage d'une maladie ?

Dépister une maladie, c'est vérifier, par des examens, si la maladie est présente dans un groupe de personnes à risque chez qui on n'observe pas les symptômes de cette maladie : c'est détecter la maladie avant qu'elle ne se manifeste.

Pourquoi dépiste-t-on le cancer colorectal ?

On dépiste le cancer colorectal car il remplit les conditions que doit avoir une maladie pour pouvoir bénéficier d'un dépistage de masse :

- Il est fréquent : plus de 37 000 nouveaux cas par an en France.
- Il est grave : 17 000 décès par an en France, 2ème cause de décès par cancer.
- Il est guérissable, d'autant plus que le diagnostic est précoce.
- Il existe un test de dépistage performant, c'est-à-dire :
 - simple à réaliser
 - facilement acceptable par la population
 - sans danger
 - peu onéreux
 - efficace

Test de dépistage performant

Le test proposé a une sensibilité, c'est à dire sa capacité à être positif chez les personnes malades (pas de faux négatifs), d'environ 50 à 60 % pour un cancer, 19 à 23 % pour un adénome de 1 à 2 cm et 33 à 75 % pour un adénome de plus de 2 cm ; ces résultats sont assez faibles et expliquent l'intérêt de refaire le test tout les 2 ans.

Sa spécificité, c'est-à-dire sa capacité à être négatif chez les personnes non malades (pas de faux positifs), est d'environ 98% ; ce qui permet d'éviter les coloscopies inutiles.

Le taux de positivité dans une population de plus de 50 ans est de 2% à 3%.

Il a une valeur prédictive positive, c'est-à-dire sa capacité de donner le nombre de vrais positifs parmi l'ensemble des tests positifs, de 10% pour un cancer et de 30 % pour un adénome.

3- Cancer colorectal > Dépistage > Principe

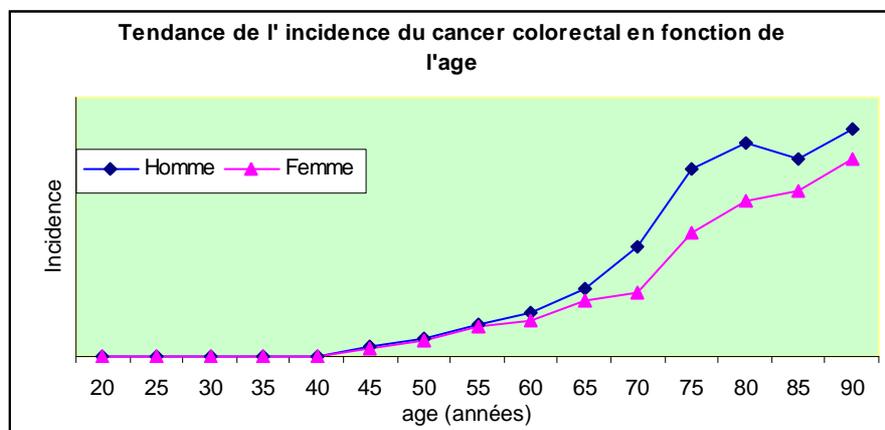


En effet, on sait que 60 à 80 % des cancers colorectaux se développent sur un polype de grosse taille et celui-ci peut régulièrement saigner dans la lumière intestinale. Par ailleurs, les cancers colorectaux peuvent aussi donner des saignements dans les selles non visibles à l'œil nu bien avant que des symptômes n'apparaissent.

Ce test permet donc de détecter les polypes pouvant évoluer vers un cancer ou en phase de pré cancérisation (action préventive) et les cancers à un stade précoce (augmentation des chances de guérison et allègement des traitements).



Le test est destiné aux 16 millions d'individus âgés de 50 à 74 ans et n'appartenant pas au groupe à haut et très haut risque, pour qui une surveillance adaptée est proposée. En effet, le cancer colorectal est rare avant 50 ans mais sa fréquence augmente ensuite très rapidement. Après 74 ans, l'intérêt d'un dépistage individuel peut être discuté avec le médecin traitant.

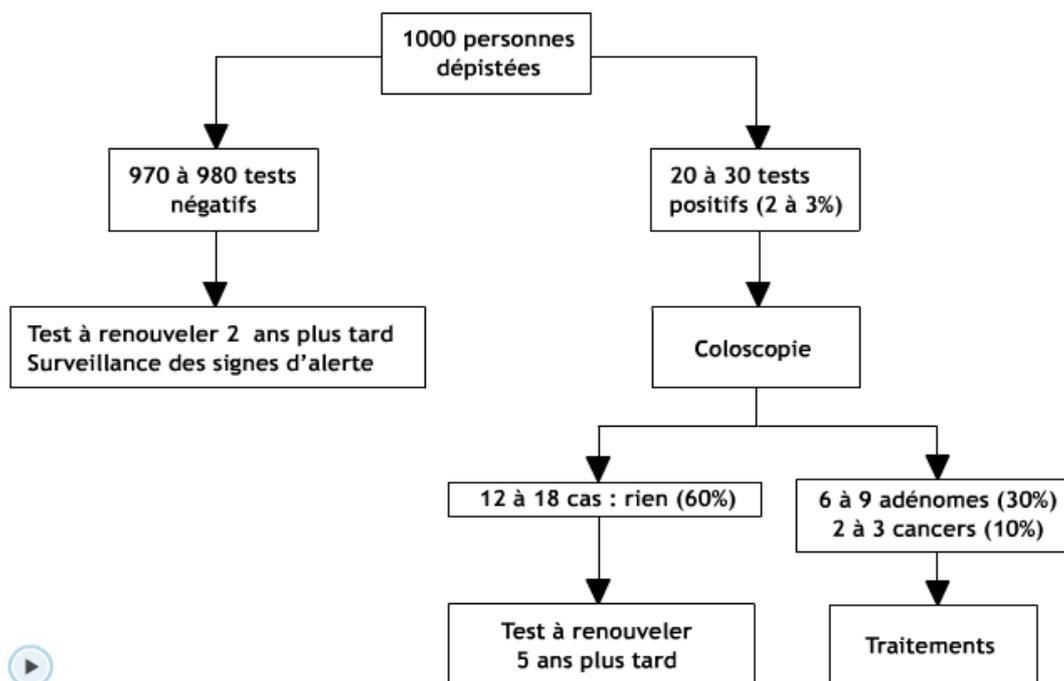


Tendance de l'incidence du cancer colorectal en fonction de l'âge



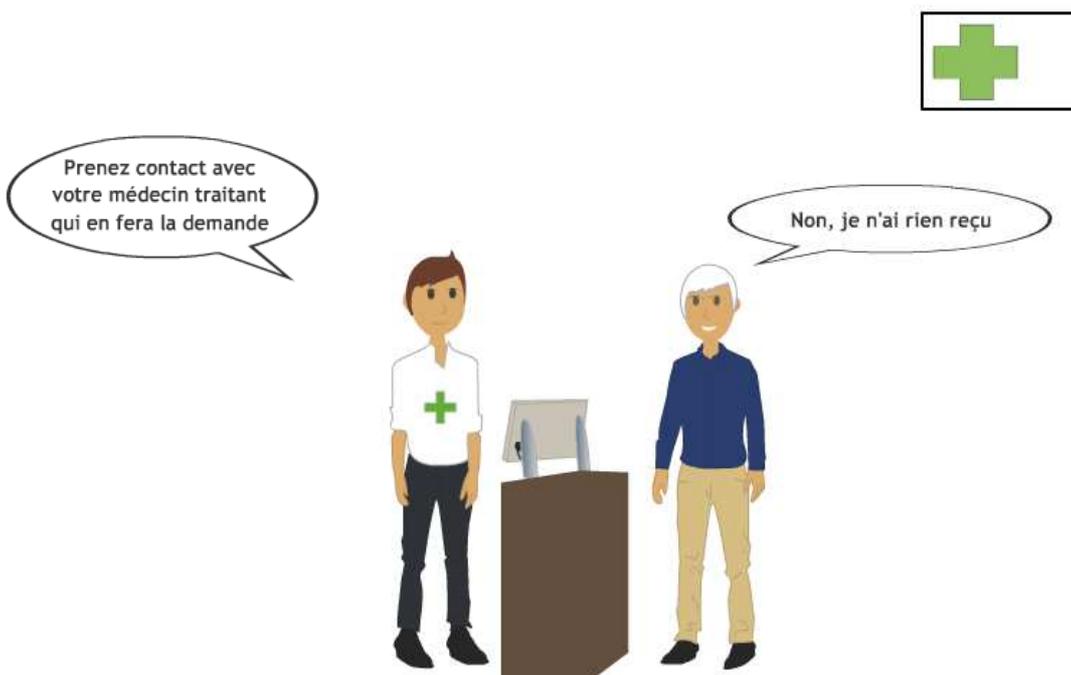
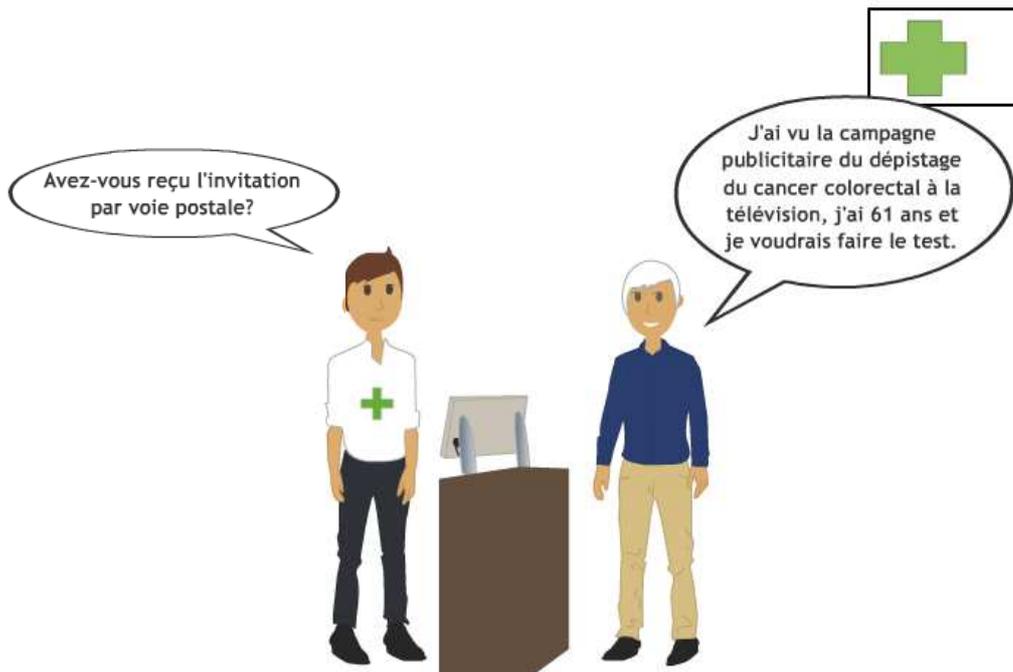
Le taux de positivité dans une population de plus de 50 ans est de 2% à 3%.
On peut envisager une diminution de la mortalité du cancer colorectal de 15 à 20 % :

- s'il y a au moins 50% de participation,
- si le test est répété tous les 2 ans,
- si la coloscopie, en cas de test positif, est réalisée,
- s'il y a une prise en charge adaptée.



Résultats attendus du dépistage du cancer colorectal

4- Cancer colorectal > Dépistage > Organisation



Quelle est l'organisation du dépistage du cancer colorectal ?

L'organisation du dépistage du cancer colorectal répond à un cahier des charges inscrit dans les textes de loi (arrêté du 29 Septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers).

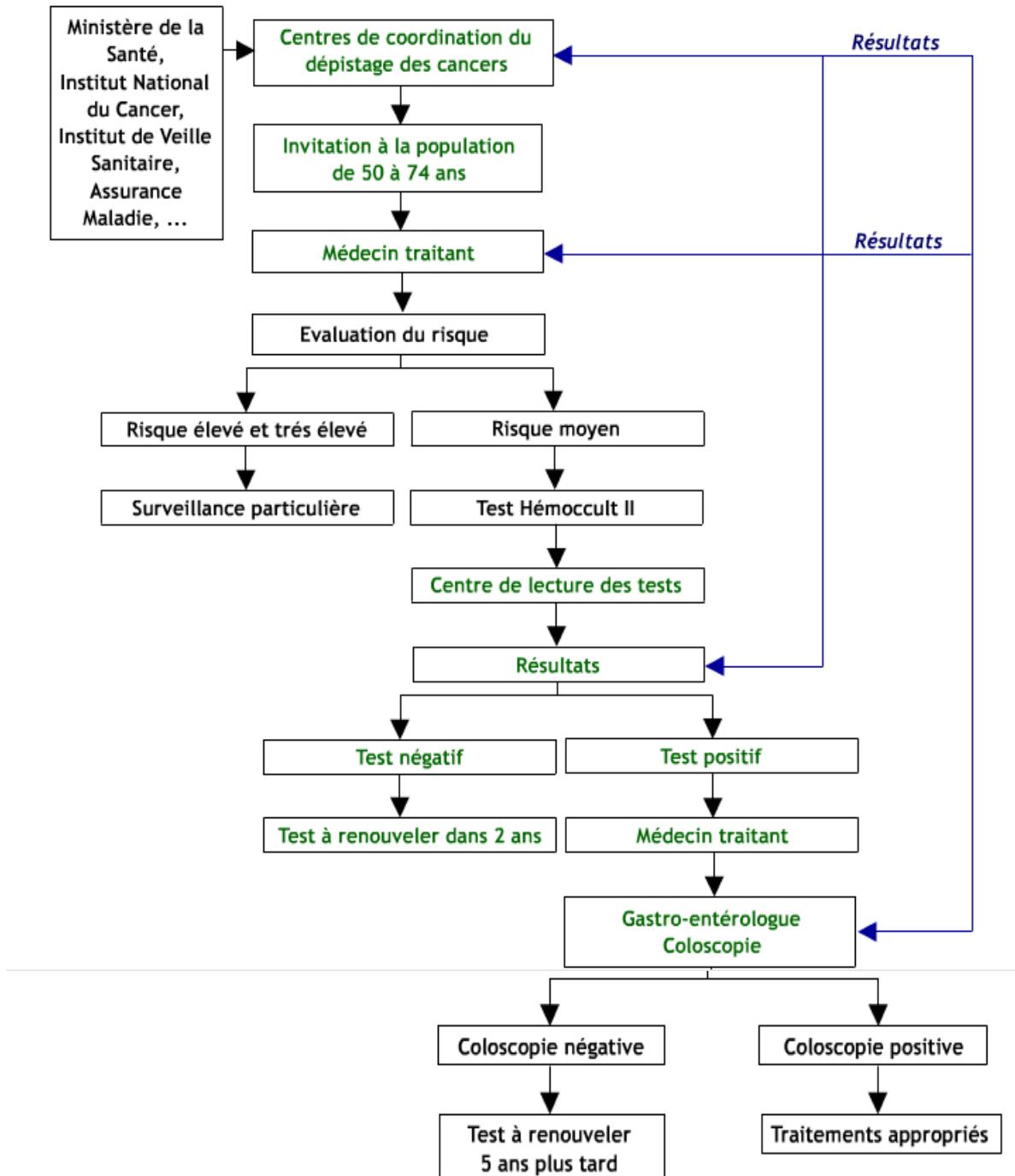


Schéma général d'organisation

Centres de coordination du dépistage des cancers

La campagne de dépistage est sous la responsabilité des Centres de Coordination du dépistage des Cancers ; ce sont des structures départementales de gestion en charge de (liste non exhaustive) :

- la campagne d'invitation des patients concernés ;
- la formation des médecins ;
- l'approvisionnement en tests Hémocult-II®;
- du suivi de la qualité des centres de lecture ;
- l'évaluation du dispositif ;
- la centralisation des résultats.

Pour que cette campagne soit efficace, il faut un taux de participation de la population d'au moins 50% et il faut que le test soit répété tous les 2 ans.

Pour atteindre cet objectif, il faut une implication des professionnels de santé (notamment des médecins généralistes) et des sujets concernés. Pour cela, des formations aux médecins généralistes, des campagnes médiatiques et l'envoi postal et individuel de documents d'informations ont été mis en place.

Invitation de la population de 50 à 74 ans

Les personnes de 50 à 74 ans reçoivent, par voie postale, une lettre d'invitation à consulter leur médecin traitant pour participer à ce dépistage, une série d'étiquettes – codes barres qui permettra leur identification rapide et un dépliant d'information sur cette campagne.

Médecin traitant

Les sujets se rendent ensuite chez leur médecin traitant avec leur invitation et les étiquettes – codes – barres. Le médecin s'assure de leur éligibilité au test (appartenance au groupe à risque moyen selon leurs symptômes, leurs antécédents personnels et familiaux et selon les critères d'exclusion) et il leur remet le test en expliquant sa finalité et son mode d'emploi.

Dans certains cas, le médecin peut proposer ce dépistage à un patient éligible mais n'ayant pas encore reçu son invitation ou le patient peut, de sa propre initiative, lui demander.

Centre de lecture des tests

Après avoir réalisé le test, les sujets l'envoient à un centre de lecture (sous la responsabilité du Centre de Coordination).

Les centres de lecture permettent d'éviter des erreurs d'interprétation de la part des médecins généralistes qui ne peuvent acquérir suffisamment d'expérience avec leur seule patientèle. La lecture se fait par deux techniciens différents spécialement formés (double lecture) après adjonction du réactif.

5- Cancer colorectal > Dépistage > Réalisation du test



Etape 1 : Mise à disposition et inventaire du matériel

Le test et les explications sont donnés par le médecin au patient, après affirmation de son éligibilité.

Le test Hémocult-II[®] est un test sous la forme d'un papier imprégné de gaïac situé sur une plaquette en carton et sur lequel le sujet appliquera un petit fragment de selle fraîchement émise au moyen d'une spatule fournie.

Faire 2 prélèvements en 2 points différents de la selle ; et ce, sur 3 selles consécutives.

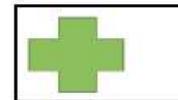


Descriptif du matériel contenu dans un test Hémocult-II[®]

- Un sachet contenant
 - 3 tests Hémocult-II[®] avec 2 fenêtres de dépôt chacun
 - 6 spatules en carton détachables
- Une pochette de protection pour les tests
- Du papier pour recueillir les selles en le bloquant avec la lunette des toilettes
- Une fiche d'identification
- Une enveloppe prêt à poster adressée au centre de lecture le plus proche

Etape 2: Réalisation du test

- Coller les étiquettes - codes barres sur les tests, sur la pochette de protection et sur la fiche d'identification et/ou y inscrire, à la main, les informations demandées,
- Effectuer le test sur 3 selles différentes et consécutives (si possible ; sinon faire les prélèvements dans un délai maximum de 5 jours),
- Ne pas mettre les selles au contact de l'eau : utiliser le papier fourni, un papier journal, une assiette en carton, un pot de chambre ou un sac plastique pour recueillir les selles ;
- Faire 2 prélèvements par selles en 2 points différents et en utilisant 1 spatule / prélèvement et 1 test / selle,
- Prélever à l'aide de la spatule l'équivalent d'un grain de riz et écraser le sur la fenêtre de dépôt du test,
- Ranger ensuite la plaquette dans la pochette de protection et la mettre de côté en attendant les suivantes,
- Conserver le test à température ambiante dans un endroit sec et propre,
- Aucun régime alimentaire n'est requis. Selon certaines sources, il est préconisé d'enrichir son alimentation en fibres insolubles de façon à irriter l'intestin et à faire saigner les lésions éventuelles pour les détecter et de limiter sa consommation de viandes crues et de sang (tartare, carpaccio, boudin noir...) pour éviter les faux positifs.
- Ne pas effectuer le test pendant la période des règles, lors de crises hémorroïdaires ou en cas de prise importante de vitamine C (interférences si >1g/jour) ou d'aspirine (si >1 g/jour),
- Envoyer au centre de lecture les 3 tests dans leur pochette de protection avec la fiche d'identification complétée en utilisant l'enveloppe prête à poster fournie.



En cas de non réalisation du test quelques mois après l'envoi de la lettre d'invitation, une lettre de relance est envoyée au patient. Si le patient ne fait toujours pas le test, **une** deuxième et dernière lettre est envoyée AVEC le test Hémocult-II®.

Pour ne pas recevoir les lettres de relance, il est possible d'adresser un refus de participation au moment de l'invitation initiale.

6- Cancer colorectal > Dépistage > Obtention des résultats

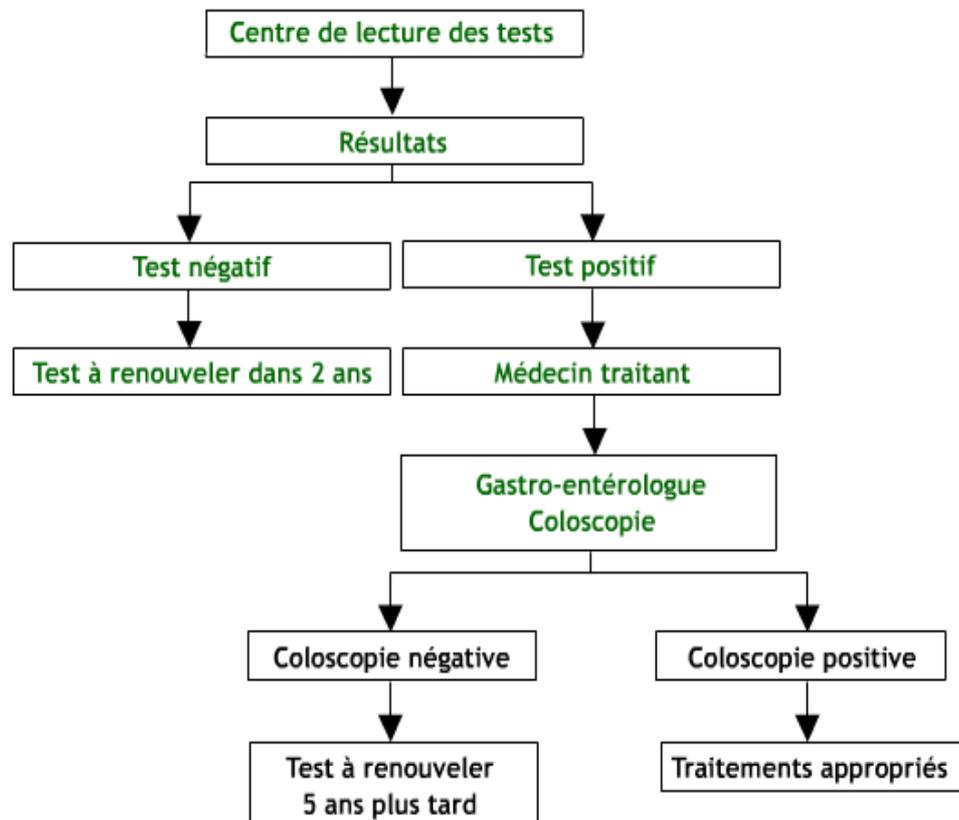
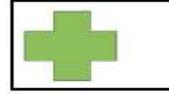
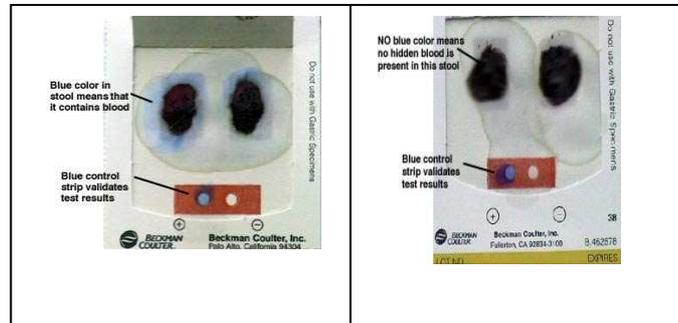


Schéma général d'organisation après les résultats d'Hémocult-II®

Centres de lecture des tests

Les tests sont envoyés, avec la fiche d'identification, au centre de lecture. La lecture se fait par deux techniciens différents spécialement formés (double lecture) après adjonction du réactif (solution alcoolique d'eau oxygénée). Une coloration bleue apparaît en présence de sang.



**Tests positifs, à gauche - tests négatifs, à droite
témoins positifs et négatifs sous chacun des tests**

Résultats

Le test est positif si au moins un des prélèvements -sur les 6 effectués- révèle la présence de sang.

Les résultats sont communiqués, dans les 15 jours :

- au patient,
- au médecin traitant,
- au centre de coordination du dépistage des cancers

Test négatif

Un test négatif ne signifie pas l'absence de lésions (polypes ou cancers).

Il signifie qu'aucun saignement n'a été détecté ; il peut arriver que certains polypes ou cancers ne soient pas identifiés par le test car ils ne saignent pas au moment des prélèvements.

Test à renouveler dans 2 ans

Le test devra être renouvelé, de la même manière que précédemment, tous les 2 ans.

Mais il ne faut surtout pas négliger un signe d'alerte dans l'intervalle et consulter son médecin traitant.

Test positif

Un test positif ne signifie pas la présence de lésions (polypes ou cancers). Il signifie que du sang a été détecté dans les selles.

Dans ce cas, une coloscopie est prescrite. Elle sera l'examen de référence pour déterminer l'origine du saignement microscopique décelé par le test et, éventuellement, permettre l'ablation des polypes.

Médecin traitant

Pour cela, le médecin traitant prescrit une consultation auprès d'une gastro-entérologue pour une coloscopie complète.

Gastro-entérologue - Coloscopie

Le gastro-entérologue effectue la coloscopie et rend les résultats au patient, au médecin prescripteur ainsi qu'aux Centres de Coordination du dépistage des cancers.

En cas de non réponse dans les 3 mois suivant un test positif, le Centre de Coordination envoie un rappel au médecin traitant et au patient : il est primordial que les tests positifs soient suivis d'une coloscopie totale. Au bout de 1 an de non réponse, le patient est averti des risques encourus et est exclu du programme de dépistage.

Si la coloscopie est négative, le patient devra refaire le test Hémocult-II® 5 ans plus tard. Si elle est positive, le patient recevra le traitement approprié en fonction de ces lésions.

Testez vos connaissances

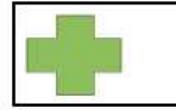
Remettre les actions dans l'ordre chronologique

Ordre chronologique

Remettre les actions dans l'ordre chronologique

Le test est analysé par 2 techniciens	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Le médecin estime l'éligibilité du patient et lui remet le test	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Le patient recueille ses selles sur du journal ou sur une assiette en papier	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Le patient reçoit une invitation au dépistage dans sa boîte aux lettres	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Le patient envoie ses 3 tests au centre de lecture	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Le patient colle les étiquettes code barre sur les tests	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Les résultats sont renvoyés au médecin traitant	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Le patient prélève en 2 points différents de la selle, avec la spatule, l'équivalent d'un grain de riz, et l'applique sur le test	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>
Le patient se rend chez son médecin traitant avec l'invitation	<input type="button" value="Choisir l'ordre chronologique"/>

7- Cancer colorectal > Dépistage > Prise en charge



L'Assurance Maladie prend en charge à 100% le test et sa lecture, avec dispense d'avance de frais.

En revanche, la consultation et l'éventuelle coloscopie sont prises en charge dans les conditions habituelles.

8- Cancer colorectal > Dépistage > Points forts

À retenir

Dépistage de masse du cancer colorectal par le test Hémocult-II®.

Recherche la présence de sang occulte dans les selles,

Pour détecter et traiter un cancer colorectal à un stade précoce et même l'éviter en réalisant l'exérèse d'un polype susceptible de devenir malin,

Pour détecter et traiter un cancer colorectal à un stade précoce et même l'éviter en réalisant l'exérèse d'un polype susceptible de devenir malin,

Personnes de 50 à 74 ans n'appartenant pas à la population à haut et très haut risque,

Tous les 2 ans,

Invitation postale par le centre de coordination du dépistage des cancers, à retirer chez le médecin traitant et à renvoyer à un centre de lecture,

Test non invasif, à faire chez soi, peu onéreux, pris à 100% par l'Assurance Maladie,

Un test négatif ne signifie pas l'absence de lésions (polypes ou cancers), il est important de le refaire tous les 2 ans,

Un test positif ne signifie pas la présence de lésions (polypes ou cancers), il impose de pratiquer une coloscopie pour découvrir l'origine des saignements.

9- Cancer colorectal > Dépistage > Testez vos connaissances

Chiffres en pagaille

Associer le chiffres à sa définition	
<input type="button" value="Vérfier"/>	
Nombre de jours maximum au bout desquels le patient peut avoir connaissance de ces résultats, après envoi du test au centre de lecture	<input type="button" value="Choisir un chiffre ▼"/>
Taux de participation nécessaire pour que le dépistage de masse diminue de 15 à 20% la mortalité du cancer colorectal	<input type="button" value="Choisir un chiffre ▼"/>
Nombre de jours maximum sur lesquels on peut réaliser le test	<input type="button" value="Choisir un chiffre ▼"/>
Taux de positifs dans la population dépistée	<input type="button" value="Choisir un chiffre ▼"/>
Nombre de prélèvements à effectuer	<input type="button" value="Choisir un chiffre ▼"/>
<input type="button" value="Vérfier"/>	

10- Cancer colorectal > Dépistage > Quiz

QCM - Dépistage cancer colorectal

Quiz

Cocher la (ou les) bonne(s) réponse(s)

[Voir les questions une par une](#)

1. Qui fournit le test au patient ?

- a. Le pharmacien
- b. Le médecin traitant
- c. Le centre de coordination par envoi postal après relance

[Vérier](#)

2. Qui met en oeuvre le test HémoCult II ® ?

- A. Le médecin traitant
- B. Le gastro-entérologue
- C. Le patient lui même

3. Qui analyse le test ?

- A. Le patient
- B. Le médecin traitant

4. Qui reçoit les résultats du test ?

- a. Le patient
- b. Le médecin
- c. Le centre de coordination

[Vérier](#)

Annexe 8 : Cahier des charges

MAJ 10/07/09 – CV NF VN SM

Cahier des charges pour la rédaction des modules de formation

1 module de formation = 1 pathologie ou 1 thème spécifique

Rédaction par une personne

RECOMMANDATION GENERALE

Le niveau de connaissances ne doit être ni trop basique (type forums sur le Net) ni trop pointu (type biologie moléculaire très pointue).

Le public est un public officinal, pharmaciens, préparateurs et étudiants.

L'objectif est de partir de cas concrets (cas cliniques, cas de comptoirs) permettant de rattacher la théorie à la pratique officinale.

1. Définir les **objectifs pédagogiques** pour chaque thème ou pathologie

A titre d'exemple :

- a. Circonstances de diagnostic (symptômes, dépistage ...)
- b. Prise en charge initiale
- c. Examens biologiques, imagerie
- d. Traitements, modalités de dispensation
- e. Thérapeutiques associées
- f. Prise en charge des effets secondaires
- g. Surveillance après traitement
- h. Evolution de la maladie
- i. Règles hygiéno diététiques
- j. Conseils pratiques : prise des médicaments, éducation thérapeutique du patient
- k. ...

2. Rédaction des **cas cliniques**

- a. Choisir des cas cliniques permettant de couvrir la totalité du thème ou de la pathologie
- b. Anonymiser : « NOM Pr Date de naissance »
- c. Maximum 1 examen biologique ou d'imagerie par cas clinique
- d. Ne pas refaire l'historique complet de la maladie (surtout si diagnostic ancien avec de nombreuses évolutions)
- e. Situer la phase de la maladie dans l'historique et ne traiter dans le cas clinique que cette phase au jour de la rédaction
- f. Prévoir des « questions de comptoir » que le patient pourrait être amené à poser en officine (maximum 2 questions / cas clinique)
- g. Maximum 20 cas cliniques par pathologie ou thème

3. Rédaction des **supports de cours** (pavés de cours)

- a. Sous Word, times 12, marges du document Gauche 3cm, Droite 2cm, Haut 2cm Bas 2cm
- b. 1 pavé de cours = 1 page maximum
- c. 1 pavé de cours doit avoir 1 point d'entrée (ordonnance, question ...)
- d. Prévoir des illustrations : photos, schémas, figures, tableaux ...
- e. Les pavés de cours doivent être rédigés (faire des phrases construites avec un

sujet, un verbe et des compléments)

f. Veiller à l'orthographe et à la grammaire

g. Prévoir 1 pavé de bibliographie avec les principales références bibliographiques présentées selon les recommandations en vigueur

4. Rédaction des **quiz interactifs**

a. Textes à trous, pendus, mots croisés, ...

b. Ces quiz sont à prévoir après chaque pavé de cours (il est possible de regrouper plusieurs pavés sur le même thème)

c. Ils doivent rythmer l'apprentissage et permettre aux stagiaires d'évaluer les connaissances qu'ils ont acquises

d. Ils doivent reprendre les éléments fondamentaux à retenir

5. Rédaction des **QCM d'évaluation**

a. Rédiger 20 QCM par module de formation

b. Chaque QCM contient 5 propositions de réponse (notée a b c d e)

c. Les réponses peuvent être à choix simple (max 5 par module) ou à choix multiple

d. Les QCM doivent reposer sur les points clés du cours (cf objectifs pédagogiques)

e. Fournir les réponses correctes et les explications si besoin

f. Prévoir 2 cas cliniques complets avec questions réponses commentées

6. Prévoir l'**organisation du module**

a. Prévoir l'articulation entre les cas cliniques et les pavés de cours

b. Prévoir les liens cas clinique / Pavés de cours / quiz

c. Prévoir l'accès aux cours : ordonnances, cas de comptoir (20 points d'entrée par module)

DOCUMENTS JOINTS :

- Recommandations pour la présentation des références bibliographiques
- Copie d'écran html pour 1 pavé de cours
- Exemple de quiz interactif
- Exemple de QCM d'évaluation à choix simple et à choix multiple

DOCUMENT 1. Recommandations pour la présentation des références bibliographiques

Les références sont constituées de la manière suivante :

- **Article de périodique**

NOM(S) DE(S) AUTEUR(S)¹ Prénom²
Titre de l'article³
Titre de la revue abrégé⁴, Année, Tome, n° fascicule, pages
1indiquer les 2 ou 3 premiers auteurs, suivis de « et al. »
2prénom en entier ou initiales
3titre dans la langue originale du texte
4les abréviations des titres des revues sont normalisées
5première et dernière page précédées ou non de « p »

Exemple *BAZIN C, REGNIER B*
Les traitements antirétroviraux et leurs essais thérapeutiques
Rev Prat, 1992, 42, 2, 148-53.

- **Ouvrages**

NOM(S) DE(S) AUTEUR(S) Prénom
Titre de l'ouvrage. – Nième édition
Ville d'édition, éditeur, année d'édition.- nombre de pages

Exemple *JUNGERS P, DAUDON M, LE DUC A*
Lithiase urinaire
Paris : Flammarion, 1989.-590p

Exemple *OPPENHEIM D*
L'Enfant, son cancer, ses parents, ses soignants
In : Cancers de l'enfant / ed. J LEMERLE
Paris : Flammarion, 1989.-p218-231.

- **Site Internet**

Adresse complète du site
Consulté le jj/mm/aaaa

Exemple *Cancer colorectal – Généralités*
http://www.e-cancer.fr/Information-sur-les-cancers/Cancerspar-organe/op_1-ta_1-it_264-id_247-la_1-ve_1.html
consulté le 01 janvier 2009

Quelque soit le choix, il faut être homogène d'une référence à l'autre. Toutes les références doivent être citées et présentées de la même façon

DOCUMENT 2. Copie d'écran html pour 1 pavé de cours



Onco-TICE

Index Précédent Suivant

Vous êtes ici : C1_CERTIFICAT_PREPARATEUR > 01_RISQUES > risque_4

➤ Risques et précautions liées à la manipulation des anticancéreux >
Contrôle des risques



Afin de contrôler ces risques, des mesures de précautions collectives et individuelles sont mises en œuvre. Les préparations sont réalisées en zones d'atmosphère contrôlée, (locaux et équipements) au sein desquelles des procédures d'habillage et d'hygiène sont établies.

Ces différentes mesures permettront à la fois de protéger les manipulateurs et l'environnement vis-à-vis du risque chimique, et également de garantir la qualité des préparations réalisées (maîtrise du risque de contamination microbiologique et particulaire, du risque de contamination croisée et du risque d'erreur de préparation) Par ailleurs, la mise en place de procédures de contrôle en cours de fabrication permet de maîtriser le risque d'erreur de préparation.

TEST

À retenir

Mesures de précautions

- Travail en ZAC
- Locaux et équipements
- Habillage et hygiène
- Contrôles des préparations

Mesures collectives de protection

Au sein des établissements hospitaliers, la préparation des anticancéreux doit être réalisée dans des locaux de préparation spécifiques, dédiés uniquement à cette activité. Le plus souvent cette préparation est centralisée en un lieu unique sous la responsabilité du pharmacien, au sein d'une unité centralisée de préparation des chimiothérapies (UCPC)

L'UCPC dispose d'équipements ou enceintes ventilées de préparation adaptés, pour protéger le manipulateur, la préparation et l'environnement. Il existe 2 types d'enceintes ventilées de préparation: la hotte à flux d'air laminaire vertical de type IIB et l'isolateur.

Tout le personnel qui est affecté à l'UCPC doit recevoir une formation spécifique théorique et pratique. Cette formation initiale devra toujours être suivie d'une formation continue afin de maintenir le niveau de compétence requis. Il conviendra également de former le personnel qui travaille en dehors de l'UCPC mais qui peut être en contact avec les anticancéreux (personnel qui achemine les préparations dans les services, personnel qui réceptionne les produits et infirmiers qui administrent les chimiothérapies,...).

Des procédures de travail écrites et validées seront mises à disposition du personnel de l'UCPC, ainsi que des procédures d'intervention en cas d'incidents lors de la manipulation (casse d'un flacon, piqûre, projection, ...). La survenue de ce type d'incident est toujours très stressante pour le personnel et ces procédures permettront de savoir quoi faire et ainsi de limiter le risque de contamination. La mise à disposition de kits en cas de bris de flacons, regroupant tout le matériel nécessaire à la prise en charge de l'incident et la procédure correspondante est indispensable. Un tel kit devra être disponible à tout moment, à tous les endroits où peut survenir l'incident: dans l'UCPC, dans la zone de réception des colis et dans l'unité de soins.

La préparation des anticancéreux requiert l'utilisation de matériel approprié dont les caractéristiques permettent d'assurer la sécurité de la préparation (exemple: seringue 3 pièce luer-lock, prises d'air, aiguilles prises d'air, voire dispositifs sans aiguille, etc...).

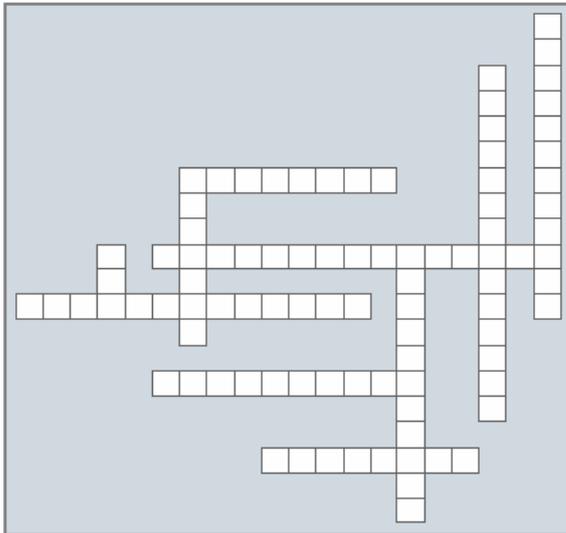
Les locaux et équipements de préparation doivent faire l'objet d'une maintenance et d'une évaluation régulière pour garantir que leurs caractéristiques sont bien maintenues, que leur fonctionnement est correct et qu'aucune pièce n'est défectueuse, ce qui pourrait nuire à la qualité des préparations et à la protection du personnel . Les techniques de manipulation du personnel doivent aussi être régulièrement évaluées pour s'assurer qu'aucune dérive n'est survenue dans le respect des procédures de préparation.

Les déchets issus de la préparation des chimiothérapies sont potentiellement contaminés par les médicaments manipulés et doivent faire l'objet d'un circuit d'élimination spécifique, afin de ne pas contaminer l'environnement. Ce circuit devra aboutir à l'incinération des déchets à 1200°C pour les déchets concentrés conformément à la réglementation (décret n°97-1048 du 6 novembre 1997 et circulaire du 13 février 2006).

Toutes ces mesures font partie intégrante du système d'assurance qualité qui doit être mis en place au sein de l'UCPC pour assurer la maîtrise et l'amélioration continue de la qualité des préparations réalisées.

DOCUMENT 3. Exemples de quiz interactif

Hotte



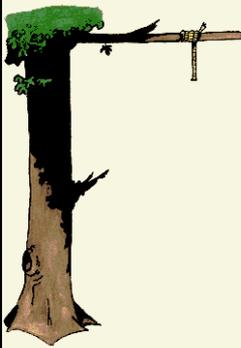
EclipseCrossword © 2000-2007

Welcome!

Click a word in the puzzle to get started.

Check puzzle

Attendez le chargement des lettres avant de jouer



Isolateur

Sélectionnez un thème

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

DEPART

Toute demande d'aide vous sera comptée 1 erreur

Votre score

essais	mots corrects	mots incorrects	% de réussite

DOCUMENT 4. Exemple de QCM d'évaluation à choix simple et à choix multiple

2 pts 10. Lors du travail sous PSM (cocher les propositions fausses)

Veillez choisir au moins une réponse.

- a. Il ne faut pas faire de mouvements brusques
- b. Il est possible d'enlever les aiguilles et les prises d'air sans compresses
- c. Il faut attendre la stabilisation du flux d'air avant de travailler
- d. Il n'est pas nécessaire de travailler derrière la ligne de séparation des fumées
- e. Tous les objets disposés sous le flux doivent être collés afin de prendre le moins de place possible

3 pts 11. Que signifient les lettres DASRI ?

Veillez choisir une réponse.

- a. Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux
- b. Déchets Anatomiques et Souillures à Risque Infectieux
- c. Déchets Assimilés aux Soins à Risque Infectieux
- d. Déchets Autorisés pour les Services à Risque Infectieux
- e. Déchets non Assimilables et Suspectés à Risque Infectieux

Bibliographie

- [1] Legifrance - Loi du 04 Mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015>
Consulté le 01 novembre 2010
- [2] Legifrance - Loi du 09 Août 2004 relative à la politique de santé publique
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005823063&dateTexte=20100919>
Consulté le 01 novembre 2010
- [3] Legifrance - Loi HPST
<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
Consulté le 01 novembre 2010
- [4] Legifrance - Décret d'application du 03 Juin 2006 relatif à la formation pharmaceutique continue et modifiant la quatrième partie du code de la santé publique
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000240839&dateTexte=>
Consulté le 01 novembre 2010
- [5] Oncolor - Evolution de l'incidence et de la mortalité des cancers en Lorraine
http://www.oncolor.org/statistiques/chiffres/chiffres_lorraine.htm
Consulté le 01 novembre 2010
- [6] Institut Nationale de Veille Sanitaire - Surveillance des cancers
www.invs.santé.fr/surveillance/cancers/surveillance_cancers.htm
Consulté le 01 novembre 2010
- [7] FLEAU E, ROUSTIT M
Soins de support en onco-hématologie
Moniteur hospitalier (Le), 2008, 208, 17-30
- [8] BONAN B
Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux, rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux
Paris: John Libbey Eurotext, 2008. -102p
- [9] BINOCHE T, MARTINEAU C
Guide pratique du traitement des douleurs
Paris: Masson, 2005. -340p
- [10] KRAKOWSKI I, THEOBALD S, COLLIN E
Traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte
Paris : John Libbey Eurotext, 2003. -130p
- [11] BOCCARD E, DEYMIER V
Pratique du traitement de la douleur
Paris : Institut UPSA de la douleur, 2006. -198p
- [12] Douleurs - Mécanisme
<http://www.institut-upsa-douleur.org/>
Consulté le 01 novembre 2010
- [13] Faculté de Médecine de Grenoble - Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur
<http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.htm>
Consulté le 01 novembre 2010
- [14] KRAKOWSKI I, THEOBALD S, COLLIN E, VUILLEM N et al.
Standards, Options et Recommandations sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour
Paris : FNCLCC, Rapport intégral, 2002. -127p
- [15] POULAIN P
Douleurs en oncologie dialogue ville hôpital
Paris : John Libbey Eurotext, 2004. -90p
- [16] Centre national de ressources de lutte contre la douleur
www.cnr-d.fr/-Adulte-.html
Consulté le 01 novembre 2010
- [17] SMUR Pédiatrique Paris - Evaluation de la douleur chez l'enfant
<http://www.smur-rd.over-blog.com/article-2650474.html>
Consulté le 01 novembre 2010

- [18] ANAES
Evaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aigue en ambulatoire chez l'enfant de un mois à quinze ans.
Service des Recommandations et Références Professionnelles, 2001. -26p
- [19] BOCCARD E, HIRZOWSKI F
Evaluation de la douleur du cancer chez l'adulte
La douleur des recommandations à la pratique, 2006, 1, 1-8
- [20] Oncora thésaurus - Traitement de la douleur
<http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/thesaurus/localisation.asp?D0=38>
Consulté le 01 novembre 2010
- [21] Oncolor référentiel - Prise en charge de la douleur chez l'adulte
http://www.oncolor.org/referentiels/support/doul_semio.htm
Consulté le 01 novembre 2010
- [22] BONTEMPS S, SCHENCKERY J
Antalgiques, 13 cas pratiques
Le moniteur des pharmacies, 2008, 1, 2709, 7-9
- [23] Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière à Paris - Douleurs, Généralités et traitements
<http://www.chups.jussieu.fr/en-ligne/choix.php?dispg=Modul6Douleur>
Consulté le 01 novembre 2010
- [24] BELIN N, BONTEMPS F
Les douleurs neuropathiques
Le moniteur des pharmacies, 2008, 1, 2736, 8-10
- [25] Dictionnaire VIDAL 2010
Paris : Ed. 86 du Vidal, 2010, - 2831p.
- [26] ATTAL N, BLOND S, BOUHASSIRA D, BOCCARD N et al.
Les douleurs neuropathiques
Paris : Institut UPSA de la douleur, 2006. -p210
- [27] HAS - Comité d'évaluation des produits et prestations
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/cepp-1899_tens.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [28] GANEM G, GROLLIER C, TOURNIGAND C, VOOG E
Chimiothérapie et autres traitements médicaux du cancer
Paris : Masson, 2006. -p228
- [29] DURAND JP, MADELINE I, SCOTTE F
Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
Paris : John Libbey Eurotext, Bulletin du Cancer, 2009, vol 96, 10, -p951-958
- [30] HUBERT G
Guide de pratique, les nausées et vomissements induites par la chimiothérapie cancéreuse
Paris : Réseau Convergence Cancer, 2007, -p4
- [31] BRUNET M, LANCRY L, MANSUY L
Référentiels Oncora/Oncolor - Soins oncologiques de support, prévention et traitement des nausées et vomissements chimio et radio-induits, 2009, -10p
Disponible sur : http://www.rrc-ra.fr/referentiels/PRA/soins_support/PRA-SOS-0907ANTIEMET.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [32] ZELEK L, KHAYAT D
Guide pratique de cancérologie
Paris: Masson, 2000. -p298
- [33] SCHENCKERY, LEFORT L
Les nausées et vomissements chimio-induits
Le moniteur des pharmacies, 2005, 128, 2579, -p14
- [34] SATGER S
Les nausées chimio-induites
Porphyre, 2009, 450. -p22-27
- [35] VALLANCE C
Mise au point d'une prescription personnalisée des antiémétiques au cours des chimiothérapies.
Propositions d'application dans un service d'hématologie.
Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités.
Nancy, 1998. -p144

- [36] Action Cancer Ontario - Nausées et vomissements, Feuille d'information patients
<http://www.cancercare.on.ca/pdfmedicationinfoF/Nausea-VomitingF.pdf>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [37] MERIC JB, ZELEC L, KHAYAT D.
 Guide de cancérologie
 Paris : Masson, 2004. -p310
- [38] AVELINE L, CALABRO C, CAMU B, COLOMER C et al.
 Cancérologie modulopraticque
 Paris : Estem, 2001. -p312
- [39] Institut Curie - Radiodermite, définition, prévention, traitements
<http://www.radiodermite.com/index2.php>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [40] DORVAL T
 Surveillance d'un patient sous chimiothérapie et radiothérapie
 Paris : Doin Initiatives Santé, 1998. -p125
- [41] LE CRAZ S, BONTEMPS F
 Autour du cancer du sein
 Le moniteur des pharmacies, 2009, 2, 2815, 6-8.
- [42] Oncora - Fiche pratique sur l'alopécie
 Version 1, 2007, -p5
 Disponible sur : http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes_pratiques/pdf/alopecie.pdf
 Consulté le 01 novembre 2010
- [43] Oncoprof- Alopécie, Généralités
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Index/g09_index06.html
 Consulté le 01 novembre 2010
- [44] Institut National du Cancer – Alopécie, Casque réfrigérant
<http://www.e-cancer.fr/pendant-les-traitements/chute-des-cheveux/le-casque-refrigérant>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [45] Association du cancer de l'est du Quebec - Prothèses capillaires
http://www.aceq.org/fr/main_nav/services/protheses-capillaires/photos-protheses/
 Consulté le 01 novembre 2010
- [46] AZRIA D.
 Universités en Cancérologie Radiothérapie de Montpellier - Syndrome mains pieds
<http://www.lecancer.fr/Syndrome-main-pied.html>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [47] Action Cancer Ontario - Syndrome mains pieds, Généralités
<http://www.cancercare.on.ca/pdfmedicationinfoF/Hand-Foot-SyndromeF.pdf>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [48] MANSOURIAH MT
 Effets secondaires cutanés des anti-angiogéniques
 Réflexion en Médecine Oncologique, 29,6, 2009, 1-62
- [49] Oncora, Fiche pratique sur la mucite buccale
 Version 1, 2007, -6p
 Disponible sur : http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes_pratiques/pdf/mucite.pdf
 Consulté le 01 novembre 2010
- [50] AGUERRI MF, BERGER C, CHABRAL M
 Pratique des soins ambulatoires en cancérologie
 Paris : John Libbey Eurotext, 2000. -p208
- [51] BENSADOUN RJ, LEPAGE F, DARICOURT V et al.
 Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge.
 Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO
 Paris : John Libbey Eurotext, 2005, vol 93, 2, -p201-211
- [52] GUINAND N, DULGUEROY R, GIGER R
 Xérostomie radio-induite : prévention, traitement, perspectives
 Revue Médicale Suisse, 2007, 127, 32574, 1-4
- [53] Protocole soins de bouche
 Réseau SPES, 2007, -5p
 Disponible sur : http://reseau-spes.com/pdf/protocoles/V1.2/Soins_de_bouche2V12.pdf
 Consulté le 01 novembre 2010

- [54] MADRID C, BOUFERRACHE DK
Radiothérapie et chimiothérapie, pourquoi voir le dentiste avant ?
Polyclinique Médicale Universitaire, 2007, -p5
- [55] SPAETH D.
Anémie en cancérologie
Paris : John Libbey Eurotext, 2001. -p160
- [56] HOERNI B
Cancérologie et hématologie
Paris : Masson, 2001. -p291
- [57] CHU et Université de Tours - Hématologie
<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/hemato.html>
Consulté le 01 novembre 2010
- [58] Université d'Angers - Erythroïèse
http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/ERYTHR/2erythro.htm
Consulté le 01 novembre 2010
- [59] STEVENS A, LOWE J
Histologie humaine
Paris : DeBoeck et Larcier, 1997. -p397
- [60] SCHENCKERY J, PUNGIER V
L'anémie du patient cancéreux
Le moniteur des pharmacies, 2006, 1, 2633, 1-13
- [61] Institut National de la Transfusion sanguine - Transfusions
<http://www.ints.fr/DocumentationOuvrage.aspx>
Consulté le 01 novembre 2010
- [62] DHORDAIN A
Les EPO biosimilaires
Décision santé, 2009, 256, 1-5
- [63] MERLIN JL, GRIVEL T
Les biosimilaires des érythropoïétines en oncologie
Paris : Springer Oncologie, 2009, vol 11, 6. -p368
- [64] Laboratoire AMGEN
http://www.amgen.fr/medpro/products_aranesp.html
Consulté le 01 novembre 2010
- [65] Standards, Options, Recommandations - Emploi des ASE
<http://www.sorcancer.fr>
Consulté le 01 novembre 2010
- [66] GUYOT D, MARGUERITTE G
Utilisation des érythropoïétines recombinante humaine chez l'enfant atteint de cancer
Archives de pédiatrie, 2005, 12, n°9, p 7
- [67] Laboratoire ROCHE
http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/notices/mircera/notice_mircera.pdf
Consulté en septembre 2010
- [68] BELIN N, BONTEMPS F
Neutropénie chimio-induite
Le moniteur des pharmacies, 2007, 1, 2727, p 1-13
- [69] CABARROT E, LAGRANGE J, ZUCKER J
Cancérologie générale
Paris : Masson, 2007. -p227
- [70] PUJADE E
InfoCancer - Neutropénie, Généralités
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/neutropenie.html>
Consulté le 01 novembre 2010
- [71] BERREBI W
Diagnostics et thérapeutique
Paris : Estem, 2005. -p1302
- [72] Haute Autorité de Santé - Neupogen
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/neupogen_srh.pdf
Consulté le 01 novembre 2010

- [73] Haute Autorité de Santé - Granocyte
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/granocyte_srh_2008-08-08_11-26-13_317.pdf
 Consulté le 01 novembre 2010
- [74] Oncolor- référentiels - Traitement Curatif des neutropénies
http://www.oncolor.org/referentiels/support/fact_crois_curat.htm
 Consulté le 01 novembre 2010
- [75] Institut National du Cancer - Essais cliniques laser
<http://www.e-cancer.fr/les-essais-cliniques/registre-des-essaiscliniques?task=detailEtude&idFiche=880>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [76] BENSADOUN RJ, LE PAGE F, DARCOURT V et al.
 MASCC/ISOO mucositis group.Radiation-induced mucositis of the aerodigestive tract: prevention and treatment. MASCC/ISOO mucositis group's recommendations.
 Bulletin du Cancer, 93, 2006. -p201
- [77] Oncolor - Neutropénie fébrile
http://www.oncolor.org/referentiels/support/neutro_feb_cat_ini.htm
 Consulté le 01 novembre 2010
- [78] Institut de Veille Sanitaire - Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010, données par localisation
<http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/Default.htm>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [79] Institut de veille sanitaire - Cancers, Evaluation du programme de dépistage du cancer colorectal
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [80] DE GRAMONT A, HOuset M, NORLINGER B, ROUGIER P
 Le cancer colorectal en questions
 Paris : Fondation ARCAD (Aide et Recherche en CAncérologie Digestive), 2009. -p143
- [81] FAIVRE J
 Epidémiologie et prévention du cancer colorectal
 Paris : Springer, 2001. -p110
- [82] Institut Nationale du Cancer - Dépistage organisé du cancer colorectal
<http://www.e-cancer.fr/depistage/cancer-colorectal/dossier-dinformation-pour-les-professionnels#outils>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [83] Association pour la Recherche sur le Cancer
 Le cancer colorectal - Collection Soigner
 Paris : Elsevier-Masson, 2009. -p27
- [84] QUEVAUVILLIERS J et al.
 Dictionnaire médical - 4^e édition
 Paris : Masson, 2004. -p1494
- [85] Laboratoire Coloplast
 Soins de stomies
 Paris : Guide pratique, 2005. -p47
- [86] Université de la Sorbonne
 Histologie : organes, systèmes et appareils - Chapitre 1 : L'appareil digestif
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/colon.html>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [87] LULLMANN RAUCH R
 Histologie
 Stuuugart : De Boeck, 2008, -p704
- [88] MENNECIER D
 Informations médicales avant réalisation d'une coloscopie
<http://hepatoweb.com/informationcolo.php>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [89] MENNECIER D
 Informations médicales sur la coloscopie virtuelle et positionnement respectifs du coloscanner et de la coloscopie
http://hepatoweb.com/coloscopie_virtuelle.php
 Consulté le 01 novembre 2010

- [90] ROUGIER P, MITRY E, DOMINGUEZ S, TAÏEB J
Les cancers digestifs - Collection Oncologie Pratique
Paris : Springer, 2006, -p381
- [91] LEVY P et al.
Abrégés d'Hépatogastro-entérologie - Items 148
Paris : Elsevier Masson, 2008. -p429
- [92] PUIG L, CARAYOL J, et al.
Les formes familiales de cancers du colon, PAF, HNPCC et les autres
Paris : Masson, 2002. -p6
- [93] OLSCHWANG S, EISINGER F
Identification et prise en charge du syndrome HNPCC- Adaptation du rapport au ministre de la santé,
remis le 31 décembre 2003
<http://www.fmcgastro.org/default.aspx?page=191&line=olschwang>
Consulté le 01 novembre 2010
- [94] Institut National du Cancer
Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations 2009
<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/alimentation-activite-physique-et-cancers>
Consulté le 01 novembre 2010
- [95] Programme de dépistage du cancer colorectal en Communauté française – Le cancer de l'intestin
http://www.cancerintestin.be/IMG/pdf/programme_de_depistage_du_cancer_colorectal_en_communaute_fr.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [96] Association pour le Dépistage des Cancers dans le département du Nord
Dépistage du cancer de l'intestin, test de recherche de sang dans les selles, mode d'emploi
<http://www.adcn.fr/pdfs/modeemploihecult2010.pdf>
Consulté le 01 novembre 2010
- [97] Société Nationale Française de GastroEntérologie - Thesaurus de cancérologie digestive SNFGE,
cancer du colon, du colon métastatique, du rectum
<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1218>
Consulté le 01 novembre 2010
- [98] GALLIX B
What exams should be ordered for the pretherapeutic work-up? Criteria of quality and excepted results.
Gastroenterol Clin Biol, 2003, 1-40
- [99] Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), recommandations - Que faire devant
un cancer digestif en 2003?
Gastro-entérologie Clinique et Biologique, 27, 1, 2002, 42-58
- [100] Oncolor - Référentiels régionaux de bonne pratique en cancérologie digestive
http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/estomac_print.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [101] Institut Nationale du Cancer, Cancer info, les traitements du cancer du colon
Collections Guides de référence
<http://www.e-cancer.fr/dmdocuments/Guide-traitements-cancer-du-colon.pdf>
Consulté le 01 novembre 2010
- [102] Haute Autorité de Santé - Evaluation et amélioration des pratiques, réunion de concertation
pluridisciplinaire en cancérologie
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/traceur_fiche_epp_rcp.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [103] MELIOT P, BOUQUET H, FLOCH M et al
Information sur la stomathérapie
<http://www.stomanet.fr/>
Consulté le 01 novembre 2010
- [104] JULIEN C
L'appareillage des stomies digestives
Porphyre, n° 457, 2009, 22-27
- [105] Laboratoires Coloplast
Savoir et comprendre : L'irrigation colique
Paris : Coloplast, 2008. -p8

- [106] Laboratoires Coloplast
Livret diététique
Paris : Coloplast, 2004. -p18
- [107] BERNARDEAUM M, CHAUSSADE S
Place des marqueurs tumoraux en cancérologie digestive
<http://www.fmcgastro.org/include/PJ/192.pdf>
Consulté le 01 novembre 2010
- [108] Institut Nationale du Cancer - Cancer info, comprendre la radiothérapie
Collections Guides de référence
<http://www.e-cancer.fr/dmdocuments/guide-comprendre-la-radiotherapie.pdf>
Consulté le 01 novembre 2010
- [109] Haute Autorité de Santé - Radiothérapie de contact
Rapport d'évaluation technologique
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/texte_court_rtc.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [110] FREXINOS J, BUSCAIL L
Hépto-gastro-entéro-proctologie, Collection Pour le praticien
Paris : Masson, 5, 2004. -p55-70
- [111] Société Française d'Endoscopie Digestive - Recommandations de la SFED
Consensus en endoscopie digestive - Traitement endoscopique des rectites radiques
http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Ttendo_rectiteradique_v2.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [112] GREFF Michel
Post'U FMC HGE (Association de formation continue en hépto-gastro-entérologie)
Paris : Springer, 2009. -p 19-65
- [113] Pharmacorama – Connaissance des médicaments
<http://www.pharmacorama.com/rubriques.php>
Consulté le 01 novembre 2010
- [114] Thériaque - Banque de données sur le médicament
<http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>
Consulté le 01 novembre 2010
- [115] Haute Autorité de Santé
Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France
http://hepatoweb.com/dossierconsensus/Hemocult_long.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [116] BONTEMPS F
Le cancer colorectal
Le moniteur des pharmacies, n°2759, 2, 2009, 1-16
- [117] Pierre Fabre Médicament
Idées vraies/fausses sur la chimiothérapie orale
Paris : Pierre Fabre, 2007.-p19
- [118] Roche Laboratoire
Carnet de liaison Xeloda
Paris : Roche, 2008. -p13
- [119] Association pour la Recherche sur le Cancer
Cancer colorectal - vers un dépistage encore plus performant
<http://www.arc-cancer.net/A-la-une/article/Cancer-colorectal-vers-un-depistage-encore-plus-performant.html>
Consulté le 01 novembre 2010
- [120] AZRIA D, SPARO JP
Thérapies ciblées en cancérologie
Montrouge : John Libbey, 2006. -p131
- [121] LANDI B
Hopital Européen Georges Pompidou, nouvelles thérapies ciblées en oncologie digestive
http://fmcsm.ifrance.com/therapie_ciblee.pdf
Consulté le 01 novembre 2010

- [122] LIEVRE A, BACHET J, LE CORRE D, BOIGE V, LANDI B et al.
KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/8/3992>
Consulté le 01 novembre 2010
- [123] DI FIORE F, BLANCHARD F, CHARBONNIER F, LE PESSOT et al.
Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy
<http://www.nature.com/bjc/journal/v96/n8/full/6603685a.html>
Consulté le 01 novembre 2010
- [124] Oncoprof - Autres traitements, Anticorps monoclonaux, Cétuximab, Panitumumab, Bévacicumab
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at07c.php
Consulté le 01 novembre 2010
- [125] ROUGIER P
Efficacité du cetuximab combiné à l'association irinotécan/5-FU/AF (FOLFIRI) comparé au FOLFIRI seul en traitement de première intention des patients ayant un adénocarcinome du côlon ou du rectum métastatique non résecable (CCRM) : essai CRYSTAL, Conférence du 11 Mars 2008
<http://www.snfge.org/data/FlashConfs/2008/69/>
Consulté le 01 novembre 2010
- [126] LUPORSI E
Unité de recherche Clinique et de Biostatistiques, les essais thérapeutiques, pourquoi y participer ?
Centre du cancer, 1, 2006, 1-16
- [127] Les entreprises du médicaments
Les essais cliniques – Réponses aux questions que vous vous posez – Mars 2008
<http://www.leem.org/leem-image/leem/document/1263.pdf>
Consulté le 01 novembre 2010
- [128] CONROY T. - ADENIS A.
Standards, Options, and Recommendations for the surveillance after treatment in cancer of the colon.
The SOR Working Group "Cancer du Côlon" de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
Bulletin du Cancer, 85,1998, 1-152
- [129] DAHAN L, LEPAGE C, BEDENNE L, SEITZ JF
Surveillance des cancers colorectaux opérés à visée curative
<http://www.fmcgastro.org/default.aspx?page=493>
Consulté le 01 novembre 2010
- [130] Formation Pharmaceutique Continue en ligne - Règlementation
<http://www.fpc-online.com/Formations/Reglementation/Pharmacie.html>
Consulté le 01 novembre 2010
- [131] Formation Pharmaceutique Continue en ligne - Modalités
<http://www.fpc-online.com/Formations/Prise-en-charge/La-FCC-enfin-du-concret.html>
Consulté le 01 novembre 2010
- [132] Formation Pharmaceutique Continue en ligne - Prise en charge
<http://www.fpc-online.com/Formations/Prise-en-charge/Pharmacie.html>
Consulté le 01 novembre 2010
- [133] UTIP- Cadre législatif de la formation continue
http://www.utip.fr/site/page_main.asp?ContentID=7
Consulté le 01 novembre 2010
- [134] Legifrance - Article L 900-1 du Code du travail
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=L EGIARTI000006651091&dateTexte=&categorieLien=cid>
Consulté le 01 novembre 2010
- [135] Union des Syndicats de Pharmaciens d'officine - Convention Nationale Pharmaceutique
http://www.uspo.fr/IMG/pdf/Convention_Pharmaciens.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [136] Legifrance - Convention collective nationale de la pharmacie d'officine du 3 décembre 1997, étendue par arrêté de 1998.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichIDCC.do?idConvention=KALICONT000005635528>
Consulté le 01 novembre 2010

- [137] Legifrance - Loi du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie et au dialogue social
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000613810&dateTexte=>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [138] Ministère du travail, de la solidarité et de la fonction publique - Formation professionnelle
<http://www.travail-solidarite.gouv.fr/informations-pratiques,89/fiches-pratiques,91/formation-professionnelle,118/>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [139] Ministère du travail, de la solidarité et de la fonction publique - Circulaire 14 novembre 2006 relative à l'action de formation et aux prestations entrant dans le champ de la formation professionnelle continue.
http://www.travail-solidarite.gouv.fr/IMG/pdf/CIRC_2006_35.pdf
 Consulté le 01 novembre 2010
- [140] RIZOS Fabienne
 Le droit du travail au quotidien
 Paris : Wolters Kluwer France, 2010. - p181
- [141] Ordre des pharmaciens - Le haut comité de la formation pharmaceutique continue
http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/bleu/formation_cont.htm
 Consulté le 01 novembre 2010
- [142] Ordre des pharmaciens - Code de déontologie des pharmaciens
<http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/pdf/deontologie.pdf>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [143] Fine Media - La formation continue en présence d'un formateur
<http://formation-continue.comprendrechoisir.com/comprendre/formation-presentiel>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [144] Fine Media - Les formations à distance
<http://formation-distance.comprendrechoisir.com/comprendre/introduction>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [145] Fine Media - Avantages et inconvénients de la formation à distance
<http://formation-distance.comprendrechoisir.com/comprendre/avantages-inconvenients>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [146] MEIGNANT A
 Manager la formation : quoi de neuf après la loi du 4 mai 2004 ?
 Rueil Malmaisons : Editions Liaisons, 2006. -p446
- [147] BAKLOUJ M
 E-learning : Présentation, aspects, enjeux et avenir
 Thèse d'exercice, Ecole Nationale d'Ingénieurs de Sfax (ENIS)
 Tunisie, 2003, -p198
- [148] PRAT M
 E-learning - Réussir un projet : pédagogie, méthodes et outils de conception, déploiement, évaluation
 Saint Herblain : Edition eni, 2008. -p260
- [149] FRASER P
 Le e-learning dans les organisations. Du pourquoi au comment. Volume 1
 Canada : Axone, 2006. -p190
- [150] GIARDINA M
 L'interactivité, le multimédia et l'apprentissage : une dynamique complexe
 Paris : Harmattan, 1999. -p236 p
- [151] Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche - Enseigner avec le numérique
<http://www.educnet.education.fr/dossier/jeuxserieux>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [152] Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche - Enseigner avec le e-learning
<http://www.educnet.education.fr/dossier/eformation/notion-modularite/granularite-individualisation-1>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [153] Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche - Les universités numériques thématiques
<http://www.educnet.education.fr/superieur/unt>
 Consulté le 01 novembre 2010
- [154] COLVIN CLARK R, NGUYEN F, SWELLER J
 Efficiency in learning: evidence-based guidelines to manage cognitive load
 San Francisco : Pfeiffer, 2006. -p390

- [155] ROSENBERG J
Beyond e-learning; approaches and technologies to enhance organizational knowledge, learning, and performance
San Francisco : Pfeiffer, 2006. -p375
- [156] BERNARD M
Le e-learning : la distance en question dans la formation
Paris : Proxima, 2005. -p95
- [157] Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche - Fonctionnement des universités numériques thématiques
<http://www.universites-numeriques.fr/fr/content/fonctionnement-des-proc%C3%A9dures-solides-et-communaut%C3%A9s-d%E2%80%99enseignement>
Consulté le 01 novembre 2010
- [158] Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche - Objectifs des universités numériques thématiques
<http://www.universites-numeriques.fr/fr/content/objectifs-et-missions>
Consulté le 01 novembre 2010
- [159] FLEAU E, ROUSTIT M
Soins de support en oncohématologie.
Moniteur hospitalier, 2008, 208, p17-30
- [160] BONAN B
Prise en charge pharmaceutique des patients cancéreux, Rôle des pharmaciens hospitaliers et officinaux
Paris : John Libbey Eurotext, 2008. -p102
- [161] Institut Nationale de Veille Sanitaire – Surveillance des cancers
www.invs.santé.fr/surveillance/cancers/surveillance_cancers.htm
Consulté le 01 novembre 2010
- [162] DE GRAMONT A, HOuset M, NORLINGER B, PROUGIER P
Le cancer colorectal en questions
Paris : Fondation ARCAD, 2009. -p143
- [163] FAIVRE J
Epidémiologie et prévention du cancer colorectal
Bonchamp-lès-laval : Springer, 2001. -p110
- [164] Institut Nationale du Cancer INCa
Dépistage organisé du cancer colorectal
Inca, 2008. -p7
- [165] Oncolor – Présentation
http://www.oncolor.org/organisation/presentation/pres_acc.htm
Consulté le 01 novembre 2010
- [166] Oncolor - Description du projet Oncotice
http://www.oncolor.org/outils_pro/oncotice.htm
Consulté le 01 novembre 2010
- [167] Oncolor - Manuel d'utilisation de la plate forme de e-learning Oncotice
http://www.oncolor.org/formations/manuel_1_mars10.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [168] Oncolor - Newsletter juin 2010
http://www.oncolor.org/communication/Oncolor_org_01.pdf
Consulté le 01 novembre 2010
- [169] Moodle – Définition
<http://moodle.org/about/>
Consulté le 01 novembre 2010
- [170] LOI no 2009-879 du 21 juillet 2009
Portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires
Journal officiel de la république Française - Juillet 2009 - 88p
- [171] JACQUAT M
Education thérapeutique du patient - Propositions pour une mise en œuvre rapide et pérenne
Paris : Rapport au premier ministre 2010. -p65
- [172] MENNECIER D
Régime sans résidu - Octobre 2010
<http://hepatoweb.com/dietetique2.php>
Consulté le 01 novembre 2010

Table des illustrations

Partie 1 : Les soins de support et leur prise en charge à l'officine

Figure 1: Stimulation viscérale et somatique	4
Figure 2: Les substances chimiques impliquées au niveau des nocicepteurs	4
Figure 3: Transmission du message nerveux au niveau de la moelle épinière	5
Figure 4: Transmission de la douleur et réflexes	6
Figure 5: Théorie de la porte, système de modulation de la douleur	7
Figure 6: Contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales	7
Figure 7: Trajet complet du message nerveux	16
Figure 8: Echelle visuelle analogique	10
Figure 9: Echelle verbale simplifiée en 5 points, appréciant l'intensité de la douleur.....	11
Figure 10: Echelle des visages	12
Figure 11: Silhouettes sur lesquelles la douleur est à localiser	12
Figure 12: Mode d'action des antalgiques.....	16
Figure 13: Photographie d'une pompe à morphine.....	21
Figure 14: Mécanisme des douleurs neuropathiques	25
Figure 15: Etiologie et symptômes des douleurs neuropathiques.....	27
Figure 16: Mécanisme d'action des antiépileptiques	30
Figure 17: Mécanisme d'action des antidépresseurs	31
Figure 18: Port du TENS	34
Figure 19: Mécanisme des nausées et des vomissements.....	36
Figure 20: Risque lié au patient selon les réponses aux items	37
Figure 21: Le diagnostic différentiel des nausées et vomissements chimio-induits	38
Figure 22: Schéma des substances libérées après une administration de chimiothérapie et des traitements à utiliser	39
Figure 23: Mode d'action des antiémétiques utilisés en cancérologie.....	44
Figure 24: Types de vomissements selon leur délai d'apparition.....	46
Figure 25: Radioépidermite sèche et aigue après une irradiation au niveau du cou nécessitant l'arrêt du traitement	47
Figure 26: Port du casque réfrigéré lors d'une chimiothérapie	51
Figure 27: Exemple de prothèses capillaires	53
Figure 28: Autocollant collé sur la devanture des magasins confirmant l'adhésion à la charte des prothèses capillaires	53
Figure 29: Photographie d'une main présentant une érythrodysesthésie palmaire	55
Figure 30: Photographie de mains présentant un syndrome main pied de grade 3 sous sorafenib	56
Figure 31: Photographie d'un pied présentant un syndrome main pied de grade 3 sous sorafenib	56
Figure 32: La mucite responsable de douleurs, de troubles du goût et de dysphagie.....	58
Figure 33: Photographies de mucites selon le degré d'atteinte de la muqueuse	59
Figure 34: Traitement d'une mucite par la technique du laser.....	62
Figure 35: Schématisation du développement des caries	66
Figure 36: Photo de caries en post-radiothérapie	66
Figure 37: Photographie d'une gouttière fluorée	67
Figure 38: Port d'une gouttière fluorée	67
Figure 39: Schéma de l'hématopoïèse	70
Figure 40: Schéma de l'érythropoïèse	71
Figure 41: Des précurseurs au polynucléaire neutrophile	72
Figure 42: Prévalence des anémies par grades selon le type de cancer.....	73
Figure 43: Schéma récapitulatif des différentes anémies et leurs traitements.....	77
Figure 44: Stylo Aranesp Sureclick®	85
Figure 45: Stylo et cartouche pour Reco- Pen®	86

Tableau 1: Comparaison des différentes fibres nerveuses périphériques transmettant un message nerveux.....	5
Tableau 2: Les principales molécules antalgiques utilisées en cancérologie et leurs associations	13
Tableau 3: Tableaux d'équivalences de doses équianalgésiques	18
Tableau 4: Récapitulatif des items d'un traitement efficace	22
Tableau 5: Questionnaire DN4	28
Tableau 6: Les antagonistes dopaminergiques utilisées en cas de nausées et vomissements chimio-induits.....	40
Tableau 7: Les setrons utilisés en cas de nausées et vomissements chimio-induits	42
Tableau 8: Tableau des protocoles antiémétiques selon la chimiothérapie et le risque du patient	45
Tableau 9: Classification des radiodermites en quatre grades.....	48
Tableau 10: Grade de toxicité selon l'alopécie	50
Tableau 11: Molécules de chimiothérapie alopeciantes de grade 3	50
Tableau 12: Tableau récapitulatif des grades du syndrome pieds mains	56
Tableau 13: Signes cliniques selon le niveau de la mucite.....	59
Tableau 14: Critères d'évaluation de la xérostomie selon l'INCa	63
Tableau 15: Traitement et prévention des xérostomies	65
Tableau 16: Grades de l'anémie selon les taux d'hémoglobine	74
Tableau 17: Valeurs normales de l'hémogramme pour la lignée érythrocytaire	75
Tableau 18: Présentation des EPO	822
Tableau 19: Les différents grades de neutropénie selon l'OMS	87
Tableau 20: Exemple de protocoles connus pour être fortement neutropéniants	88
Tableau 21: Les différents facteurs de croissance hématopoïétique	93

Partie 2 : Le cancer colorectal et sa prise en charge à l'officine

Figure 46: Situation du colon et du rectum	99
Figure 47: Cadre colique	100
Figure 48: Glandes de Lieberkhün	101
Figure 49: Histologie du colon et du rectum.....	101
Figure 50: Muqueuses	102
Figure 51: Coupe sagittale du péritoine	102
Figure 52: Cancérogenèse du cancer colorectal.....	103
Figure 53: Polypes	103
Figure 54: Chronologie de cancérisation d'un polype	104
Figure 55: Cancer du colon	104
Figure 56: Transmission génétique	106
Figure 57: Exemple d'arbre généalogique.....	110
Figure 58: Tendances de l'incidence du cancer colorectal en fonction de l'âge	112
Figure 59: Résultats du dépistage et marche à suivre	117
Figure 60: Réaction chimique de Hemoccult-II®	118
Figure 61: Schéma général d'organisation	119
Figure 62: Descriptif du matériel contenu dans un test Hémoccult-II®	121
Figure 63: Schéma général d'organisation après les résultats d'Hémoccult-II®	122
Figure 64: Photographie tests positifs, à gauche - tests négatifs, à droite – témoins positifs et négatifs sous chacun des tests.....	123
Figure 65: Schéma général de diagnostic	125
Figure 66: Toucher rectal	127
Figure 67: Comparaison entre image virtuelle et la coloscopie.....	128
Figure 68: Lavement au sulfate de baryum	130
Figure 69: Echoendoscopie de la paroi rectale	131
Figure 70: Resection d'une tumeur sur colon droit	138
Figure 71: Resection d'une tumeur sur colon transverse.....	138
Figure 72: Resection d'une tumeur sur colon gauche.....	138
Figure 73: Resection d'une tumeur sur colon sigmoïde	138
Figure 74: Iléostomie	139
Figure 75: Iléostomie schéma.....	140
Figure 76: Colostomie gauche	140
Figure 77: Colostomie droite	140
Figure 78: Supports protecteurs	140
Figure 79: Poches de recueil	140
Figure 80: Les différents types de poches	141

Figure 81: Appareillage d'une stomie	142
Figure 82: Irrigation colique	144
Figure 83: Tampons obturateurs	145
Figure 84: Matériel pour la toilette du stomisé	145
Figure 85: Changement de l'appareillage	146
Figure 86: Rôle pharmacologique de l'acide folinique.....	157
Figure 87: Action des thérapies ciblées	162
Figure 88: Mécanisme d'action du cetuximab.....	163
Figure 89: Réaction cutanée d'intensité modérée	165
Figure 90: Réaction cutanée d'intensité faible	165
Figure 91: Réaction cutanée d'intensité sévère	165
Figure 92: Evolution des effets indésirables en fonction du temps	166
Figure 93: Angiogenèse.....	167
Figure 94: Mécanisme d'action du bevacizumab	167

Tableau 22: Projection de l'incidence et mortalité du cancer colorectal en 2010	98
Tableau 23: Comparaison PAF et HNPCC	110
Tableau 24: Facteurs de risque du cancer colorectal.....	111
Tableau 25: Stratégie de dépistage dans les groupes à hauts risques	115
Tableau 26: Résumé du classement de la population et sa prévention.....	116
Tableau 27: Indice OMS permettant de définir l'état général du patient	127
Tableau 28: Classifications du cancer colorectal	133
Tableau 29: Stade du cancer colorectal.....	134
Tableau 30: Pronostic (études des registres du réseau FRANCIM, France, 2007).....	134
Tableau 31: Informations nécessaires pour discuter d'un dossier en RCP	136
Tableau 32: Choix de l'appareillage.....	142
Tableau 33: Indications des protocoles de chimiothérapies	154
Tableau 34: Interactions médicamenteuses des molécules cytotoxiques	158
Tableau 35: Toxicité des anticancéreux utilisés dans le cancer colorectal.....	159

Partie 3 : Création des formations modulaires

Figure 95: Organisation générale des formations	191
Figure 96: Architecture des modules de formation pour le thème des soins de support.....	192
Figure 97: Architecture des modules de formation pour le thème du cancer colorectal	193
Figure 98: Exemple de personnages.....	195
Figure 99: Lecture des scénettes	196
Figure 100: Exemple de scénettes	197
Figure 101: Pages de cours avec illustrations et résumé sous forme de « post-il »	198
Figure 102: Accès aux évaluations	199
Figure 103: Réponses aux tests	200
Figure 104: Exemple de tests – Mots croisés.....	201
Figure 105: Exemple de tests – Chiffres en pagaille.....	202
Figure 106: Exemple de tests – QCM	203
Figure 107: Exemple de tests – Vrai/Faux	204
Figure 108: Exemple de tests – Ordre chronologique	205
Figure 109: Evaluation finale.....	206
Figure 110: Page d'accueil Oncotice	208
Figure 111: Page d'identification de l'auteur	209
Figure 112: Accès aux modules	210
Figure 113: Fenêtre Pop-up.....	211
Figure 114: Sommaire du module Alopecie.....	211
Figure 115: Sommaire du module Dépistage du cancer colorectal.....	211
Figure 116: Navigation au sein d'un module	212
Figure 117: Liens explicatifs.....	213
Figure 118: Accès aux forums	214
Tableau 36: Comparaison des méthodes de formation.....	182

N° d'identification :

TITRE

**Proposition d'une formation modulaire à destination
des officinaux pour la prise en charge en ville
des patients atteints de cancer
Soins de support – Cancer colorectal**

Thèse soutenue le 8 décembre 2010

Par BALAUD Amélie et GRIMLER Clémence

RESUME :

Pour rester au fait des évolutions thérapeutiques et pour remplir les missions qui lui sont confiées (loi HPST), les pharmaciens doivent entretenir, perfectionner et actualiser les acquis de leur formation initiale par une formation continue. Celle-ci est devenue une obligation pour tout pharmacien depuis 2002 et pour son équipe depuis 2004.

Les officinaux se trouvent de plus en plus confrontés aux patients atteints de cancer, leur incidence ayant augmenté de 83% au cours des 20 dernières années. Ainsi, pour répondre aux attentes des patients et de leur entourage face à cette maladie et pour assurer la continuité de la prise en charge entre l'hôpital et la ville, ils doivent acquérir les compétences requises dans le domaine de la cancérologie.

Cette thèse, réalisée en collaboration avec le réseau Oncolor, réseau régional de cancérologie, et sa plate forme multimédia OncoTICE, a pour but de proposer une formation en cancérologie pour les équipes officinales sur les soins de support et le cancer colorectal. Ces formations sont proposées en e-learning, méthode d'apprentissage progressif et à distance via Internet. Elles sont présentées sous forme de cas de comptoir adaptés à la pratique officinale.

MOTS CLES : Cancérologie, e - learning, formation continue officinale, soins de support, cancer colorectal

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
VALLANCE Catherine	Pharmacien, praticien spécialiste des centres de lutte contre le cancer, Centre Alexis Vautrin, Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle