



HAL
open science

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer des voies aéro-digestives supérieures. Elaboration d'un outil de formation

Vanessa Laurent

► To cite this version:

Vanessa Laurent. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer des voies aéro-digestives supérieures. Elaboration d'un outil de formation. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01738972

HAL Id: hal-01738972

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738972v1>

Submitted on 20 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

2011

FACULTE DE PHARMACIE

**RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DES VOIES
AÉRO-DIGESTIVES SUPÉRIEURES.
ELABORATION D'UN OUTIL DE FORMATION**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 janvier 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Vanessa LAURENT**
née le 29 juin 1986 à Epinal (88)

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD, Professeur

Juges : M. Gilles DOLIVET, chirurgien cervico-facial, Centre Alexis Vautrin, Nancy
Mme Monique DURAND, pharmacien d'officine et présidente de l'Ordre
Régional des Pharmaciens de Lorraine
Mme Véronique GILLON, pharmacien, Centre Alexis Vautrin, Nancy
Mme Marie-Pierre BONNEFOI, pharmacien hospitalier, Centre Alexis Vautrin,
Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

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 : Jean-Michel SIMON
Pharmaceutique Hospitalier

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 LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
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
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Roudayna DIAB	Nanotechnologies pharmaceutiques
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
Adil FAIZ.....	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO	Expertise biopharmacologique
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

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Marie SOCHA	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	Hématologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	Sémiologie
--------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

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 :

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

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« 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 ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur Gilles DOLIVET,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail, pour vos précieux conseils et votre confiance, pour votre enseignement et votre gentillesse, veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur Stéphane GIBAUD,

Pour me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, soyez assuré de ma sincère gratitude.

A Madame Marie-Pierre BONNEFOI,

Pour avoir accepté de juger cette thèse.

Pour m'avoir accueillie au sein de votre service pendant un an et pour avoir permis l'initiation de ce travail.

A Madame Monique DURAND,

Pour avoir accepté de juger cette thèse.

Pour la collaboration de l'Ordre dans la diffusion de mes questionnaires aux pharmaciens de Lorraine. Sans vous, rien n'aurait été possible.

A Madame Véronique GILLON,

Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Madame BEMER,

Pour votre accueil au sein de votre service le temps d'une matinée. Vous avez pris le temps de répondre à mes questions et de rendre moins floue la prise en charge odontologique au sein du Centre Alexis Vautrin.

A Madame SIMON,

Pour vos conseils en nutrition, ainsi que pour toute la documentation que vous avez mise à ma disposition.

A Madame LACAVE,

Pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos précieux conseils, m'ayant permis de comprendre les grands principes d'une prise en charge orthophonique et l'importance de sa personnalisation à chaque patient.

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Alexis Vautrin,

Pour votre accueil chaleureux et votre sympathie, votre gentillesse et votre bonne humeur. Grâce à vous j'ai pu apprendre tellement concernant la chimiothérapie et les médicaments cytotoxiques.

Aux services du 2G et du 2D du Centre Alexis Vautrin,

Pour votre disponibilité et la qualité de vos explications.

A Madame BRAYER et Madame CHARPIGNON,

Pour votre aide dans le choix du sujet ainsi que pour toutes les choses que j'ai pu apprendre à vos côtés. Profitez de cette retraite bien méritée !

A Monsieur GROSJEAN,

*Pour les six années passées et pour celles qui restent à venir...
Soyez assuré de toute mon estime et de tout mon respect.*

A tous les pharmaciens qui ont gentiment pris le temps de répondre à mon questionnaire,

Pour leur implication, sincères remerciements.

A mes parents,

Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris, pour votre présence et votre exemple.

Merci pour votre confiance !

Recevez cette thèse en guise de remerciements et témoignage de mon amour.

A Stéphane,

Pour la patience dont tu as toujours fait preuve à mon égard, pour ton attention, ta présence dans les bons comme dans les mauvais jours.

En témoignage de tout mon respect et tout mon amour.

A ma Ninette,

Pour être toujours là quand il faut et pour la place que tu tiens dans mon cœur.

A mes grands parents,

Pour tous les merveilleux souvenirs de mon enfance passés à vos côtés et pour toutes ces choses que vous m'avez enseignées.

A ma marraine,

Pour ta présence dans tous les moments importants de ma vie et pour ton soutien inconditionnel.

A mes amis, Alice, Emilie, Fanny, Séverine, Anthony, Charline et Charlotte,

Pour votre bonne humeur et tous les moments inoubliables passés en votre compagnie durant ces six années.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	- 17 -
I Description de la pathologie	- 18 -
1 Epidémiologie	- 18 -
1.1 Deux indicateurs : incidence et mortalité	- 18 -
➤ En France.....	- 18 -
➤ Dans le monde et en Europe	- 20 -
1.2 Répartition géographique.....	- 21 -
1.3 Variations selon l'âge et le sexe	- 22 -
1.4 Caractéristiques histologiques et sous localisations	- 23 -
1.5 Stade tumoral lors du diagnostic et évolution.....	- 24 -
1.6 Facteurs de risque	- 25 -
1.6.1 Tabac	- 25 -
1.6.1.1 Substances toxiques du tabac.....	- 25 -
1.6.1.2 Pathologies liées au tabac	- 25 -
1.6.1.3 Autres modes de consommation.....	- 26 -
1.6.1.4 Mesures actuelles pour lutter contre le tabac.....	- 27 -
1.6.2 Alcool.....	- 28 -
1.6.2.1 Risque carcinologique lié à l'alcool.....	- 28 -
1.6.2.2 Synergie éthylo-tabagique	- 28 -
1.6.2.3 Stratégie préventive	- 29 -
1.6.3 Facteurs de risques mineurs	- 29 -
1.6.3.1 Facteurs viraux	- 29 -
1.6.3.2 Facteurs de risque professionnels	- 30 -
1.6.3.3 Autres facteurs.....	- 31 -
2 Anatomopathologie	- 33 -
2.1 Rappel anatomique	- 33 -
➤ LA CAVITE BUCCALE.....	- 33 -
➤ L'OROPHARYNX.....	- 34 -
➤ L'HYPOPHARYNX	- 34 -
➤ LE LARYNX.....	- 35 -
➤ LE NASOPHARYNX	- 36 -
➤ LES FOSSES NASALES ET LES SINUS	- 36 -
2.2 Le système lymphatique	- 37 -
2.3 Histologie.....	- 39 -
3 Histoire naturelle des carcinomes épidermoïdes des VADS	- 42 -
3.1 Tumeur primitive	- 42 -
➤ Etapes de la carcinogenèse :	- 42 -
➤ Mécanismes d'extension locale :	- 42 -
3.2 Extension à distance	- 42 -
3.2.1 Extension ganglionnaire.....	- 43 -
3.2.2 Extension métastatique.....	- 43 -
4 Classification TNM.....	- 45 -
4.1 Taille de la tumeur primitive (T)	- 46 -
4.2 Métastases lymphatiques (N).....	- 47 -
4.3 Métastases viscérales (M).....	- 47 -
4.4 Stade tumoral.....	- 48 -
5 Cancérogenèse.....	- 49 -
5.1 Le gène de la protéine p53.....	- 49 -
5.2 Les récepteurs aux rétinoïdes.....	- 49 -
5.3 Le système des glutathions S transférases	- 50 -
6 Dépistage et prévention	- 51 -
7 Diagnostic et bilan pré-thérapeutique.....	- 52 -
7.1 Anamnèse	- 52 -

7.2	Motifs de consultation / symptômes	- 52 -
7.3	Interrogatoire médical.....	- 53 -
➤	Evaluation de l'intoxication tabagique	- 53 -
➤	Evaluation de l'intoxication alcoolique	- 54 -
➤	Evaluation des autres facteurs de risque	- 55 -
➤	Evaluation de l'état général du patient	- 55 -
7.4	Examen clinique	- 56 -
7.5	Examens complémentaires	- 57 -
7.4.1	Extension locale	- 57 -
➤	La panendoscopie.....	- 57 -
➤	La tomodensitométrie (TDM) avec injection de produit de contraste.....	- 57 -
➤	L'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	- 59 -
➤	La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose-(18F) ou PET-scan	- 59 -
7.4.2	Extension régionale ou lymphatique	- 59 -
➤	L'échographie cervicale.....	- 59 -
7.4.3	Extension générale ou métastatique	- 60 -
➤	Métastases pulmonaires : Radiographie pulmonaire (RP)	- 60 -
➤	Métastases hépatiques : Bilan hépatique complet, échographie hépatique	- 60 -
➤	Métastases osseuses.....	- 60 -
➤	Métastases cérébrales	- 60 -
II	Prise en charge thérapeutique	- 62 -
1	Chirurgie.....	- 62 -
1.1	Notions de base.....	- 62 -
1.2	Procédure	- 63 -
1.3	Méthodes chirurgicales.....	- 64 -
1.3.1	Exérèse avec chirurgie réparatrice.....	- 64 -
1.3.2	Exérèse avec curage ganglionnaire	- 65 -
1.3.3	Cyberchirurgie et navigation assistée par ordinateur	- 67 -
➤	Navigation	- 67 -
➤	Cyberchirurgie.....	- 68 -
1.3.4	Complications chirurgicales	- 68 -
1.4	Dispositifs médicaux	- 68 -
1.4.1	Nutrition	- 68 -
➤	NUTRITION ENTERALE.....	- 69 -
➤	NUTRITION PARENTERALE.....	- 70 -
➤	NUTRIMENTS	- 71 -
1.4.2	Respiration / phonation	- 71 -
2	Radiothérapie.....	- 74 -
2.1	Introduction et principes de la radiothérapie	- 74 -
2.2	Notion de radiobiologie	- 74 -
2.3	Radiothérapie externe	- 75 -
2.3.1	Introduction	- 75 -
➤	Prescription de la dose en radiothérapie	- 75 -
➤	Description d'une procédure de radiothérapie	- 76 -
2.3.2	Techniques et modalités	- 77 -
➤	RADIOTHERAPIE CLASSIQUE	- 77 -
➤	RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE	- 77 -
➤	RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE PAR MODULATION D'INTENSITE	- 78 -
2.4	Curiethérapie.....	- 79 -
2.5	Effets indésirables de la radiothérapie	- 80 -
2.5.1	Effets au niveau cutané.....	- 80 -
2.5.2	Effets au niveau des muscles et des articulations tempo-mandibulaires	- 80 -
2.5.3	Effets au niveau des muqueuses	- 81 -
2.5.4	Altération du goût et de l'odorat	- 81 -
2.5.5	Effets sur les glandes salivaires : xérostomie	- 81 -

2.5.6	Caries post-radiques	- 81 -
2.5.7	Ostéoradionécrose	- 82 -
2.5.8	Le lymphœdème	- 83 -
3	Chimiothérapie	- 87 -
3.1	Introduction.....	- 87 -
3.2	Notions de base.....	- 88 -
3.2.1	Principe.....	- 88 -
➤	Chronologie.....	- 88 -
➤	Calcul des doses	- 89 -
3.2.2	Classes pharmacologiques et mode d'action.....	- 89 -
➤	CLASSES INTERAGISSANT DIRECTEMENT AVEC L'ADN	- 89 -
➤	CLASSES INTERAGISSANT INDIRECTEMENT	- 90 -
3.2.3	Bonnes pratiques	- 91 -
3.2.3.1	Bonnes pratiques de manipulation.....	- 91 -
3.2.3.2	Bonnes pratiques d'administration	- 92 -
3.2.4	Mise en route du traitement et appréciation de son efficacité	- 93 -
3.3	Effets secondaires	- 94 -
3.3.1	Nausées, vomissements	- 94 -
3.3.2	Mucites et stomatites	98
3.3.3	Infections.....	99
3.3.4	Hémorragies	103
3.3.5	Anémie	103
3.3.6	Neurotoxicité.....	105
3.3.7	Alopécie	106
3.4	Protocole TPF.....	108
3.5	Radiochimiothérapie concomitante	112
3.5.1	Mécanismes.....	112
3.5.2	Associations	112
3.5.3	Choix des cytotoxiques	113
3.5.4	Toxicité cumulée de la radiochimiothérapie	113
3.6	Dispositifs médicaux	114
3.6.1	L'abord central	114
➤	MATERIEL POUR ABORD CENTRAL.....	114
➤	MODE D'UTILISATION	116
3.6.2	Systèmes d'administration de la chimiothérapie.....	117
➤	SYSTEMES D'ADMINISTRATION PASSIFS	117
➤	SYSTEMES D'ADMINISTRATION ACTIFS	119
3.6.3	Sets de soins	119
➤	SET DE POSE.....	120
➤	SET DE REMPLISSAGE	120
➤	SET POUR HEPARINER UNE CHAMPRE A CATHETER OU UN CATHETER CENTRAL	120
4	Thérapie ciblée	123
4.1	Récepteur HER.....	123
4.1.1	Biologie et structure	123
4.1.2	Rôle dans la croissance tumorale	125
4.1.3	Stratégie de ciblage des HER en oncologie.....	126
4.2	Anticorps anti-EGFR	126
4.2.1	Généralités.....	126
➤	Structure	126
➤	Nomenclature	127
4.2.2	Cétuximab ERBITUX®	128
➤	Etude Bonner JA	128
➤	En pratique	128
4.3	Voies de recherche.....	130

4.3.1	Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI).....	130
4.3.2	Inhibiteurs de mTOR.....	131
4.3.3	Anti-intégrines.....	131
5	Prise en charge nutritionnelle	134
5.1	Généralités	134
5.1.1	Apports nécessaires à l'organisme	134
5.1.2	Carences alimentaires en cas de cancer.....	135
5.2	Evaluation nutritionnelle	136
5.1.1	Evaluation clinique.....	136
5.1.2	Evaluation biologique.....	136
5.3	Prise en charge diététique du sujet atteint d'un cancer des VADS	137
5.3.1	Prise en charge diététique au cours de la chimiothérapie.....	137
5.3.2	Prise en charge diététique au cours de la radiothérapie.....	138
5.3.3	Prise en charge diététique après une intervention chirurgicale	140
5.4	Compléments alimentaires.....	140
5.4.1	Conseils pour l'utilisation des compléments alimentaires	140
5.4.2	Suppléments nutritionnels	141
6	Prise en charge odonto-stomatologique.....	143
6.1	Principes généraux.....	143
6.2	Avant le traitement : bilan et mise en état bucco-dentaire.....	144
6.2.1	Traitements chirurgicaux et extractions	144
6.2.2	Soins conservateurs	145
6.2.3	Prophylaxie fluorée	145
6.3	Pendant le traitement : prise en charge des effets indésirables radio- et chimio-induits	146
6.3.1	Les radiomucites.....	146
6.3.2	Les infections	146
6.3.3	Le trismus	147
6.3.4	La xérostomie	147
6.3.5	Les caries radiques	148
6.3.6	L'ostéoradionécrose	148
6.3.7	Prise en charge odonto-stomatologique durant la chimio	149
6.4	Après le traitement : suivi et réhabilitation fonctionnelle.....	150
6.4.1	Gestion des effets indésirables	150
6.4.2	Autres soins.....	150
7	Prise en charge orthophonique : déglutition, voix, parole.....	154
7.1	Atteinte de la déglutition	154
7.2	Atteinte de la phonation.....	155
III	Prise en charge du cancer des VADS à l'officine.....	161
1	L'éducation thérapeutique.....	161
1.1	Définition de l'éducation thérapeutique	161
1.2	Finalité de l'éducation thérapeutique.....	161
1.3	Populations bénéficiaires d'une éducation thérapeutique.....	162
1.4	Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique.....	163
1.5	Organisation de l'éducation thérapeutique	164
2	Intérêt de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge du cancer des VADS	166
2.1	Le cancer des VADS : maladie chronique ?.....	166
2.2	Situations spécifiques au cancer des VADS relevant d'une éducation thérapeutique.....	166
2.3	Rôle du pharmacien	167
2.4	Questionnaires	167
2.4.1	Objectifs	167
2.4.2	Réalisation du questionnaire	168
➤	ELABORATION	168
➤	QUESTIONS ET THEMES TRAITES.....	169
2.4.3	Diffusion du questionnaire	170
2.5	Résultats / Dépouillement.....	173

2.5.1	Votre officine	173
•	Homme / Femme	173
•	Titulaire / Assistant	174
•	Département d'exercice.....	174
•	Taille de l'agglomération	175
•	Synthèse :	176
2.5.2	Le cancer ORL : épidémiologie	177
•	Rang du cancer ORL en France.....	177
•	Facteurs de risque.....	178
•	Incidence	179
•	Synthèse	180
2.5.3	Le cancer ORL : diagnostic.....	181
•	Dépistage systématique	181
•	Signes cliniques.....	181
•	Synthèse	183
2.5.4	Le cancer ORL : prise en charge thérapeutique	183
•	Moyens mis en œuvre.....	183
•	Principaux effets indésirables de la chirurgie.....	186
•	Technique du ganglion sentinelle.....	187
•	Effets indésirables de la radiothérapie.....	187
•	Curiethérapie	189
•	Matériel de perfusion pour l'administration de la chimiothérapie	189
•	Systèmes d'administration	191
•	Molécules utilisées en chimiothérapie pour le cancer ORL	192
•	Le cétuximab	193
•	Synthèse	194
2.5.5	Le cancer ORL : éducation thérapeutique	194
•	Niveau de difficulté du questionnaire.....	194
•	L'éducation thérapeutique, rôle essentiel du pharmacien	195
•	Etapes de la prise en charge au cours desquelles le pharmacien a un rôle à jouer	196
•	Position face aux HAD et réseaux existants	198
•	Maîtrise du sujet	198
•	Sources à disposition	200
•	Formation	200
•	Intervention actuelle dans la prise en charge d'un patient.....	202
•	Synthèse	203
2.6	Présentation du diaporama.....	204
2.6.1	Objectifs	204
2.6.2	Elaboration de l'outil et navigation	204
2.6.3	Contenu	204
	CONCLUSION	206
	Références bibliographiques.....	207
	ANNEXES.....	215

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nouveaux cas de cancer par localisation chez les hommes	- 18 -
Figure 2 : Nouveaux cas de cancers par localisation chez les femmes	- 18 -
Figure 3 : Evolution du nombre de décès par cancers des.....	- 19 -
Figure 4 : Evolution de l'incidence des cancers de	- 19 -
Figure 5 : Cancers les plus répandus dans le Monde en 2000,.....	- 20 -
Figure 6 : Incidence et mortalité par cancers,.....	- 20 -
Figure 7 : Taux d'incidence standardisé du cancer	- 21 -
Figure 8 : Taux comparatif (standardisé sur la population européenne) d'incidence du cancer des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage chez l'homme en 2000 (nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes).....	- 21 -
Figure 9 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers des VADS chez l'homme.....	- 22 -
Figure 10 : Incidence mondiale du cancer des VADS.....	- 22 -
Figure 11 : Incidence et nombre de décès par cancer.....	- 23 -
Figure 12 : Taux de mortalité par cancer de la cavité buccale et du pharynx, chez l'homme, par tranches d'âge..	- 23 -
Figure 13 : Stade tumoral lors du diagnostic	- 24 -
Figure 14 : Anatomie de la tête et du cou.....	- 33 -
Figure 15 : Anneau de Waldeyer.....	- 34 -
Figure 16 : Le larynx	- 35 -
Figure 17 : Classification des niveaux ganglionnaires cervicaux (American Academy Of Otolaryngology-Head and Neck Surgery).....	- 37 -
Figure 18 : Cathéter central	115
Figure 19 : Chambre à cathéter implantable.....	116
Figure 20 : Domaines du récepteur HER.....	124
Figure 21 : Voies de signalisation	125
Figure 22 : Schéma d'une immunoglobuline	127
Figure 23 : anatomie du larynx avant et après une laryngectomie totale	156
Figure 24 : Utilisation du laryngophone externe.....	157
Figure 25 : La voix œsophagienne	158
Figure 26 : La voix trachéo-œsophagienne	159

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Niveaux ganglionnaires cervicaux (<i>American Academy of otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2002</i>).....	- 38 -
Tableau 2 : Classification des tumeurs épithéliales et conjonctives.....	- 39 -
Tableau 3 : Classification internationale TNM [34].....	- 45 -
Tableau 4 : Evaluation de l'extension de la tumeur primitive	- 46 -
Tableau 5 : Evaluation de l'extension métastatique.....	- 47 -
Tableau 6 : Evaluation de l'extension métastatique à distance M	- 47 -
Tableau 7 : Stadification des cancers buccaux (en fonction de la classification TNM).....	- 48 -
Tableau 8 : Symptomatologie prédominante révélatrice des principales localisations des tumeurs des VADS	- 53 -
Tableau 9 : Tableau d'équivalence en paquets/année.....	- 53 -
Tableau 10 : Evaluation de l'état général du patient selon les critères de l'OMS et l'indice de Karnovsky - 55 -	- 55 -
Tableau 11 : Protocole d'hydratation.....	- 58 -
Tableau 12 : Classification ASA simplifiée des risques anesthésiques	- 63 -
Tableau 13 : Classement des chimiothérapies en fonction de leur potentiel émétique	- 95 -
Tableau 14 : Principaux médicaments utilisés dans les nausées et vomissements chimio-induits	97
Tableau 15 : Toxicité des anticancéreux sur la lignée blanche.....	100
Tableau 16 : Les facteurs de croissance indiqués dans les neutropénies chimio-induites	102
Tableau 17 : Molécules utilisées dans le protocole TPF	110

INTRODUCTION

Le cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) représente environ 10% des cancers chez l'homme et se situe au 4^{ème} rang des cancers les plus fréquents après les cancers de la prostate, du poumon et le cancer colorectal. Il est moins fréquent chez la femme où il se situe au 14^{ème} rang des cancers mais son incidence est en augmentation. Le tabac et l'alcool constituent les facteurs de risque principaux. Ces carcinomes sont presque exclusivement des carcinomes épidermoïdes.

Bien que ces cancers soient souvent curables au stade précoce grâce à la chirurgie et à la radiothérapie, la plupart sont diagnostiqués à un stade trop avancé. De plus ces patients présentent également un risque important de développer un second cancer. Il faut souligner également que le pronostic des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL est directement corrélé au siège et à l'extension locorégionale de la tumeur.

La prise en charge thérapeutique poursuit un double objectif : obtenir la guérison de la maladie cancéreuse en augmentant en particuliers le contrôle locorégional et préserver au mieux les fonctions des VADS. Les traitements mis en œuvre pour les cancers des VADS sont la chirurgie locale, la chirurgie ganglionnaire, la radiothérapie, la radiochimiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. La prise en charge inclut également l'intervention de dentiste, nutritionniste, orthophoniste, kinésithérapeute, tabacologue et parfois même assistante sociale. Dernier maillon de la chaîne, le pharmacien officinal intervient lors du retour à domicile du patient avec délivrance des traitements, recherche d'interactions médicamenteuses, surveillance du patient, détection d'effets indésirables, etc. Son rôle consiste de plus en plus, conjointement avec le médecin traitant, à accompagner le malade lors de sa sortie d'hôpital. Il doit donc être performant et pour cela toujours mettre à jour ses connaissances.

En effet, les traitements contre le cancer évoluent, l'espérance de vie augmente. Le cancer sera bientôt considéré comme une maladie chronique et les traitements nécessiteront une éducation thérapeutique des patients au même titre que l'asthme ou le diabète. Le pharmacien, ayant malheureusement une connaissance imparfaite du cancer des VADS, de ces facteurs de risque et de l'intérêt d'un dépistage et d'une prise en charge précoce, doit actualiser ses connaissances dans le domaine et se former en matière d'éducation thérapeutique. Pour identifier les besoins du pharmacien, un questionnaire a été réalisé et diffusé aux pharmaciens d'officine de Lorraine au cours de ce travail. Les conclusions du dépouillement ont servi de base à l'élaboration d'un outil de formation.

Les première et deuxième parties de cette thèse synthétisent les notions générales d'oncogénèse et de prise en charge thérapeutique des cancers des VADS. Elles ont été élaborées à partir de la bibliographie déjà existante sur le sujet et d'entretiens avec les dentistes, nutritionniste et orthophoniste du Centre Alexis Vautrin. La troisième partie, après une définition de l'éducation thérapeutique, présente les résultats de l'enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine. A partir des besoins et attentes des officinaux, un diaporama destiné à former l'équipe officinale sur le cancer des VADS est proposé.

I Description de la pathologie

1 Epidémiologie

L'épidémiologie étudie **la fréquence et la répartition** des maladies dans les populations ainsi que les facteurs pouvant les prévenir ou favoriser leur apparition.

1.1 Deux indicateurs : incidence et mortalité

L'étude de la fréquence et de la répartition des maladies est réalisée à travers la mesure d'indicateurs de santé, notamment la mortalité et l'incidence. La mortalité correspond à l'ensemble de morts survenues dans un espace de temps, l'incidence à l'ensemble de nouveaux cas survenant dans cet espace de temps.

La mortalité est issue de l'analyse des certificats de décès qui, bien que de qualité variable, ont la caractéristique d'être exhaustifs et nationaux. Les données d'incidence sont obtenues par les registres du cancer, qui existent dans 11 départements et couvrent 14% de la population de France métropolitaine. Le nombre total de cancers pour la France n'est donc pas connu, mais estimé à partir de ces registres. La dernière estimation date de 2000 et est consultable sur le site de l'Institut de Veille Sanitaire. [1], [2]

➤ En France

En 2000, le nombre de nouveaux cas de cancer des VADS en France (tous sexes confondus) a été estimé à 19 600 et ils ont été responsables de 5 000 décès.

Chez l'homme, le cancer des VADS se situe au **4^{ème} rang pour l'incidence** (16 855 cas par an) et au **5^{ème} rang pour la mortalité** (6 309 décès par an). Chez la femme, le nombre de nouveaux cas est estimé à 2756 avec 915 décès, situant ces cancers au **14^{ème} rang des cancers de la femme**. [2]

Figure 1 : Nouveaux cas de cancer par localisation chez les hommes (France Métropolitaine) Source : FNORS

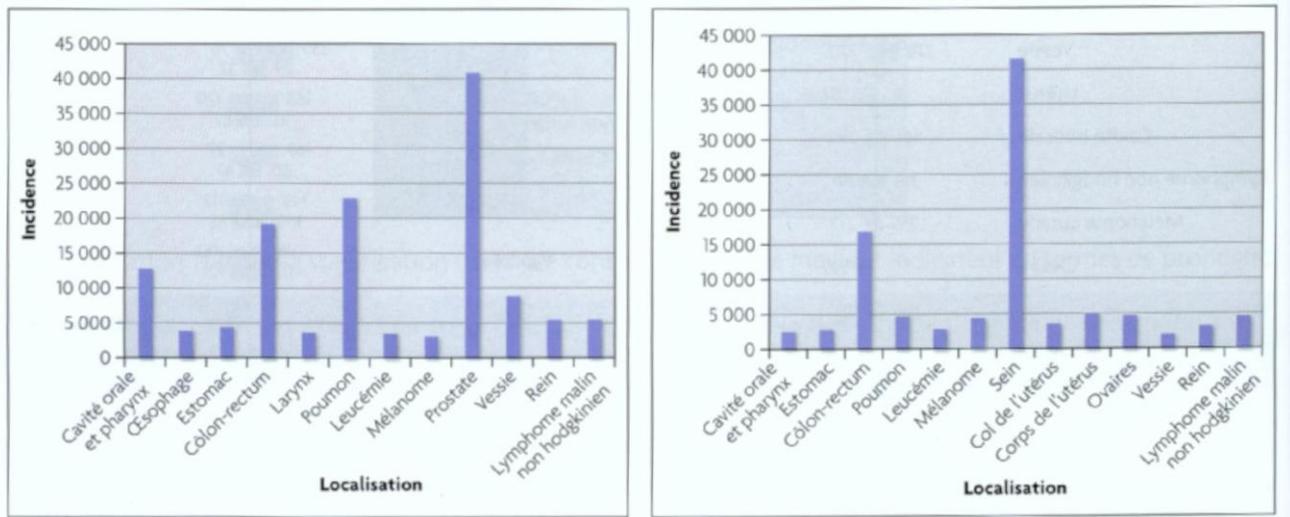


Figure 2 : Nouveaux cas de cancers par localisation chez les femmes (France métropolitaine) Source : FNORS

Fait important, le nombre de décès liés à ces cancers n'a que peu diminué au cours de ces vingt dernières années tandis que leur incidence est restée relativement stable, et ce, malgré des progrès scientifiques considérables réalisés ces deux dernières décennies en matière de prise en charge thérapeutique du cancer. **Une amélioration de stratégie préventive et curative de ces cancers constitue donc un enjeu de santé publique majeur pour les années à venir.**

Figure 3 : Evolution du nombre de décès par cancers des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx entre 1983 et 2003

France métropolitaine, 2000

Source : FNORS

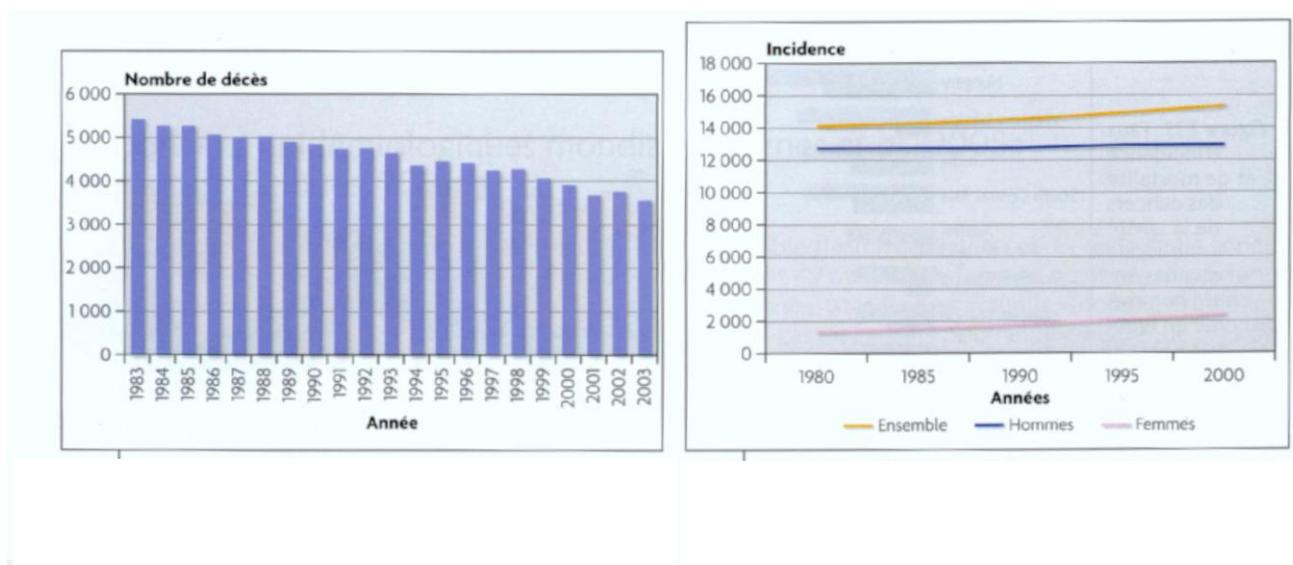


Figure 4 : Evolution de l'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx entre 1980 et 2000
(France métropolitaine, 2000)

Source : FNORS

➤ Dans le monde et en Europe

En termes d'incidence, les cancers des VADS figurent parmi les plus fréquents (notamment chez l'homme, et dans une moindre mesure chez la femme) au niveau mondial. En 2000, le nombre d'individus atteints, dans le monde, était de 700 000. Ils ont été à l'origine de 120 000 décès.

On dénombre dans le monde près de 170 000 nouveaux cas annuels de cancers intéressant la cavité buccale. Ces derniers ont à l'origine de près de 120 000 décès par an. [3]

Figure 5 : Cancers les plus répandus dans le Monde en 2000, exprimés en milliers de personnes chez qui on a diagnostiqué un cancer durant les cinq dernières années

Source : OMS, 2005

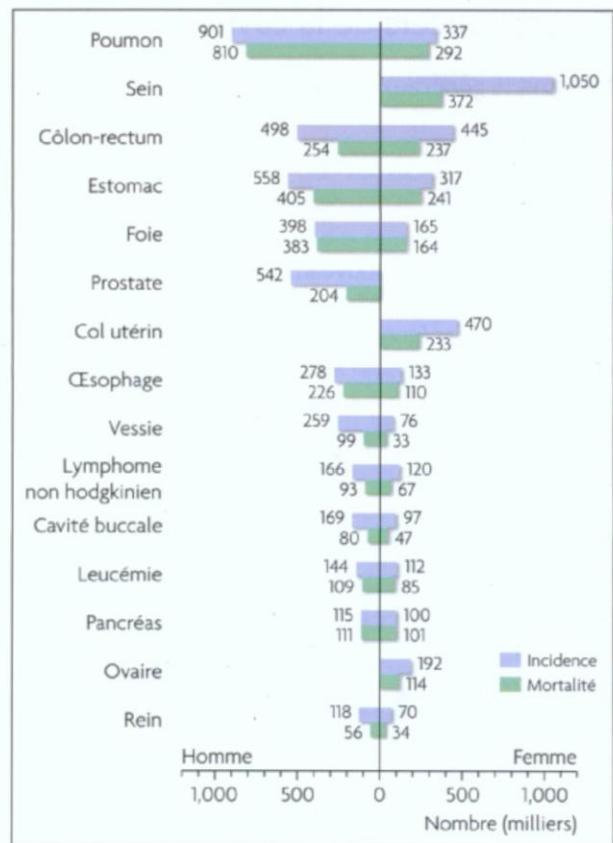
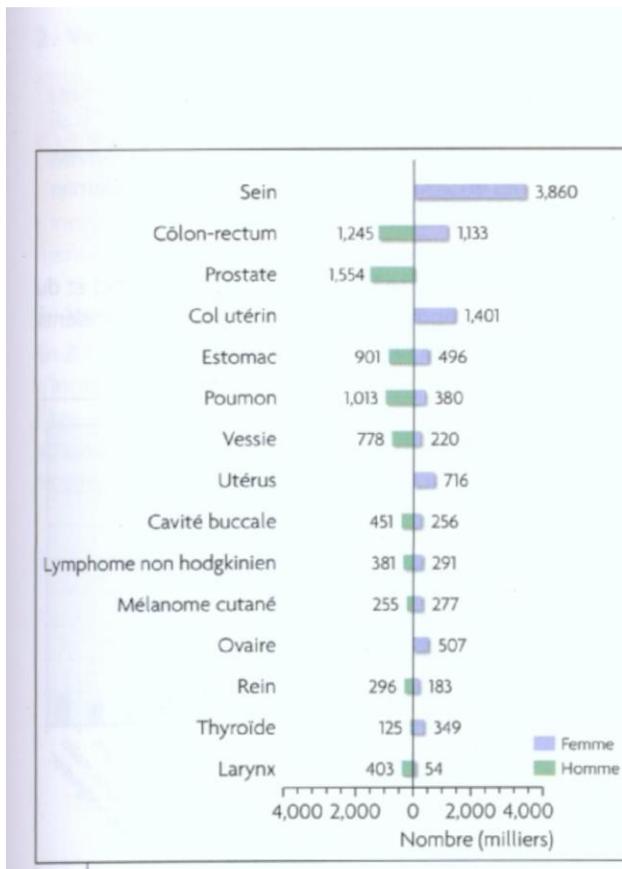


Figure 6 : Incidence et mortalité par cancers, par localisation, dans le monde et en l'an 2000.
Source : OMS, 2005

1.2 Répartition géographique

L'étude des registres nationaux du cancer montre l'existence de **fortes disparités régionales** en termes de taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx. Certaines régions comme le Nord-Pas-de-Calais, la Bretagne ou encore la Champagne-Ardenne présentent des valeurs nettement plus importantes que celle d'autres régions comme le Midi-Pyrénées ou l'Aquitaine. Ces variations résultent en grande partie de l'existence de disparités régionales en matière de comportements individuels, notamment en termes de tabagisme et d'alcoolisme. [4]

Figure 7 : Taux d'incidence standardisé du cancer de la cavité buccale et du pharynx, par régions en France

Source : FNORS, 2000

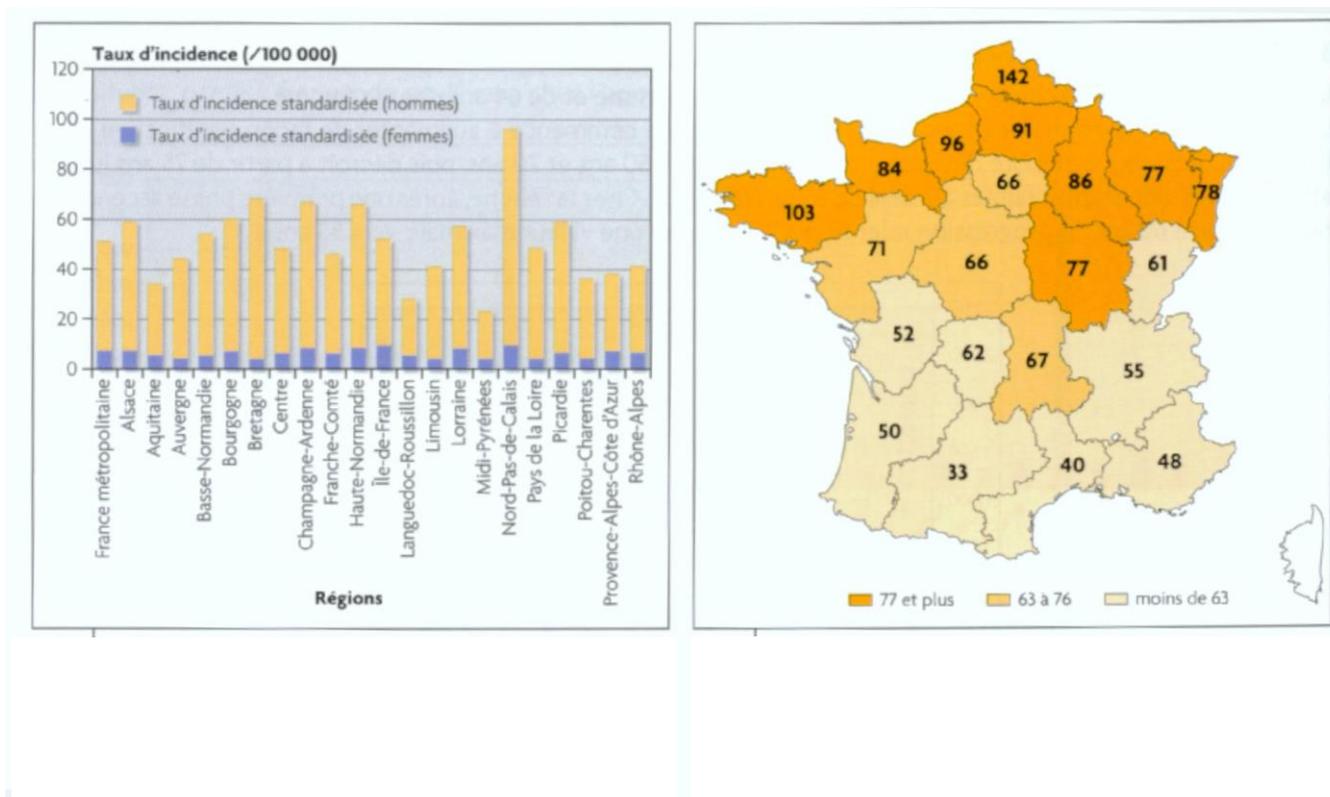


Figure 8 : Taux comparatif (standardisé sur la population européenne) d'incidence du cancer des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage chez l'homme en 2000 (nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes)
Source : FRANCIM ; exploitation : FNORS

D'un point de vue mondial, la France est le **pays industrialisé le plus touché** par les cancers des VADS. Elle occupe la **deuxième place mondiale** des cancers de la cavité buccale. Une forte incidence est également observée dans le sous-continent indien, en Australie, en Hongrie, en Afrique du Sud et au Brésil. [5]

Figure 9 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers des VADS chez l'homme.
Exprimé en unité par 100 000 personnes et par an.

Source : OMS, 2005

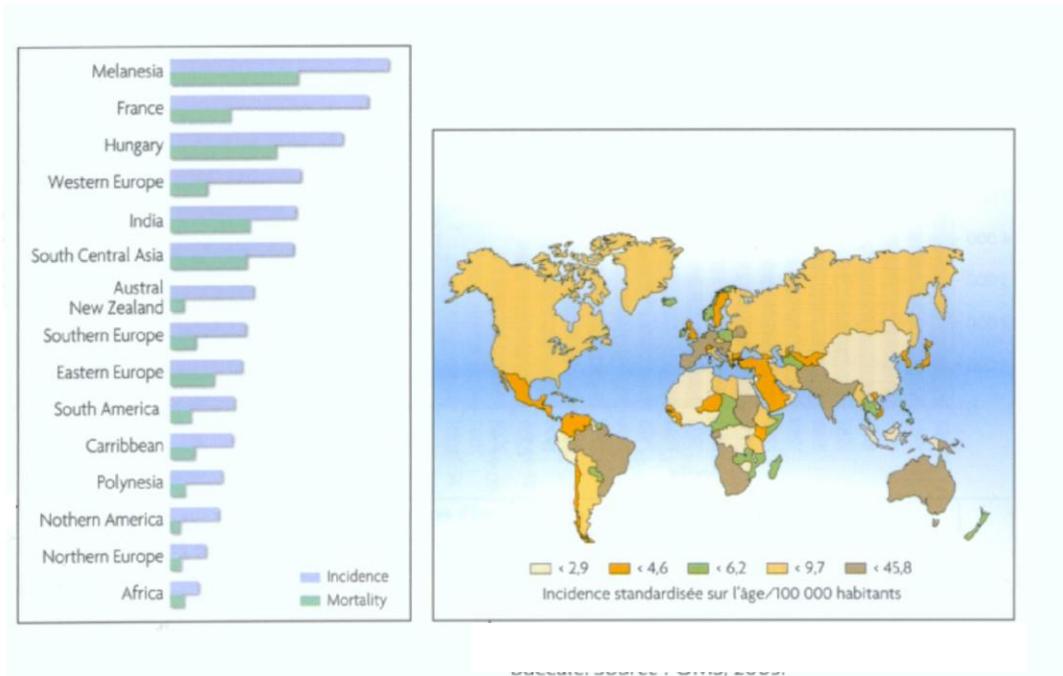


Figure 10 : Incidence mondiale du cancer des VADS
 Source : OMS, 2005

1.3 Variations selon l'âge et le sexe

Les taux d'incidence des cancers de la cavité buccale et du pharynx sont de 32,2 chez l'homme et de 4,7 chez la femme. Le ratio incidence homme/femme est de 6,9 : il s'agit donc de pathologies à **prédominance masculine**. L'incidence et la mortalité sont donc peu élevées chez la femme. Il faut signaler cependant une augmentation régulière du nombre de nouveaux cas, en relation avec le tabagisme accru des femmes. [1]

En 2000, l'âge moyen du diagnostic est de 60 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme. L'incidence chez l'homme des cancers des VADS commence à augmenter de façon significative après l'âge de 40 ans, pour atteindre des valeurs maximales entre 50 et 70 ans, puis décroît à partir de 75 ans jusqu'à atteindre des valeurs plus faibles au-delà de 85 ans. Chez la femme, après une première phase ascendante rapide jusqu'à 60 ans, la progression ralentit pour atteindre une valeur maximale vers 85 ans. [6]

Le nombre de décès annuels et le taux de mortalité liés aux cancers des VADS suivent la même évolution avec l'âge que l'incidence. [6]

Figure 11 : Incidence et nombre de décès par cancer de la cavité buccale et du pharynx, chez l'homme, par tranches d'âge

(France 2002). Source : FNORS

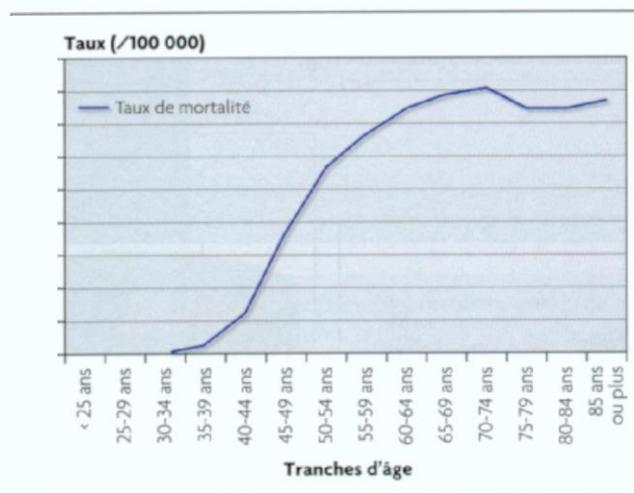
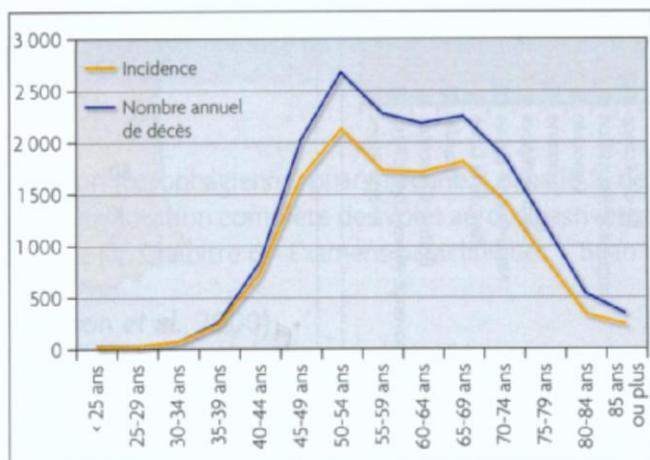


Figure 12 : Taux de mortalité par cancer de la cavité buccale et du pharynx, chez l'homme, par tranches d'âge

(France, 2001). Source : FNORS

1.4 Caractéristiques histologiques et sous localisations

Les cancers des VADS sont des **carcinomes épidermoïdes** dans 90% des cas. La fraction restante comporte pour une large part les adénocarcinomes développés à partir des glandes salivaires accessoires de la muqueuse buccale et, plus rarement, des cas de lymphomes, de tumeurs conjonctives ou de mélanomes. [7], [8]

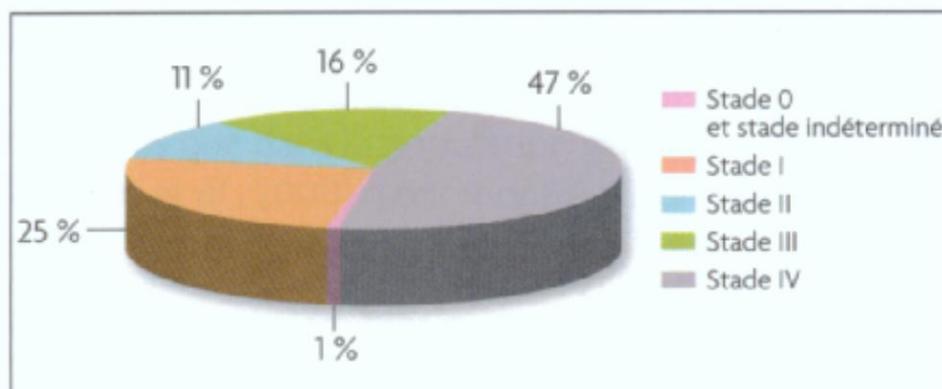
Concernant la répartition des cancers des VADS, on constate que les tumeurs malignes de la langue mobile et du plancher buccal occupent une large part de l'ensemble.

1.5 Stade tumoral lors du diagnostic et évolution

L'ensemble des études menées tant en Europe qu'aux Etats-Unis ont montré que le diagnostic de cancer est posé, dans près de la majorité des cas, lorsque la tumeur est au **stade IV** de la classification TNM. Ce diagnostic tardif a pour conséquences des **chances de guérison réduites**. De nombreuses recherches, notamment en matière d'aide au diagnostic clinique, visent actuellement à favoriser un diagnostic précoce de ces cancers afin d'en améliorer le pronostic. [8], [9]

Figure 13 : Stade tumoral lors du diagnostic

Source [23]



Les localisations cancéreuses des VADS sont souvent multiples de façon synchrone (en même temps) ou métachrone (de façon décalée dans le temps). Pour les cancers des VADS habituels, c'est-à-dire à l'exception des cancers du cavum et des cavités aériennes de la face, la recherche systématique d'un 2^{ème} cancer avec biopsies de zones douteuses permet de trouver une 2^{ème} localisation dans 20% des cas. Qu'il y ait 2^{ème} localisation ou non, l'avenir des ces malades reste menacé non seulement par une récurrence de la tumeur primitive mais également par l'apparition secondaire d'un 2^{ème} cancer des VADS, bronchique ou œsophagien. Au-delà de 5 ans, le risque de 2^{ème} cancer devient plus important que le risque de récurrence de la tumeur initiale. Il est important de noter que la survie à 5 ans est faible. [10]

L'évolution et le pronostic du cancer des VADS varient de façon significative selon la localisation de la tumeur primitive, sa taille initiale et l'ensemble des paramètres établissant le stade de la tumeur.

1.6 Facteurs de risque

1.6.1 Tabac

A l'échelle internationale, l'OMS estime que 5,4 millions de décès sont imputables au tabagisme, soit plus que la tuberculose, le HIV et la malaria combinés. Si la tendance actuelle se poursuit, ce chiffre pourrait atteindre 8 millions par an en 2030 ! Le tabac est le facteur carcinogène à l'origine du plus grand nombre de décès par cancers : il est la cause de 66 000 morts par an en France et 4 millions dans le monde, soit environ 5% de la mortalité totale. On estime que l'espérance de vie est réduite de 4 ans chez un petit fumeur (<10 cigarettes par jour), de 6 ans chez un gros fumeur (10 à 20 cigarettes par jour) et de 8 ans chez un très gros fumeur (>20 cigarettes par jour). [11], [12], [13]

La proportion de décès par cancer des VADS (cavité buccale, pharynx, larynx) et de l'œsophage directement attribuables aux effets du tabagisme chronique est de l'ordre de 89% pour les hommes et 58% pour les femmes. [13]

1.6.1.1 Substances toxiques du tabac

La fumée de tabac est un aérosol contenant près de 4000 substances dont la nature et les concentrations varient en fonction du type de tabac, de son mode de séchage, des différents traitements appliqués, des additifs utilisés et de son mode de consommation. On distingue quatre pôles de toxicité :

- **les substances carcinogènes** : goudrons tels que benzopyrène, benzène, chlorure de vinyl, pyrènes, etc. Elles ne sont pas directement cancérigènes mais le deviennent sous l'action du système physiologique de détoxification des xénobiotiques (dont le cytochrome P450). Ces hydrocarbures pro carcinogènes sont transformés en métabolites réactifs qui peuvent se combiner à l'ADN, formant ainsi des adduits (carcinogène-ADN) à l'origine de mutations. Lorsque les mécanismes de réparation de l'ADN sont dépassés, ces mutations sont transmises aux cellules filles.

- **Les substances irritantes** : cyanure d'hydrogène, aldéhydes, acroléine, etc. Elles agressent directement l'épithélium bronchique avec lésions des cellules épithéliales bronchiques et de leurs cils et donc induction d'une hypersécrétion de mucus.

- **Le monoxyde de carbone (CO)** : compte tenu de son affinité supérieure pour l'hémoglobine à celle de l'oxygène, le CO est un facteur d'hypoxie. Des taux élevés d'HbCO constituent un facteur de risque d'ischémie en particulier coronarienne et contribuent, vraisemblablement aux lésions endothéliales pouvant initier les lésions vasculaires.

- **La nicotine** : inhalée en même temps que la fumée, elle est moins toxique que les autres substances, même si elle entraîne une accélération du rythme cardiaque et une augmentation de la pression artérielle. C'est elle qui est responsable de la dépendance et donc des symptômes de manque. [14], [15]

1.6.1.2 Pathologies liées au tabac

Parmi les pathologies liées au tabac, on retrouve les cancers, notamment le cancer des VADS, le cancer bronchique, de l'œsophage, de la vessie, mais également du pancréas, de l'estomac, du col utérin, du rein et de l'uretère. D'une façon globale, la mortalité par cancer est double chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs et elle est 4 fois plus élevée chez les gros fumeurs. Outre le cancer, le tabac est également à l'origine d'atteintes respiratoires (BPCO), cardio-vasculaires (risque d'infarctus du myocarde, d'affections coronariennes, d'AVC, d'artérite des membres inférieurs, d'HTA, d'hypercholestérolémie, de diabète, etc.). Il peut également être la cause d'autres pathologies : ulcère de l'estomac et du duodénum, hyperleucocytose et polyglobulie, troubles du fonctionnement thyroïdien, ostéoporose, impuissance, cataracte, maladie de Crohn, etc. [15]

1.6.1.3 Autres modes de consommation

➤ **Risque de cancer et cigarettes light, pipe, cigare et tabac à chiquer**

Concernant les cigarettes dites « légères » ou « light », le fumeur compense le manque de nicotine par des inspirations plus fréquentes, plus profondes et plus durables, ou en fumant plus de cigarettes par jour et en laissant des mégots plus courts. Ce phénomène dit de « compensation » conduit à un risque d'exposition à des taux toxiques proches de ceux correspondant à des cigarettes habituelles. [15]

Du fait du pH alcalin de leur fumée, la nicotine de la pipe et du cigare est absorbée au niveau de la bouche. De ce fait, le fumeur inhale beaucoup moins cette fumée. Aussi, les fumeurs exclusifs de pipe et de cigares présentent moins de cancers bronchiques mais plus de localisations cancéreuses au niveau de la bouche et ORL. Cependant, un nombre important de ces fumeurs soit inhale la fumée de pipe et de cigare (anciens fumeurs de cigarettes) soit fume aussi des cigarettes. [15]

Le tabac à chiquer a, lui aussi, des conséquences sérieuses pour la santé : l'usage du tabac à chiquer multiplie par 4 le risque de cancer oropharyngé. D'autres types de cancers sont également provoqués : œsophage, estomac, voies urinaires, pancréas, cavité nasale et larynx. Des problèmes dentaires ont aussi été rapportés : maladie périodontale, coloration des dents, chute dentaire. Enfin, un certain nombre de risques cardio-vasculaires liés au tabac fumé ont été observés, mais à moindre degré, chez des sujets utilisant régulièrement du tabac à chiquer. [15]

➤ **Risque de cancer et cannabis**

L'existence d'un lien entre cannabis et cancer des VADS n'a pas encore été démontrée, du fait notamment de biais techniques et méthodologiques. En effet, le cannabis est une substance illégale et, par conséquent, la consommation peut être dissimulée par les utilisateurs. De plus, il est, en France métropolitaine, quasi systématiquement fumé avec du tabac. Enfin, l'habitude de consommer du cannabis est parfois associée à des modes de vie et à des comportements susceptibles d'influencer le risque de survenue de pathologies (notamment consommation concomitante d'alcool). Ces difficultés peuvent être source de discordance d'une étude à l'autre. [17]

Néanmoins, même s'il paraît difficile de mesurer les effets propres du cannabis, on peut au moins dire, sachant que son principe actif, le tétrahydrocannabinol, est un puissant broncho-dilatateur, qu'il va permettre une meilleure diffusion des substances toxiques du tabac.

➤ **Risque de cancer et chicha**

La chicha est une pipe à eau permettant de fumer du tabac. Le tabac à chicha utilisé le plus fréquemment en France est composé de 28% de tabac, de 70% de mélasse (liquide sirupeux sucré donnant un aspect pâteux et poisseux au tabac), le reste étant constitué d'arômes, d'agents de textures et de conservateurs. Les arômes confèrent à ce produit des goûts et parfums variés (pomme, fraise, rose, noix de coco, etc.) Cette consommation concerne surtout une population jeune (15-20 ans), séduite par la nouveauté, la convivialité et le goût aromatisé que procure le tabac à chicha. [18]

Comme toutes les fumées de substances organiques qui brûlent, celles de la chicha libèrent, lors de la combustion, près de 4000 substances chimiques, dont nombre d'entre elles sont toxiques, irritantes et/ou cancérigènes. En plus de ces substances, la fumée de chicha contient des métaux qui proviennent du charbon, du revêtement du fourneau et de la colonne, du tuyau ou encore de la feuille d'aluminium présente à l'intérieur. Pis encore, l'utilisation de la chicha expose le fumeur à des quantités de fumée beaucoup plus importantes que celle de la cigarette en raison de la durée des sessions de fumage : 8 à 12 bouffées sur 5 à 7 min pour la cigarette, contre 50 à 200 bouffées sur 40 à 60 minutes pour la chicha ! En outre, l'eau de la chicha retient une fraction de la nicotine, ce qui incite le fumeur à inhaler plus profondément pour obtenir un même effet et l'expose donc à des quantités plus importantes de substances cancérigènes, de métaux lourds et de monoxyde de carbone. [18]

Il est difficile d'évaluer les effets sanitaires causés par la fumée de chicha car les publications scientifiques sur ce sujet ne sont pas nombreuses. Toutefois, les études recensées démontrent que fumer le chicha accroît fortement les risques de cancer des VADS, mais également de cancers du poumon et de la vessie.

➤ **Risque de cancer et tabagisme passif**

La fumée de tabac est caractérisée par trois courants :

- le *courant primaire*, inhalé par le fumeur,
- le *courant secondaire*, correspondant à la fumée qui se dégage d'une cigarette et responsable de l'exposition environnementale.
- Le *courant tertiaire*, correspondant à la fumée exhalée par le fumeur.

La température de combustion d'une cigarette étant plus basse (autour de 600°C) que celle du courant primaire (autour de 800°C), il y a combustion incomplète générant des concentrations importantes de produits carcinogènes. Cela en fait une fumée plus toxique que celle inhalée ou rejetée par le fumeur. Cette exposition à la fumée de l'environnement est responsable de troubles pour les personnes involontairement exposées, et peut induire la survenue ou aggraver certaines pathologies. De nombreuses études sont actuellement en cours. Il a tout de même déjà été démontré une association causale entre la fumée de tabac secondaire et le cancer des sinus de la face, le cancer nasopharyngé et d'autres localisations n'intéressant pas la sphère ORL (sein chez la femme ménopausée, col utérin, cerveau, également observation de lymphomes chez l'enfant). De plus, une étude parue en 2008 a montré qu'une exposition au domicile de plus de 15 ans à cette fumée de tabac secondaire pour un non fumeur augmentait de 60% le risque d'avoir un cancer de la tête et du cou (principalement larynx et pharynx) par rapport à une personne non exposée. [15], [19]

1.6.1.4 Mesures actuelles pour lutter contre le tabac

Des changements remarquables sont intervenus dans l'attitude du public et des organismes en charge de la santé face aux problèmes de la dépendance au tabac. Considéré jusqu'à récemment comme une toxicomanie mineure, le tabagisme est devenu l'un des problèmes cruciaux de santé publique en France. On estime que le tabac a fait perdre autant d'années d'espérance de vie que la médecine scientifique en a fait gagner au cours des 100 dernières années. Partout dans le monde, les gouvernements ont pris différentes mesures pour endiguer l'épidémie tabagique. D'une part, une législation a été élaborée : des lois visent à apporter des modifications à la production, la fabrication, la promotion et la vente du tabac ; d'autre part, des campagnes de communication de masse sont proposées, ainsi que des actions éducatives. [15], [20]

Historiquement en France, la loi Veil du 9 juillet 1976 a été le premier grand texte visant explicitement à lutter contre les méfaits du tabac. Il s'attaquait à la publicité et prévoyait l'interdiction de fumer dans certains lieux à usage collectif. En 1989, un amendement a introduit dans le dispositif une clause prohibant la publicité indirecte. Cependant, l'ensemble de ce système législatif a montré ses limites et la loi Evin du 10 janvier 1991 relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme est intervenue pour interdire toute publicité. Cette nouvelle législation complète les mesures existantes en interdisant toute propagande ou publicité, directe et indirecte, en faveur du tabac ou des produits du tabac ainsi que toute distribution gratuite.

Rôles du pharmacien dans cette stratégie préventive :

- ✓ **Identifier** les patients fumeurs et essayer d'évaluer le degré d'intoxication du patient (fumeurs occasionnels ou réguliers, nombre de paquets années, etc.).
- ✓ **Encourager** l'ensemble des patients à arrêter de fumer en utilisant divers arguments :
 - médicaux (risque de pathologies cardiovasculaires, de cancers, etc.) ;
 - financiers (économies substantielles) ;
 - esthétiques (teinte des dents, haleine, ...).
- ✓ **Distribuer** des brochures de prévention.
- ✓ **Identifier** et encourager les patients exprimant une volonté d'arrêter de fumer en leur conseillant d'éventuelles méthodes de sevrage :
 - patch transdermiques de nicotine (NICOPATCH[®], NICOPATCH[®], NICOTINELL[®], etc.),
 - gommes à mâcher à la nicotine (NICORETTE[®], NICOPASS[®], NICOGUM[®], etc.)
 - inhalateurs,
 - médicaments (sur ordonnance : CHAMPIX[®], ZYBAN[®]).

- ✓ **Accompagner** le patient dans sa tentative d'arrêt en vérifiant par exemple la bonne observance de son traitement de sevrage ou l'absence de récurrence.

Bien qu'en diminution constante ces quinze dernières années, la consommation du tabac concerne encore 40% des hommes et 30% des femmes. Le phénomène reste cependant inquiétant chez les jeunes, notamment en France. A 19 ans, un Français sur deux fume, un record en Europe ! Au lycée, on compte actuellement 59% de fumeurs... De plus, nombreux de ces jeunes fumeurs sont aussi dépendants à une autre classe de produits (alcool, drogues, psychotropes). [16]

1.6.2 Alcool

1.6.2.1 Risque carcinologique lié à l'alcool

L'alcool est le **second facteur de risque** par ordre d'importance. L'association causale entre la consommation régulière d'alcool et le développement de cancers buccaux, hépatiques et oesophagiens a été clairement démontrée (OMS, 1999). L'éthanol, contenu dans les boissons alcoolisées, a un effet carcinogène sur la muqueuse buccale. En effet, la proportion de cancers de la cavité buccale et de pharynx directement attribuable à l'éthylisme chronique est, selon l'OMS, de 23% chez l'homme et de 15% chez la femme. [24]

Le risque relatif de cancer de la cavité buccale est de l'ordre de 5 à 10 chez le buveur excessif par rapport à un sujet non buveur. Par ailleurs, le taux de décès par cancer des VADS est quatre fois plus élevé chez les alcooliques chroniques que dans la population générale. Des études plus récentes n'ont montré aucune différence significative du risque de développer un cancer selon les variétés de boisson alcoolisées consommées (vins, bières ou liqueurs). Par contre, on sait que le risque augmente avec la dose d'alcool consommée quotidiennement. [23]

1.6.2.2 Synergie éthylo-tabagique

Le tabac et l'alcool ont la propriété d'intervenir dans les mécanismes de carcinogénèse non pas en additionnant leurs risques propres, mais en les **multipliant**. En effet, le risque relatif d'un non-buveur qui fume 40 cigarettes par jour est multiplié par 20 environ ; le risque relatif d'un alcoolique chronique qui ne fume pas est multiplié par 2 ; or, le risque relatif d'un alcoolique chronique fumant 40 cigarettes par jour n'est pas de l'ordre de 2 plus 20 (addition des risques), mais de l'ordre de 50 (multiplication des risques). [25]

L'alcool seul, à la différence du tabac, n'a pas d'action carcinogène directe sur la muqueuse buccale. Il peut cependant jouer plusieurs rôles :

- il favorise la pénétration des agents carcinogènes du tabac, au sein de la muqueuse buccale, grâce à son pouvoir solvant,
- les boissons alcoolisées peuvent contenir certaines substances cancérigènes comme les nitrosamines présentes notamment dans la bière,
- l'éthanol présente une action irritative locale et entraîne une diminution de la protection de la muqueuse par la salive,
- l'alcool est à l'origine de troubles nutritionnels importants avec hypovitaminose qui, elles, facilitent la survenue de cancers. [23]

1.6.2.3 Stratégie préventive

❖ Stratégie préventive collective

Les recommandations de l'Institut National de Santé et de Recherches Médicales (INSERM) concernant la prévention collective de l'alcoolisme sont les suivantes :

- ✓ mise en place de campagnes d'informations qui tiennent compte des différences de toxicité de l'alcool chez l'homme et chez la femme ;
- ✓ mise en place de campagnes d'informations en fonction des différentes tranches d'âge (18-44 ans, 45-65 ans, 65 ans et plus) ;
- ✓ tenir compte dans les campagnes d'informations et de prévention des niveaux de consommation (0 à 20g/jour, 20 à 50g/jour, au-delà de 50g/jour) ;
- ✓ tenir compte lors des campagnes d'informations de situations particulières : femmes enceintes et pathologies par exemple) ;
- ✓ prendre en compte les facteurs de vulnérabilité et de protection lors des campagnes de prévention. [26]

Le pharmacien, comme l'ensemble des acteurs du système de soins, est tenu de participer à ces **actions d'information et de prévention**. Cette implication peut consister à mettre à disposition, sur les comptoirs, de brochures d'information concernant les méfaits de l'alcool et les risques encourus (brochures de l'INPES, par exemple).

❖ Stratégie préventive individuelle

L'identification du patient alcoolique est bien plus délicate que celle du patient fumeur. Il existe, en effet, parmi de nombreux patients alcooliques aussi bien une addiction non avouée (le plus souvent par honte) qu'une minimisation de leur consommation quotidienne. Cependant, certains signes (haleine, euphorie, logorrhée verbale, confusion, tremblements des extrémités, etc.) sont néanmoins aisés à repérer. Il faudra dès lors encourager le patient à arrêter de boire en se basant essentiellement sur des arguments médicaux : risque de pathologies hépatiques, cardiovasculaires, rénales ou encore de cancers. Néanmoins, la marge de manœuvre demeure extrêmement limitée et le pharmacien essaiera dans le meilleur des cas d'orienter le patient vers un médecin puis vers une structure spécialisée.

Il faut noter que sans tabac et avec moins de 40g d'alcool par jour, 90% des cancers des VADS seraient évités !

1.6.3 Facteurs de risques mineurs

1.6.3.1 Facteurs viraux

❖ Le virus du papilloma humain (HPV) est impliqué dans des lésions de la cavité buccale, du pharynx et du larynx : les types 6 et 11 sont associés le plus fréquemment à des lésions bénignes ; les types 16 et 18 sont retrouvés dans les lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau essentiellement de l'oropharynx et donc des amygdales. HPV 16 agit en neutralisant le fonctionnement de la protéine p53, protéine codée par le gène p53 qui est un suppresseur de tumeur. [1], [27]

HPV est un facteur de risque de cancer des VADS indépendant de l'alcool et du tabac ; mais, il agit en synergie avec la consommation d'alcool. Les perspectives de recherche pour les années à venir sont les suivantes :

- détecter les infections latentes à HPV pour les patients à risque de carcinome des amygdales (fumeurs, alcooliques dépendants),
- développer un traitement particulier des lésions précancéreuses et cancéreuses liées à HPV,
- rechercher une récurrence de l'infection à l'HPV.

❖ Le virus d'Epstein Barr (EBV) quant à lui est impliqué dans les carcinomes indifférenciés du nasopharynx, rarement dus au tabac. Il provoque une dérégulation de l'apoptose cellulaire. [27]

1.6.3.2 Facteurs de risque professionnels

La moitié des agents chimiques et physiques, composés et procédés industriels actuellement classés cancérogènes pour l'homme par le CIRC sont présents dans l'environnement. Environ 10% des salariés y sont exposés. [28]

Les organes les plus fréquemment concernés sont les voies respiratoires, pour lesquelles il existe un contact direct avec la substance cancérogène, les leucémies, les cancers de la vessie et de la peau. [28]

❖ NEZ ET SINUS DE LA FACE (ethmoïde) :

Les cancers nasosinusiens, qui représentent moins de 2% des cancers des VADS, sont essentiellement dus à :

- des professions exposant à l'inhalation de **poussières de bois**, notamment la menuiserie, l'ébénisterie, la restauration de meubles anciens, la fabrication de caisses, tonneaux, cercueils, toupies et parquets, les aménagements de cuisine, etc.

Tableau n°47 de la liste des maladies professionnelles

- des professions exposant à l'inhalation de certains dérivés du nickel, notamment grillage des mates de nickel, métallurgie du nickel, industrie des céramiques, émaux et porcelaines (utilisation de colorants à base de nickel), soudage inox ou d'alliages contenant du nickel, etc.

Tableau n°37 ter de la liste des maladies professionnelles

- des professions exposant aux dérivés du chrome, notamment métallurgie, industrie des colorants, fabrication du chromate de zinc, chromage électrolytique, etc. (production de pigments à base de chromates et bichromates)
- des professions exposant à l'inhalation de poussières de cuir, notamment tannerie, etc.

Tableau n°1 de la liste des maladies professionnelles [28]

❖ LARYNX

Les cancers du larynx quant à eux, peuvent être dus à :

- des professions exposant à l'inhalation de poussières d'**amiante**,
- des professions exposant à l'inhalation de brouillards, vapeurs d'acide sulfurique, pur ou en mélange, notamment décapage/dégraissage des métaux (acier, cuivre, aluminium, nickel, ...), placage électrolytique en bain acide (cuivrage, étamage surtout), etc. [28]

Intérêt de la déclaration :

La proportion de cancers d'origine professionnelle est estimée à **4% de l'ensemble des cancers**, ce qui représente en France 10 000 cancers par an. En 2001, 1 500 cancers ont été reconnus en maladie professionnelle. La proportion insuffisante de cancers professionnels indemnisés s'explique essentiellement par l'absence de déclaration. Celle-ci résulte en partie d'un manque de sensibilisation des médecins au problème de santé au travail, qui souvent n'interrogent pas les patients sur leur passé professionnel, et par une information insuffisante des travailleurs eux-mêmes. De plus, en raison du long délai entre l'exposition et le diagnostic (en général au moins 10 ans et parfois jusqu'à 40 ans), les cancers professionnels sont souvent diagnostiqués longtemps après cessation de l'activité professionnelle en cause et le lien n'est pas fait. [28], [29]

L'intérêt de la déclaration du cancer comme maladie professionnelle est double. D'une part, pour le malade, cela permet une meilleure indemnisation (indemnités journalières supérieures à celles de l'assurance maladie en cas d'arrêt de travail et rente pour incapacité permanente partielle – IPP), la protection de l'emploi (contre un éventuel licenciement) et l'accès au reclassement professionnel (loi du 7 janvier 1981). D'autre part, pour la collectivité, cela contribue fortement à la prise de conscience des risques éventuellement présents au travail et stimule les efforts de prévention. [28]

Procédure pour déclarer

Les médecins qui établissent le diagnostic d'un cancer susceptible d'être professionnel doivent fournir au malade un certificat médical (dit certificat médical initial). Ensuite, le malade décide de déclarer ou non cette maladie auprès de l'organisme de protection sociale. Cette déclaration doit être effectuée dans un délai de deux ans, à partir du moment où le malade est en possession de son certificat médical initial, sous peine de prescription.

Le dossier de déclaration comporte un formulaire administratif (fourni par la caisse d'Assurance Maladie) et le certificat médical initial en deux exemplaires. Il peut être utile de joindre des éléments concernant l'exposition sur l'ensemble de la carrière professionnelle (description des procédés de travail, témoignages de collègues, etc.). Les consultations de pathologies professionnelles peuvent apporter une aide efficace.

La caisse de Sécurité Sociale donne sa réponse dans un délai de trois mois (6 mois en cas de dossier particulièrement difficile), à compter de la réception de déclaration. En l'absence de réponse, le caractère professionnel du cancer est automatiquement acquis (décret du 27 avril 1999). [28]

1.6.3.3 Autres facteurs

Le tabac et l'alcool sont de toute évidence les principaux facteurs étiologiques des cancers des VADS, suivis de près par les virus et certaines professions. Il existe cependant d'autres facteurs de risques à prendre en compte en carcinologie buccale.

Le rôle de **l'alimentation** dans la genèse de nombreux cancers (dont les cancers des VADS) a été établi depuis bien longtemps. En effet, le régime alimentaire de type occidental – nourriture hautement calorique, riche en graisses et protéines animales – souvent combiné à un mode de vie sédentaire augmente significativement le risque de développer un cancer. A l'inverse, l'exercice physique, la surveillance du poids et la consommation régulière de fruits et légumes frais sont associés à une diminution du risque de développer un cancer, notamment un cancer des VADS. Les carences vitaminiques (déficit en antioxydants – vitamines A ou C) liées à la dénutrition et à l'éthylisme chronique peuvent faciliter l'apparition de tumeurs malignes des VADS. Cependant la supplémentation en vitamine A n'a pas apporté de preuve pour la prévention de l'apparition des cancers buccaux. [23]

L'hérédité a été plus récemment identifiée comme un facteur de risque. Il existe en effet une prédisposition génétique dans la genèse des cancers de la tête et du cou. Un risque relatif de 3,5 est retrouvé dans une étude cas témoins comparant des familles de patients atteints de cancers des VADS à leur belle famille. [24]

Il existe **un gradient français Nord-Sud**, avec un taux de cancers des VADS très élevé dans le Nord, taux de cancers comparables au taux d'ensoleillement. Cette constatation a été effectuée avec d'autres carcinomes (carcinomes du sein) et cela est probablement lié à un déficit en vitamine D₃ dans les populations concernées. Il est cependant difficile d'interpréter ces données, dans la mesure où il existe une inter-relation entre les différents facteurs intervenant à ce niveau : alimentation, ensoleillement, alcool-tabagisme, pollution, niveau d'éducation. [24]

Une étude italienne montre qu'il existe un risque relatif majoré de carcinome des VADS en fonction du **niveau d'éducation** des populations (le niveau d'éducation est sensé représenter le niveau social), avec un risque plus élevé pour les classes moins instruites, théoriquement moins favorisées. [24]

Il a été montré qu'en France, contrairement aux autres pays d'Europe, l'âge de survenue des cancers des VADS est plus précoce : 4^{ème} – 6^{ème} décennie pour le pic principal, 7^{ème} décennie pour le second pic. [24]

Certaines équipes attribuent à la mauvaise **hygiène bucco-dentaire** un rôle déclenchant. Cependant, aucune étude récente n'a montré un lien entre l'amélioration de l'hygiène buccale et la baisse de la fréquence des cancers de la cavité buccale.

ESSENTIEL EPIDEMIOLOGIE

En France, chez l'homme, le cancer des VADS se situe au **4^{ème} rang** pour l'incidence et au **5^{ème} rang** pour la mortalité. Chez la femme, il se situe au **14^{ème} rang** des cancers pour l'incidence. La France occupe la **2^{ème} place mondiale** en termes de taux d'incidence et de mortalité des cancers de la cavité buccale. Les cancers des VADS surviennent dans 50 % des cas entre 45 et 70 ans, ils occupent donc une part significative du taux de mortalité prématurée de cette tranche d'âge. Les chances de survie du patient sont directement corrélées au stade de la tumeur, quelle que soit sa localisation, avec un meilleur pronostic pour un stade I que pour un stade II par exemple. L'incidence et la mortalité sont peu élevées chez la femme. Cependant, on note une augmentation régulière du nombre de nouveaux cas, en relation avec le tabagisme accru des femmes.

Concernant la répartition géographique, il existe un **gradient Nord-Sud** significatif avec un taux de cancers très élevé au Nord. Sur le plan mondial, la France est le pays industrialisé le plus touché.

Les cancers des VADS sont des **carcinomes épidermoïdes** dans 90% des cas.

En général, le **diagnostic est posé tardivement** (stade III ou IV de la classification TNM), réduisant considérablement les chances de guérison. Les localisations cancéreuses des VADS sont souvent multiples, de façon synchrone ou métachrone. Du coup, la recherche d'un **2^{ème} cancer** est systématique. Il faut signaler que la survie à 5 ans est très faible.

L'étiologie des cancers des VADS est essentiellement liée à des habitudes de vie et des comportements individuels. Les principaux facteurs de risques sont le **tabac** et l'**alcool**, l'interaction entre ces deux derniers augmentant le risque de cancer de façon importante : il existe une synergie d'action entre les deux avec multiplication du risque. Sans tabac et avec moins de 40g d'alcool par jour, 90% des cancers des VADS seraient évités ! D'autres facteurs de risque sont à citer : les virus d'Epstein Bar ainsi que le virus du Papilloma humain, l'alimentation, l'hérédité, l'ensoleillement, le niveau d'éducation, etc. Les cancers de l'ethmoïde sont considérés comme maladie professionnelle

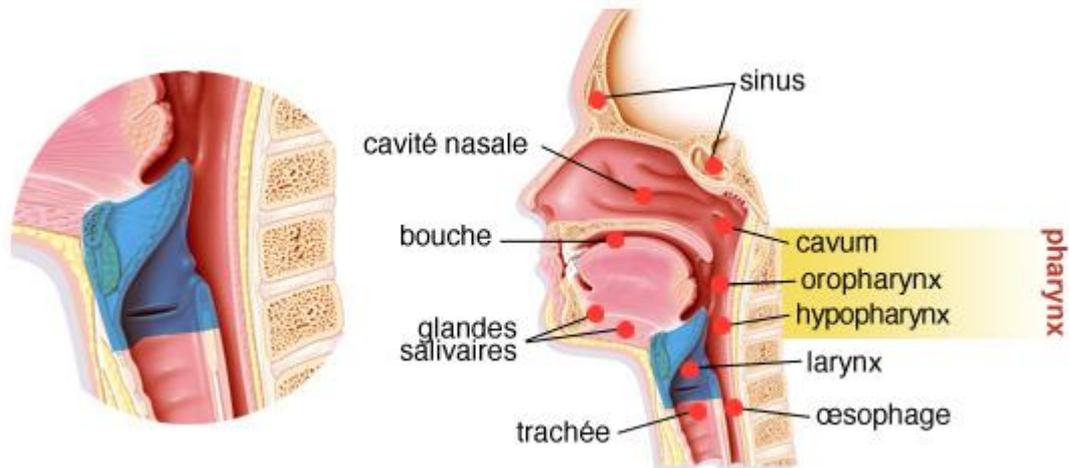
2 Anatomopathologie

2.1 Rappel anatomique

Les VADS ou Voies Aéro-Digestives Supérieures sont représentées par l'ensemble des cavités tapissées de muqueuse constituant la partie haute de la voie digestive et de la voie respiratoire. Au niveau de la voie respiratoire, on trouve les narines, les fosses nasales, puis le nasopharynx, l'oropharynx, le larynx et on s'arrête à l'origine de la trachée. Au niveau de la voie digestive, on rencontre les lèvres, la bouche, puis l'oropharynx, l'hypopharynx et on s'arrête à l'origine de l'œsophage. L'oropharynx constitue le carrefour où se croisent les deux voies. [30]

Figure 14 : Anatomie de la tête et du cou

Source : http://www.arcagy.org/infocancer/img/422_popup_larynx-voies-aeriennes-superieures-4015309.jpg



L'anatomie concernée par les cancers des VADS est complexe. Selon le siège initial et les structures envahies, le diagnostic, le traitement et le pronostic varient. Les différentes localisations sont regroupées en cancers de la cavité buccale (25% des cas), cancers de l'oropharynx (25%), cancers du larynx (25%), cancers de l'hypopharynx (15%), cancers du nasopharynx (7%), cancers des cavités aériennes de la face (3%). [10]

➤ LA CAVITÉ BUCCALE

Elle communique, en arrière, avec l'oropharynx, et est limitée, en avant, par les commissures et le bord des lèvres. Elle participe, par ses différents constituants, à la gustation, la mastication, la déglutition, l'élocution et accessoirement la respiration.

Elle comprend :

- la langue mobile, en avant du V lingual ;
- le plancher buccal ;
- les gencives ;
- les faces internes des joues ;
- la muqueuse de recouvrement de la branche montante du maxillaire inférieur ;
- la voûte palatine. [31]

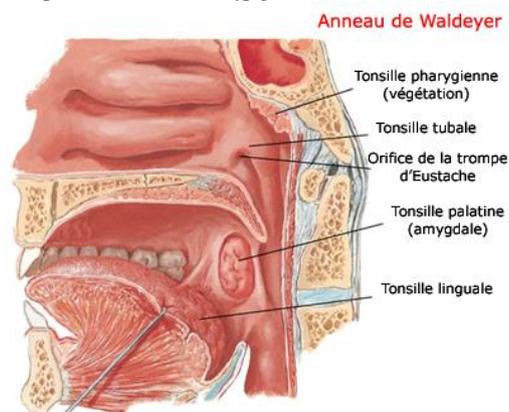
➤ L'OROPHARYNX

Véritable carrefour aéro-digestif, il permet le passage de l'air vers la trachée et des aliments vers l'œsophage. Il communique en avant avec la cavité buccale, en haut avec le nasopharynx, et en bas avec le pharyngo-larynx. Il contient des éléments appartenant à l'anneau de Waldeyer : amygdales palatines et linguales. La base de la langue fait partie de l'oropharynx. [30], [31]

L'anneau de Waldeyer a été décrit initialement par l'anatomiste allemand Waldeyer, dont il a pris le nom. C'est une structure lymphatique, située à l'entrée de la gorge et des fosses nasales, constitué par les amygdales palatines de chaque côté, les amygdales linguales sur la base de la langue en bas et les végétations adénoïdes en haut dans le cavum. Ce tissu lymphoïde constitue une sorte de barrière que franchissent l'air inspiré et les aliments ingérés, dont certains peuvent être arrêtés pour déclencher une réaction immunologique de défense. Ces structures peuvent être le siège de tumeurs, principalement de lymphomes. [30]

Figure 15 : Anneau de Waldeyer

Source : <http://www.sirtin.fr/wp-content/uploads/24032008.jpg>



➤ L'HYPOPHARYNX

Il assure le passage du bol alimentaire de l'oropharynx vers la bouche de l'œsophage. Il a un aspect d'entonnoir aplati à concavité antérieure dans laquelle est logée le pharynx. Il comprend les sinus piriformes, la paroi pharyngée postérieure et la région rétro-cricoïdienne. [31]

➤ LE LARYNX

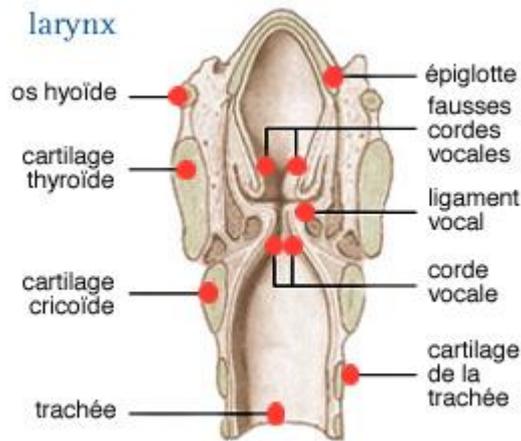
Boîte cartilagineuse située entre pharynx en haut et trachée en bas, le larynx est constitué de trois cartilages principaux :

- *le cartilage thyroïde* : son extrémité supérieure est épaissie en avant chez l'homme, elle est connue sous le nom de pomme d'Adam ;
- *l'épiglotte* : elle a la forme d'une feuille dont la tige s'attache au dessus de l'union des deux cordes vocales ;
- *le cricoïde* : anneau cartilagineux, renflé en arrière.

Sur ces structures rigides, s'insèrent membranes, muscles et ligaments ; l'ensemble servant de barrière à l'extension tumorale. [10], [30], [31]

Figure 16 : Le larynx

Source : *Source* : http://www.arcagy.org/infocancer/img/335_illu-larynx.jpg



Le larynx est divisé en trois étages :

- l'étage sus glottique,
- l'étage glottique, avec les deux cordes vocales et les deux commissures (antérieure et postérieure),
- l'étage sous glottique est défini comme l'espace compris entre la glotte et le bord supérieur du premier anneau trachéal.

Le larynx a un triple rôle :

- *respiratoire*, les cordes vocales s'écartent pour laisser passer l'air vers les poumons,
- *phonatoire*, les cordes vocales s'accolent et vibrent pour émettre la voix,
- *mécanique*, lors de la déglutition, les cordes vocales ferment le larynx et l'épiglotte se replie en arrière pour protéger la voie respiratoire des fausses routes alimentaires. [10], [30], [31]

➤ LE NASOPHARYNX

Il permet l'aération de l'oreille moyenne par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache et communique en avant avec les fosses nasales, et en bas avec l'oropharynx dont il n'est séparé que par une ligne virtuelle allant du plancher des fosses nasales au bord supérieur de l'arc antérieur de l'atlas. La partie supérieure du palais mou fait partie du nasopharynx. Il contient lui aussi des éléments de l'anneau de Waldeyer : l'amygdale pharyngée, développée dans l'épaisseur de la muqueuse. [30], [31]

➤ LES FOSSES NASALES ET LES SINUS

Les fosses nasales ont une double fonction respiratoire et olfactive. La muqueuse nasale, située à l'entrée des voies aériennes, et les structures sur lesquelles elle repose, ont un rôle de réchauffement, de filtration et d'humidification de l'air inspiré. La cavité nasale est séparée, en son milieu, par le septum nasal créant ainsi les deux fosses nasales.

La face est creusée de cavités remplies d'air qui communiquent avec les fosses nasales : les sinus. Le plus grand est le sinus maxillaire, en forme de cube. La paroi supérieure constitue une grande partie du plancher de l'orbite. La paroi antérieure est en rapport avec la joue.

Le sinus ethmoïdal est constitué d'un ensemble de cellules creusées dans l'épaisseur de la masse latérale de l'ethmoïde et ouvertes dans les cavités nasales. Il est situé entre les orbites.

Les sinus frontaux sont deux cavités paires et généralement asymétriques développées dans l'épaisseur de l'os frontal, au dessus des orbites.

Les sinus sphénoïdaux sont deux cavités asymétriques également, situées au centre du massif crânio-facial et développées dans le corps du sphénoïde.

Les cancers du sinus maxillaire et de l'éthmoïde sont les plus fréquents. Ceux des sinus frontaux et sphénoïdaux restent exceptionnels. [10], [30], [31]

2.2 Le système lymphatique

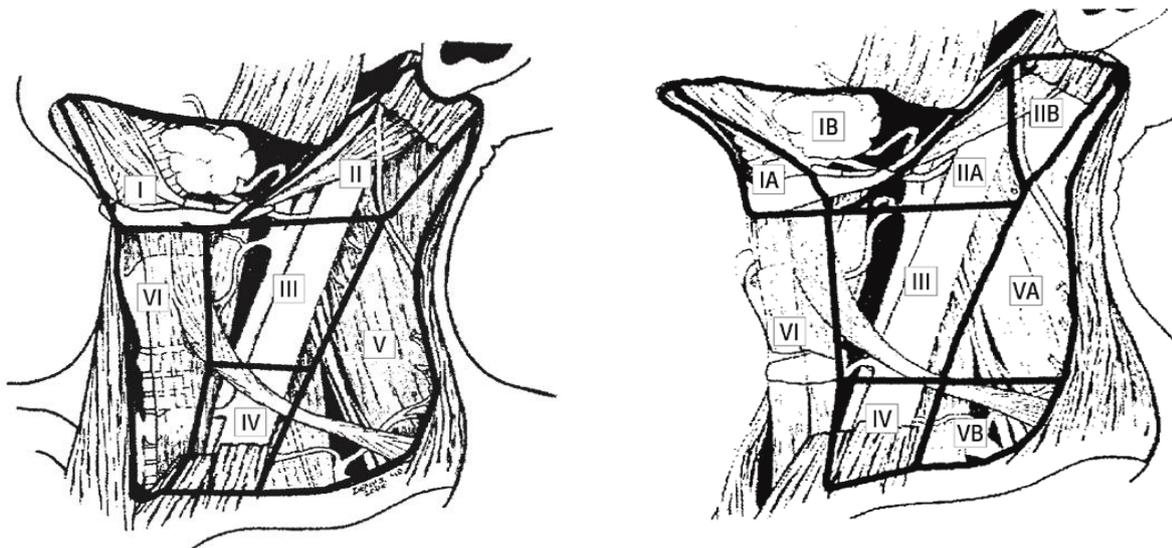
L'anatomie des VADS est particulièrement complexe en grande partie parce que concentrée dans la **zone la plus étroite de l'organisme**. On trouve l'ensemble des voies de communication entre la tête et le reste du corps. Ainsi, les structures fonctionnelles sont souvent impactées les unes dans les autres, comme les conduits pharyngo-œsophagien et laryngo-trachéaux, expliquant ainsi les localisations secondaires. Le réseau lymphatique, satellite du système veineux, est lui aussi à l'origine de localisations secondaires et également de métastases.

Le réseau lymphatique est particulièrement dense dans l'ensemble, mais il existe des différences nettes entre sites anatomiques. Ainsi, le versant digestif, pharyngé, possède un drainage lymphatique important, richement anastomotique, faisant de l'extension ganglionnaire des tumeurs du rhino-, de l'oro- ou de l'hypopharynx une éventualité très fréquente. En revanche, le versant aérien (larynx, sinus de la face, cavité nasale) est moins abondamment vascularisé, expliquant un moindre risque ganglionnaire par rapport aux tumeurs pharyngées. Par ailleurs, le réseau lymphatique est largement en communication avec le réseau sanguin veineux, expliquant qu'une extension ganglionnaire constitue en outre un index de risque métastatique hémato-gène. [31]

Le réseau lymphatique est constitué de ganglions lymphatiques, qui sont des nodules dispersés le long des vaisseaux lymphatiques et concentrés dans certaines régions du corps. On distingue deux réseaux : le profond et le superficiel, chacun ayant ces propres ganglions. Les ganglions superficiels (cou, aisselle, aines) sont accessibles à l'examen clinique. Les ganglions profonds (médiastin ou abdomen) nécessitent des examens complémentaires. Ces ganglions ont une double fonction : tout d'abord la filtration de la lymphe (arrêt des composants anormalement présents : particules inertes, bactéries, virus, champignons, cellules cancéreuses, etc.) ; et également défense immunitaire (par l'intervention sur place ou à distance des lymphocytes). Malgré le petit volume de chaque ganglion (<2cm de diamètre), leur grand nombre dans l'organisme (>100) aboutit à une masse globale substantielle. [30]

Au niveau cervical, les ganglions sont nombreux et ont une disposition symétrique. Ils se distribuent en 6 groupes principaux, détaillés dans la classification de *l'Academy's Comitee for Head and Neck Surgery and Oncology*. Son intérêt est celui d'une terminologie unique, internationale, qui sectorise les différents groupes ganglionnaires cervicaux selon des frontières bien déterminées qui permettent une corrélation anatomochirurgicale précise. Ce concept de niveaux ganglionnaires a été progressivement affiné et réactualisé avec les données de l'imagerie pour aboutir, en 2002, à l'actuelle classification de *l'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS)* (cf. tableau 1 et figure 16). [49]

Figure 17 : Classification des niveaux ganglionnaires cervicaux (American Academy Of Otolaryngology-Head and Neck Surgery)



Cette classification est la clé de voûte de la standardisation chirurgicale des évidements ganglionnaires. Les territoires ganglionnaires cervicaux sont divisés en 6 niveaux, certains en sous-niveaux A et B, définis selon leurs sites de drainage (figure). [49]

Tableau 1 : Niveaux ganglionnaires cervicaux (*American Academy of otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2002*)

Niveaux	Secteurs anatomiques	Sites anatomiques afférents
Groupe I	Sous-mental et sous-mandibulaire	Lèvres, cavité buccale, pyramide nasale
Groupe II	Sous-digastrique et spinal supérieur	Larynx, trois étages pharyngés, thyroïde, cavité buccale, parotide, oreille
Groupe III	Sus-omohyoïdien	Larynx, trois étages pharyngés, thyroïde, cavité buccale
Groupe IV	Jugulaire inférieur	Larynx, oropharynx, hypopharynx, thyroïde, thorax
Groupe V	Spinal et sus-claviculaire	Rhinopharynx, oropharynx, parotide, oreille
Groupe VI	Préviscéral antérieur	Larynx, thyroïde

Les zones ganglionnaires cervicales sont systématiquement considérées dans le plan thérapeutique d'un cancer ORL, au même titre que la tumeur primitive. En effet, de part la promiscuité, des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et migrer à distance par voie lymphatique en passant donc par les ganglions cervicaux. La propagation de telles cellules à un ganglion voisin est d'abord microscopique. Celui-ci prend ensuite du volume, on parle d'**adénopathie**. Il faut noter qu'un ganglion peut être tuméfié au voisinage d'un cancer, du fait d'une inflammation, sans être envahi. A l'inverse, il peut être envahi sans être palpable.

Tous cancers confondus, les ganglions sont les **organes les plus fréquemment envahis**. Leur atteinte est l'**étape régionale de la propagation tumorale** après l'étape locale de la tumeur primitive, avant l'étape générale des métastases.

2.3 Histologie

La cavité buccale est tapissée sur l'ensemble de sa surface par la muqueuse buccale. Cette dernière se poursuit en arrière avec la muqueuse digestive (muqueuse pharyngée) et respiratoire (muqueuse laryngée). Elle est en continuité avec la peau à la jonction vermillon, versant externe des lèvres. La muqueuse buccale présente une structure histologique comportant un épithélium et un tissu conjonctif ou chorion.

L'épithélium est de type pavimenteux, stratifié (ou malpighien). Il comporte trois couches cellulaires :

- une assise basale germinative reposant sur une lame basale ;
- une couche de cellules spinesuses ;
- une couche pavimenteuse desquamant où les cellules dégénèrent en s'aplatissant.

Le chorion sert de support à l'épithélium. Il est richement vascularisé et comporte :

- des cellules : parmi elles, les fibroblastes et fibrocytes se retrouvent en plus grand nombre ; on observe également des polynucléaires neutrophiles, des monocytes, des mastocytes, des macrophages, des lymphocytes et des plasmocytes ;
- des fibres (essentiellement collagéniques) et une substance fondamentale ;
- des glandes salivaires accessoires.

Une membrane basale sépare l'épithélium du chorion sous-jacent. [32]

La classification histologique des tumeurs a peu changé depuis un siècle. Il s'agit d'une classification histogénétique, basée sur le type cellulaire à l'origine de la tumeur. Les tumeurs sont divisées en 2 groupes : tumeurs épithéliales et tumeurs conjonctives. Ces 2 groupes sont subdivisés en 2 sous groupes : tumeurs bénignes et tumeurs malignes. [23] Les tumeurs malignes se distinguent des tumeurs bénignes par leur capacité à envahir le tissu sain avoisinant et la possibilité de dissémination et multiplication à distance du site tumoral initial. Le tableau suivant présente les principales tumeurs pouvant intéresser la cavité buccale :

Tableau 2 : Classification des tumeurs épithéliales et conjonctives

Tumeurs épithéliales		
<u>Différenciation</u>	<u>Evolution</u>	
	Bénignes	Malignes
Malpighienne	Papillomes malpighiens	Carcinomes épidermoïdes
Glandulaire	Adénomes	Adénocarcinomes
Tumeurs conjonctives		
<u>Différenciation</u>	<u>Evolution</u>	
	Bénignes	Malignes
Fibroblastique	Fibromes	Fibrosarcomes
Osseuse	Ostéomes	Sarcomes ostéogéniques
Vasculaire	Angiomes	Angiosarcomes

L'examen anatomopathologique est une étape indispensable dans le diagnostic des tumeurs malignes des VADS, qui sont fréquemment d'origine épithéliale. En effet, la plupart de ces cancers sont développées à partir de l'épithélium malpighien de surface, expliquant que la forme histologique la plus fréquente – 90% des cas – soit le **carcinome épidermoïde** plus ou moins différencié. Les tumeurs épithéliales non épidermoïdes – 10% – représentent un groupe très hétérogène, dans lequel on peut individualiser les carcinomes indifférenciés du nasopharynx (ou cavum) liés au virus Epstein-Barr, les adénocarcinomes des sinus de la face liés à l'exposition aux poussières de bois, ou les adénocarcinomes des glandes salivaires principales ou accessoires. Les VADS peuvent donner naissance à des tumeurs non épithéliales comme les lymphomes malins, le plus souvent non hodgkiniens, se développant au niveau des amas lymphoïdes les plus importants (oropharynx, rhinopharynx). Enfin, les muqueuses, notamment des fosses nasales, peuvent être le siège d'un mélanome

malin, les structures osseuses d'ostéo- ou de chondrosarcomes, les parties molles de la face et du cou de fibro- ou d'histiocytosarcomes. [31]

Cet examen anatomopathologique comprend donc deux versants :

- la description macroscopique des lésions et leurs localisations,
- la description microscopique, dont la précision s'est affinée au fil des ans.

Les matériels d'études sont des prélèvements soit cytologiques (recueil de cellules par ponction ou frottis tumoral d'une tumeur facilement accessible) soit tissulaires (recueil réalisés lors de l'endoscopie sous anesthésie générale). L'analyse de la pièce opératoire est un temps important de l'examen anatomopathologique. Elle est parfois demandée en per-opératoire afin de contrôler les berges d'exérèse en cas de doute macroscopique. L'étude histologique des ganglions est également fondamentale : l'adaptation du traitement complémentaire dépendra de l'envahissement histologique prouvé d'une ou plusieurs adénopathies et du niveau de l'envahissement ganglionnaire. [32]

ESSENTIEL ANATOMOPATHOLOGIE

Les VADS ou Voies Aéro-Digestives Supérieures sont représentées par l'ensemble des cavités tapissées de muqueuse constituant la partie haute de la voie digestive et de la voie respiratoire. Au niveau de la voie respiratoire, on trouve les narines, les fosses nasales, puis le nasopharynx, l'oropharynx, le larynx et on s'arrête à l'origine de la trachée. Au niveau de la voie digestive, on rencontre les lèvres, la bouche, puis l'oropharynx, l'hypopharynx et on s'arrête à l'origine de l'œsophage. L'**oropharynx** constitue le **carrefour où se croisent les deux voies**.

L'anatomie concernée par les cancers des VADS est complexe. Selon le siège initial et les structures envahies, le diagnostic, le traitement et le pronostic varient. Les différentes localisations sont regroupées en cancers de la cavité buccale (25% des cas), cancers de l'oropharynx (25%), cancers du larynx (25%), cancers de l'hypopharynx (15%), cancers du nasopharynx (7%), cancers des cavités aériennes de la face (3%).

Le réseau lymphatique est particulièrement dense dans l'ensemble, mais il existe des différences nettes entre sites anatomiques. Ainsi, le versant digestif, pharyngé, possède un drainage lymphatique important, richement anastomotique, faisant de l'extension ganglionnaire des tumeurs du rhino-, de l'oro- ou de l'hypopharynx une éventualité très fréquente. En revanche, le versant aérien (larynx, sinus de la face, cavité nasale) est moins abondamment vascularisé, expliquant un moindre risque ganglionnaire par rapport aux tumeurs pharyngées. Par ailleurs, le réseau lymphatique est largement en communication avec le réseau sanguin veineux, expliquant qu'une **extension ganglionnaire constitue en outre un index de risque métastatique hémato-gène**.

La cavité buccale est tapissée sur l'ensemble de sa surface par la muqueuse buccale. Cette dernière se poursuit en arrière avec la muqueuse digestive (muqueuse pharyngée) et respiratoire (muqueuse laryngée). La muqueuse buccale présente une structure histologique comportant un épithélium de type pavimenteux stratifié (malpighien) et un tissu conjonctif ou chorion, richement vascularisé.

L'examen anatomopathologique est une étape indispensable dans le diagnostic des tumeurs malignes des VADS qui sont fréquemment d'origine épithéliale ; en effet, **90% d'entre elles sont des carcinomes épidermoïdes**.

3 Histoire naturelle des carcinomes épidermoïdes des VADS

3.1 Tumeur primitive

➤ Etapas de la carcinogenèse :

1/ Le développement tumoral s'amorce lorsqu'une cellule de l'épithélium de la muqueuse buccale subit une mutation génétique déclenchant sa prolifération alors qu'elle ne devrait pas se diviser.

2/ La cellule modifiée et ses cellules filles conservent un aspect normal mais se reproduisent trop vite : c'est la phase d'**hyperplasie**. Au bout de plusieurs cycles, une de ces cellules peut subir une nouvelle mutation qui endommagera davantage le système de régulation et de croissance cellulaire.

3/ La descendance de la cellule fille ayant subi une seconde mutation prolifère de manière anarchique au sein de l'épithélium buccal ; les cellules filles ont une taille et une orientation anormale : c'est la phase de **dysplasie**. Une nouvelle mutation peut dès lors perturber le comportement cellulaire.

4/ Les cellules filles présentent un aspect de plus en plus anormal. Tant que la tumeur n'a pas franchi la limite de l'épithélium de la muqueuse buccale, à savoir la membrane basale, on parle de **carcinome in situ**. Cette tumeur peut restée confinée indéfiniment. Cependant, une des cellules tumorales peut aussi acquérir des mutations supplémentaires.

5/ Lorsque ces nouvelles mutations permettent aux cellules tumorales de franchir la membrane basale épithéliale et d'envahir les tissus sous-jacents (chorion, plans osseux et/ou musculaires, axes vasculo-nerveux, ...), la tumeur devient maligne : on parle alors de **carcinome invasif**.

Au niveau des VADS, l'infiltration (qu'elle soit musculaire, péri neurale, endovasculaire ou osseuse) est souvent précoce, en raison des nombreuses zones de faiblesse anatomiques de cette région : trous de la base du crâne, canal dentaire, etc. Ceci oblige chaque fois à ne pas limiter l'exploration au seul site initial et ce d'autant plus qu'il peut exister, comme nous l'avons déjà dit, plusieurs tumeurs simultanées au niveau de l'ensemble de ces muqueuses soumises aux mêmes risques toxiques.

➤ Mécanismes d'extension locale :

L'extension locale est consécutive à la prolifération cellulaire illimitée de cellules tumorales. Le cancer s'étend dans les zones de moindre résistance et s'entoure d'un stroma réaction. Le tissu conjonctif péri-tumoral est créé par des cytokines secrétées par les cellules malignes ou les cellules du stroma. L'extension se fait soit par voie muqueuse soit par infiltration le long des plans musculaires et des axes vasculo-nerveux. Le temps de doublement moyen de la tumeur est d'environ 80 jours. A partir d'une certaine taille, la tumeur dépasse la capsule ou les limites de l'organe d'origine et peut se fixer par extension directe vers les organes voisins.

3.2 Extension à distance

Les cellules tumorales d'un carcinome de la muqueuse buccale ont la propriété de développer, à distance de la tumeur initiale, d'autres foyers cancéreux (métastases) : on parle de **dissémination métastatique**. Cette dernière s'effectue par le biais de deux voies principales : une voie lymphatique à travers le réseau lymphatique et une voie hématogène à travers le réseau vasculaire.

La dissémination cancéreuse à distance nécessite plusieurs étapes :

- ✓ tout d'abord l'effraction de vaisseaux sanguins et lymphatiques par les cellules tumorales ;
- ✓ puis la survie et la circulation de ces cellules dans le sang ou la lymphe ;
- ✓ et enfin, l'implantation et la croissance des cellules tumorales au sein du tissu cible (poumon, foie, os, etc.).

Ce processus implique donc l'acquisition par les cellules cancéreuses de propriétés particulières :

- ✓ perte de l'ancrage cellulaire,
- ✓ protéolyse permettant la destruction des membranes basales et de structures intercellulaires (production de collagénases par les cellules tumorales),
- ✓ capacité d'adhérence à l'endothélium capillaire,
- ✓ capacité de croissance dans le site d'implantation,
- ✓ capacité d'angiogenèse créant une néovascularisation assurant à la tumeur les apports nutritifs nécessaires à sa croissance.

Il est important de noter que chaque étape du processus métastatique ne peut être franchie que par un petit nombre de cellules tumorales : celles qui ont acquis les propriétés nécessaires. Ces dernières devront néanmoins présenter la capacité de résister aux défenses immunitaires anti-tumorales (lymphocytes T cytotoxiques, Natural Killer, ...)

3.2.1 Extension ganglionnaire

Les carcinomes épidermoïdes sont **lymphophiles**, en particuliers ceux développés sur les muqueuses à fonction digestive préférentielle (pharynx par exemple). [23] De plus, la cavité buccale dispose d'un réseau de drainage lymphatique relativement riche et dense constituant autant de voies de dissémination pour les cellules cancéreuses. Le mécanisme d'extension tumorale par voie lymphatique est le suivant :

- Les cellules tumorales envahissent tout d'abord les vaisseaux lymphatiques. La présence de cellules cancéreuses est pratiquement constante dans les vaisseaux lymphatiques proches de la tumeur. Le devenir des cellules cancéreuses est dès lors variable :
 - dans certains cas, les cellules meurent et sont éliminées dans les vaisseaux lymphatiques,
 - dans d'autres situations, les cellules tumorales survivent et infiltrent les lymphocentres les plus proches (lymphocentres de drainage).
- L'évolution des cellules cancéreuses à ce stade est variable : elles peuvent être détruites au sein du lymphocentre ou persister durablement avec possibilité de prolifération ultérieure. Elles peuvent également proliférer, conduisant à l'apparition d'une métastase lymphatique (pouvant se manifester cliniquement par l'apparition d'une adénopathie dite suspecte).
- Le drainage des cellules tumorales peut se poursuivre vers d'autres lymphocentres plus éloignés, puis vers le canal thoracique et la circulation artérielle sanguine. [31]

3.2.2 Extension métastatique

La dissémination cancéreuse par voie hématogène fait suite à la pénétration des cellules cancéreuses au sein de vaisseaux sanguins. Le risque métastatique viscéral a été pendant longtemps sous-estimé, en grande partie masqué par l'évolution défavorable de ces cancers. En fait, le risque métastatique est important, puisqu'il est voisin de 30% en moyenne. Le volume de la tumeur primitive, son grade et surtout l'importance de l'extension ganglionnaire constituent des éléments prédictifs majeurs de ce risque. Les localisations métastatiques sont **essentiellement pulmonaires et osseuses**, dans une moindre mesure hépatiques et cérébrales. [31], [33]

ESSENTIEL HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

La lésion initiale est muqueuse, superficielle, souvent érythémateuse, discrètement surélevée et à ce stade peu symptomatique. Ensuite, elle s'étend en surface et en profondeur, constituant ainsi la tumeur primitive. Au niveau des VADS, l'infiltration (qu'elle soit musculaire, péri neurale, endovasculaire ou osseuse) est souvent précoce, en raison des **nombreuses zones de faiblesse anatomiques de cette région** : trous de la base du crâne, canal dentaire, etc. Ceci oblige chaque fois à ne pas limiter l'exploration au seul site initial et ce d'autant plus qu'il peut exister, comme nous l'avons déjà dit, plusieurs tumeurs simultanées au niveau de l'ensemble de ces muqueuses soumises aux mêmes risques toxiques.

Une fois la tumeur primitive installée, après nombre de divisions et de mutations, les cellules tumorales peuvent acquérir des anomalies génétiques supplémentaires leur conférant la capacité de se détacher et de se disséminer : on dit que **la tumeur essaime à distance**, au niveau régional d'abord, puis général ensuite. Il s'agit d'une étape clinique majeure car elle signifie souvent une plus grande difficulté à enrayer le processus de la maladie cancéreuse.

L'extension régionale est une **extension lymphatique**. Les carcinomes épidermoïdes sont **très lymphophiles**, en particuliers ceux développés sur les muqueuses à fonction digestive préférentielle, comme le pharynx par exemple. De plus, la cavité buccale dispose d'un réseau de drainage lymphatique relativement riche et dense constituant autant de voies de dissémination pour les cellules cancéreuses. Il faut noter que parfois, les premiers relais lymphatiques sont « sautés » et l'envahissement concerne des lymphocentres plus éloignés.

L'extension générale est une **extension métastatique**. La dissémination cancéreuse par voie hématogène fait suite à la pénétration des cellules cancéreuses au sein de vaisseaux sanguins. Le risque métastatique viscéral a été pendant longtemps sous-estimé, en grande partie masqué par l'évolution défavorable de ces cancers. En fait, le risque métastatique est important, puisqu'il est voisin de 30% en moyenne. Les localisations métastatiques sont **essentiellement pulmonaires et osseuses**, dans une moindre mesure hépatiques et cérébrales.

4 Classification TNM

L'établissement d'un pronostic en cancérologie, ainsi que la comparaison, lors des essais thérapeutiques de séries de patients identiques nécessitent des systèmes d'appréciation standardisés universels. Le système d'appréciation utilisé en cancérologie buccale est celui de la classification TNM, qui fut mise au point par Pierre Denoix, président de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Cette classification constitue aujourd'hui le système le plus couramment utilisé pour classer la dissémination des tumeurs malignes. [3], [34]

Il s'agit de décrire l'extension anatomique d'un cancer en termes de :

- Taille de la tumeur primitive (T pour *Tumor* en anglais). Cela permet d'évaluer la taille et l'extension locale de la tumeur primitive aux structures adjacentes (osseuses, musculaires, vasculo-nerveuses, etc.).
- Présence ou absence de métastases lymphatiques (N pour *Node* en anglais, signifiant ganglion). Cela permet d'évaluer le nombre et la taille des adénopathies suspectes de malignité.
- Présence ou absence de métastases viscérales (M pour *Metastasis*). Cela permet d'évaluer la présence et le nombre de métastases à distance (foie, poumon, etc.).

La corrélation des trois données obtenues permet ensuite de définir le stade tumoral.

Tableau 3 : Classification internationale TNM [34]

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Tumeur primitive indécélable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1, 2, 3, 4	Selon la taille et l'extension locale
N	Ganglions régionaux
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions
N0	Absence de métastases ganglionnaires
N1, 2, 3	Selon le nombre, la taille, le siège, l'extension locale
M	Métastases à distance
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distances
M0	Absence de métastases
M1	Présence de métastases. Le site métastatique peut être précisé.

4.1 Taille de la tumeur primitive (T)

Tableau 4 : Evaluation de l'extension de la tumeur primitive

Tx	Taille de la tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur non détectable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ à 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 (larynx)	Tumeur limitée à un site anatomique (larynx sus-glottique, glotte, larynx sous-glottique)
T1 (nasopharynx)	Tumeur confinée au nasopharynx
T1 (cavités nasales)	Tumeur limitée à la muqueuse antrale, os respecté
T2	Tumeur > à 2 cm et ≤ à 4 cm dans sa plus grande dimension
T2 (larynx)	Tumeur étendue à plus d'un site anatomique ou à plusieurs localisations adjacentes (muqueuse de la base de la langue, vallécule, paroi interne, du sinus piriforme) et/ou avec diminution de la mobilité des cordes vocales
T2 (nasopharynx)	Extension vers les tissus mous de l'oropharynx et/ou des fosses nasales
T2 (cavités nasales)	Erosion infrastructure
T3	Tumeur > à 4 cm dans sa plus grande dimension
T3 (larynx)	Tumeur limitée au larynx avec fixation des cordes vocales
T3 (nasopharynx)	Tumeur avec envahissement des structures osseuses et/ou des sinus para-nasaux
T3 (cavités nasales)	Tumeur envahissant la peau de la joue, la paroi postérieure du sinus maxillaire, plancher de l'orbite, ethmoïde antérieur
T4 (larynx)	Tumeur étendue au cartilage thyroïde et/ou au cartilage cricoïde et/ou aux structures extra-laryngées (trachée, parties molles du cou, pharynx, thyroïde)
T4 (pharynx)	Tumeur s'étendant aux structures voisines (muscles ptérygoïdiens, mandibule, palais dur, musculature de la base de la langue, larynx)
T4 (hypopharynx)	Tumeur envahissant les structures adjacentes (cartilage cricoïde et/ou thyroïde, vaisseaux du cou, parties molles du cou, muscles ou fascias pervers, thyroïde, œsophage)
T4 (nasopharynx)	Extension intracrânienne et/ou des nerfs crâniens et/ou de la fosse infra-temporale et/ou de l'hypopharynx et/ou de l'orbite
T4 (cavités nasales)	Tumeur envahissant contenu orbitaire, la lame criblée, ethmoïde postérieur ou sphénoïde, rhinopharynx, voile du palais, fosse intemporale, base du crâne
T4 (cavité buccale)	Tumeur étendue aux structures voisines : corticale osseuse, musculature extrinsèque de la langue, sinus maxillaire, peau

Remarque : l'édition TNM 2002 a introduit la notion de résecabilité chirurgicale en distinguant les tumeurs résecables (T4a) des tumeurs non résecables (T4b).

4.2 Métastases lymphatiques (N)

Tableau 5 : Evaluation de l'extension métastatique

Nx	Métastases lymphatiques non évaluables
N0	Absence de signes d'atteinte des lymphocentres régionaux
N1	Métastases dans un seul ganglion lymphatique, homolatéral, inférieur ou égal à 3cm dans sa plus grande dimension
N2	Correspond aux cas décrits comme N2a, b ou c
N2a	Métastases dans un seul ganglion lymphatique, homolatéral, supérieur à 3 cm et inférieur ou égal à 6 cm dans sa plus grande dimension
N2b	Métastases homolatérales, multiples, toutes inférieures ou égales à 6 cm
N2c	Métastases bilatérales ou controlatérales, toutes inférieures ou égales à 6 cm
N3	Métastases dans un ganglion lymphatique supérieures à 6 cm dans leur plus grande dimension

La présence d'adénopathies cervicales métastatiques aggrave le pronostic : il existe une graduation pronostique allant de l'absence d'adénopathie histologiquement envahie (N-) en passant par l'adénopathie métastatique intracapsulaire (N+R-), jusqu'à l'adénopathie métastatique avec rupture capsulaire (N+R+). La multiplicité des adénopathies est un élément pronostique péjoratif.

4.3 Métastases viscérales (M)

Tableau 6 : Evaluation de l'extension métastatique à distance M

Mx	Métastases à distance non évaluables
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distances

Il faut noter qu'il existe une corrélation entre la survenue de métastases viscérales et la multiplicité des métastases ganglionnaires.

Il faut garder à l'esprit que la classification TNM est en permanente évolution et qu'elle n'est pas exempte de défauts :

- ✓ **la composante N** : des adénopathies cliniquement évaluées positives peuvent, après ablation et examen, ne montrer aucun signe de cancer et, parallèlement, un nœud lymphatique cliniquement non envahi et normal à la palpation peut montrer des signes d'invasion ;
- ✓ **d'autres facteurs** comme le volume de la tumeur ainsi que la diffusion extracapsulaire d'un cancer en dehors d'un ganglion envahi ne sont pas pris en compte par la classification TNM. [23]

C'est pour ces raisons que l'on distingue :

- cTNM : classification TNM clinique ;
- sTNM : classification TNM chirurgicale (cTNM réévaluée) ;
- pTNM : classification TNM anatomopathologique (sTNM réévaluée).

↓ *Evolution et précision
du pronostic*

4.4 Stade tumoral

Le stade tumoral peut se définir comme l'association des paramètres T, N, M. Il existe quatre stades, qui sont décrits dans le tableau suivant.

Tableau 7 : Stadification des cancers buccaux (en fonction de la classification TNM)

Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stade IV	T4	N0/N1	M0
	T quelconque	N2/N3	M0
	T quelconque	N quelconque	M1

La classification TNM et la stadification tumorale constituent donc le meilleur indicateur en terme de pronostic. Cependant, le pronostic à long terme dépend également de l'existence ou non de doubles localisations cancéreuses (tumeurs de la cavité buccale associée à une tumeur œsophagienne ou bronchique notamment).

5 Cancérogenèse

5.1 Le gène de la protéine p53

Le gène de la protéine p53 fait partie du groupe des gènes nommés « **suppresseurs de tumeurs** » ou gardiens du génome. Ces gènes interviennent dans le contrôle de la qualité cellulaire : ils stimulent les processus de réparation ou de destruction des cellules anormales. La mise en jeu de ce système de réparation est liée aux lésions de l'ADN, ainsi qu'à la sénescence, et la voie choisie est fonction de la gravité des lésions. En effet, si les lésions ne sont pas trop importantes, le système bloquera la cellule en phase G1 de son cycle cellulaire permettant ainsi la réparation de l'ADN ; au contraire, si les lésions génétiques sont trop importantes, le système de la protéine p53 déclenchera par une cascade de réactions l'apoptose.

Le gène de la protéine p53 est le plus fréquemment et le plus précocément inactivé dans les carcinomes des VADS. L'atteinte du gène peut concerner un allèle ou les deux, avec dans le second cas une atteinte encore plus grande et la disparition totale de l'expression de p53. Les mutations de la p53 sont liées de façon significative à l'intoxication tabagique, et notamment au benzopyrène toxique pour l'ADN. Les études sur les tumeurs ainsi que sur les lésions pré-cancéreuses ont montré que ces altérations de la p53 sont précoces dans la cancérisation, avec diverses atteintes en différents endroits de la muqueuse exposée au toxique. [24]

D'autres éléments sont à prendre en compte dans le dysfonctionnement de la protéine p53. Ainsi, les infections chroniques par des virus de type HPV 16 (*Human Papilloma Virus*) ont pour conséquences l'inactivation de la protéine p53. Il faut également signaler que la sensibilité aux mutagènes est différente selon les individus, et la protéine p53 présente un taux de mutation corrélé à la fragilité chromosomique. [24]

Les déficits du fonctionnement de la protéine p53 sont donc un des éléments les plus précoces de la cancérogenèse, débutant même avant la cancérisation, et faisant apparaître les cellules concernées, mais aussi une instabilité génétique avec impossibilité de réparation des lésions de l'ADN et impossibilité de mise en jeu de l'apoptose. Ceci ouvre donc malheureusement la voie aux mutations ultérieures à l'origine des expressions phénotypiques du cancer.

5.2 Les récepteurs aux rétinoïdes

Les récepteurs aux rétinoïdes font partie de la superfamille des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, qui inclut aussi les récepteurs de la vitamine D3. Ces récepteurs agissent en se dimérisant entre eux ou avec d'autres récepteurs de la famille pour former un complexe transcriptionnel contrôlant l'expression de nombreux gènes. On peut schématiser globalement l'action de ces récepteurs aux rétinoïdes par le contrôle de la différenciation cellulaire, la multiplication cellulaire (avec en particulier action sur le gène EGFR) ou l'apoptose. Il semble manifeste qu'un déficit précoce et prolongé en apport de caroténoïdes ou rétinoïdes est épidémiologiquement lié à un plus grand nombre de carcinomes épidermoïdes des VADS. En effet, les zones géographiques correspondant à des populations à déficit en vitamine D3 sont calcables aux zones de prévalence maximales des carcinomes des VADS dans les pays donnés, la France et l'Italie étant de ce point de vue des exemples assez significatifs. [24]

5.3 Le système des glutathions S transférases

Le glutathion (GSH) et ses enzymes associées (système du glutathion) jouent un rôle de détoxification protecteurs vis-à-vis des carcinogènes, des polluants, des molécules thérapeutiques (antibiotiques, anticancéreux, etc.) et autres xénobiotiques hautement réactifs. Le glutathion est en effet un important antioxydant. Sa conjugaison spontanée, ou catalysée par une glutathion S transférase (GST), avec un composé rend celui-ci moins toxique vis-à-vis de ces cibles cellulaires et plus hydrophile donc plus facile à métaboliser et à excréter.

Les GST appartiennent à une famille d'isoenzymes cytosoliques regroupées en 4 classes : α , π , μ et θ . Une surexpression de GST, en particulier de l'isoforme π a été retrouvée dans de nombreuses tumeurs solides. GST π est supposée avoir un rôle protecteur vis-à-vis des carcinogènes, mais il semble qu'elle joue également un rôle majeur dans la résistance aux traitements anticancéreux. La GST π est généralement le plus fréquente des glutathions S transférases retrouvées dans les tissus tumoraux. Elle est augmentée non seulement dans les tissus tumoraux mais également dans les dysplasies sévères et modérées, dans les carcinomes in situ de la cavité buccale et de l'œsophage, et dans les tissus normaux autour des lésions cancéreuses. La GST μ , quant à elle, est dévolue à la détoxification des carcinogènes du tabac tel le benzopyrène. Un certain nombre d'études ont montré que les individus ne présentant pas l'expression de l'allèle de façon homozygote ont un risque accru de cancers liés au tabac telles que les tumeurs du larynx, du poumon et de la vessie. [24]

Il est difficile à l'heure actuelle d'interpréter exactement le rôle des GST dans la carcinogenèse des carcinomes des VADS. En effet, l'augmentation du taux de GST peut être une réponse à l'exposition aux toxiques carcinogènes dans les états pré-cancéreux, alors qu'elle peut être liée à l'utilisation de molécules anticancéreuses au cours de l'évolution de la maladie.

6 Dépistage et prévention

Le dépistage des cancers des VADS n'est **pas systématique**, contrairement aux cancers du sein, de la prostate ou du côlon. Les médecins généralistes et les dentistes sont les acteurs principaux de ce dépistage.

Le médecin généraliste doit penser à un cancer ORL devant tout symptôme d'appel de cancer des VADS (voir plus loin) et de la région cervicale, surtout si ce symptôme est **fixe, unilatéral** et persiste **depuis plus de trois semaines**.

Pour le dentiste, le dépistage s'avère plus délicat. En effet, les populations à risque présentent souvent un état bucco-dentaire médiocre et fréquentent peu les cabinets dentaires, ceci pour des raisons économiques ou de niveau social. Ils consultent souvent à un stade tumoral avancé, motivé par des douleurs, des gênes fonctionnelles ou l'apparition de ganglions. C'est pourquoi il serait nécessaire d'aller vers ces malades potentiels, en intégrant un examen approfondi de la cavité buccale et cervico-faciale dans le cadre de la visite médicale du travail par exemple. Devant toute plainte (dysphagie, dysphonie, etc.) du patient, le dentiste doit diriger son patient vers un examen plus approfondi.

La prévention est fondée sur l'information et l'éducation de la population. Différents professionnels de santé sont impliqués dans cette prévention : le médecin généraliste et le dentiste mais également le pharmacien d'officine. Ce dernier a un rôle important à jouer dans l'aide au sevrage tabagique, et également dans l'éducation de la population. Il peut remettre des plaquettes ou brochures d'information, participer aux diverses campagnes de prévention, engager le dialogue en proposant une mesure des débits expiratoires de pointes au patient qui le souhaitent, etc.

Les différents moyens de prévention sont :

- la suppression du tabac,
- une réduction majeure de la consommation de boissons alcoolisées,
- le contrôle des expositions professionnelles cancérigènes, comme l'amélioration de l'écologie des ateliers de menuiserie par exemple,
- une alimentation riche en fruits et légumes (pour leur teneur en antioxydants),
- une surveillance dentaire régulière pour détecter des lésions précancéreuses de la bouche (plaque blanches ou rouges sur la langue, les gencives, le palais ou la face interne des joues).

Cela permettrait de prévenir l'apparition d'un grand nombre des cancers des VADS.

7 Diagnostic et bilan pré-thérapeutique

Tout patient susceptible d'être porteur d'une tumeur des VADS (présence de symptômes ou de facteurs de risque) doit bénéficier d'une consultation spécialisée auprès d'un oto-rhino-laryngologiste. La consultation va commencer par l'interrogatoire du patient afin de connaître ses antécédents, de rechercher des facteurs de risques et également les symptômes l'ayant amené à consulter. Elle se poursuivra par un examen clinique dynamique. S'en suivra ensuite une batterie d'examen complémentaires afin tout d'abord de confirmer le diagnostic de tumeur (biopsie) et ensuite de déterminer le stade tumoral.

7.1 Anamnèse

L'anamnèse est la base de toute démarche médicale notamment en cancérologie ORL. L'âge du patient, les motifs l'ayant amené à consulter, les symptômes qu'il décrit ainsi que ses habitudes de vie sont autant d'éléments qui orientent la démarche diagnostique.

7.2 Motifs de consultation / symptômes

Les signes cliniques révélant une affection cancéreuse des VADS varient selon la localisation (voir tableau 8). Les fonctions de déglutition, respiratoire, phonatoire et articulaire des VADS sont directement perturbées.

Une **expression douloureuse** peut être associée dans les tumeurs oro- ou hypopharyngées telle qu'une odynophagie (dysphagie douloureuse) ou une otalgie réflexe. D'autres signes peuvent être révélateurs, comme la survenue d'une **hémorragie** extériorisée par la cavité buccale ou les fosses nasales ; une surinfection peut également inaugurer ces tumeurs. Dans d'autres cas, c'est **l'apparition d'une masse** tumorale palpable cervicale ou des **adénopathies**, typiquement fermes et dures, qui incitent le patient à consulter. L'incidence des adénopathies varie selon le siège tumoral. Plus rarement, c'est une métastase à distance qui conduit à la découverte d'un cancer primitif des VADS. Des **troubles de la déglutition** prédominent dans les tumeurs de la cavité buccale, de l'oro- et de l'hypopharynx. Cette dysphagie, souvent progressive, est fréquemment exprimée comme une gêne à la déglutition par le patient, avec une sensation de blocage ou d'accrochage alimentaire, s'accompagnant parfois de fausses routes. De plus, une partie de ces structures servant de cavité de résonance et d'appareil articulaire, la voix, produite par la vibration des cordes vocales, peut être altérée dans sa résonance.

Au contraire, les tumeurs du larynx se révèlent en premier par une **dysphonie**, puis par une **dyspnée** en cas d'obstruction de la filière. Cependant, leur extension vers l'hypopharynx ou vers le carrefour entraîne une dysphagie surajoutée. La dyspnée laryngée est une dyspnée obstructive haute caractérisée par une bradypnée inspiratoire pouvant s'accompagner de bruits inspiratoires (stridor).

Les tumeurs du nasopharynx (cavum) se révèlent par des signes peu spécifiques : otologiques dans 25% des cas (otalgie, otite sérumuqueuse, surdité de transmission), rhinologiques dans 20% des cas (épistaxis, obstruction nasale), par des adénopathies dans 40 à 50% des cas et/ou par une atteinte paralytique de nerfs crâniens dans 10% des cas. Parfois les signes révélateurs d'une tumeur du cavum sont plus trompeurs et témoignent d'une extension aux structures profondes adjacentes : exophtalmie, diminution de la mobilité oculaire, trismus.

Au niveau des fosses nasales et des sinus, la symptomatologie est celle des **sinusites** chroniques (obstruction nasale en particulier). [23], [37]

Plus une tumeur est importante, plus les symptômes (dysphonie, altération des cavités de résonance, obstruction respiratoire, dysphagie) s'associent entre eux, mais la symptomatologie révélatrice première est déterminante pour suspecter le siège initial de la tumeur. La persistance d'un ou de plusieurs symptômes décrits précédemment depuis **plus de 2 à 3 semaines** constitue un **signe d'appel** important.

Tableau 8 : Symptomatologie prédominante révélatrice des principales localisations des tumeurs des VADS

Signes fonctionnels	Site tumoral							
	Fosses nasales	Cavum	Cavité orale	Oro-pharynx	Hypo-pharynx	Larynx	Glotte	Sous-glotte
N. crâniens, signes oculaires								
Signes rhinologiques								
Signes otologiques								
Dysphagie								
dysphonie								
Dyspnée								
Adénopathies	<10%	85%	30-65%	50-70%	50-70%	30-50%	18%	30-40%

	Signes révélateurs au 1er plan
	Signes révélateurs au 2ème plan

7.3 Interrogatoire médical

L'interrogatoire médical débute par la recherche des antécédents médicochirurgicaux du patient et des prises médicamenteuses. L'étiologie des cancers des VADS étant principalement liée à des facteurs de risque en relation avec les habitudes de vie du patient (tabagisme, alcoolisme ou éthylo-tabagisme), l'interrogatoire sera donc ensuite orienté vers l'identification et l'évaluation de ces derniers.

➤ Evaluation de l'intoxication tabagique

L'objectif est d'évaluer la consommation quotidienne de tabac ainsi que la dose accumulée sur plusieurs années. La convention retenue pour le tabac est le nombre de **paquets/année**. Un paquet/année équivaut au nombre de paquets fumé par jour multiplié par le nombre d'années.

Tableau 9 : Tableau d'équivalence en paquets/année

1 paquet/année	1 paquet de cigarettes par jour pendant 1 an
10 paquets/année	1 paquet de cigarettes par jour pendant 10 ans
20 paquets/année	1 paquet de cigarettes par jour pendant 20 ans
	2 paquets de cigarettes par jour pendant 10 ans
40 paquets/année	1 paquet de cigarettes par jour pendant 40 ans
	2 paquets de cigarettes par jour pendant 20 ans
	4 paquets de cigarettes par jour pendant 10 ans

La méthode de référence pour mesurer la dépendance au tabac est le **test de FAGERSTROM** (voir ci-après). Constitué de 6 items dont on additionne les scores (de 0 à 10), il s'effectue par le patient seul ou en compagnie du pharmacien ou du médecin tabacologue. Cependant, il doit toujours être expliqué au moment de la délivrance. On évite ainsi une « sous-notation ».

Test de FAGERSTROM :

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?

- dans les 5 premières minutes	3
- entre 6 et 30 minutes	2
- entre 31 et 60 minutes	1
- > 60 minutes	0

Trouvez-vous difficile de s'abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?

- oui	1
- non	0

A quelle cigarette de la journée vous serait-il le plus difficile de renoncer ?

- la 1ère le matin	1
- n'importe qu'elle autre	0

Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

- 10 ou moins	0
- 11 à 20	1
- 21 à 30	2
- 31 ou plus	3

Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après midi ?

- oui	1
- non	0

Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit toute la journée ?

- oui	1
- non	0

Score de 0 à 2 : le sujet n'est pas dépendant à la nicotine, il n'a pas besoin de substitut pour s'arrêter.

Score de 3 à 6 : la dépendance est faible à moyenne. Utiliser un substitut nicotinique augmente les chances de réussite au sevrage.

Score de 7 à 10 : la dépendance est forte voire très forte. Un substitut nicotinique est recommandé.

Une autre méthode de calcul de l'addiction à la cigarette consiste à **doser le monoxyde de carbone contenu dans l'air expiré** par le patient. La demi vie du CO étant courte (4 à 6 heures), le résultat reflète la consommation tabagique des heures précédentes. La normale se situe à 6 ppm. Lorsque l'on fume, on atteint des valeurs dépassant 20 voire 70 ppm pour les très gros consommateurs. Pratique et facile d'utilisation, la méthode ne permet pas de déterminer le dosage précis de substitut à utiliser. Son utilisation aide juste le professionnel de santé à **motiver les fumeurs à s'arrêter** ou à renforcer leur abstinence. [14]

➤ Evaluation de l'intoxication alcoolique

L'évaluation de l'intoxication alcoolique doit prendre en compte les paramètres suivants :

- * La variété de boisson alcoolisée le plus souvent consommée : vins, bières, liqueurs ou la combinaison de ces trois variétés.
- * La quantité quotidienne d'alcool consommé par le patient : le patient nous indiquera par exemple le nombre de canettes de bières ou de verres de vins ou de whisky consommés chaque jour. On considère comme « excessive » une consommation d'alcool supérieure à 50 grammes d'alcool par jour [7], soit :
 - 5 verres de vin par jour ;
 - 5 canettes de bières de 25 cL par jour ;
 - 15 cL d'alcool fort (liqueur type whisky ou vodka) par jour.
- * La durée de l'intoxication : depuis combien de temps le patient consomme-t-il régulièrement des quantités excessives de boissons alcoolisées ? S'agit-il d'un alcoolisme chronique récent ou ancien ?
- * L'existence d'une double intoxication éthylo-tabagique ? [23]

➤ **Evaluation des autres facteurs de risque**

L'ensemble des facteurs étiologiques décrits précédemment (chapitre épidémiologie) est également recherché, à titre indicatif, lors de l'interrogatoire médical :

- présence d'une hygiène bucco-dentaire déficiente ;
- existence d'antécédents familiaux de cancers des VADS ;
- existence d'antécédents d'infection au HPV ;
- certaines carences nutritionnelles, notamment les carences vitaminiques, pourront également être recherchées afin de compléter l'interrogatoire médical.

➤ **Evaluation de l'état général du patient**

L'interrogatoire médical doit également permettre la recherche de symptômes traduisant une altération de l'état général du patient. Les principaux sont :

- une fièvre persistante ;
- une asthénie (sensation de fatigue chronique et inhabituelle, ne cédant pas même avec du repos) ;
- un amaigrissement rapide sans cause déterminée ;
- une perte d'appétit (pouvant être due notamment à la présence d'une lésion de la muqueuse buccale perturbant l'alimentation du patient) ;
- des troubles du sommeil.

Ces signes fonctionnels sont quantifiés tant dans leur durée que dans leur intensité, et leur origine physiopathologique (ou psychologique dans certains cas) doit être recherchée. L'appréciation de l'état général du patient se fait également au travers de l'activité actuelle du sujet, à l'aide de l'**indice OMS** ou de l'**indice de Karnovsky**. [23]

Tableau 10 : Evaluation de l'état général du patient selon les critères de l'OMS et l'indice de Karnovsky

Etat général du patient	Indice de Karnovsky (%)	Indice OMS
Normal, pas de douleur, pas de signe de maladie	100	0
Peut mener une activité normale, symptômes ou signes mineurs de la maladie. Totalement autonome.	90	0
Peut mener une activité normale, mais avec effort, quelques symptômes ou signes de maladie. Totalement autonome.	80	1
Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler. Autonome, mais à stimuler.	70	2
Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins. Semi-autonome.	60	2
Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents. Semi-autonome.	50	3
Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers. Dépendant.	40	3
Incapacité sévère justifiant une hospitalisation.	30	4
Patient grabataire	20	4
Moribond, processus fatal progressant rapidement.	10	4
Décès.	0	5

7.4 Examen clinique

L'examen clinique comprend deux phases : l'**inspection** puis la **palpation**.

L'**inspection** permet de voir la tumeur, de la décrire, de mettre en évidence des troubles de la motilité de la langue, du voile du palais, des cordes vocales, d'évaluer l'état dentaire et éventuellement de prévoir les soins à réaliser sur les dents. L'inspection se fait à l'abaisse-langue et en laryngoscopie directe (avec un fibroscope, qui passe par le nez ou la gorge) ou indirecte (au miroir). L'examen du cavum doit être particulièrement attentif en cas de symptomatologie rhinologique ou otologique, ainsi que celui des fosses nasales et des sinus devant une symptomatologie rhinologique. L'examen clinique peut souvent n'être réalisé que par l'ORL, certaines structures étant profondes ou d'accès clinique délicat, faisant appel à une exploration spécifique (cavoscopie, nasofibroskopie, utilisation d'optiques), et seule la laryngoscopie indirecte permet d'étudier le larynx et l'hypopharynx. [37]

La **palpation**, indispensable lors de tout examen ORL, permet d'apprécier le volume tumoral et l'infiltration. Parfois, ce n'est que lors de la palpation qu'une induration isolée est retrouvée. La palpation cervicale, relais ganglionnaire après relais ganglionnaire, est systématique, à la recherche d'adénopathies tumorales. Les parotides et la thyroïde seront également examinées. [37], [38]

Cet examen clinique permet de trouver une lésion pariétale tumorale, sous la forme d'un bourgeonnement, d'une ulcération ou d'une infiltration et, indirectement par l'immobilité des structures atteintes (langue, voile du palais, amygdale, cordes vocales, cartilage aryénoïde). Il permet d'étudier le siège tumoral et les structures atteintes, ainsi que d'évaluer des mensurations tumorales (notamment pour les tumeurs de la cavité orale et de l'oropharynx), et aussi de rechercher une tumeur synchrone. Enfin, la symptomatologie d'une tumeur œsophagienne étant une dysphagie, l'examen ORL doit être complété par un examen de l'œsophage. [37]

A l'issue de cet examen clinique, un **schéma daté** de la ou des lésions est réalisé afin de pouvoir comparer les examens cliniques. Si possible, une photographie de la tumeur est réalisée. Si la lésion est facilement accessible, une biopsie pourra être réalisée sous anesthésie locale lors de la consultation. Ensuite une endoscopie est programmée lors d'une hospitalisation de courte durée. Au cours de cette hospitalisation, des examens complémentaires seront demandés, orientés par l'examen clinique, les risques existant pour une seconde localisation ou la présence d'emblée de lésions métastatiques (la taille initiale de la tumeur et son site anatomique étant des facteurs prédictifs de bonne valeur). Le cliché panoramique dentaire et la consultation de stomatologie sont demandés en fonction de l'état dentaire et du traitement prévu.

Un **bilan nutritionnel** est également réalisé chez tous les patients car la majorité d'entre eux présente une intoxication mixte entraînant des carences nutritionnelles aggravées par la dysphagie, les troubles du goût et la libération de peptides anorexigènes par la tumeur. Les carences nutritionnelles pré et per thérapeutiques ont un effet délétère sur la morbidité, le contrôle local et la durée de survie. L'amélioration de l'état nutritionnel permet d'améliorer l'immunité qui joue un grand rôle dans la réponse aux thérapeutiques. [39]

7.5 Examens complémentaires

En dehors de la sérologie EBV demandée dans les tumeurs du cavum (la positivité des AC pouvant permettre de suivre l'évolutivité et la réponse au traitement), **aucun marqueur tumoral** n'est utile dans les autres cancers des VADS. La sérologie EBV fait principalement appel au dosage des AC IgG anti-VCA (Virion Capside Antigen) et anti-EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen). La recherche de biomarqueurs, comme la mutation de la p53, l'HPV, etc. ne sont pas des examens de routine. [40]

L'ensemble des investigations cliniques (anamnèse, examen clinique) réalisés pourront conduire à établir un diagnostic présomptif de cancer. Mais seule la **biopsie (preuve histologique)** permettra de l'affirmer réellement.

7.4.1 Extension locale

➤ La panendoscopie

Cet examen est réalisé **sous anesthésie générale**. Un tube rigide (endoscope), équipé d'un système optique, est introduit par la bouche. Les premières observations sont parfois complétées par une exploration à l'aide d'un tube souple (fibroscope), introduit jusqu'au niveau des bronches, de l'œsophage ou de l'estomac. La panendoscopie permet d'examiner le larynx, l'hypopharynx, l'œsophage et si nécessaire la trachée. Son but est de préciser les limites tumorales, de rechercher une seconde tumeur synchrone et de faire des biopsies, qui seules permettent d'affirmer le diagnostic de tumeur. L'utilisation d'un microscope, d'optiques rigides et de vidéo, la réalisation de photographies sont fréquentes au cours de ce bilan. Les endoscopes sont souvent équipés d'accessoires permettant des prélèvements. Ces derniers sont envoyés en anatomopathologie pour analyse et permettront de confirmer s'il s'agit ou non d'un cancer. Parallèlement à cet examen, durant l'anesthésie générale, les extractions dentaires, s'il y en a à réaliser, seront effectuées.

La panendoscopie est un **examen indispensable** pour les tumeurs du larynx, de l'hypopharynx, de la cavité orale et de l'oropharynx. Dans les tumeurs du cavum, des sinus et des fosses nasales, sa réalisation est inutile. Le bilan local est réalisé par un examen endoscopique des fosses nasales et par une cavoscopie avec utilisation d'optiques, pour préciser les rapports de la tumeur et faire des biopsies. [37], [41], [104]

Une fois le diagnostic de cancer posé, il est nécessaire de déterminer à quel stade de son histoire naturelle se situe la tumeur, tant pour déterminer la stratégie thérapeutique à adopter (chirurgie simple ou associée à une chimiothérapie adjuvante, radiothérapie ou encore soins palliatifs) que pour évaluer le pronostic à moyen terme de la maladie.

➤ La tomодensitométrie (TDM) avec injection de produit de contraste

Cet examen est réalisé avec **injection de produit de contraste iodé** en l'absence de contre-indication (dosage préalable de la créatinine pour vérifier l'état de la fonction rénale). L'examen permet la réalisation de **coupes étagées** de la base du crâne (parfois au dessus pour les tumeurs du cavum) aux clavicules pour les tumeurs des VADS et étendue au médiastin pour les tumeurs de l'œsophage et de la trachée. Le but de la tomодensitométrie est de préciser les rapports entre la tumeur et les structures profondes, de rechercher une lyse des cartilages, une extension à la loge hyo-thyro-épiglottique, de faire des mensurations tumorales et d'étudier l'atteinte ganglionnaire, la taille des ganglions et l'existence d'adénopathies. Par l'amélioration des technologies permettant des séquences très rapides, des coupes thoraciques sont de plus en plus fréquemment utilisées, permettant la recherche d'une seconde localisation ou de lésions secondaires pulmonaires. C'est un examen assez coûteux qui peut être gêné, à l'étage facial, par les amalgames dentaires. [37]

Précautions d'emploi avec les produits de contraste iodés

L'usage des produits de contraste iodés (PCI) nécessite un certain nombre de précautions, du fait d'une part du risque allergique et d'autre part de leur néphrotoxicité.

Les PCI sont susceptibles d'entraîner une réaction allergique importante. De ce fait, la prise de β bloquants que ce soit en comprimé ou en collyre doit systématiquement être recherchée. Les β bloquants sont en effet responsables d'une baisse d'efficacité des mécanismes de compensation de la réaction allergique (vasodilatation des vaisseaux entraînant l'hypotension, augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant les œdèmes, bronchoconstriction entraînant l'œdème de Quincke et le choc anaphylactique). Ainsi prévenue, l'équipe de réanimation pourra intervenir, en cas de réaction allergique, compte tenu de cette inhibition (par, entre autres, le doublement des doses d'adrénaline pour déplacer les β bloquants de leur site et permettre à l'adrénaline d'agir).

Tous les PCI sont potentiellement toxiques pour le rein. Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë, avec diminution voire abolition de la diurèse, pouvant passer inaperçue. Les facteurs favorisant la survenue de cette insuffisance rénale aiguë sont l'insuffisance rénale chronique, la déshydratation et la prise de médicaments néphrotoxiques, qu'ils faut donc arrêter avant l'injection. Les médicaments néphrotoxiques sont : les AINS, les IEC, les antibiotiques de la famille des aminosides, des céphalosporines ou la colimycine, les métaux lourds (sels d'or, cisplatine), le méthotrèxate, le lithium, l'amphotéricine B, etc. L'incidence de la néphrotoxicité des PCI est élevée chez le sujet à risque (15 à 25%) et responsable d'une surmortalité.

La prévention de l'insuffisance rénale repose sur le dépistage des patients à risque grâce à la détermination de la clairance à la créatinine calculée par la formule de Cockcroft et Gault, sur l'hydratation correcte de ces patients dans les jours qui précèdent et les jours qui suivent l'examen, sur l'estimation de la balance entre le bénéfice et les risques attendus, sur la réduction des doses de PCI si la décision d'injecter est prise, sur l'arrêt des médicaments néphrotoxiques (ce qui est rarement possible en pratique) et des traitements par diurétiques, juste avant l'examen (si la situation clinique le permet). Ces traitements sont à ré-introduire 2 jours après l'examen si la fonction rénale reste correcte. Il est important de respecter si possible chez les patients à risque un intervalle de 8 jours entre deux injections de PCI. Un nouvel élément est venu s'inscrire dans le débat sur la prévention : la N-acétylcystéine. Ce fluidifiant bronchique administré chez les patients à risque est responsable d'une diminution significative de l'incidence de la néphropathie induite par les produits de contraste. [36]

Tableau 11 : Protocole d'hydratation

	La veille	Le jour de l'examen
Acétylcystéine 200 mg	3 comprimés ou sachets à 200 mg matin et soir soit 1,2g / jour	3 comprimés ou sachets à 200 mg matin et soir soit 1,2g / jour
Hydratation per os	1L d'eau du robinet + 1L d'eau de Badoit ou Vichy*	1L d'eau du robinet + 1L d'eau de Badoit ou Vichy*
Hydratation IV	1L de sérum physiologique pendant les 24 heures encadrant l'injection (12 heures avant et 12 heures après)	

* boissons riches en sodium

Cas particulier du diabétique

Enfin, avant un examen nécessitant une injection de PCI, le diabétique sous metformine se voit contraint d'arrêter son traitement le jour de l'examen et de ne le reprendre que 48 heures après l'injection et seulement après avoir vérifié l'intégrité de la fonction rénale. En effet, les PCI altérant la fonction rénale de l'individu, il y a un risque non négligeable d'acidose lactique, par défaut d'élimination de la metformine.

➤ **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM est particulièrement performante dans les tumeurs du rhinopharynx et de la cavité buccale, où les limites tumorales peuvent être mieux précisées que par tomодensitométrie (langue mobile, base de la langue et plancher buccale) ; elle peut compléter la tomодensitométrie pour les tumeurs de l'oropharynx (os mandibulaire) et de l'hypopharynx. Elle est aussi intéressante pour établir le stade ganglionnaire. C'est un examen coûteux qui a l'avantage de ne pas être perturbé par la présence d'amalgames dentaires. Il s'agit de l'examen de référence dans le diagnostic des cancers des glandes salivaires. [37], [38]

➤ **La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose-(18F) ou PET-scan**

La tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose-18F ou FDG fait de plus en plus partie intégrante du bilan. Elle complète le bilan de l'endoscopie, de la tomодensitométrie et de l'IRM. Elle est **fondée sur la consommation élevée du glucose (et de son analogue le FDG) par les cellules cancéreuses par rapport aux cellules des tissus sains**. Pour être visualisé le glucose est marqué par l'isotope du fluor-18, radionucléide émetteur de positons. Le FDG entre dans la cellule par diffusion facilitée et y est piégé par phosphorylation (lors de la 1^{ère} étape de la glycolyse). L'accumulation du FDG au niveau d'un tissu cancéreux entraîne la visualisation d'hyperfixation en TEP.

L'indication de la TEP au FDG est considérée comme standard dans la stadification initiale d'un cancer des VADS et fait partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché européenne du FDG. Dans le diagnostic initial, son intérêt est limité par rapport à l'examen endoscopique et la tomодensitométrie. Cependant, pour caractériser des tumeurs de petite taille, elle apparaît plus sensible que la tomодensitométrie. Elle a aussi un grand intérêt devant les adénopathies cervicales sans porte d'entrée à la recherche d'une fixation anormale suspectée de correspondre au cancer primitif, pour mettre en évidence des adénopathies suspectes, pour déceler des sites suspects de métastases à distance ou de second cancer non identifiés par le bilan d'extension classiquement réalisé. Elle peut être utile dans l'évaluation du traitement par chimiothérapie néoadjuvante : la persistance d'une fixation élevée du FDG après 2 cycles de chimiothérapie étant très en faveur d'une résistance. Elle constitue un moyen de surveillance d'un cancer traité et permet la détection précoce des récives, dans la mesure où la chirurgie et la radiothérapie modifient considérablement la morphologie des structures cervicales et diminuent beaucoup l'exactitude des autres modalités d'imagerie. Il semble important de préciser que le PET-scan permet, dans le bilan initial, 11 à 20% de modification ou d'ajustement de protocole thérapeutique. [42]

7.4.2 Extension régionale ou lymphatique

Plusieurs techniques d'imagerie médicale sont proposées pour évaluer l'extension lymphatique de la tumeur : l'IRM, le PET-scan, la tomодensitométrie cervicale et l'échographie cervicale. L'objectif de ces examens est de déterminer avec précision le nombre d'adénopathies, leur situation et leur volume.

➤ **L'échographie cervicale**

Il s'agit de la technique la plus efficace pour **différencier les ganglions normaux des adénopathies**. Elle est donc souvent réalisée en première intention. L'échographie présente en effet l'avantage d'être facile à réaliser, peu invasive et relativement peu coûteuse en comparaison aux autres techniques d'imagerie. Elle peut apporter une aide précieuse au clinicien quand la morphologie du patient ou les antécédents cervicaux rendent difficile l'examen clinique (obésité, cou court, chirurgie cervicale ou radiothérapie antérieure). L'échographie cervicale a néanmoins pour inconvénient de fournir des **résultats opérateurs-dépendants**. [43]

Le patient est installé en position de décubitus dorsal, le cou en hyperextension. L'analyse ne doit pas concerner uniquement les adénopathies cliniquement palpables, mais l'ensemble des chaînes lymphatiques cervico-faciales.

7.4.3 Extension générale ou métastatique

Les cancers des VADS peuvent être à l'origine de métastases à distance. Ce processus survient le plus souvent lorsque le cancer est à un stade avancé (tumeur volumineuse, existence de métastases lymphatiques). Les principaux organes pouvant être le siège de métastases sont, par ordre de fréquence :

- les poumons,
- le foie,
- les os,
- le cerveau.

Les investigations cliniques et paracliniques sont donc réalisées en fonction du stade de la tumeur primitive et de la probabilité d'atteint métastatique des principaux organes.

➤ **Métastases pulmonaires : Radiographie pulmonaire (RP)**

Systématique, elle recherche des lésions suspectes au niveau pulmonaire (seconde tumeur ou métastase). En effet, la quasi permanente intoxication tabagique des patients atteints d'un cancer des VADS justifie la recherche d'un foyer tumoral au niveau thoracique. Cependant, elle ne permet de détecter que des anomalies majeures broncho-pulmonaires, ce qui ne modifie pas la survie des patients chez qui un second cancer pulmonaire a été détecté par cette radiographie comparativement aux patients chez qui ce second cancer a été révélé par les signes cliniques. Sa place est de plus en plus restreinte.

➤ **Métastases hépatiques : Bilan hépatique complet, échographie hépatique**

Il a pour but de détecter un dysfonctionnement hépatique. En présence d'anomalies biologiques, en dehors d'une élévation isolée des gamma-GT, ou au moindre doute clinique (foie douloureux à la pression, augmenté de volume, dur, bosselé ; ictère ; douleur de l'hypochondre droit), une échographie hépatique est réalisée pour étudier une anomalie morphologique et rechercher des métastases. Tout comme la RP, l'écho hépatique est de moins en moins utilisée ; toutes deux sont actuellement remplacées dans le bilan par la TDM.

➤ **Métastases osseuses**

Les métastases osseuses dans les cancers des VADS sont relativement rares. Elles peuvent intéresser les vertèbres cervicales, thoraciques et lombaires ou encore les côtes et les os du crâne. Elles sont le plus souvent évoquées devant de violentes douleurs osseuses. Une **scintigraphie osseuse** sera par conséquent réalisée au moindre doute. Un examen tomodensitométrique ainsi qu'un bilan biologique (bilan phosphocalcique) sont également indiqués.

➤ **Métastases cérébrales**

Les métastases cérébrales sont rares en présence d'une tumeur maligne des VADS. Elles ne font donc pas l'objet d'explorations systématiques.

ESSENTIEL DIAGNOSTIC

Tout patient susceptible d'être porteur d'une tumeur des VADS (présence de symptômes ou de facteurs de risque) doit bénéficier d'une consultation spécialisée auprès d'un oto-rhino-laryngologiste.

La consultation va commencer par la recherche des motifs de consultation et donc des symptômes. La **douleur** constitue la doléance la plus fréquente. Mais les patients peuvent avoir d'autres plaintes : tuméfaction et/ou ulcération ne guérissant pas, existence d'un saignement non expliqué et persistant, mauvais état buccodentaire et présence d'une mobilité dentaires, difficulté d'élocution, présence d'un ganglion, etc. La consultation va se poursuivre par un interrogatoire médical ayant pour but d'évaluer les facteurs de risques du patient, notamment son intoxication éthylo-tabagique, mais également son état général (via l'échelle de performance de l'OMS, l'indice de Karnovsky).

Enfin, elle se poursuivra par un examen clinique dynamique. L'examen clinique commence par une inspection, puis se poursuit par une palpation. A l'issue de cet examen clinique, un schéma précis et daté de la ou des lésions est réalisé afin de pouvoir comparer les examens cliniques entre eux au fur et à mesure du traitement.

S'en suivra ensuite une batterie d'examens complémentaires afin tout d'abord de confirmer le diagnostic de tumeur (biopsie) et ensuite de déterminer le stade tumoral :

Dans le bilan d'extension locale :

- La **panendoscopie** sous anesthésie générale, qui explore le larynx, l'hypopharynx, l'œsophage et si nécessaire la trachée ; elle précise le siège exact et la mensuration de la tumeur, et permet également la réalisation de biopsies ;
- La **tomodensitométrie** (TDM) avec injection de produit de contraste, qui permet la réalisation de coupes étagées de la base du crâne aux clavicules ; dans le bilan d'extension, la TDM est indispensable pour la recherche d'adénopathies infracliniques ;
- L'**IRM**, particulièrement performante dans les tumeurs du rhinopharynx et de la cavité buccale, où les limites tumorales peuvent être mieux précisées que par tomodensitométrie ;
- La **tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose-(18F)** avec fusion d'images avec le scanner ou PET-scan (« morpho-TEP » en France), qui permet de visualiser les métastases ganglionnaires dont la taille est supérieure à 6 – 7 mm.

Dans le bilan d'extension régionale :

- L'**échographie cervicale**, technique la plus efficace pour différencier les ganglions normaux des adénopathies.

Dans le bilan d'extension générale :

- La radiographie pulmonaire, à la recherche de métastases pulmonaires ;
- Un bilan hépatique complet avec échographie hépatique, à la recherche de métastases à l'origine d'un dysfonctionnement du foie ;
- Une scintigraphie osseuse, si suspicion de métastases osseuses, avec éventuellement examen tomodensitométrie et bilan phosphocalcique.

Un bilan odontologique, avec remise en état buccodentaire en fonction du traitement préconisé, ainsi qu'un bilan nutritionnel sont systématiquement réalisés.

A noter que les **marqueurs biologiques** sont **inexistants** dans les cancers des VADS.

II Prise en charge thérapeutique

L'objectif prioritaire du traitement, outre la guérison du patient, est d'obtenir un contrôle locorégional, c'est-à-dire d'éviter la récurrence au niveau de la tumeur primitive ou des chaînes ganglionnaires cervicales satellites. En effet, nombre d'échecs thérapeutiques sont dus à des récurrences locorégionales, le reste se répartissant de façon à peu près égale entre les métastases à distances et les deuxièmes cancers épidémiologiquement liés.

En raison de la grande lymphophilie de ces cancers, le traitement initial fera pratiquement toujours appel au traitement de la tumeur primitive et des ganglions, même si ceux-ci ne sont pas initialement cliniquement envahis.

Compte tenu du terrain particulier sur lequel se développent les carcinomes épidermoïdes des VADS, le plan thérapeutique doit impérativement tenir compte des conditions générales propres au patient tant en termes d'état clinique que de comportement et d'adhésion à la proposition thérapeutique.

Enfin, en raison de la complexité et de l'intrication des procédures diagnostiques et thérapeutiques, la prise en charge des cancers des VADS est éminemment **pluridisciplinaire** faisant appel, dès la phase de concertation pré thérapeutique, à de multiples spécialistes : chirurgien cervico-facial, radiothérapeute, chimiothérapeute, anatomopathologiste, radiologue ORL, dentiste, diététicien, orthophoniste, psychologue, infirmier spécialisé.

1 Chirurgie

Le type de traitement utilisé dépend principalement du stade d'évolution du cancer ainsi que de sa localisation. Il fait appel à trois moyens thérapeutiques qui seront décrits dans cette deuxième partie : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Actuellement, c'est l'association chirurgie – radiothérapie qui est retenue, la chimiothérapie n'étant pas considérée comme un traitement de première intention. L'association radiothérapie – chimiothérapie est utilisée dans les cas où l'on veut préserver un organe (comme le larynx par exemple).

L'objectif du traitement chirurgical est l'ablation complète de la tumeur primaire, avec une marge saine, ainsi que tout ganglion cervical impliqué, le tout en préservant le maximum de tissu sain. Les principaux objectifs du chirurgien sont donc :

- l'ablation totale du cancer (tumeur et ganglions envahis),
- la préservation des fonctions,
- un résultat le plus esthétique possible.

A noter que la prise en charge pluridisciplinaire a permis d'améliorer le nombre de guérisons et la qualité de vie, en favorisant des interventions plus conservatrices et fonctionnelles. En cas d'orientation vers un traitement chirurgical, la décision finale appartient toujours au patient : accepte-t-il le traitement qui lui est proposé avec toutes les contraintes qu'il impose ?

1.1 Notions de base

➤ Chirurgie radicale

Le terme de « chirurgie radicale » est fondé sur le principe d'une exérèse étendue par convention à un organe tout entier et à tous les ganglions du voisinage. Ce concept est bien sur dépassé, car il est évident que le fait d'élargir la chirurgie la rend mutilante sans pour autant assurer une meilleure guérison.

Le principe de radicalité ou d'« exérèse radicale » s'est imposé de façon empirique. Pour éviter les récurrences locales dans le lit opératoire, l'exérèse du cancer doit être totale et passer en tissu sain, sans

effraction de la tumeur. Les tranches de section constituent les berges d'exérèse. La qualité de l'exérèse est contrôlée par un examen anatomopathologique extemporané de la pièce opératoire. La présence d'un envahissement des berges chirurgicales constitue un risque de récurrence locale et justifie l'indication d'une ré intervention plus large ou d'une radiothérapie post-opératoire. [34], [46]

➤ Chirurgie conservatrice

On recherche actuellement une exérèse radicale « conservatrice », qui nécessite de choisir la technique assurant à la fois le contrôle locorégional et la conservation anatomique ou fonctionnelle de l'organe. Le choix de la chirurgie conservatrice se fait sur des critères de résultats par rapport à la chirurgie non conservatrice :

- la survie sans récurrence et la survie globale sont équivalentes pour un même stade,
- la chirurgie conservatrice en limites saines obtient un contrôle locorégional équivalent,
- la conservation a un impact réel sur l'image corporelle, le confort et la qualité de vie du malade,
- en cas de récurrence locale après chirurgie conservatrice, une ré intervention radicale est possible avec des résultats équivalents. [34], [46]

L'opérabilité résulte de la détermination du risque opératoire et du bénéfice attendu de la chirurgie cancérologique. Un patient est dit opérable lorsque sa condition physique et ses capacités fonctionnelles permettent l'intervention avec un risque vital modéré ou nul. L'opérabilité est appréciée par le médecin anesthésiste après un bilan de l'état général et des défaillances viscérales éventuelles (voir classification ASA). Les méthodes actuelles d'anesthésie ont accru la sécurité des opérés et permis d'augmenter les indications de la chirurgie cancérologique.

Tableau 12 : Classification ASA simplifiée des risques anesthésiques

ASA 1	Bonne santé.
ASA 2	Maladie générale légère.
ASA 3	Maladie générale sévère, non invalidante.
ASA 4	Maladie générale invalidante avec pronostic vital engagé (insuffisance cardiaque sévère, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance rénale organique sévère, angor rebelle, arythmies réfractaires, etc.).
ASA 5	Moribond avec survie de 24 heures (ex : rupture d'anévrisme avec état de choc, etc.).

1.2 Procédure

La prise en charge d'un patient atteint de cancer comporte plusieurs étapes dont l'objectif est de confirmer l'indication opératoire et de définir les modalités de la chirurgie.

➤ Bilan pré opératoire

Les questions à se poser sont les suivantes :

- Le cancer est-il résécable ? C'est l'objet du bilan locorégional qui comporte toujours un examen clinique et un choix d'investigations paracliniques.
- Le patient a-t-il des métastases à distances ? C'est l'objet du bilan d'extension.
- Le patient est-il opérable ? C'est l'objet du bilan et de la consultation d'anesthésie.

La chirurgie cancérologique est confrontée à des problèmes d'état général parfois déficient chez des malades multitraités, en déficit immunitaire et à ceux des gens âgés ou dénutris.

➤ Concertation pluridisciplinaire pré opératoire

Avant l'opération, la **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** a pour objectif de confirmer l'indication chirurgicale ou de proposer des alternatives à la chirurgie, des combinaisons thérapeutiques comme la radiothérapie et la chimiothérapie pré opératoires ou des associations thérapeutiques comme la curiethérapie ou la radiothérapie per opératoires.

➤ Information du patient opéré

Le chirurgien informe le patient du diagnostic, du bénéfice attendu de l'opération, des complications, mêmes exceptionnelles et recueille son consentement.

➤ Protocole opératoire

Les interventions chirurgicales à visée d'exérèse se déroulent selon plusieurs temps opératoires :

- * la tumeur est abordée par une voie déterminée à l'avance qui comporte l'incision de la peau et des plans de couverture ;
- * *le temps d'exérèse*, très variable selon les organes, concerne la tumeur primitive et les aires ganglionnaires, plus rarement les organes voisins envahis ou encore une métastase concomitante ;
- * *le temps de réparation* peut être simple par suture d'organe creux ou plat (peau, muqueuse) et des plans superficiels. Parfois, la réparation comporte une greffe, une plastie de comblement. [31], [34]

➤ Concertation post opératoire

Après l'intervention, la RCP post opératoire enregistre les données pathologiques et détermine, en fonction des paramètres pronostiques, les traitements adjuvants.

1.3 Méthodes chirurgicales

Le type d'intervention est déterminé par le siège du cancer, son extension locorégionale et le volume optimal d'exérèse.

1.3.1 Exérèse avec chirurgie réparatrice

Au niveau de la tumeur primitive, l'exérèse doit être complète, avec des marges de sécurité de 1 centimètre dans toutes les directions. Ceci est relativement simple pour les tumeurs de petit volume, mais ne peut être obtenu au niveau des tumeurs étendues qu'au prix d'importants délabrements qui nécessitent une réparation en même temps.

Avant l'arrivée des techniques de reconstruction moderne, les patients portaient des séquelles post-chirurgicales importantes, associées à des séquelles psychologiques affectant grandement leur qualité de vie. Il existe maintenant un large éventail de techniques de reconstruction allant de la cicatrisation primaire aux techniques très avancées de lambeaux libres micro-anastomosés. Le choix du type de reconstruction dépend d'un nombre important de facteurs comme la taille de la tumeur, sa localisation et la complexité anatomique de la zone à reconstruire, mais également du type de tissu atteint (perte de tissu mou, osseux, vasculaire ou nerveux).

➤ Cicatrisation de première intention

Différentes techniques existent dont la cicatrisation de première intention. Elle peut être utilisée pour les défauts superficiels, de petite étendue et dont les bords peuvent être réunis par des sutures sans tension exercée sur les tissus de soutien. Cette technique doit être privilégiée dans la mesure du possible car la morbidité est très réduite (pas de site donneur) et la cicatrisation est rapide. [38]

➤ Technique de greffe

Une greffe est un transfert de tissu après sa séparation complète de son site d'origine appelé « site donneur ». Une fois en place sur le « site receveur », le greffon va gagner une nouvelle vascularisation grâce aux vaisseaux présents dans ce même site. L'origine d'une greffe peut être :

- le sujet lui-même, on parle alors d'autogreffe ;
- un autre sujet, on parle alors de xéno greffe.

En fonction du type de défaut à reconstruire, plusieurs types de tissus peuvent être greffés :

- ✓ Greffes muqueuses : elles s'intègrent mieux aux tissus que les greffes cutanées et les cicatrices sont moins visibles.
- ✓ Greffes osseuses : les greffons peuvent être des greffons d'os spongieux, d'os cortical ou également des greffons cortico-spongieux ; ils permettent de restaurer les structures rigides afin de regagner une forme et un support mécanique adéquat. Les principaux sites donneurs sont la crête iliaque, le tibia, les côtes, ainsi que la mandibule si elle est non atteinte (symphyse mentonnière et angle mandibulaire). [48]

Mais les greffes simples muqueuses ou osseuses laissent désormais place à la reconstruction à l'aide de lambeaux.

➤ Technique de lambeaux

Un lambeau est un tissu qui possède sa propre vascularisation, à la différence d'une greffe qui nécessite un lit receveur avec une vascularisation optimale permettant la néo-vascularisation du greffon. On distingue deux types de lambeaux :

- les lambeaux pédiculés sont toujours rattachés au site donneur et déplacés vers la zone à reconstruire ;
- les lambeaux libres sont totalement séparés du site donneur et greffés au niveau du site préparé à recevoir le greffon. [38]

Recouvrir une perte de substance par lambeaux pédiculés n'est pas une tâche aisée en raison du manque de tissu disponible, bien que cette option soit la meilleure alternative en termes d'intégration des tissus. L'utilisation de lambeaux prélevés à partir d'un site à distance de la zone à reconstruire permet donc de découvrir les pertes de substances dans le cas d'une chirurgie d'exérèse très étendue.

Les lambeaux myocutanés sont donc des palettes de peau et de muscles découpés à la demande dans des territoires sains pour venir combler la perte de substance provenant de l'exérèse de la tumeur. Le plus connu est le lambeau myocutané du grand pectoral. Le lambeau musculo-cutané infra-hyoïdien (LIH) est également très utile pour les reconstructions au niveau de la cavité buccale, de l'oropharynx et du larynx [47]. Certains lambeaux sont dits « composites », car comportant une structure osseuse associée comme le lambeau libre ostéomusculocutané péronier. [31]

Au niveau de la cavité buccale, l'exérèse peut intéresser une partie de la langue (glossectomie partielle), le plancher buccal et une partie de la mandibule (périmandibulectomie).

Au niveau de l'oropharynx, l'intervention la plus couramment réalisée est la buccopharyngectomie transmandibulaire, consistant à enlever l'angle de la mâchoire pour réaliser des exérèses amygdaliennes ou basilinguales. L'angle mandibulaire peut être remis en place par ostéosynthèse.

Au niveau pharyngolaryngé, on peut réaliser des laryngectomies ou des pharyngolaryngectomies partielles ou totales. L'ablation en totalité du larynx se traduit par le sacrifice de la voix et l'abouchement définitif de la trachée à la peau (trachéostomie). [31]

1.3.2 Exérèse avec curage ganglionnaire

Un curage ganglionnaire est l'exérèse d'un groupe de ganglions drainant la lymphe de l'organe malade. Ce geste est le plus souvent associé à l'exérèse du cancer primitif avec deux objectifs essentiels :

- thérapeutique : par ablation de ganglions ayant des métastases cliniques (N1) ou supposées (N0), les cancers des VADS étant comme déjà dit auparavant très lymphophiles ;
- pronostique : l'analyse biologique des ganglions permet d'évaluer le risque de maladie résiduelle à l'origine des métastases ultérieures et de définir les traitements adjuvants.

La lymphophilie des cancers des VADS est bien établie, et on estime que l'atteinte ganglionnaire cervicale des patients considérés N0 sur le bilan initial peut atteindre **15 à 30%** en dépit des progrès d'imagerie cervicale actuelle. Or, le **statut ganglionnaire** (classification TNM) est **un des facteurs pronostiques majeurs** qui conditionne les indications thérapeutiques. L'impact sur la survie en cas de métastases ganglionnaires est important puisqu'il est reconnu que la survie à cinq ans diminue environ de moitié en cas d'atteinte ganglionnaire. [49], [52]

Néanmoins, un curage ganglionnaire peut entraîner des complications, la plus importante étant la stase lymphatique résultant de l'ablation des ganglions. Il en résulte un **risque de lymphœdème** des membres ou de la face, de traitement difficile.

Initialement développée dans les cancers du sein et les mélanomes malins cutanés, la **technique du ganglion sentinelle** a un intérêt double dans les cancers des VADS :

- réduire les risques et les séquelles fonctionnelles d'un curage cervical, même conservateur, séquelles pouvant être de plus potentialisées par les effets d'une radiothérapie complémentaire ;
- détecter les métastases ganglionnaires occultes, ce qui réduit le risque de récurrence locale. Par métastases occultes, on entend d'une part les microadénopathies infracliniques d'une taille inférieure à 3 mm, non détectées par l'examen clinique ou les moyens d'imagerie actuels et d'autre part les micrométastases intraganglionnaires, d'une taille de 200 microns, en rupture capsulaire une fois sur deux. [49]

De plus, tout en réduisant les risques pour les patientes, cette technique permet de diminuer les coûts et la consommation de ressources. [51]

➤ Technique du ganglion sentinelle

Le ganglion dit « sentinelle » est le **premier ganglion de drainage d'un site tumoral** quelconque. Le concept de ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse qu'il ne peut exister d'envahissement des autres ganglions si ce ganglion sentinelle est sain. Ainsi, le statut du ganglion sentinelle reflète le statut ganglionnaire de la tumeur en cause. [50]

L'intérêt de cette technique dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou n'est plus à démontrer. Alors que les dimensions tumorales (T) et l'extension métastatique (M) sont facilement définies grâce à l'examen clinique et à l'imagerie conventionnelle, il n'en est pas de même du statut ganglionnaire (N). Il existe en effet 30% de métastases ganglionnaires occultes. [53]

La technique du ganglion sentinelle (GS) a pour objectif l'identification du premier ganglion recevant le drainage lymphatique de la tumeur afin de le prélever pour une étude anatomopathologique. La méthode optimale de détection du GS couple 2 techniques, l'une utilisant un colorant, et l'autre un radioélément.

✿ **Repérage par le bleu patenté**

Le colorant utilisé, le bleu patenté, est un colorant lymphotrope. Injecté dans la région cervicale, il colore en bleu le premier ganglion correspondant au territoire dans un délai de 10 minutes. Il s'agit d'une **méthode visuelle**. Le bleu patenté présente comme inconvénient majeur de pouvoir entraîner des réactions allergiques. Cette méthode colorimétrique peut être couplée à l'utilisation d'un radioélément : différents travaux suggèrent que la combinaison des deux méthodes, bleu patenté et méthode scintigraphique, constitue un gain en sensibilité et en spécificité diagnostique. [52]

✿ **Lymphoscintigraphie**

La recherche du GS par cette technique repose sur une cartographie lymphatique réalisée en pré-opératoire, suivie d'une **radiodétection** per-opératoire par une sonde de détection gamma portable.

La veille de l'opération, ou le jour même si l'opération est réalisée l'après midi, est injecté un traceur radioactif (nano colloïdes marqués au Technétium 99 – 99mTc, dont le diamètre doit être adapté pour que la migration soit d'une part rapide, et d'autre part limitée aux premiers relais ganglionnaires). La cartographie du drainage lymphatique est effectuée par lymphoscintigraphie (LSG), à l'aide d'une sonde gamma. La LSG permet de connaître le nombre et la localisation du ou des ganglions sentinelles. Ce repérage préalable apporte une aide majeure au chirurgien lui permettant un marquage transcutané facilitant le choix de l'incision. Les aires ganglionnaires systématiquement intéressées sont les niveaux I, II, III, IV. [52]

Le jour de l'opération, le chirurgien repère le GS en transcutané, grâce à la sonde de détection gamma portable habillée d'une protection stérile. La sonde permet de localiser le ganglion sentinelle qui a fixé le colloïde marqué. Afin de permettre une détection optimale du GS le délai maximal à respecter entre l'injection du radiotracer et l'intervention chirurgicale a été établi à 18 heures, soit une décroissance radioactive de trois périodes pour le ^{99m}Tc . [53] L'incision cutanée n'est faite qu'après avoir repéré au travers de la peau le GS marqué par l'isotope. La recherche du ganglion est également facilitée par le colorant lymphotrope, injecté avant l'opération. Le taux de radioactivité des ganglions prélevés est vérifié hors champ opératoire après excision. L'analyse histologique du ganglion est réalisée en extemporané, puis de façon différée sur des coupes fines semi-séries d'un millimètre avec coloration hématoxyne-éosine (HE) et en immunohistochimie (IHC) en recherchant des micrométastases de moins de deux millimètres ou des cellules tumorales isolées de 200 microns dans les sinus lymphatiques. [52]

L'avantage majeur est que le GS peut être localisé dans des sites habituellement non recherchés lors des gestes chirurgicaux à visée ganglionnaire. Sa recherche n'est pas influencée par la taille, alors qu'une adénopathie de 2 ou 3 mm peut facilement passer inaperçue lors de l'analyse histologique d'un évidement ganglionnaire complet.

Indication

La technique du ganglion sentinelle est indiquée pour les tumeurs T1-T2 N0 de la cavité buccale et de l'oropharynx accessibles à une injection préopératoire sous anesthésie locale du radiotracer. Le curage est réalisé uniquement si le GS montre un envahissement tumoral. Les patients chez qui aucun traitement chirurgical n'a été retenu pourraient aussi bénéficier de la recherche du GS dans une optique de déflation thérapeutique. Par exemple, les tumeurs N0 du voile du palais sont classiquement traitées par la radiothérapie à la fois sur la tumeur et sur les aires ganglionnaires : la recherche du GS pourrait éviter une irradiation systématique. De même les patients N0 traités par radiothérapie exclusive, pour une tumeur limitée de l'amygdale, pourraient ainsi éviter une irradiation cervicale en cas de GS négatif. [49]

Pour les tumeurs plus avancées T3-T4 N0, le risque métastatique ganglionnaire plus élevé (de l'ordre de 50 à 60%) impose actuellement le traitement systématique de toutes les aires ganglionnaires. [49]

1.3.3 Cyberchirurgie et navigation assistée par ordinateur

➤ Navigation

Les systèmes de navigation fournissent au chirurgien une information extemporanée très précise sur la situation anatomique de son instrument de repérage, sur la base d'une imagerie acquise immédiatement avant l'intervention. Si de tels outils n'ont pas encore forcément leur place dans les situations de chirurgie oncologique ordinaire, ils ouvrent un vaste champ de possibilités nouvelles dans les situations de chirurgie à risque, situées en zones anatomiques délicates ou modifiées par de précédentes thérapeutiques, notamment au niveau des VADS.

La navigation assistée par ordinateur repose sur le principe de l'acquisition pré-opératoire d'images de la zone à traiter, puis de la transformation de ces données grâce à un logiciel adapté à la navigation en per-opératoire selon différentes modalités possibles. Selon les fabricants et selon les programmes, la navigation peut en effet prendre la forme d'une image tridimensionnelle ou plus classiquement de trois images selon les trois axes anatomiques permettant un repérage très précis dans l'espace. La navigation peut se faire sous une seule modalité d'image (IRM ou scanner) ou sous une fusion de plusieurs modalités. La plupart des systèmes de navigation sur le marché sont des systèmes optiques fonctionnant avec une caméra infrarouge. La technologie est basée sur une console intégrée à la fois émettrice et réceptrice par caméra stéréo. Une référence réfléchissante est fixée rigidement, d'une part sur la zone opératoire à repérer, et d'autre part sur l'instrument de chirurgie que l'on souhaite faire naviguer. Le patient, tout comme la console peuvent être mobiles durant l'opération pour peu que les références, elles, ne bougent pas par rapport aux structures sur lesquelles elles sont fixées. L'instrument de navigation peut varier au cours de l'intervention : aspirateur, bistouri, sonde de radiofréquence, etc. Un simple recalage est nécessaire à ce moment-là. [54]

La navigation assistée par ordinateur est très utile en chirurgie oncologique classique, comme aide au repérage topographique des structures tumorales et surtout de leurs marges. Elle pourrait s'avérer également très intéressante pour administrer des thérapeutiques localisées de manière la moins invasive possible, et ainsi effectuer des actes repérés de manière moins traumatisante. Cette technique de navigation pourrait, un jour, être couplée à de la robotique chirurgicale, constituant ainsi une voie d'amélioration intéressante en ORL.

➤ **Cyberchirurgie**

De même que la navigation assistée par ordinateur, la cyberchirurgie constitue l'avenir. Cette technique est encore rare en France : seuls les CHU de Tours, Lyon Sud et les centres de lutte contre le cancer de Nancy et Lille ont expérimenté ce type d'interventions. L'utilisation d'un robot chirurgical dans le cadre de l'opération d'une tumeur des VADS offre une très grande précision et permet de réduire au maximum les séquelles anatomiques ou fonctionnelles. En effet, jusqu'alors, pour opérer ce type de tumeur, il fallait ouvrir le cou ; là, le chirurgien passe par les voies naturelles. La technique est **moins agressive**. L'utilisation du robot permet également des **suites opératoires moins douloureuses**, ainsi qu'une **meilleure cicatrisation**. De ce fait, le délai d'hospitalisation est raccourci, passant de 15 à 7 jours. Le seul inconvénient est le coût, qui demeure élevé, des interventions réalisées avec cette technique sophistiquée. [55]

Le robot Da Vinci, acquis en 2001 par le CHU de Nancy, a permis de traiter plus de 1 000 patients dans diverses indications (chirurgie cardiaque d'abord, puis digestive et enfin urologie). Le centre de lutte contre le cancer Alexis Vautrin dispose de plages d'utilisation du robot chirurgical du plateau technique de Brabois. Initialement, il était utilisé pour des interventions de cancérologie gynécologique. Depuis le 3 août 2009, des interventions intéressant les voies aéro-digestives supérieures sont pratiquées.

Il est composé d'une console et de plusieurs bras articulés. Pour l'intervention, les bras du robot, au bout desquels sont branchés des instruments de petite taille (5 mm), sont positionnés dans la bouche du patient sous anesthésie générale. Une caméra munie d'une optique grossissante (jusqu'à 20 fois), en 3D, permet d'exposer les régions profondes de la gorge et offre ainsi une meilleure visibilité du champ opératoire. Les bras du robot sont guidés par le chirurgien assis derrière une console, tandis qu'un second chirurgien est à la tête du patient pour aider (aspiration, écartement des tissus). Le chirurgien qui pilote le robot travaille avec une caméra binoculaire, permettant ainsi une vision en relief. [55]

1.3.4 Complications chirurgicales

➤ **L'œdème lymphatique**

Surtout dû à la radiothérapie (chapitre dans lequel il sera développé), un lymphoedème peut être observé suite à une chirurgie cervicale suivie ou non d'une irradiation. Il se développera généralement dans les 12 à 18 mois suivant le geste.

➤ **Les préjudices esthétiques**

C'est essentiellement par le visage que les êtres humains se reconnaissent ; il constitue en effet notre « vitrine sociale ». Aussi, les personnes atteintes d'un cancer des VADS sont doublement inquiètes : à cause de la maladie mais presque autant à cause du préjudice esthétique qu'elles risquent de subir.

1.4 Dispositifs médicaux

1.4.1 Nutrition

Suite à une chirurgie ORL, la nutrition par voie orale est souvent voire toujours impossible et il faut alors recourir à deux autres modes : la nutrition entérale (NE) ou la nutrition parentérale (NP). La seconde est nettement moins utilisée que la première en raison, notamment, d'une différence de facilité de mise en œuvre et de coût, ainsi que d'une tolérance plus ou moins bonne par l'organisme.

➤ NUTRITION ENTERALE

La nutrition entérale est une technique de nutrition qui utilise les voies naturelles (sphère ORL, œsophage, etc.) ou une stomie. Dans tous les cas, une sonde apporte l'alimentation à l'endroit souhaité. Elle est reliée soit à une seringue, soit à un système utilisant la gravité, soit à une pompe. Les nutriments administrés sont maintenant essentiellement de fabrication industrielle. L'adjonction de médicaments est réalisable mais ils ne doivent pas, sauf exception être mélangés avec les nutriments.

Voies d'administration

En nutrition entérale, **le nutriment est amené directement dans les voies digestives naturelles** (estomac ou intestin) soit en passant par le nez, soit en traversant la paroi abdominale. Les voies nasogastriques, nasoduodénales et nasojéjunales présentent l'avantage de ne pas être traumatisantes par rapport aux voies par sondes de gastrostomie ou de jéjunostomie. La plus facile, surtout quand il y a relais à domicile, est la voie nasogastrique.

✿ **Sonde nasogastrique (SNG)**

Que la sonde soit en polyuréthane ou en élastomère (le PVC étant moins utilisé), elle doit être changée régulièrement (entre 2 et 6 semaines). Son calibre doit être suffisant pour permettre une bonne alimentation, mais pas trop pour ne pas gêner la respiration et une éventuelle alimentation classique. Les sondes ont couramment des charnières de 6 à 16. Elles sont fermées à l'extrémité distale avec des orifices latéraux. Il est nécessaire de les rincer régulièrement à l'eau tiède. [63]

✿ **Sonde de gastrostomie (GEP pour gastrostomie percutanée endoscopique)**

Posée à l'hôpital par chirurgie ou par endoscopie percutanée, la sonde arrive directement dans l'estomac. L'autre extrémité sort de l'organisme sur une quinzaine de centimètres. Un système complet avec ballonnet de fixation et valve anti-retour appelé « bouton de gastrostomie » ou *Mic-Key*® pour un modèle très répandu, permet de ne pas laisser de tubulures dépasser et par conséquent la prise de douche ou une activité sportive. Il est, en général, posé après cicatrisation, soit deux ou trois mois après la gastrostomie. La pose du bouton rend plus aisée la connexion des tubulures, permet d'éviter à la sonde de bouger et améliore le confort du patient. La charnière varie de 12 à 24 et la longueur standard de moins de 1 cm à 4,5. Des boutons de longueur sur mesure sont réalisables. Le ballonnet se gonfle avec quelques millilitres d'eau, en quantité variable selon les modèles et doit être contrôlé régulièrement par une infirmière. Afin d'être relié à la tubulure, un prolongateur spécifique, qui, par mesure d'hygiène doit être changé toutes les semaines, est utilisé. [63]

Dispositifs d'administration

Suivant l'état du malade, sa pathologie et le nutriment employé, l'un des trois modes d'administrations décrits ci-après est préféré. La nutrition peut être réalisée de façon continue (en général par pompe) ou discontinue.

✿ **Nutrition par seringue**

Une grosse seringue (50 ou 60 mL), dite de « gavage » contient le nutriment. L'utilisation de la seringue est aisée mais les manipulations sont répétées si l'on veut administrer une quantité importante d'aliments. Le bolus, de 200 à 500 mL, est administré toutes les 3 ou 4 heures. [63]

✿ **Nutrition par gravité**

Le principe de ce mode de nutrition est exclusivement mécanique. Le contenant, placé en position haute sur une tige porte-serum fixable sur le lit ou autonome, est relié à la sonde, placée en position basse, par une tubulure. Le nutriment doit être placé à au moins 80 cm au-dessus de la sonde. Les tubulures restent montées après utilisation et sont purgées avant la mise en route suivante. Elles sont à changer toutes les 24 heures. [63]

L'avantage de ce système réside surtout dans son coût ; par contre il présente un inconvénient majeur : l'irrégularité du débit.

✱ Nutrition par pompe

Les diverses pompes à nutrition sont traditionnellement appelées « nutripompes ou régulateurs de débit ». Elles fonctionnent à l'électricité et la LPPR impose maintenant la présence d'une batterie de secours en cas de panne de courant. L'autonomie de cette batterie varie de quelques heures (3 ou 4) à une journée. [64] L'usage de pompe se justifie pour les enfant de moins de 16 ans et pour les cas où des troubles digestifs sont rencontrés avec une administration par gravité. La nutrition réalisée est en mode continu ou cyclique nocturne. Ici, le nutriment n'est plus introduit dans la sonde sous l'effet de la gravité, mais grâce à un mouvement péristaltique déclenché par le rotor (roue à galets) de la pompe. Les tubulures sont proches de celles utilisées pour la gravité avec, en plus, une partie médiane en silicone qui se place autour du rotor ayant un mouvement de rotation réglable. Cette partie de la ligne est plus souple que le reste car elle doit s'écraser sous la contrainte des galets qui poussent les aliments vers l'extrémité distale fixée sur la sonde du malade. La vitesse de rotation de la roue à galets permet d'obtenir un débit variable, en général limité à 300 mL par heure. La diffusion de l'aliment est régulière et constante. [63]

L'avantage des pompes, outre une utilisation aisée, réside dans une parfaite régularité du débit. Fonctionnant en circuit fermé, elles permettent une alimentation dans des conditions voisines de la stérilité.

La nutrition entérale ne présente aucun risque infectieux et conserve la stimulation insulinaire ainsi que l'intégrité de l'épithélium intestinal. Elle peut, par contre, induire des complications digestives, généralement non vitales, telles que diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, constipation ou troubles métaboliques. La durée du traitement et la perte possible d'autonomie engendrent également des conséquences psychologiques, hépatiques ou physiologiques (perte de vitamines ou d'oligo-éléments).

➤ NUTRITION PARENTERALE

Cette forme de nutrition est utilisée suite à un échec de la nutrition entérale, des complications ou la nécessité d'apports complémentaires.

Voie d'administration

La principale voie d'administration est le **système cave supérieur dans lequel est implanté un cathéter veineux central siliconé**, mais l'administration par voie périphérique est tout à fait possible. La pose se fait à l'hôpital dans des conditions d'asepsie rigoureuse. Si la nutrition doit durer plus de 15 jours et jusqu'à un mois, une chambre à cathéter implantable peut être utilisée (voir sous partie sur la chimiothérapie). L'administration d'éléments nutritifs se fait **toujours pendant la nuit** (pendant une durée de 10 à 12 heures), car c'est la période qui gêne le moins le malade en raison de son immobilité. Le patient doit être formé à cette technique car il est impliqué. [63]

Dispositifs d'administration

La nutrition parentérale peut se réaliser par gravité grâce à un perfuseur mais, le plus souvent, on utilise une pompe dite volumétrique, car elle doit diffuser un volume important de liquide (glucose, électrolytes, nutriments, ...), jusqu'à 1 L par heure. Par ailleurs, la stérilité de matériel permettant la pose et la préparation de la perfusion doit être parfaite. Les poches contenant les éléments nutritifs peuvent être de fabrication industrielle ou de préparation particulière dans le cadre des pharmacies hospitalières. [63]

➤ NUTRIMENTS

Les nutriments sont classés en trois catégories : standard, hyperénergétiques ou spécifiques. Les premiers doivent fournir 1Kcal/mL et sont normolipidiques ou riches en protéines (avec ou sans fibres). Les seconds ont les mêmes caractéristiques mais doivent procurer au moins 1,2Kcal/mL. Les nutriments spécifiques, quant à eux, doivent être élémentaires ou semi élémentaires, avec ou sans fibres, et fournir 1Kcal/mL.

Ils sont en général conditionnés en poches souples ou en flacons plastiques rigides. Ces trois catégories ont une prise en charge par conditionnement de 500 mL, bien que certains soient conditionnés par litre ou litre et demi, et d'autres par quantité de 300 ou 350 mL pour des nutriments pédiatriques.

1.4.2 Respiration / phonation

Trachéotomie et canules de trachéotomie

La trachéotomie est une **ouverture chirurgicale pratiquée dans la partie cervicale de la trachée** afin d'y introduire une canule ou une sonde ; c'est une communication directe de la trachée avec l'air extérieur, qui shunte une parties des voies aéro-digestives supérieures.

La canule de trachéotomie est un dispositif tubulaire courbe, de faible longueur, destiné à être introduit dans la trachée après effraction pour pallier une défaillance des VADS. La pose d'une canule de trachéotomie est un acte médical effectué par un médecin spécialiste ou par un anesthésiste sous anesthésie locale ou générale. Si le malade n'est pas déjà ventilé, une oxygénation préalable par sonde nasale par exemple est souhaitable.

L'incision horizontale est réalisée sur la face antérieure de la trachée, au niveau du deuxième ou du troisième anneau trachéal. Elle a pour but de permettre une respiration spontanée lorsqu'elle est impossible au niveau des VADS.

Elle peut être provisoire :

- * en réanimation lorsque la ventilation artificielle s'avère nécessaire pour un temps supérieur à 10 jours en moyenne ;
- * pour assurer un désencombrement en présence de sécrétions importantes ;
- * pour créer un court-circuit en cas d'obstruction des VADS (carcinome entre autres).

Différents types de canules peuvent être utilisées, soit non réutilisables et provisoires, soit réutilisables et à demeure.

Complications

Elles sont de nature diverse :

- éjection de la canule (si toux importante par exemple),
- petites hémorragies,
- infections,
- sténose par gonflage excessif du ballonnet.

Le changement de canule est effectué après 48 heures. Avant ce délai, l'orifice n'est pas définitivement stabilisé. Après retrait de la canule, l'orifice trachéal se referme spontanément en quelques jours, au cours desquels il est protégé par des compresses stériles. Le malade peut se plaindre parfois de toux quinteuse rebelle, de suppurations au niveau de la plaie. Des complications peuvent même survenir 6 à 9 mois après l'intervention. C'est pourquoi un malade trachéotomisé doit régulièrement être suivi pendant au moins un an. [65]

ESSENTIEL CHIRURGIE

Le type de traitement utilisé dépend principalement du stade d'évolution du cancer ainsi que de sa localisation. **L'objectif de la chirurgie est l'ablation complète de la tumeur primaire, avec une marge raisonnable, ainsi que tout ganglion cervical impliqué, le tout en préservant le maximum de tissu sain, de façon à conserver les différentes fonctions (phonation, respiration, déglutition).** L'opérabilité résulte de la détermination du risque opératoire et du bénéfice attendu de la chirurgie cancérologique. Elle est appréciée par le médecin anesthésiste après un bilan de l'état général et des défaillances viscérales éventuelles (Classification ASA). Les méthodes actuelles d'anesthésie ont accru la sécurité des opérés et permis d'augmenter les indications de la chirurgie cancérologique.

Au niveau de la tumeur primitive, l'exérèse doit être complète, si possible avec des marges de sécurité de 1 centimètre dans toutes les directions. Ceci est relativement simple pour les tumeurs de petit volume, mais ne peut être obtenu au niveau des tumeurs étendues qu'au prix d'importants délabrements qui nécessitent une réparation en même temps. Différentes techniques existent dont la **cicatrisation de première intention**, qui est utilisée pour les défauts superficiels et de petite étendue. La technique de **greffe** quant à elle concerne des zones beaucoup plus étendues ; en effet, plusieurs types de tissus peuvent être greffés : cutanés, muqueux, osseux, etc. et ce, sur d'importantes surfaces. A la différence d'une greffe, qui nécessite un lit receveur avec une vascularisation optimale permettant la néo-vascularisation du greffon, un lambeau est un tissu qui possède sa propre vascularisation. Les **lambeaux myocutanés** sont des palettes de peau et de muscles découpés à la demande dans des territoires sains pour venir combler la perte de substance provenant de l'exérèse de la tumeur. Le plus connu est le lambeau myocutané du grand pectoral. Ils peuvent être pédiculés, soit toujours rattachés au site donneur et déplacés vers la zone à reconstruire, ou libres, soit totalement séparés du site donneur et greffés au niveau du site préparé à recevoir le greffon.

Au niveau des ganglions, un **curage ganglionnaire** est réalisé : il s'agit de **l'exérèse du groupe de ganglions drainant la lymphe de l'organe malade**. La lymphophilie des cancers des VADS est bien établie, et on estime que l'atteinte ganglionnaire cervicale des patients considérés N0 sur le bilan initial peut atteindre 15 à 30% en dépit des progrès d'imagerie cervicale actuelle. Or, le **statut ganglionnaire** est un des **facteurs pronostiques majeurs** qui conditionne les indications thérapeutiques : l'impact sur la survie en cas de métastases ganglionnaires est important puisqu'il est reconnu que la survie à cinq ans diminue environ de moitié en cas d'atteinte ganglionnaire. Néanmoins, un curage ganglionnaire peut entraîner des complications, la plus importante étant la stase lymphatique résultant de l'ablation des ganglions. Il en résulte un risque de **lymphœdème** des membres ou de la face, de traitement difficile. D'où l'intérêt de l'utilisation de la technique du **ganglion sentinelle** (GS), initialement développée dans les cancers du sein et les mélanomes cutanés malins, elle est maintenant utilisée dans la chirurgie des cancers des VADS. L'objectif est double : d'une part réduire les risques et les séquelles fonctionnelles d'un curage cervical, d'autant plus que ces séquelles peuvent être potentialisées par une radiothérapie ultérieure, d'autre part détecter les métastases ganglionnaires occultes et ainsi réduire le risque de récurrence locale. Le ganglion dit « sentinelle » est le premier ganglion de drainage du site tumoral. Le concept de ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse qu'il ne peut exister d'envahissement des autres ganglions si ce ganglion sentinelle est sain. Ainsi, le statut du ganglion sentinelle reflète le statut ganglionnaire de la tumeur en cause. L'objectif est donc l'identification du premier ganglion recevant le drainage lymphatique de la tumeur afin de le prélever pour une étude anatomopathologique. La méthode optimale de détection du GS couple 2 techniques, l'une utilisant un colorant – le bleu patenté – et l'autre un radioélément – le Technétium 99.

Parmi les complications de la chirurgie ORL, il faut citer : le lymphœdème, mais aussi le préjudice esthétique : c'est essentiellement par le visage que les êtres humains se reconnaissent ; il constitue en effet notre « vitrine sociale ». Aussi, les personnes atteintes d'un cancer des VADS sont doublement inquiètes : à cause de la maladie mais presque autant à cause du préjudice esthétique qu'elles risquent de subir.

Les systèmes de navigation fournissent au chirurgien une information extemporanée très précise sur la situation anatomique de son instrument de repérage, sur la base d'une imagerie acquise immédiatement avant l'intervention. De même que la navigation assistée par ordinateur, la cyberchirurgie constitue l'avenir. L'utilisation d'un robot chirurgical dans le cadre de l'opération d'une tumeur des VADS offre une très grande précision et permet de réduire au maximum les séquelles anatomiques ou fonctionnelles. En effet, jusqu'alors, il fallait ouvrir le cou ; là, le chirurgien passe par les voies naturelles : la technique est moins agressive. L'utilisation du robot permet également des suites opératoires moins douloureuses, ainsi qu'une meilleure cicatrisation. De ce fait, le délai d'hospitalisation est raccourci, passant de 15 à 7 jours. Le seul inconvénient est le coût, qui demeure élevé, des interventions réalisées avec cette technique sophistiquée.

Différents dispositifs médicaux (DM) vont être utilisés suite à une chirurgie ORL. Tout d'abord, les DM relatifs à la nutrition, qui sera soit entérale (NE) soit parentérale (NP). La NE se fait à l'aide d'une **sonde nasogastrique** (SNG) ou d'une **sonde de gastrostomie** (GEP). L'administration est faite grâce à une seringue de gavage, à la gravité ou à une pompe. La nutrition entérale ne présente aucun risque infectieux et conserve la stimulation insulinaire ainsi que l'intégrité de l'épithélium intestinal. Elle peut, par contre, induire des complications digestives, généralement non vitales, telles que diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, constipation ou troubles métaboliques. La NP est utilisée suite à un échec de la nutrition entérale, des complications ou la nécessité d'apports complémentaires. La principale voie d'administration est le **système cave supérieur dans lequel est implanté un cathéter veineux central siliconé**, mais l'administration par voie périphérique est tout à fait possible. La nutrition parentérale peut se réaliser par gravité grâce à un perfuseur mais, le plus souvent, on utilise une pompe dite volumétrique, qui diffuse un volume important de liquide.

Des DM relatifs aux fonctions de respiration et de phonation vont également être nécessaires, notamment les canules de trachéotomie. En effet, après une chirurgie du larynx, entre autres, il est nécessaire de pratiquer une trachéotomie, c'est-à-dire une mise en communication de la trachée avec l'air extérieur. Cela permet de pallier à une défaillance des voies aériennes supérieures. La canule de trachéotomie est un dispositif tubulaire, de faible longueur, destiné à être introduit par effraction dans la trachée. Elle existe avec ou sans ballonnet, à visée temporaire ou définitive, permettant ou non la phonation.

2 Radiothérapie

La radiothérapie a un rôle bien établi et aujourd'hui bien défini pour le traitement des patients présentant des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures. Durant les trois dernières décennies, l'évolution des connaissances et le développement de nouvelles technologies en radiobiologie ont permis de réaliser des avancées remarquables, tant au niveau de la compréhension de la maladie cancéreuse que sur ses techniques de traitement.

2.1 Introduction et principes de la radiothérapie

La radiothérapie est l'**utilisation thérapeutique des radiations ionisantes**. Ses origines remontent au début du siècle, après la découverte des rayons X par W. Röntgen (1895), de la radioactivité par H. Becquerel (1896) et du radium 226 par P. et M. Curie (1898). [66] La radiothérapie moderne s'est développée à partir de 1950 avec l'avènement des appareils de haute énergie (télécobalts, accélérateurs linéaires) et le remplacement du radium 226 par des radioéléments artificiels (iridium 192 et césium 137). Trois techniques sont actuellement utilisées :

- La radiothérapie externe ou transcutanée, qui utilise des faisceaux de radiation pénétrant les tissus à travers la peau ;
- La curiethérapie, qui consiste à implanter des sources radioactives scellées dans la tumeur ou encore à son contact, dans une cavité ou un conduit naturels ;
- La radiothérapie métabolique, qui utilise des radioéléments administrés sous forme liquide, elle n'est toutefois pas utilisée dans les cancers des VADS. [66]

La radiothérapie oncologique est le traitement des cancers par des radiations ionisantes. Elle a pour objectif la destruction des cellules malignes. Elle peut être utilisée dans un but curatif ou dans un but palliatif.

En curatif, lorsqu'il y a destruction complète des cellules malignes (stérilisation tumorale), on parle de radiothérapie radicale. La radiothérapie peut être exclusive, adjuvante, en particulier à la chirurgie, néoadjuvante quand elle précède le geste chirurgical, et enfin associée à la chimiothérapie selon de nombreux schémas. En situation métastatique ou devant une tumeur évoluée, l'irradiation a un but palliatif. Elle peut être utilisée afin d'obtenir un effet antalgique, décompressif, voire hémostatique parfois. [67]

Le principe de la radiothérapie est l'application à des fins thérapeutiques de rayons X à haute énergie capables de provoquer une altération de l'ADN cellulaire, la capacité de réparation des cellules cancéreuses étant largement inférieure à celle des cellules saines. La radiothérapie est couramment utilisée après résection chirurgicale quand il existe un risque significatif de présence de résidus cellulaires tumoraux microscopiques, lorsque la pièce excisée présente des limites marginales positives à la présence de cellules tumorales, lorsqu'il y a implication de l'os ou du cartilage, lorsqu'il y a invasion des tissus mous cervicaux, lors d'une invasion péri-neurale ou vasculaire et lorsqu'il y a diffusion ganglionnaire extra capsulaire. [68]

2.2 Notion de radiobiologie

Radiations ionisantes utilisées

Les radiations ionisantes utilisées en radiothérapie comprennent :

- ✓ Des rayonnements électromagnétiques de haute énergie : les photons X et gamma, qui ont la capacité de traverser les tissus humains et de déposer leur énergie en profondeur.
- ✓ Des particules chargées (électrons, protons) qui sont rapidement arrêtées dans les tissus humains, et des particules non chargées (neutrons). [66]

Effets biologiques de ces radiations

Les effets biologiques des radiations ionisantes sont la conséquence d'une longue chaîne d'évènements aux échelons physique, biochimique, cellulaire et tissulaire. Les rayonnements ionisants cèdent leur énergie à la matière vivante, produisant :

- d'une part des **lésions directes de l'ADN** du noyau ;
- d'autre part des **lésions indirectes** avec une décomposition de l'eau intracellulaire (ionisation) et la production de radicaux libres, éléments instables, capables de léser les molécules nobles de la cellule, en particulier les acides nucléiques responsables de la division cellulaire et de la synthèse des protéines.

Les lésions sont sublétales en cas de rupture d'un brin d'ADN et létales en cas de rupture des deux brins ou d'altération des fonctions cellulaires vitales. Les dégâts occasionnés à la cellule sont d'autant plus graves que la cellule est bien oxygénée, car la combinaison des radicaux libres avec l'oxygène donne lieu à la formation de molécules hyperoxygénées hautement réactives (péroxydes par exemple). A l'inverse, l'hypoxie augmente la radiorésistance cellulaire. [31], [66]

Ces lésions nucléaires peuvent soit provoquer la mort de la cellule (mitotique ou apoptotique), soit être réparées plus ou moins complètement. Les tissus sains ont en règle générale une capacité de restauration et de prolifération plus grande que les populations tumorales entre les séances d'irradiation. C'est pour bénéficier de cet effet différentiel que la dose totale est fractionnée et étalée dans le temps : il est ainsi classique de délivrer 5 traitements de 2 Gy par semaine, soit 10 Gy par semaine. Une radiothérapie a pour objectif de délivrer une dose suffisante au volume-cible tumoral tout en épargnant les organes critiques voisins. La dose absorbée est exprimée en grays (Gy). Les doses nécessaires au contrôle d'un cancer des VADS sont de **65 à 75 Gy**.

La tolérance des tissus normaux à l'irradiation est tout de même un facteur limitant. En effet, la radiothérapie entraîne des effets secondaires et parfois des risques, dont l'importance et le délai d'apparition dépendent de la dose délivrée, du type de rayonnement, du volume irradié et de la spécificité des tissus. Ce risque conduit à fixer une dose limite pour chaque tissu : 70 Gy pour la peau, 45 Gy pour la moelle épinière, 55 Gy pour le tronc cérébral, 15 Gy pour les reins, 20 Gy pour les poumons, 40 Gy pour le cœur. A partir, de 40 Gy, une diminution chronique de la sécrétion salivaire est possible, or il est souvent nécessaire de donner plus dans le traitement des cancers ORL. [66], [67]

Les effets biologiques dépendent de la dose, qui est la quantité d'énergie absorbée par unité de masse du tissu irradié. L'unité de mesure de la dose est le gray (Gy). Un gray équivaut à l'absorption d'1 Joule par Kg de matière, quelle que soit celle-ci.

2.3 Radiothérapie externe

2.3.1 Introduction

➤ Prescription de la dose en radiothérapie

La dose prescrite dans un volume prévisionnel donné doit être celle que l'on souhaite délivrer en tout point du volume-cible de la façon la plus uniforme possible. Un traitement par irradiation externe est défini par trois paramètres : **la dose** (totale, hebdomadaire, dose par fraction), **l'étalement** (temps écoulé entre la première et la dernière séance) et **le fractionnement** (nombre de séances). Ces deux derniers paramètres représentent le facteur temps. Le facteur temps est très important à considérer. Il favorise trois phénomènes biologiques importants qui peuvent assurer l'effet différentiel entre les tissus sains et les tissus cancéreux :

- la restauration cellulaire : réparation des lésions sublétales et potentiellement létales entre les fractions ;
- la repopulation : multiplication des cellules survivantes ;
- la ré-oxygénation des cellules tumorales hypoxiques.

Ces trois phénomènes sont parfois regroupés sous le nom de « principe des trois R du facteur temps ». [69]

➤ Description d'une procédure de radiothérapie

A. Détermination du volume-cible

Toute irradiation se propose de délivrer dans un volume tumoral donné une dose de radiations considérée comme tumoricide tout en respectant un maximum les tissus voisins sains (organes critiques). La première étape est la détermination du volume que l'on désire traiter ou volume-cible. Ce volume est défini à partir des données cliniques, opératoires en cas de chirurgie, de l'imagerie, de l'anatomopathologie. Le volume-cible inclut la tumeur proprement dite, les territoires d'extension éventuels et les aires ganglionnaires de drainage.

B. Simulation des faisceaux

La définition de la balistique et des faisceaux est faite au simulateur. Lors de cette étape sont aussi prévus les moyens de contention utilisés pour faciliter le repositionnement du patient. Avec les techniques modernes, la simulation virtuelle utilise les images scanners acquises en position de traitement. La balistique est prévue directement sur les images.

C. Mise en place sous appareil et contrôle des faisceaux

Une vérification de la position des champs est réalisée directement sous appareil de traitement par réalisation de clichés radiologiques (gammagraphie) ; ce contrôle peut être effectué par image numérisée. Cette technique permet de vérifier la position du patient, les champs d'irradiation, les caches personnalisés réalisés avec des blocs d'alliage de plomb ou par collimateur multi-lame.

D. Dosimétrie

Pour chaque traitement, une dosimétrie est réalisée qui permet de connaître avec précision la répartition de la dose. La dosimétrie prévisionnelle aide à une meilleure définition de la balistique d'irradiation. La répartition de la dose dans le volume irradié est fonction de l'apport de chaque faisceau, de leur orientation, de l'énergie du rayonnement utilisé. Des isodoses peuvent être tracées en pourcentage de la dose totale délivrée. Le choix de l'isodose de référence est fait après optimisation de telle sorte que la répartition de la dose soit homogène dans le volume traité, que la dose aux organes critiques soit minimisée.

E. Traitement

Le traitement en lui-même ne débute que lorsque l'ensemble des contrôles a été fait par le radiothérapeute. Chaque séance doit être réalisée dans les mêmes conditions géométriques, ce qui suppose une grande reproductibilité, d'où la réalisation de contentions. Une visite médicale hebdomadaire permet de suivre le traitement et sa tolérance. Même en cas de réactions aiguës importantes, il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement sans l'avis du radiothérapeute. Des conseils d'hygiène, des conseils alimentaires ou des prescriptions médicamenteuses seront donnés. Le respect des procédures permet d'optimiser le résultat des traitements. [71]

2.3.2 Techniques et modalités

La radiothérapie est délivrée par des accélérateurs linéaires de particules avec collimateur multilames. Elle se déroule classiquement par **une séance quotidienne, cinq jours par semaine, délivrant 2Gy par jour pendant 6 à 7 semaines**. Comme déjà dit plus haut, la dose tumoricide est de 70 Gy pour un carcinome épidermoïde.

Des changements de fractionnement et d'étalement ont été testés par différentes équipes :

- ✱ La radiothérapie hyperfractionnée, qui permet de délivrer une dose totale plus élevée (de l'ordre de 80 Gy) soit 1,2 Gy deux fois par jour sur une durée totale inchangée. Elle peut être proposée en cas de traitement par radiothérapie exclusive.
- ✱ La radiothérapie accélérée, qui consiste à délivrer le traitement sur une durée plus courte pour limiter les phénomènes de repopulation cellulaire tumorale, soit en traitant 6 ou 7 jours par semaines, soit en faisant 2 fractions par jour sur toute la durée du traitement ou seulement une partie.

On peut combiner les deux en réalisant une radiothérapie hyperfractionnée accélérée ; cette dernière est parfois utilisée en traitement exclusif pour les tumeurs T3 ou T4 du larynx. [69]

➤ RADIOTHERAPIE CLASSIQUE

Cette approche est utilisée essentiellement pour les traitements palliatifs et curatifs simples, pour lesquels une radiothérapie standardisée apporte un bon compromis entre la couverture tumorale et le risque de complications et de séquelles. Les volumes-cibles sont déterminés en 2 dimensions.

La radiothérapie en 2 dimensions consiste à traiter la tumeur et les aires ganglionnaires en utilisant comme limites de champs les repères anatomiques (le plus souvent osseux) et la probabilité d'extension de la maladie. Elle est délivrée par deux faisceaux latéraux pour le traitement de la tumeur et des ganglions cervicaux et un faisceau antérieur pour les ganglions sus-claviculaires. Cette technique tend à disparaître. [70]

➤ RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE

Cette approche élaborée, permise grâce à l'évolution de l'informatique et des outils d'imagerie, est à réserver aux traitements curatifs pour lesquels la limite entre efficacité et toxicité est tenue en raison de la proximité d'organes à risque ou du niveau de dose requis. Grâce à l'acquisition scannographique des données anatomique, les volumes-cibles sont définis précisément dans les 3 dimensions de l'espace.

La radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D) est désormais utilisée en pratique quotidienne dans la plupart des centres de radiothérapies, elle nécessite plusieurs étapes :

- ✓ Pour commencer, un masque de contention thermoformé, personnalisé et adapté à l'anatomie du patient, est réalisé. Le but est de limiter au maximum les mouvements de la tête et des épaules du patient pendant la séance de traitement.
- ✓ Ensuite, une tomodensitométrie ou une imagerie par résonance magnétique est réalisée, en position de traitement, avec ce masque. C'est l'étape d'acquisition des images de référence ou centrage.
- ✓ Sur ces images, le radiothérapeute délimite, à l'aide d'un logiciel de contournage, la ou les zones tumorales et ganglionnaires macroscopiquement visibles (*gross tumor volume* – GTV), les zones à risque d'extension microscopiques (*clinical target volume* – CTV) puis ajoute des marges de sécurité prenant en compte les incertitudes de repositionnement et les mouvements potentiels de la tumeur (*planning target volume* – PTV). Il délimite aussi les organes à risque tels que les glandes parotides, la moelle épinière, le tronc cérébral, qui correspondent aux organes pour lesquels une dose limite préalablement définie ne doit pas être dépassée sous peine de séquelles fonctionnelles.
- ✓ Le radiophysicien prend en compte l'ensemble des doses prescrites et des contraintes sur les organes à risque et réalise le calcul de la dosimétrie en 3 dimensions. la dosimétrie en 3 dimensions évalue la répartition de la dose dans ces différentes structures et oriente la prescription qui doit être validée par le radiothérapeute.
- ✓ La balistique de l'irradiation est mise en place, l'approche conformationnelle en 3 dimensions permettant une optimisation de l'irradiation des volumes cibles et la protection des organes à risque.

➤ RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE PAR MODULATION D'INTENSITE

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une approche de haute technicité nécessitant une collaboration étroite entre le radiothérapeute et le physicien. La modulation d'intensité se caractérise par une variation spatiale et volontaire de la fluence en différents points du champ d'irradiation au cours d'une même séance. La fluence est le nombre de particules émises par unités de surface : c'est une grandeur physique qui est proportionnelle à la dose.

Les premières étapes, à savoir l'acquisition des données anatomiques, la détermination des structures d'intérêt et la mise en place de la balistique, sont communes avec la radiothérapie conformationnelle sans modulation. La technique fait donc appels aux mêmes outils que la RC3D, mais également à :

- un logiciel de planification inverse (optimisation de la fluence des faisceaux à partir des contraintes prescrites sur le CTV et les organes à risque),
- des outils de transfert (logiciel et réseau),
- l'automatisation des traitements,
- un contrôle de qualité renforcé.

Cette technique est intéressante pour limiter la dose d'irradiation délivrée aux parotides (et réduire du coup l'hyposialie) et à la moelle épinière en cas de lésions proches de cette dernière. Son apport, en termes d'efficacité antitumorale par rapport aux méthodes conventionnelles, est en cours d'évaluation. Cette méthode consomme plus de temps (médecin, physicien, manipulateur et accélérateur) et ne peut donc pas être proposée à l'ensemble des malades. [70]

La RCMI permet de créer des isodoses de forme convexes ou concaves, ajustées au plus près du volume-cible. Les patients pouvant essentiellement en bénéficier, toujours en intention de traitement curative, sont essentiellement les patients :

- avec un cancer des sinus de la face, où les volumes à traiter sont proches des voies optiques ;
- pour lesquels la radiothérapie selon une technique classique ou conformationnelle sans modulation, délivrera une dose importante dans un volume conséquent de glandes salivaires ;
- pour lesquels une radiothérapie conventionnelle imposerait un compromis important entre le traitement des volumes-cibles et l'épargne des organes à risque.

2.4 Curiethérapie

La curiethérapie désigne l'ensemble des techniques de traitement à courte distance par des isotopes radioactifs. Elle joue un rôle primordial dans le traitement local des cancers oto-rhino-laryngologiques. **Elle délivre la dose d'irradiation nécessaire à l'éradication de la tumeur, dans un volume préalablement défini, et préserve les structures normales adjacentes.** Utilisée seule ou en association avec la chirurgie dans les petits cancers de la cavité buccale, elle complète la RTE pour les tumeurs volumineuses ou présentant un envahissement ganglionnaire clinique.

✓ Sources utilisées

Le radium 226 n'est plus autorisé et a été progressivement remplacé à partir de 1958 par des isotopes artificiels dont les plus couramment utilisés sont l'**iridium 192** et le **césium 137**. L'activité des sources radioactives est quantifiée en Becquerel. [71]

✓ Méthode

Des tubes sont implantés au bloc opératoire, sous anesthésie générale avec intubation nasale ; puis les sources y sont chargées après le contrôle radiologique de l'application et la dosimétrie. L'implantation des tubes peut donc se faire avec toute la minutie désirée puisqu'elle se fait en atmosphère non radioactive. Le chargement des sources de rayonnement peut être manuel ou automatisé par un projecteur. La disposition des sources obéit à un système prévisionnel : le système de Paris. Ce système consiste à placer des lignes radioactives rectilignes (fils) d'activité identique, parallèles, équidistants, en un ou plusieurs plans. L'irradiation résultante délivre une dose relativement uniforme entre ces lignes et à la proche périphérie de l'implantation. L'isodose correspondant à 85% de la dose de base, appelée isodose de référence, entoure généralement bien le volume cible. Elle est le plus souvent choisie pour exprimer la dose. Au-delà, la décroissance de la dose est très rapide. La décroissance de dose en périphérie réalise une irradiation prophylactique sur « une marge de sécurité » à haut risque de récurrence. L'espacement de 1,2 à 1,4 cm entre les fils permet la répartition optimale de la dose. Ces règles déterminent la meilleure géométrie à apporter à chaque implantation, tenant compte des données tumorales et de la situation des tissus sains, et aboutissent à des techniques opératoires adaptées aux conditions anatomiques. [66], [72]

Des sources fictives non radioactives et radio-opaques assurent la protection du personnel, depuis l'implantation jusqu'à la réalisation des contrôles radiographiques de l'implantation définitive. [72]

La curiethérapie se fait à bas (0,4-2 Gy/h) ou haut (>12 Gy/h) débit de doses. Dans le premier cas, il s'agit d'une irradiation continue, dans le cadre d'une hospitalisation dans une chambre à parois munies de protections (revêtement plombé). Des paravents mobiles en plomb, de 3cm d'épaisseur, absorbant 99% de la dose transmise, sont disposés à l'entrée de la chambre et protègent le personnel lorsqu'il côtoie le patient (soins, repas, nursing). Dans le deuxième cas, le traitement est fractionné et ne nécessite pas d'hospitalisation mais un projecteur de sources radioactives. La curiethérapie peut être exclusive ou compléter une irradiation externe à dose modérée. Elle s'adresse à des cancers de petit volume, bien délimités et techniquement accessibles comme ceux des VADS. [72]

Par rapport à la RTE, la curiethérapie délivre une dose plus élevée, dans un faible volume, en un temps court contribuant au meilleur contrôle locorégional. Elle épargne de plus les glandes salivaires et la mandibule. Par rapport à la chirurgie, le contrôle local est comparable, mais l'anatomie et les fonctions de déglutition, mastication et phonation sont préservées.

2.5 Effets indésirables de la radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie concernent tous les **tissus présents dans le champ d'irradiation**. On distingue les effets précoces (aigus) et les effets tardifs (chroniques). Ces effets dépendent exclusivement du type d'irradiation utilisé : pour les effets précoces, les éléments déterminants sont la dose délivrée par fraction et la durée totale du traitement ; pour les effets tardifs, c'est la dose délivrée par fraction, la durée entre chaque fraction et la dose totale reçue en fin de traitement qui sont déterminants.

Les effets précoces sont observés au niveau des tissus à renouvellement rapide comme l'épiderme, les muqueuses ou les cellules hématopoïétiques. Ainsi, au niveau de la peau, l'irradiation tue une partie des cellules souches de la couche basale. Après une phase de desquamation des cellules superficielles, le dommage tissulaire ne sera patent que 14 jours plus tard. Ce délai correspond au temps de renouvellement des kératinocytes à partir des cellules de la couche basale. La radio-lésion se présente sous la forme d'une épidermite exsudative, voire ulcérée. La cicatrisation s'effectue à partir des cellules souches survivantes.

Les effets tardifs dus aux irradiations aux niveaux des tissus normaux apparaissent six mois ou plus après le traitement et sont persistants. Ils se développent dans des tissus à renouvellement lent. Le non-renouvellement cellulaire aboutit à une atrophie et une sclérose du tissu irradié.

En pratique, on observe successivement en territoire irradié, des effets précoces puis des effets tardifs. Les effets précoces sont tolérables, temporaires et réversibles ; il s'agit plutôt d'effets indésirables que de complications. Les effets tardifs, quant à eux, sont progressifs, irréversibles et constituent des séquelles de gravité variable (préjudice esthétique ou fonctionnel, par exemple la sécheresse de la bouche). Ils mettent rarement en jeu le pronostic vital. Rarement, avec un délai pouvant atteindre plusieurs années, le développement de tumeurs secondaires ou postradiques est possible.

2.5.1 Effets au niveau cutané

Le revêtement cutané est constitué principalement d'un épithélium malpighien kératinisé et d'une couche basale. Cette couche basale contient des cellules actives qui, par mitoses, permettent un renouvellement des cellules de surface. Les principaux effets secondaires cutanés sont :

- la dépilation,
- l'érythème,
- l'épidermite,
- la desquamation,
- l'hyperpigmentation,
- la nécrose cutanée.

Ces lésions guérissent spontanément entre 2 et 4 semaines après traitement avec peu de risque de séquelles à long terme. [23], [68], [73]

2.5.2 Effets au niveau des muscles et des articulations tempo-mandibulaires

Ces effets secondaires se présentent lorsque les muscles masticateurs ou l'articulation tempo-mandibulaire sont compris dans le champ d'irradiation. Une fibrose et une sclérose graduelle de la capsule articulaire vont entraîner une constriction permanente des mâchoires avec limitation pathologique de l'ouverture buccale, encore appelée **trismus**. Ceci aura des répercussions sur de nombreuses fonctions telles que le langage, la mastication et sur une hygiène convenable qui seront rendues difficiles. Ces complications seront plus sévères si la radiothérapie est associée à un traitement chirurgical. Le trismus peut apparaître pendant le traitement, mais se développe en général six mois après. [23], [68], [73]

2.5.3 Effets au niveau des muqueuses

L'effet de l'irradiation au niveau des muqueuses est appelé **radiomucite** et est une source importante de morbidité. Au cours d'une radiothérapie des voies aéro-digestives supérieures, on assiste à la mort des cellules épithéliales induite par les radiations ionisantes lors de la mitose. La première semaine du traitement, des zones érythémateuses apparaissent au niveau des zones irradiées. A la fin de la seconde semaine, se développent, sur ces plaques érythémateuses, de petites zones de dénudations et d'ulcérations recouvertes par un exsudat fibrineux. A partir de ce moment, la plupart des patients commencent à ressentir des difficultés de déglutition dues à une sensation de « gorge sèche » et de douleurs de type brûlure. Avec la poursuite de la radiothérapie, les taches deviennent confluentes pour former de véritables plages de tissu cicatriciel (observé à partir de la troisième semaine de traitement). [23], [73]

Cette complication, **aggravée par l'hyposialie**, dépend de la dose et du fractionnement de la radiothérapie, de l'état bucco-dentaire initial du patient, mais aussi de la poursuite du tabagisme pendant la radiothérapie, d'une sensibilité individuelle de la muqueuse du patient traité.

Les patients présentent souvent des épisodes douloureux et des sensations de brûlure, même au repos, exacerbés par la prise d'aliments épicés. Ils peuvent également présenter des difficultés au langage. Cet effet s'intensifie tout au long du traitement et disparaît 2 à 3 semaines après son arrêt. Lors de symptômes trop importants, le traitement par irradiation devra être retardé. [68], [73]

2.5.4 Altération du goût et de l'odorat

Lorsque la langue est située dans le champ d'irradiation, la perception des goûts sucrés, salés, acides et amers peut être altérée durant les premières semaines de traitement et disparaît, en général, 1 à 2 mois après la fin. L'altération du goût ou **dysgueusie** est due aux dommages engendrés par les radiations sur les microvillosités des cellules gustatives. Ces agueusies sont rarement isolées et s'accompagnent généralement de perte de l'odorat ou **anosmie**. [68]

2.5.5 Effets sur les glandes salivaires : xérostomie

On distingue les glandes salivaires majeures (parotides, submandibulaires et sublinguales) des glandes salivaires mineures. Les majeures produisent entre 70 et 80% de la salive totale et les mineures les 20 à 30% restants. Les glandes salivaires sont constituées à la fois d'acini muqueux et d'acini séreux, ces derniers étant les plus sensibles aux radiations. Les acini séreux étant endommagés, la salive devient plus visqueuse et épaisse, avec un pH diminué et une modification des électrolytes salivaires (diminution des ions calcium et fluor). Au fil du traitement la quantité de salive diminue, on parle d'**hyposialie**, voire disparaît complètement, entraînant une sécheresse buccale ou **xérostomie**, très inconfortable pour le patient. Les modifications irréversibles s'opèrent **à partir de 40Gy**.

Les manifestations cliniques de la xérostomie sont :

- la susceptibilité aux infections (principalement à *Candida albicans*),
- une irritation chronique des tissus de la cavité buccale (surtout si associée à une radio-mucite),
- une altération du goût,
- une hypersensibilité dentinaire,
- une dysphagie ainsi que des troubles d'élocution. [23], [68], [73]

2.5.6 Caries post-radiques

Les caries post-radiques ne sont pas une conséquence directe de l'irradiation, mais plutôt de la xérostomie radio-induite dont nous venons de parler. En effet, la xérostomie résultant de la diminution du flux et du pH salivaires, de la perte du pouvoir tampon et des immunoprotéines salivaires entraîne une modification de la flore buccale, permettant à des espèces cariogènes de se développer. La xérostomie entraîne une diminution des électrolytes salivaires tels que le calcium et le fluor, diminuant également la capacité de reminéralisation des tissus dentaires. Les caries post-radiques débutent au niveau du collet des dents et, en évoluant, gagnent toute la surface dentaire (aspect de « dents d'ébène »). Passé un certain stade, la dent se fracture. Cet effet touche toutes les dents et pas seulement celles situées dans le champ d'irradiation.

Ces effets se développent en général 4 à 6 mois après la radiothérapie et nécessitent des mesures préventives indispensables, développées plus loin.

2.5.7 Ostéoradionécrose

L'ostéoradionécrose (ORN) représente la **complication la plus grave pouvant être engendrée par les radiations ionisantes lors du traitement par radiothérapie du cancer des VADS**. Elle se définit comme une **nécrose osseuse** secondaire aux radiations utilisées à des fins thérapeutiques, après avoir écarté l'hypothèse d'une récurrence cancéreuse.

✓ Incidence et délai d'apparition

L'âge moyen de survenue de l'ORN est de 55 ans et coïncide avec l'âge moyen d'apparition des cancers des VADS, avec une prédominance masculine, bien que le taux de femmes atteintes soit en augmentation (en accord avec l'augmentation du taux d'intoxication éthylo-tabagique chez la femme ces dernières années).

Il est admis que dans les secteurs ayant subi une irradiation thérapeutique, une ORN peut survenir durant toute la vie du patient. La dose d'irradiation n'influe pas sur le délai d'apparition de l'ostéoradionécrose mais sur son degré d'extension. Marx distingue l'ORN précoce (survenant dans les deux années suivant l'irradiation) de l'ORN tardive (à partir de la 3^{ème} année). [74]

✓ Localisation

L'ORN peut se rencontrer au niveau des maxillaires avec une très forte prédominance mandibulaire (fréquence 20 à 30 fois supérieure). L'ostéoradionécrose peut être causée par des traumatismes :

- prothèses dentaires mal adaptées ;
- mauvaise hygiène bucco-dentaire ;
- avulsions et soins dentaires invasifs ;
- traumatismes dus à des actes chirurgicaux de type biopsie, chirurgie parodontale ou implantaire.

L'ostéoradionécrose peut également survenir de manière spontanée et serait due à un retard métabolique de l'os irradié. [74], [75]

✓ Facteurs favorisants

Le site de la tumeur d'origine va influencer sur le risque de survenue de l'ostéoradionécrose. En effet, certains sites irradiés (comme la langue ou le plancher buccal) présentent une plus grande proximité de l'os mandibulaire favorisant ainsi les risques de survenue. La chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire, lorsqu'elle implique le tissu osseux, va entraîner une modification de la vascularisation qui va être entravée par une irradiation secondaire du site.

La dose et le volume d'irradiation sont également des facteurs favorisants la survenue d'une ostéoradionécrose. Le risque devient significatif à partir d'une dose reçue par la mandibule supérieure à 70Gy ; au delà de ce seuil, le risque augmente proportionnellement à la dose délivrée.

L'état des dents restantes situées dans la zone irradiée ainsi que la compliance à la fluorothérapie entraînent également un risque accru de survenue d'ORN. [73]

✓ Aspects cliniques

La douleur est l'un des premiers signes cliniques observés. En l'absence de traitement, l'ORN va évoluer et peut éventuellement mener à une fracture mandibulaire et à des expositions cutanées. La douleur est exacerbée par la prise alimentaire et les patients sont souvent retrouvés en état de dénutrition grave. Dans de rares cas, l'exposition osseuse peut apparaître avant la douleur. Une exposition osseuse en site irradié sans douleur doit immédiatement orienter le diagnostic vers une ostéoradionécrose. [76]

2.5.8 Le lymphœdème

On distingue deux types d'œdèmes lymphatiques :

- **L'œdème lymphatique primaire** qui résulte d'une dysplasie des vaisseaux et/ou des ganglions lymphatiques. Les manifestations peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître après un temps de latence variable.
- **L'œdème lymphatique secondaire** qui résulte d'une lésion des vaisseaux et/ou des ganglions lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques disposent d'une capacité de régénération dont ne bénéficient pas les ganglions. Le risque d'œdème lymphatique secondaire est donc moindre en cas d'atteinte – traumatique ou chirurgicale – limitées aux vaisseaux lymphatiques qu'en cas d'exérèse ganglionnaire. Il faut noter que le risque de lymphœdème augmente lorsque radiothérapie et/ou chimiothérapie sont associées à la chirurgie.

➤ Physiopathologie

Il faut rappeler que le système lymphatique assure trois fonctions principales : homéostasie du liquide interstitiel, ré acheminement vers la circulation générale de protéines ou d'autres substances véhiculées par la lymphe et rôle immunologique. Il est notamment mis à contribution en cas d'activité physique, d'insuffisance veineuse, de thromboses veineuses et de phénomènes inflammatoires locaux. Sa constitution anatomique lui permet de faire face à ces circonstances. La richesse de ses ramifications lui permet en effet d'accroître son débit ou de compenser jusqu'à un certain point une situation pathologique. Sa réserve fonctionnelle est élevée. Des lésions anatomiques du système lymphatique entraînent sa décompensation avec apparition d'un œdème perceptible à la palpation et à l'inspection. Le lymphœdème est un œdème riche en protéines (d'origine plasmatique) non drainées qui induisent une néoformation de tissu conjonctif à l'instar de ce qui se passe lors de la cicatrisation de plaies. Cela explique sa consistance, d'abord pâteuse puis fibreuse et son caractère évolutif (aggravation progressive). [56]

➤ Diagnostic

Le diagnostic de l'œdème lymphatique est avant tout clinique : anamnèse, inspection et palpation. Les techniques d'imagerie sont le plus souvent superflues. Un lymphœdème n'est pas douloureux en soi. Son évolution est généralement insidieuse. Après exérèse ganglionnaire, l'apparition d'un lymphœdème ne survient souvent qu'après un temps de latence de un à deux ans. Il peut passer inaperçu à ses débuts ou être considéré comme anodin et ne pas bénéficier du traitement requis. Il est important de savoir qu'un lymphœdème non traité progresse toutefois inexorablement. [56]

➤ Complications

L'évolution spontanée d'un œdème lymphatique est toujours défavorable. En l'absence de traitement, un œdème lymphatique peut atteindre des proportions invalidantes mais il peut aussi entraîner des complications sérieuses telles que :

- ✓ L'érysipèle, infection grave et virulente qui touche le système lymphatique sous cutané et est due à des streptocoques ou plus rarement à des staphylocoques. Un œdème lymphatique s'accompagne toujours d'une diminution des défenses immunitaires locales et la région concernée est plus sensible aux infections. L'espèce *Streptococcus pyogenes* du groupe A est le germe le plus fréquemment rencontré. L'érysipèle est curable par la pénicilline, mais la démarche préventive consistant à traiter l'œdème est de loin préférée. [58]
- ✓ Des kystes lymphatiques et fistules lymphocutanées : l'augmentation de la pression lymphatique aboutit à la formation de dilatations kystiques voire de fistules cutanées qui constituent des portes d'entrée pour les germes responsables de l'érysipèle. Le meilleur traitement est préventif et passe par la réduction de l'œdème. Les fistules sont désinfectées et protégées par un pansement compressif. [58]

➤ Traitement

Le lymphœdème est une affection chronique, ce qui signifie qu'il est impossible dans l'état actuel de nos connaissances d'obtenir sa guérison complète et définitive. Le but du traitement consiste à réduire son volume, limiter la gêne fonctionnelle qu'il entraîne, prévenir, contrôler voire corriger ses complications et, dans le meilleur des cas, le ramener et le maintenir au stade de latence. Le dispositif médical MOBIDERM® développé par le laboratoire Thuasne est actuellement en cours d'évaluation. Les premiers résultats obtenus sont très encourageants et constituent une source importante d'espoir pour le traitement du lymphœdème.

○ PHARMACOTHERAPIE

Les diurétiques sont contre-indiqués dans le traitement d'un œdème lymphatique riche en protéines. En effet, ces substances induisent une augmentation de la pression plasmatique oncotique accompagnée d'une réduction provisoire de l'œdème lymphatique – qui récidivera aussitôt à l'arrêt des diurétiques. L'évacuation des protéines d'origine plasmatique se trouve ralentie (réduction du volume de liquide interstitiel) et l'accumulation des protéines dans l'interstice provoque une accélération de la prolifération du tissu conjonctif.

Il existe sur le marché différentes préparations, généralement en application topique, qui contiennent différentes substances (bioflavonoïdes, benzopyranones) censées stimuler la motricité lymphatique ou l'activité des macrophages ou encore réduire la perméabilité capillaire. Il n'existe pas de preuve convaincante, mais ces crèmes et onguents (PHLEBODRIL® de chez Rabopharm, UNGUENTUM LYMPHATICUM® de chez PGM, LYMPHDARAL® de chez Pascoe) peuvent être utilisés en tant qu'adjuvants de la physiothérapie. [56]

A noter que l'accumulation de protéines dans le cas du lymphœdème ne résulte pas d'une fuite capillaire mais d'une diminution de leur évacuation par le système lymphatique. L'utilisation de produits visant à réduire la perméabilité capillaire n'est donc pas fondée.

○ PHYSIOTHERAPIE

1. Phase de traitement intensive

L'objectif est de réduire le volume de l'œdème. Cette phase repose sur 5 séances hebdomadaires (3 au minimum) avec mise en œuvre de toutes les mesures adaptées à chaque situation clinique particulière :

- Drainage lymphatique manuel,
- Traitement des cicatrices,
- Bandages compressifs en permanence entre les séances : manchon réalisé sur mesure de classe II ou III en général,
- Physiothérapie respiratoire afin d'améliorer la circulation dans les troncs lymphatiques,
- Réadaptation fonctionnelle et traitement de la douleur,
- Formation des patients aux techniques de soins (y compris auto-bandage),
- Informations et conseils portant notamment sur la prévention de l'érysipèle. [59]

La durée de cette phase intensive est habituellement de 2 à 3 semaines mais elle pourra être raccourcie ou prolongée selon les circonstances. Un dispositif de contention élastique adapté est prévu à l'issue de cette phase. Ceci implique une étroite collaboration avec un bandagiste spécialisé. [56], [59]

2. Phase d'entretien

L'objectif est de stabiliser l'oedème. Il ne s'agit plus de réduire l'oedème mais les personnes atteintes doivent poursuivre leur traitement par elles-mêmes comme cela leur aura été enseigné : dispositifs de compression ou bandages élastiques, exercices physiques et respiratoires, comportement adapté pour éviter une aggravation. Quelques séances complémentaires de physiothérapie pourront être utiles. [59]

Un lymphœdème, même volumineux, n'est pas douloureux en soi. Il nuit à la qualité de vie, et cela plus encore s'il survient des années après la fin des traitements d'un cancer. Après avoir surmonté la maladie cancéreuse, il s'agit en effet pour les personnes concernées d'affronter une conséquence tardive et permanente du traitement. Les oedèmes de la face, consécutifs à un évidement ganglionnaire cervical, sont parmi les plus invalidants car ils perturbent l'élocution, la prise des repas et la déglutition ainsi que l'aspect et l'expression du visage. Le cancer reste un sujet tabou bien qu'il soit couramment abordé par les médias. Un lymphœdème – surtout s'il touche le bras ou la face – révèle aux yeux de tous une maladie cancéreuse révolue et le repli social menace les personnes concernées. Le concept de santé redéfini par l'OMS attache aux relations sociales et à la capacité d'exercer les tâches de la vie quotidienne autant d'importance qu'à l'absence d'infirmités physiques. [57] Le traitement précoce de l'oedème lymphatique contribue considérablement à restaurer l'assurance nécessaire à la participation à la vie sociale.

ESSENTIEL RADIOTHERAPIE

La radiothérapie oncologique est le **traitement des cancers par des radiations ionisantes**. Le principe est l'application à des fins thérapeutiques de rayons X à haute énergie capables de provoquer une altération de l'ADN cellulaire. Les lésions sont sublétales en cas de rupture d'un brin d'ADN et létales en cas de rupture des deux brins ou d'altération des fonctions cellulaires vitales. **La capacité de réparation des cellules cancéreuses est largement inférieure à celle des cellules saines**. C'est pour bénéficier de cet effet différentiel que la dose totale est fractionnée et étalée dans le temps : la radiothérapie se déroule classiquement par une séance quotidienne, cinq jours par semaine, délivrant 2Gy par jour pendant 6 à 7 semaines. **La dose tumoricide est de 70Gy pour un carcinome épidermoïde des VADS**. La radiothérapie est délivrée par des accélérateurs linéaires de particules avec collimateur multilames. Différentes techniques de radiothérapie externe sont mises en œuvre, la plus récente et la plus performante étant la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

La **tolérance des tissus normaux** à l'irradiation est un **facteur limitant**. En effet, la radiothérapie entraîne des effets secondaires et parfois des risques, dont l'importance et le délai d'apparition dépendent de la dose délivrée, du type de rayonnement, du volume irradié et de la spécificité des tissus. Ce risque conduit à fixer une dose limite pour chaque tissu. Les effets secondaires de la radiothérapie concernent tous les tissus présents dans le champ d'irradiation. On distingue les **effets précoces** (aigus) et les **effets tardifs** (chroniques). Des effets cutanés peuvent être rencontrés, avec apparition au niveau du visage de dépilations, d'érythèmes, d'épidermites, de desquamations, d'hyperpigmentations ou de nécroses cutanées. Lorsque les muscles masticateurs ou l'articulation tempo-mandibulaire sont compris dans le champ d'irradiation, une fibrose apparaît et entraîne une constriction permanente des mâchoires avec limitation pathologique de l'ouverture buccale, encore appelée trismus. L'effet de l'irradiation au niveau des muqueuses est appelé radiomucite et est une source importante de morbidité. L'altération du goût ou dysgueusie est due aux dommages engendrés par les radiations sur la langue. Les glandes salivaires peuvent également être situées dans la zone irradiée, ceci est la cause d'une diminution de la quantité de salive (hyposialie), voire d'une disparition complète, entraînant une sécheresse buccale ou xérostomie, très inconfortable pour le patient. Les modifications irréversibles s'opèrent à partir de 40Gy. Les caries post-radiques ne sont pas une conséquence directe de l'irradiation, mais plutôt de cette xérostomie radio-induite. L'ostéoradionécrose (ORN) représente la complication la plus grave pouvant être engendrée par les radiations ionisantes lors du traitement par radiothérapie du cancer des VADS. Elle se définit comme une nécrose osseuse secondaire aux radiations. Elle entraîne une vive douleur, exacerbée par les aliments et peut être à l'origine de fractures de la mandibule ou d'expositions cutanées de la mâchoire.

Parmi les complications liées à l'association radiothérapie et chirurgie, la plus grave et la plus invalidante est le lymphœdème. L'évolution spontanée d'un œdème lymphatique est toujours défavorable. En l'absence de traitement, un œdème lymphatique peut atteindre des proportions invalidantes mais il peut aussi entraîner des complications sérieuses telles que : érysipèle, kystes lymphatiques et fistules lymphocutanées. Le lymphœdème est une affection chronique, ce qui signifie qu'il est impossible dans l'état actuel de nos connaissances d'obtenir sa guérison complète et définitive. Le but du traitement consiste à réduire son volume, limiter la gêne fonctionnelle qu'il entraîne, prévenir, contrôler voire corriger ses complications et, dans le meilleur des cas, le ramener et le maintenir au stade de latence.

La curiethérapie désigne l'ensemble des techniques de traitement à courte distance par des isotopes radioactifs. Elle joue un rôle primordial dans le traitement local des cancers oto-rhino-laryngologiques. Elle délivre la dose d'irradiation nécessaire à l'éradication de la tumeur, dans un volume préalablement défini, et préserve les structures normales adjacentes. Utilisée seule ou en association avec la chirurgie dans les petits cancers de la cavité buccale, elle complète la radiothérapie externe (RTE) pour les tumeurs volumineuses ou présentant un envahissement ganglionnaire clinique. Les sources utilisées sont l'iridium 192 et le césium 137. Par rapport à la RTE, la curiethérapie délivre une dose plus élevée, dans un faible volume, en un temps court contribuant au meilleur contrôle locorégional. Elle épargne de plus les glandes salivaires et la mandibule. Par rapport à la chirurgie, le contrôle local est comparable, mais l'anatomie et les fonctions de déglutition, mastication et phonation sont préservées.

3 Chimiothérapie

3.1 Introduction

La découverte de l'action anti-tumorale de certaines substances est ancienne. Dans l'Antiquité, le rôle favorable des extraits de Podophyllum sur les cancers cutanés était déjà connu. Au siècle dernier, on a pu montrer l'action de produits arsenicaux sur la leucémie myéloïde chronique et de dérivés de l'éthylène-imine sur certaines tumeurs animales. Cependant, c'est en 1940 que la chimiothérapie moderne a pris son essor avec l'observation des effets induits par des toxiques connus (gaz de combat ou gaz moutarde) sur les organismes humains, puis les travaux qui ont suivis sur ces dérivés azotés de l'ypérite, et enfin les premières applications cliniques. [77]

L'enrichissement progressif de l'arsenal de chimiothérapie s'est réalisé selon trois démarches différentes :

- **la découverte due au hasard** (certains antibiotiques, les nitroso-urées ou les dérivés du platine par exemple) ;
- **la déduction logique** à partir d'autres actions biologiques (comme les alcaloïdes végétaux, les moutardes azotés ou le méthotrèxate) ;
- **la recherche rationnelle** (notamment pour certains anti-métabolites).

Depuis une trentaine d'années, les recherches systématiques de nouveaux médicaments se sont considérablement développées, notamment aux Etats-Unis, en Europe ou au Japon, et plusieurs centaines de milliers de produits nouveaux ont été étudiés. Actuellement, ce criblage intensif – ou screening chez les Anglo-saxons – a cédé le pas à une recherche pharmacodynamique, expérimentale et clinique plus limitée mais aussi plus approfondie : elle fait appel à des techniques rigoureuses bien standardisées et porte essentiellement sur les produits ou familles de produits qui paraissent les plus prometteurs. [77]

La chimiothérapie trouve sa place dans le traitement des tumeurs localement avancées, soit comme traitement de première intention (chimiothérapie d'induction ou néo-adjuvante), soit de façon concomitante à la radiothérapie (radio-chimiothérapie concomitante).

➤ Chimiothérapie néo-adjuvante

Le rationnel de cette stratégie est basé sur la **réduction de la taille tumorale et ganglionnaire afin d'éviter une chirurgie trop mutilante** et/ou de réduire les volumes d'irradiation ; elle vise également à éradiquer les micrométastases potentiellement présentes au moment du diagnostic. L'intérêt de cette stratégie est la sélection de patients pour une tentative de préservation laryngée en cas de carcinome avec perte de la mobilité laryngée. [69]

➤ Radio-chimiothérapie concomitante exclusive

La radio-chimiothérapie concomitante (RCC) exclusive trouve sa place dans les formes localement avancées non opérées, car chez ces patients, la radiothérapie exclusive ne donne pas de bons résultats, d'où l'adjonction de chimiothérapie pour augmenter l'index thérapeutique. Il s'agit maintenant d'un traitement que l'on peut considérer comme un **standard** dès que les patients peuvent recevoir une chimiothérapie. Le schéma de chimiothérapie optimal n'est pas complètement défini ; les médicaments principalement utilisés dans les études sont les sels de Platine (cisplatine ou carboplatine), le 5-FU et la mitomycine. [69]

➤ Chimiothérapie palliative

Elle est réalisée chez les patients pour lesquels **aucune thérapeutique n'a pu être retenue**. Cette décision de chimiothérapie palliative doit être prise en plein accord avec l'éthique médicale. Elle doit être moins agressive pour le patient que l'évolution spontanée de sa maladie ou apporter une qualité de vie, qui est un paramètre important mais difficilement mesurable. Elle peut être faite, dans certains cas, à domicile avec des contrôles médicaux vérifiant la bonne tolérance de l'organisme vis-à-vis des drogues utilisées ainsi que leur efficacité.

3.2 Notions de base

3.2.1 Principe

La cible habituelle est l'ADN lorsque la cellule est en cours de division. Les lésions induites déclenchent soit un phénomène immédiat de mort cellulaire par nécrose, soit un arrêt du cycle sous l'action de régulateurs physiologiques (comme la protéine p53) entraînant une réparation de l'ADN lésé ou si c'est impossible le suicide de la cellule par apoptose. Ces effets se produisent sur des cellules tumorales mais aussi sur des cellules normales en phase de division, traduisant la non spécificité des chimiothérapies. L'efficacité du traitement se jugera sur l'effet différentiel entre tissus sains et tissus tumoraux. L'atteinte des tissus sains limite l'utilisation des chimiothérapies.

➤ Chronologie

La chimiothérapie est généralement appliquée en courtes séries ou cycles, encore appelées « cures » de façon abusive, de un à quelques jours et répétés tous les 15, 21 ou 28 jours. Cela amène à considérer d'une part la répartition des médicaments à l'intérieur du cycle, et d'autre part la répétition des cycles. [77]

* Séquence d'un cycle

Dans la plupart des cas, les associations médicamenteuses sont appliquées en l'espace de quelques jours. L'ordre de succession et l'étalement des médicaments dépendent de plusieurs facteurs :

- La **tolérance** aux médicaments, mais aussi leur **efficacité**, implique dans certains cas une fragmentation de la dose totale en 4 ou 5 jours. Un médicament comme le cisplatine entraîne une intolérance digestives habituellement très importante, même quand la dose totale est fractionnée en cinq administrations quotidiennes. Cet étalement s'impose moins avec les antiémétiques efficaces actuellement disponibles.
- La succession des médicaments cherche aussi à répondre à certains impératifs : soit **cytotoxicités**, conduisant à respecter un ordre défini pour obtenir une réponse optimale, soit **chronobiologiques**, visant à moduler l'administration en fonction des rythmes circadiens dont peut dépendre une meilleure résistance des tissus sains (le moment optimal par exemple pour les dérivés du platine serait la fin d'après midi). [77]

* Répétition des cycles

La discontinuité de la chimiothérapie a constitué un progrès sensiblement plus important. Elle présente de nombreux avantages :

- Elle **améliore la tolérance**, en particulier hématologique et immunologique. Comme cela a déjà été évoqué, cette tolérance dépend de phénomènes de réparation que les cellules normales opèrent mieux que les cellules cancéreuses entre deux administrations médicamenteuses. Une administration tous les quinze jours ou, plus souvent, toutes les trois semaines, permet aux cellules sanguines de récupérer un taux normal ou subnormal entre deux cycles. Une surveillance attentive de l'hémogramme dans la période intermédiaire permet d'enregistrer une diminution des leucocytes et des plaquettes dont le taux passe un nadir, ou minimum, qui se situe en général entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jour et après lequel se produit une remontée globulaire jusqu'à récupération complète ou partielle des chiffres initiaux. L'observation de ce nadir permet d'ailleurs d'adapter les doses de médicaments à chaque malade. Cette évolution des cellules sanguines normales – granulocytes et plaquettes en particulier – peut être réduite par l'administration de facteurs de croissance qui diminuent l'importance et la durée de la cytopénie, sauf si l'on profite de leur disponibilité pour renforcer la chimiothérapie.
- L'activité retardée est en effet une condition impérative qui conduit à une administration médicamenteuse unique puis à une période de répit pendant laquelle l'activité de ce médicament se manifeste plus ou moins vivement. Ce repos thérapeutique permet d'**éviter les surcharges médicamenteuses** autrement difficiles à contrôler.

- La concentration d'une dose totale d'un agent anticancéreux en quelques jours ou en une administration unique, au lieu d'une « dilution » de la même dose en prises quotidiennes sur plusieurs semaines, semble aussi **augmenter directement l'efficacité sur les cellules néoplasiques**. La guérison de tumeurs chimiosensibles peut en effet dépendre de la relation linéaire existant entre l'action cytotoxique et la dose de médicament administré par unité de temps, définie pour chaque cycle. [77]

➤ Calcul des doses

A partir du moment où un nouveau type de chimiothérapie a été assez largement utilisé et que ses effets, qui se sont révélés avantageux, sont suffisamment connus, son application va progressivement s'étendre. Le protocole de traitement donne les dosages théoriques qui sont calculés de façon traditionnelle en fonction de la surface corporelle à l'aide d'abaques. Il existe une bonne corrélation entre surface corporelle et paramètres pharmacocinétiques pour certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer des VADS (docétaxel ou cisplatine par exemple). Néanmoins, une telle pratique, qui repose sur d'anciens postulats de physiologie expérimentale, repris plus tard sans argument rationnel, ne peut être généralisée. En effet, dans certains cas, une telle adaptation de dose est inadéquate voire dangereuse (cas du carboplatine). Le poids est actuellement reconnu comme mieux corrélé à la masse tissulaire que la surface corporelle. Quelque soit le mode de calcul, ces dosages théoriques sont valables pour la majorité des malades mais ils doivent être modifiés d'emblée en fonctions de différentes situations. [77]

Les doses initiales ainsi fixées pour la première série de traitement ne sont pas immuables. Elles pourront être réduites par la suite si des signes de toxicité apparaissent, s'accroissent et deviennent insupportables pour le malade ; au contraire, elles pourront être élevées, notamment quand la diminution des globules blancs et le nadir des granulocytes sont peu marqués. L'expérience apprend en effet que l'efficacité thérapeutique est d'autant importante que l'on a appliqué le maximum de traitement tolérable. [77]

3.2.2 Classes pharmacologiques et mode d'action

Les agents cytotoxiques sont classés de façon commode selon leur mode d'action, tel qu'il a pu être observé *in vitro*. Leur mode d'action *in vivo* est souvent beaucoup plus complexe que ne le suggèrent les données de laboratoire (par exemple : les étapes qui conduisent à la mort cellulaire à partir de la cassure d'un brin d'ADN sont mal comprises). [78]

Au fil du temps, de nouvelles molécules s'ajoutent régulièrement à l'arsenal thérapeutique, certaines optimisant des modes d'actions connus, d'autres visant d'autres cibles moléculaires. On distingue les classes interagissant directement avec l'ADN (alkylants, intercalants) des autres interagissant indirectement (antimétabolites, inhibiteurs de la transcription et de la réplication, antimitotiques).

➤ CLASSES INTERAGISSANT DIRECTEMENT AVEC L'ADN

❖ Les alkylants

Les agents **alkylants** ou **alcoylants** sont encore appelés **antichromosomiques** ou **radiomimétiques** en raison de l'apparente analogie de la dégradation chromosomique qu'ils provoquent avec celle produite par les radiations ionisantes. Ils forment, après métabolisation et formation d'ions carbonium très réactifs, des **liaisons covalentes avec les acides nucléiques**. La plupart de ces agents sont dit bi-alkylants, car ils possèdent deux fonctions alkyls leur permettant de réaliser un pont entre deux acides nucléiques. La formation de ces liaisons entraîne :

- des troubles de la transcription et de la réplication de l'ADN,
- des substitutions de bases dans l'ADN,
- des excisions de bases et des ruptures caténales de l'ADN.

Leur activité pharmacologique principale se manifeste durant la phase de synthèse de l'ADN. Leurs effets toxiques incluent la myélosuppression, la stérilité et la leucémie non-lymphocytaire.

Les agents alkylants sont tous des produits de synthèse et représentent un groupe numériquement important. Dans cette classe, il faut retenir les sels de platine (**cisplatine, carboplatine**), utilisés dans le cancer des VADS, et le cyclophosphamide. [79], [80], [31]

❖ Les intercalants

Egalement appelés **antibiotiques cytotoxiques**, ils **s'insèrent entre les deux brins d'ADN**, interférant ainsi avec l'ARN polymérase ou les topoisomérases et bloquent les phases de réplication ou de transcription.

Leurs principaux effets indésirables sont les nausées, vomissements et la myélosuppression.

Les plus connues sont les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine), mais aucune n'est utilisée dans le traitement du cancer des VADS. [78], [79], [80]

➤ CLASSES INTERAGISSANT INDIRECTEMENT

❖ Les antimétabolites

Encore appelés **antagonistes** ou **analogues structuraux**, ils agissent **en interférant avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques**. L'inhibition de la biosynthèse nucléoprotéique est d'autant plus efficace que les cellules cancéreuses ont des besoins accrus du fait de leur immaturité ou de leur activité reproductrice, ce qui les rend relativement dépendantes des apports extérieurs. La substitution de ces « faux métabolites » inhibe les réactions enzymatiques indispensables, enrayer la biosynthèse protéique normale, freine la division cellulaire et finalement stoppe la croissance tumorale.

Le groupe des antimétabolites au sens large peut être subdivisé en fonction de leur analogie structurale : antagonistes de l'acide folique (méthotrexate), inhibiteurs de la biosynthèse des bases puriques ou antipuriques (fludarabine, mercaptopurine) et inhibiteurs de la biosynthèse des pyrimidines ou antipyrimidiniques (le **5-FU**, utilisé dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des VADS).

Leurs principaux effets indésirables sont : myélosuppression et néphrotoxicité. [78], [80]

❖ Les inhibiteurs de la transcription et de la réplication

En dépit de l'hétérogénéité biochimique et de la diversité d'origine de ses constituants, ce groupe possède des caractères précis qui assurent son unité. Ils sont représentés par les **antitopoisomérases I** (irinotécan, topotécan) et II (étoposide). Aucun ne rentre dans le traitement des tumeurs des VADS.

Leurs principaux effets indésirables sont nausées, vomissements et myélosuppression.

❖ Les antimitotiques ou poisons du fuseau

Toutes les substances de ce groupe ont une origine végétale (colchique, pervenche, if, etc). Leur point d'impact est la **tubuline, dont ils empêchent la polymérisation** (alcaloïdes de la pervenche) ou la dépolymérisation (taxanes) au cours de la métaphase de la mitose. Il y a ainsi inhibition de la répartition correcte des chromosomes sur le plan équatorial de la cellule qui ne pourra se diviser et donner naissance à deux cellules filles.

Aux anciens dérivés des alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinorelbine) se sont récemment ajoutés les taxanes (**paclitaxel** et **docétaxel**), utilisés dans le traitement des cancers ORL.

Les effets indésirables sont divers : nausées, vomissements, myélosuppression, alopecie, etc. [79], [80]

3.2.3 Bonnes pratiques

Le médicament est exposé à un **risque de contamination** à l'occasion de son stockage, son transport, sa préparation ou sa reconstitution, sa conservation, son administration. Le risque infectieux lié à la préparation, la conservation et l'administration des médicaments, même s'il est sous-estimé, existe. L'application des recommandations de bonnes pratiques doit permettre de prévenir ce risque.

3.2.3.1 Bonnes pratiques de manipulation

Les médicaments anticancéreux présentent, au cours de leur manipulation, des risques d'autant plus préoccupants que les connaissances restent encore insuffisantes pour en apprécier avec certitude l'impact sur les manipulateurs. Les risques résultent essentiellement d'un **contact direct** (peau, muqueuse, cornée, etc.) avec le médicament anticancéreux pouvant être du à un bri de flacon, une piqure malencontreuse, une projection, etc. ou de son **inhalation** sous forme d'un aérosol médicamenteux se formant pendant sa préparation.

Les effets indésirables des anticancéreux pour le manipulateur peuvent être immédiats ou retardés :

- * La **toxicité immédiate** (effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes) est la conséquence de contact avec des quantités non négligeables d'anticancéreux, suite à des accidents de manipulation ou à l'absence de mesures de protection. Ce type de toxicité se rencontre **de plus en plus rarement** grâce à une meilleure connaissance générale des risques et des mesures de protection. Des réactions générales (rash érythémateux ou réaction urticante des membres supérieurs, réactions asthmatiformes, nausées, céphalées, vertiges, étourdissements, perte des cheveux, etc.) et locales (rougeur du visage, œdème palpébral, ulcération de la muqueuse nasale) sont observées.
- * La **toxicité retardée**, assimilable à une exposition plus ou moins prolongée, est **la moins objectivée** à l'heure actuelle. Elle le sera d'autant moins que seront mises en œuvre des mesures de protection efficaces. [82]

Les incertitudes actuelles doivent faire adopter un « **principe de précaution** » conduisant à des mesures de protection rigoureuses et validées. L'exclusion des femmes enceintes ou allaitantes des postes de préparation des anticancéreux doit être systématique. Le personnel doit être soumis à une surveillance médicale régulière. [82], [83]

Pour toutes ces raisons, la préparation des anticancéreux est donc centralisée en pharmacie et est **effectuée sous la responsabilité d'un pharmacien**. Elle est effectuée, suivant les hôpitaux :

- en unité centralisée dédiée en zone à atmosphère contrôlée (ZAC),
- en unité centralisée équipée d'une hotte à flux laminaire vertical,
- en unité centralisée équipée d'un isolateur. [83]

La préparation est consécutive à une prescription. Chaque ordonnance doit comporter toutes les mentions légales (concernant le prescripteur, le patient et les médicaments) ainsi que le protocole de référence. La validation de l'ordonnance est effectuée par un pharmacien ; pour ce faire, il doit avoir accès au dossier médical et avoir connaissance des traitements antérieurs, quelque soit le lieu de réalisation (autre établissement de soins). Ensuite, toutes les fiches de fabrication des cytotoxiques du protocole doivent être éditées ainsi que les étiquettes correspondantes sur un système informatique lié à la prescription. La préparation doit répondre en tous points aux normes des Bonnes Pratiques de Fabrication, et en particulier aux lignes directrices appliquées aux préparations injectables stériles et à risque. Les modalités de reconstitution, dilution et conservation font l'objet de protocoles dûment enregistrés. Le système informatique est indispensable à ce fonctionnement. Il gère :

- le protocole validé et protégé,
- la prescription, comportant le calcul automatique de la surface et des doses,
- les doses maximales par injections,
- le calcul des doses cumulatives réellement administrées au patient,
- tous traitements antérieurs confondus,

- l'édition de la procédure de préparation,
- l'édition des étiquettes,

le tout dans un système de sécurité optimale. Cela va sans dire que tout recopiage doit être proscrit. Le matériel informatique doit être de capacité suffisante, et permettre d'éviter tout risque d'erreur du à une insuffisance technique. Le système doit être évolutif et assurer la mise à jour et la sauvegarde de toutes les données.

3.2.3.2 Bonnes pratiques d'administration

Toute prescription de chimiothérapie résulte d'une **réflexion polydisciplinaire** ayant analysé le stade de la maladie et l'état du sujet. Le protocole choisi et référencé définit le nombre de produits, les doses (rapportées à la surface corporelle), les voies d'administration, le volume de dilution des solutés. L'intervalle entre les cycles est précisé et doit être respecté en l'absence de toxicité majeure.

Conditions nécessaires pour réaliser un cycle de chimiothérapie = le « feu vert » :

✓ **Au moment de la prescription**

Avant d'entreprendre une chimiothérapie anticancéreuse, il convient :

- d'éliminer tout syndrome infectieux (bactérien, viral, parasitaire ou fongique) ; l'existence d'une fièvre peut être aspécifique ;
- d'éliminer toute porte d'entrée aux infections : pathologies dentaires par exemple ;
- de rechercher toute affection cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique et d'en mesurer le retentissement clinique et biologique ;
- d'évaluer le capital veineux afin de prévoir, au besoin, un site d'administration central ;
- de s'assurer de l'absence de grossesse ou d'allaitement, d'un recours à une contraception adaptée et/ou à la cryoconservation du sperme.

Le jour ou la veille du traitement, un bilan complet (biologique, radiologique et clinique) doit être réalisé. [81]

✓ **Avant l'administration**

Avant d'administrer le traitement, il faut vérifier que :

- le nombre de leucocytes est $>$ à 2 ou 3G/L ;
- le nombre de polynucléaires neutrophiles est $>$ à 1,5 ou 2G/L ;
- le nombre de plaquettes est $>$ à 100 ou 150G/L ;
- le bilan hépatique complet reste dans les limites tolérables :
 bilirubinémie $<$ 20 μ mol/L,
 transaminases $<$ 3N (trois fois la valeur normale, à savoir 4-40)
- le bilan rénal reste normal : créatininémie $<$ 140 μ mol/L.

Si nécessaire, il faut retarder la chimiothérapie jusqu'au retour à des valeurs biologiques correspondant aux normes précédentes. Des résultats différents imposent soit de réduire les doses de 25 à 50%, soit de ne pas administrer un anticancéreux à toxicité spécifique (5-FU en cas d'antécédents cardiaques, cisplatine en cas d'insuffisance rénale ou de neurotoxicité). Il faut veiller à **ne pas dépasser les doses cumulatives**. [81]

✓ **Pendant l'administration**

Pendant l'administration du traitement anticancéreux, il faut s'assurer que :

- les traitements associés destinés à protéger le malade des effets indésirables des médicaments sont bien respectés : hydratation, prémédication, protection de la lumière, casque réfrigérant, antipyrétiques et antiémétiques, ... ;
- l'administration se déroule comme prévu en cherchant à dépister les symptômes révélateurs d'une extravasation ;
- le malade ne présente aucun effet inattendu : spasme coronarien au 5-FU, fièvre, ... [81]

✓ Pendant l'intercycle

Pendant l'intercycle, il faut surveiller les effets retardés des anticancéreux et prendre immédiatement les mesures qui s'imposent :

- prise de la température ;
- réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) hebdomadaire ; en cas d'aplasie fébrile, il faut le plus souvent réhospitaliser le malade, en milieu protégé, jusqu'à récupération d'au moins 1 G/L de leucocytes ;
- prise en charge régulière des sites implantables ;
- prescription au malade sortant : antiémétiques, bains de bouche, antidiarrhéiques, ... en fonction de la toxicité du protocole administré ;
- surveillance de l'apparition de toute toxicité retardée en fonction des anticancéreux utilisés ; ces toxicités peuvent amener le clinicien à ne plus prescrire le médicament responsable. [81]

3.2.4 Mise en route du traitement et appréciation de son efficacité

Comme déjà expliqué plus haut, il y a intérêt à amorcer un tel traitement sous surveillance médicale, en hospitalisation, quelles qu'en soit les modalités et le lieu exact (hôpital ou clinique). Cette disposition permet de parer le plus rapidement et le plus efficacement à certaines réactions majeures d'intolérance, immédiates ou précoces, tel le choc parfois provoqué par le paclitaxel. Dans les jours suivants, on pourra suivre attentivement une fonte tumorale rapide, qu'il faut prévenir : hyperdiurèse, alcalinisation des urines, allopurinol.

Le milieu hospitalier offre, grâce à l'expérience d'infirmières accoutumées à ces traitements, une sensation de sécurité pour le malade ; ainsi amorcée dans de bonnes conditions, la chimiothérapie sera mieux acceptée et le patient envisagera plus volontiers que la suite soit appliquée à son domicile ou en ambulatoire, en hôpital de jour ou dans un cabinet médical. [77]

Deux paramètres fondamentaux doivent être évalués suite à la mise en route de la chimiothérapie : l'**efficacité du traitement** et sa **tolérance**.

L'efficacité du traitement correspond à l'obtention d'une réponse objective sur la cible tumorale, c'est-à-dire sur la lésion accessible à l'examen clinique ou à l'imagerie médicale. Le terme de réponse objective regroupe les *réponses complètes* (définies par une disparition complète de toutes les cibles tumorales, on dit alors que la régression tumorale est de 100%) en distinguant les réponses complètes cliniques et histologiques, et les *réponses partielles* (définies par une régression tumorale de l'ensemble des cibles au moins égale à 50%). L'absence d'efficacité se traduit par une progression, définie par une augmentation de la masse tumorale de 25% ou plus, sur une seule cible ou plusieurs (la progression d'une ou plusieurs cibles avec régression d'autres correspond à une réponse dissociée et équivaut à une progression de la maladie). Les cibles ne répondant ni aux critères de réponse objective, ni aux critères de progression sont, par définition, considérées comme stables. Certains individualisent par ailleurs des *réponses mineures*, qui correspondent à une régression tumorale comprise entre 25 et 50%, mais cette catégorie n'est pas reconnue par l'OMS. [77], [78]

D'une façon générale, l'efficacité du traitement sera évaluée à l'issue de la deuxième ou troisième cure de chimiothérapie, par l'examen clinique (incluant l'appréciation de l'état général du patient) et les mêmes examens radiologiques qu'initialement (il est en effet inconcevable de comparer un scanner fait avant traitement à une échographie ou une radiographie standard). Chez les patients présentant une réponse objective, le traitement est reconduit. En cas de progression de la maladie, le traitement est modifié, le plus souvent en faisant appel à des nouveaux médicaments réputés efficaces sur la maladie et non encore employés chez le patient ou plus rarement en modifiant les modalités d'administration des produits jusqu'alors employés (perfusions continues, etc.). Si toutes les thérapeutiques actives ont été épuisées (très souvent les troisièmes lignes de chimiothérapie et au-delà sont sans réelle efficacité) et si le patient ne peut être inclus dans un essai clinique de phase I ou II, il faudra se résoudre à une prise en charge exclusivement palliative. [78]

La tolérance du traitement est appréciée par la survenue d'effets indésirables. Ces derniers sont malheureusement inévitables au cours d'une chimiothérapie en raison de l'absence de traitement sélectivement actifs sur les cellules malignes (même les thérapies « ciblées » ont des effets sur les tissus sains). Cependant, les traitements doivent rester tolérables par le patient, c'est-à-dire ne pas dépasser le grade III de la classification de l'OMS qui prend en compte l'ensemble des effets indésirables, cotés de 0 à IV, par ordre de gravité croissante. Trois types de toxicité sont schématiquement possibles :

- l'effet indésirable est réversible et dose dépendant (hématotoxicité sévère, diarrhée sous 5-FU, ...); dans ce cas, il faut adapter, lors de la cure suivante, la posologie du cytotoxique en cause mais en gardant à l'esprit le risque d'inefficacité du traitement par sous-dosage ;
- l'effet indésirable n'est que très lentement réversible ou ne l'est pas du tout ; il s'agit alors souvent de toxicités cumulatives avec atteinte de la dose-seuil et le cytotoxique incriminé sera proscrit de façon définitive (cardiotoxicité des anthracyclines, ...); il est parfois possible d'utiliser un équivalent de remplacement (exemple : neurotoxicité avec le cisplatine, remplacement par du carboplatine) ;
- l'effet indésirable est imprévisible, non dose-dépendant et potentiellement léthal : le cytotoxique en cause est définitivement proscrit (spasme coronarien sous 5-FU, ...). [78]

Il faut noter que **la toxicité se manifeste en général plus tôt que l'efficacité**, dès le début du traitement, voire pendant la première administration médicamenteuse.

3.3 Effets secondaires

La toxicité cellulaire par laquelle se manifestent les effets antitumoraux de la chimiothérapie n'est pas spécifique des tissus cancéreux : toute administration de médicament sera accompagnée de manifestations liées à l'atteinte concomitante des tissus sains de l'organisme. Ces lésions des cellules normales sont d'autant plus fréquentes, précoces et importantes que leur activité cinétique et métabolique est intense. En d'autres termes, plus une structure tissulaire possède un coefficient de renouvellement cellulaire élevé, c'est-à-dire une proportion importante de cellules dans le cycle cellulaire, plus elle est vulnérable à l'action toxique des agents anticancéreux. C'est le cas, entre autres, des lignées hématopoïétiques de la moelle osseuse, dont une partie seulement des cellules souches en phase de repos (cellules quiescentes ou en G₀) résiste à l'agression chimique et permet une régénération médullaire ultérieure et l'approvisionnement du sang périphérique.

3.3.1 Nausées, vomissements

Les nausées et vomissements sont fréquents tout au long de l'évolution du cancer. La chimiothérapie en est la cause majeure, mais il est important de rechercher d'autres causes, liées ou non à la maladie cancéreuse. La surveillance et le traitement adaptés sont un atout majeur pour éviter une altération de l'état général, et sa conséquence sur la qualité des protocoles thérapeutiques.

➤ Généralités

Les traitements préventifs et curatifs des nausées et vomissements chimio-induits ont beaucoup progressés depuis 15 ans. Cependant, les enquêtes auprès des patients montrent que ces effets secondaires sont encore au premier plan du retentissement sur la qualité de vie. Le délai d'apparition permet de classer les nausées et vomissements en catégories, correspondant à des mécanismes et des traitements différents.

Les nausées et vomissements précoces durent les 24 heures suivant la perfusion. La plupart des chimiothérapies sont réalisées en hôpital de jour, en perfusion de 10 minutes à 3 ou 4 heures. Dans ces cas, il est assez rare d'observer des nausées et vomissements pendant ces perfusions. Elles apparaissent généralement entre le soir et le lendemain matin.

Les nausées et vomissements retardés apparaissent plus de 24 heures après administration de la chimiothérapie et peuvent durer plusieurs jours.

Les nausées et vomissements anticipatoires précèdent les cures de chimiothérapie, généralement 2 à 3 jours avant et dépendent de multiples facteurs psychologiques puissants. Générés le plus souvent par la première cure en cas de nausées et vomissements précoces, ils peuvent persister longtemps après la fin des traitements. La mémorisation de l'environnement pendant la première cure (couleurs, odeurs, etc.) et l'anxiété associée provoquent la réapparition des nausées et vomissements lorsque le patient retrouve tout ou une partie de cet environnement.

Les nausées et vomissements différés, plusieurs jours après la cure, sont le plus souvent dus à un effet indirect : la mucite œsophagienne ou gastrique. [89]

L'incidence et l'intensité des nausées et vomissements varient selon les médicaments cytotoxiques (tableau 13).

Tableau 13 : Classement des chimiothérapies en fonction de leur potentiel émétique

Très fortement émétisante (plus de 90% des cas)	Fortement émétisante (60 à 90%)	Modérément émétisante (30 à 60%)	Faiblement émétisante
<ul style="list-style-type: none"> - cisplatine - cytarabine - dacarbazine - streptozotocine 	<ul style="list-style-type: none"> - actinomycine D - altrétamine - carboplatine - carmustine - cyclophosphamide - melphalan - méthotrexate - procarbazine 	<ul style="list-style-type: none"> - asparaginase - doxorubicine - épirubicine - fludarabine - fluorouracile - gemcitabine - irinotécan - mitomycine - oxaliplatine - topotécan 	<ul style="list-style-type: none"> - bléomycine - étoposide - hydroxyurée - mercaptopurine - taxanes - vinblastine - vincristine - vindésine

➤ Etiologies

Hormis la chimiothérapie, source de nausées et vomissements la plus fréquente, il existe d'autres causes :

- l'irradiation abdominale, en particulier de l'estomac ;
- la chirurgie ;
- les traitements associés, comme les opioïdes (la morphine et ses dérivés) ;
- des tumeurs : des métastases cérébrales ou méningées peuvent entraîner une hypertension intracrânienne, pouvant causer des nausées et vomissements ;
- des comorbidités : intoxication éthylique ou tabagique ;
- des troubles métaboliques : désordres de la glycémie – en particulier après une corticothérapie, hypercalcémie lors de métastases osseuses ;
- divers : les modifications du goût, des odeurs, l'anxiété, etc. [89]

➤ Facteurs de risque

Indépendamment de l'effet propre du médicament cytotoxique, certains facteurs individuels influent sur la survenue de nausées et vomissements :

- l'âge (jeune, inférieur à 50 ans),
- le sexe (féminin),
- l'anxiété,
- les antécédents de vomissements pendant la grossesse et dans l'enfance, de mal des transports, de nausées et vomissements post-opératoires, de chimiothérapies anticancéreuses, etc.

Des facteurs physiologiques et thérapeutiques doivent aussi être évalués et pris en charge dans la chimiothérapie : obstruction partielle ou complète du transit intestinal, dysfonctionnement vestibulaire, métastases cérébrales, déséquilibre électrolytique (hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie, urémie, etc.), des traitements associés de types opiacés ou alcaloïdes de la pervenche.

Le risque est moindre en cas d'intoxication alcoolique chronique. [91]

➤ Prévention et traitement

○ CONSEILS PRATIQUES

Des conseils pratiques doivent être donnés au malade :

- fractionner les repas ;
- consommer en petites quantités et manger lentement ;
- préférer les aliments faciles à digérer et éviter les aliments gras, fris ou épicés ;
- boire peu pendant les repas et répartir les prises de boissons au cours de la journée ;
- boire lentement ;
- boire des boissons légèrement fraîches ou à température ambiante, éviter les boissons trop chaudes ou trop froides ;
- en cas de refus de prise alimentaire, une alimentation hydrique est possible, certains préconisent des colas dégazéifiés ;
- en cas de dyspepsie initiale, la prescription d'anti-H₂ ou d'IPP doit être envisagée. [90]

○ MEDICAMENTS UTILISES

Le tableau liste les médicaments utilisés dans le traitement des nausées et vomissements. Les trois classes les plus prescrites sont : le **métoclopramide** (PRIMPERAN, ANAUSIN), les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques HT₃ ou **sétrons** et les **corticostéroïdes**. En cas de vomissements, la voie intraveineuse ou rectale est impérative.

Lorsque les vomissements sont mal contrôlés, il est possible de prescrire des **neuroleptiques** tels que la chlorpromazine (LARGACTIL), ou l'halopéridol (HALDOL). La classe la plus récente est celle des **antagonistes de la substance P** (neurokinine I – NK1), représentés par l'aprépitant (EMEND). Ils sont efficaces sur les nausées et vomissements aigus et retardés.

L'association corticoïdes – sétrons est considérée comme la référence du traitement préventif des nausées et vomissements après chimiothérapie fortement émétisante. Avec ces médicaments, environ 25% des patients ont des vomissements aigus et 50% des vomissements retardés. L'addition d'aprépitant à cette combinaison diminue ces taux à 15% de vomissements aigus et 30% de vomissements retardés. Enfin, les **benzodiazépines** sont le traitement de choix des nausées et vomissements anticipatoires ; il ne faut pas hésiter à les prescrire avant la toute première cure de chimiothérapie, qui est en général le déclencheur. [89]

Tableau 14 : Principaux médicaments utilisés dans les nausées et vomissements chimio-induits

CLASSE PHARMACOLOGIQUE	DCI (NOM COMMERCIAL)	DOSAGE	PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES
Neuroleptiques	Chlorpromazine (LARGACTIL [®])	25 mg, 3 à 4 fois/jour	Somnolence, vertiges, hypotension, syndrome extrapyramidal
	Métopimazine (VOGALENE [®])	5 à 15 mg PO ou 10 mg IV ou rectal, 3 à 4 fois/jour	
	Halopéridol (HALDOL [®])	1 à 2 mg, 4 à 8 fois/jour	Somnolence, vertiges, hypotension
	Métoclopramide (PRIMPERAN [®])	10 à 100 mg PO ou 1 à 3 mg/kg IV, 3 à 4 fois/jour	Somnolence, vertiges, syndrome extrapyramidal
	Alizapride (PLITICAN [®])	2 à 4 mg/kg, 3 à 6 fois/jour, IV ou PO	
	Dompéridone (MOTILIUM [®] , MOTILYO [®])	1 à 2 comprimés à 10 mg par prise, 3 ou 4 fois/jour, la dose quotidienne maximale étant de 80 mg.	Troubles gastro-intestinaux, syndrome extrapyramidal, galactorrhée, gynécomastie, aménorrhée
Corticoïdes	Déxaméthasone (DECTANCYL [®])	8 à 20 mg IV avant la cure de chimiothérapie	Hypertension, bouffées vasomotrices, céphalées Hyperglycémie
	Méthylprednisolone (MEDROL [®])	120 mg IV avant la cure	
	Prednisone (CORTANCYL [®])	60 mg/jour en 1 prise, pendant 2 à 3 jours après la cure	
Anti-HT3 (sétrons)	Ondansétron (ZOPHREN [®])	8 mg avant la cure puis 8 mg x 2 à 3 /jour, 2 à 5 jours	Céphalées, constipation
	Granisétron (KYTRIL [®])	3 mg avant puis 2 mg/jour, 2 à 5 jours	
	Tropisétron (NAVOBAN [®])	5 mg avant, puis 5 mg/jour, 2 à 5 jours	
	Dolasétron (ANZEMET [®])	100 mg IV avant la cure	
Anti-NK1	Aprépitant (EMEND [®] , IVEMEND [®])	125 mg PO ou IV à J1, puis 80 mg à J2 et J3, associé à sétron et corticoïde.	Inducteur enzymatique, d'où de nombreuses IM
Benzodiazépines	Lorazépam (TEMESTA [®]) Clorazépatate (TRANXENE [®]) Alprazolam (XANAX [®])	La veille et le matin de la chimiothérapie, avant la première cure (prévention des nausées et vomissements anticipatoires).	Somnolence, vertiges

L'arsenal thérapeutique antiémétique s'est beaucoup étoffé mais les nausées restent une des craintes principales vis-à-vis des traitements et une cause fréquente d'altération de la qualité de vie. La connaissance des traitements disponibles, la surveillance à domicile et la prévention des complications est déterminante pour permettre aux patients de poursuivre la chimiothérapie et d'assurer une qualité de vie satisfaisante.

3.3.2 Mucites et stomatites

➤ Généralités

La mucite buccale ou gastro-intestinale est une complication très fréquente de la chimiothérapie et de la radiothérapie. L'incidence et la sévérité diffèrent en fonction des associations d'anticancéreux et des territoires irradiés. Les lésions buccales, avec mucite, gingivostomatite et hémorragie sont les plus fréquentes. C'est une toxicité limitante pour certaines associations d'anticancéreux, notamment à fortes doses. Elle peut entraîner des reports de traitement, une mauvaise alimentation, une réduction des posologies voire la porte d'entrée d'une infection, notamment si la mucite est contemporaine d'une neutropénie sévère.

Les mucites apparaissent sous une forme ulcéraive 7 à 14 jours après le cycle et peuvent durer plusieurs semaines. Les manifestations cliniques vont d'un érythème déplaisant à un œdème douloureux voire des ulcères. Elles touchent la muqueuse labiale, le plancher de la langue et le palais. Elles sont associées à une dysphagie parfois totale.

Les anticancéreux utilisés dans le traitement des cancers des VADS responsables de cette mucite sont les taxanes et le 5-FU. En l'absence de traitement curatif, les traitements symptomatiques (antalgiques) et les mesures d'hygiène buccales, préventives et/ou curatives, visent à maintenir une qualité de vie chez le malade cancéreux, en évitant notamment les dysphagies. [77], [84]

➤ Mesures préventives

- * **Remise en état de la dentition** : elle doit se faire avant tout début de traitement. Elle comprend l'extraction des dents à haut risque infectieux, un détartrage, des soins parodontaux, le réajustement parfait des prothèses et bagues d'orthodontie et l'apprentissage du brossage hygiénique des dents.
- * **Soins de la bouche et nettoyage des dents** : si le taux de plaquettes est $>$ à 30g/L, le nettoyage se fait par un brossage régulier avec une brosse à dent souple (type chirurgical) et à l'aide d'un gel fluoré ; si le taux de plaquettes est $<$ à 30G/L, le nettoyage s'effectue à l'aide d'un coton tige et/ou d'un hydropulseur à jet léger (prescription spécialisée). Des bains de bouche s'effectuent à l'aide de produits commercialisés ou d'eau bicarbonatée (2,5g/100mL), ou de formules plus complexes associant le plus souvent bicarbonates et antifongiques. Le fluconazole (TRIFLUCAN[®]) est le seul antifongique actuellement utilisé en prévention des mucites. Les bains de bouche sont à répéter plusieurs fois par jour. Il faut éviter les solutions contenant de l'alcool.
- * **Maintien de la salivation** : c'est le plus sûr moyen d'empêcher le développement des caries. Il est assuré en faisant sucer des glaçons, des cristaux de citrate de sodium placés sous la langue, et par l'utilisation de stimulants de la salivation (pilocarpine, teinture de Jaborandi), ou de la salive artificielle.
- * **Administration de palifermine** : un facteur de croissance des kératinocytes recombinant KGF-1 palifermine (KEPIVANCE[®], flacon de lyophilisat dosé à 6,25 mg, Amgen). Il est indiqué dans la prévention des mucites. Le palifermine est administré à la posologie de 60 µg/kg/j pendant 6 jours soit de J-3 à J+3. Le palifermine doit être reconstitué avec 1,2 mL d'eau ppi, la solution obtenue a une concentration de 5 mg/mL. La quantité prescrite est administrée en intraveineux par une injection en bolus. Il a montré une diminution de l'incidence et de la sévérité des mucites dans les cancers ORL traités par radiothérapie concomitante. [84]

➤ Traitements

- * **Traitement antifongique** : les candidoses buccales sont fréquentes et peuvent être à l'origine d'infections systémiques. Il est possible d'appliquer de la nystatine locale (100 000 U 4 fois par jour à continuer 2 jours après l'éradication des lésions). Le fluconazole par voie systémique à la dose de 3 à 6 mg/kg/jour peut être utilisé. Des comprimés gingivaux mucoadhésifs (LORAMYC®) dosés à 50 mg sont indiqués dans le traitement des candidoses oropharyngées chez les malades immunodéprimés, notamment chez les malades atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie. La posologie est de 1 comprimé – à coller au dessus d'une incisive – par jour pendant 7 à 14 jours. Il ne faut pas utiliser de formes galéniques contenant du sucre, ce dernier étant un excellent milieu de culture pour bactéries et champignons.
- * **Traitement antiviral** : l'infection à l'*Herpes Simplex Virus* (HSV) est également très fréquente. Le traitement par aciclovir est le plus souvent commencé en IV, les malades ne pouvant s'alimenter, puis un relais per os est réalisé dès que possible.
- * **Traitement de la douleur** : le traitement antalgique ne doit pas être oublié. Certaines mucites sont très douloureuses et nécessitent un recours aux antalgiques de palier III comme la morphine en perfusion continue à faible dose.
- * **Autres mesures** : il est possible de pratiquer des irrigations locales des zones ulcérées par le chlorure de sodium à 0,9%, ou l'application de différentes substances : gel de lidocaïne par exemple. [84]

3.3.3 Infections

➤ Généralités

Le risque infectieux est majeur chez le malade cancéreux, notamment en présence de neutropénie. Il représente une cause fréquente de mortalité. Le risque d'infection majeure est lié à la profondeur de la neutropénie (nadir) ainsi qu'à sa durée. Ces deux facteurs dépendent de la posologie, du mode d'administration et/ou des associations anticancéreuses utilisées.

La leuco-neutropénie est définie par un taux de leucocytes < 2G/L et de PolyNucléaires Neutrophiles (PNN) < 1,5G/L. Tous les agents infectieux peuvent être rencontrés (bactéries, virus, champignons, parasites) mais les infections bactériennes demeurent les plus fréquentes (90%) et les infections microbiologiquement documentées n'en représentent que 30 à 40%. En cas d'hémoculture positive, 60% des germes retrouvés sont des Cocci à gram + (*Staphylococcus aureus* et surtout les staphylocoques à coagulase -) ; pour les bacilles à gram -, le germe le plus isolé est *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa* entraîne la plus forte mortalité. A côté des infections bactériennes, il a été observé une prédominance des aspergilloses pour les infections fongiques, des herpèsvirus (*herpès simplex HSV* et *cytomégalo virus CMV*) pour les infections virales, et de *Pneumocystis carinii* pour les infections parasitaires.

L'origine des infections est soit mécanique, par l'utilisation de cathéters centraux et de sondes, soit consécutive à la chimiothérapie. Elle peut également être due à une atteinte métastatique de la moelle osseuse. La toxicité hématologique des agents anticancéreux est quasi constante aboutissant à une neutropénie, voire à une aplasie.

Les signes d'appel d'une infection nécessitant une démarche diagnostique et thérapeutique immédiate sont les suivants :

- une fièvre ou une hyperthermie définie par une seule détermination > à 38,3°C, ou ≥ à 38°C mais pendant 1 heure ou plus,
- des frissons, un collapsus,
- une hypothermie, < à 36°C, peut aussi justifier le même type de prise en charge.

Toute fièvre survenant chez un malade neutropénique doit être considérée comme d'origine infectieuse ; en revanche elle n'est pas toujours présente ou peut être masquée par des traitements antipyrétiques et/ou une corticothérapie. En présence de ces signes ou de certains d'entre eux, le contrôle du grade de la neutropénie s'impose (voir tableau 15). [84], [85]

Tableau 15 : Toxicité des anticancéreux sur la lignée blanche

Grades	Leucocytes (par mm ³)	PNN (par mm ³)
0	> 4 000	> 2000
1	3 000 – 3 900	1 500 – 1 900
2	2 000 – 2 900	1 000 – 1 400
3	1 000 – 1 900	500 – 900
4	< 1 000	< 500

Source : OMS, 1 000 leucocytes par mm³ équivalent à 1 G/L.

➤ Prévention

La prévention des infections repose d'abord sur des mesures d'hygiène et environnementales. Un suivi hebdomadaire de la NFS doit être réalisé, afin de dépister une neutropénie non fébrile. L'apparition d'un syndrome fébrile impose une prise en charge hospitalière.

➤ Traitement

○ **ANTIBIOTHERAPIE**

La conduite à tenir consiste en :

- une hospitalisation (3 jours minimum) ;
- éventuellement un isolement du malade en chambre stérile, avec port de masque, de calot, de surchaussures par le personnel soignant et les visiteurs ; limitation des visites et apports extérieurs, hygiène des mains ;
- une surveillance clinique : pouls, TA, température,
- la diurèse et recherche de signes cliniques de gravité ;
- une surveillance biologique : NFS, ionogramme, enzymes hépatiques, bilans rénal et glycémique ;
- la recherche du germe impliqué en pratiquant :
 - une hémoculture en cas de température >38,3°C ou <36°C ou de frissons ; on pratiquera deux hémocultures à intervalle d'au moins 1 heure, à chaque fois sur le site périphérique et sur le site central si tel est le cas. En cas d'antibiothérapie préventive, il est recommandé de faire 4 à 6 hémocultures en 48 heures.
 - D'autres prélèvements bactériologiques et mycologiques au niveau de la sphère ORL (bouche, gorge), des urines (ECBU), des selles (coproculture), du vagin et du cathéter, et une radiographie pulmonaire.

Une antibiothérapie à large spectre est mise en œuvre après la réalisation de 2 hémocultures, mais sans en attendre les résultats. Son instauration est une **urgence**. Actuellement, une bithérapie est proposée, généralement par voie veineuse. Elle comporte le plus souvent une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) ou l'association amoxicilline – acide clavulanique (AUGMENTIN®) et une fluoroquinolone. On peut aussi avoir recours à une bithérapie associant une C3G et un aminoside, mais c'est quasiment impossible dans les neutropénies chimioinduites des cancers ORL, les sels de platine étant très néphrotoxiques, l'emploi d'un aminoside est contre indiqué. L'évaluation de la réponse à l'antibiothérapie se fait à la 72^{ème} heure. En cas d'aggravation clinique avant cette 72^{ème} 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 remplacement des traitements précédents. La durée minimale de traitement n'est pas clairement définie, il faut au moins attendre la récupération hématologique (PNN >0,5G/L) et une apyrexie. En fonction du foyer, elle peut être prolongée. [85]

○ FACTEURS DE CROISSANCE HEMATOPOÏÉTIQUES

Le facteur de croissance granulocytaire, G-CSF (ou *Granulocyte Colony Stimulating Factor*) est une glycoprotéine composée de 174 acides aminés. Il est libéré par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes en réponse à diverses stimulations.

Trois facteurs de croissance obtenus par génie génétique sont actuellement commercialisés (voir Tableau 16). Ces médicaments miment l'action du G-CSF humain : ils agissent spécifiquement sur certaines cellules souches de la moelle osseuse, les CFU (*Colony forming units*), stimulant spécifiquement la croissance et le développement de la lignée neutrophile. NEUPOGEN[®], GRANOCYTE[®] et NEULASTA[®] sont indiqués dans les neutropénies sévères intervenant au cours des chimiothérapies cytotoxiques afin d'en réduire la durée et les complications.

Quelque soit le G-CSF utilisé, le traitement débute au plus tôt 24 heures après la fin de la perfusion du médicament cytotoxique. A la suite de l'injection des facteurs de croissance, une augmentation transitoire des PNN est observée un à deux jours après le début du traitement. Cependant, pour obtenir une réponse durable, le traitement doit être maintenu les jours suivants. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique pour chacun de ces médicaments. Les patients peuvent s'injecter eux-mêmes les médicaments par voie sous-cutanée après avoir été informés préalablement des modalités d'administration.

Les facteurs de croissance hématopoïétique sont des médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH) valable 3 mois. Dans cet intervalle, le renouvellement peut être effectué par tout médecin.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la douleur osseuse (>10% des cas). Elle peut être contrôlée par l'administration d'antalgiques classiques. Il est souhaitable d'effectuer une surveillance de la densité osseuse, d'autant que le traitement risque d'être renouvelé à chaque séance de chimiothérapie. Des douleurs et des réactions au point d'injection, ainsi que des céphalées sont possibles. Des perturbations biologiques des enzymes hépatiques peuvent survenir (élévation des transaminases, γ GT et/ou phosphatase alcaline). Le plus souvent, elles disparaissent à la fin du traitement. De rares cas de réactions allergiques et de troubles respiratoires ont été décrits.

Le traitement par G-CSF est débuté généralement 24 à 72 heures après la fin de la chimiothérapie. Il est arrêté lorsque les PNN passent au-dessus de 1 000 à 1 500 par mm³, après passage du nadir. Aucune utilisation concomitante de la chimiothérapie n'est admise. La durée moyenne d'utilisation des facteurs de croissance est de 3 à 7 jours voire jusqu'à 10 à 14 jours. En pratique, d'après les recommandations actuelles, ils sont utilisés en prophylaxie primaire dès la première cure de chimiothérapie lorsqu'il existe un risque élevé de neutropénie fébrile (on parle généralement d'un risque supérieur ou égal à 20%). En prophylaxie secondaire (chez les patients ayant fait une neutropénie au cours d'un cycle précédent), ils sont utilisés lorsqu'une réduction de la dose de l'anticancéreux est préjudiciable à la survie. En traitement curatif, l'utilisation des G-CSF se limite aux patients ayant une neutropénie fébrile et des signes de gravité majeurs tels qu'une infection tissulaire avérée (pneumopathie, ...) ou un risque septique.

Tableau 16 : Les facteurs de croissance indiqués dans les neutropénies chimio-induites

DCI	Spécialité	Forme	Posologie	A retenir
Filgrastim	NEUPOGEN 30 MU NEUPOGEN 48 MU	Seringue pré-remplie (0,5mL) à 300µg (0,6mg/mL) Seringue pré-remplie (0,5mL) à 480µg (0,96mg/mL)	- 0,5MU/kg/jour, soit 5µg/kg/j en SC - A débuter 24 heures après la fin de la chimiothérapie	- conservation au réfrigérateur (+2 à +8°C) et à l'abri de la lumière - seringue pré-remplie prêt à l'emploi à usage unique. Graduation de 0,1mL - selon le cas, calculer le volume à injecter et éjecter le surplus si nécessaire.
Lénograstime	GRANOCYTE 13 GRANOCYTE 34	Flacon de poudre à 13,4MUI (105µg) ou à 33,6MUI (263µg) et seringue pré-remplie avec 1mL de solvant (EPPI) + 2 aiguilles (19G et 26G)	- 150µg/m ² /jour en SC - A débuter au plus tôt le jour suivant la fin de la chimiothérapie - GRANOCYTE 13 s'utilise chez l'enfant et GRANOCYTE 34 chez l'adulte	- conservation à température ambiante (<30°C) - utiliser l'aiguille 19G pour ajouter le solvant au flacon de poudre. Agiter doucement (5secondes). Administrer en utilisant l'aiguille 26G.
Péfilgrastim	NEULASTA	Seringue pré-remplie (0,6mL) à 6mg	Une injection SC à chaque cycle de chimiothérapie, 24 heures après la fin de la chimiothérapie	- conservation au réfrigérateur (+2 à +8°C) et à l'abri de la lumière ; conservation possible à température ambiante (<30°C) pendant 72 heures maximum. - Ramener à une température ambiante avant injection - Ne pas agiter excessivement le flacon

3.3.4 Hémorragies

➤ Généralités

Le risque hémorragique est lié à la survenue d'une éventuelle **thrombocytopénie** induite par la chimiothérapie. Les saignements, notamment intra-oraux, sont rares à partir d'un taux supérieur à 50 000 plaquettes/mm³. Dès que l'on passe sous un taux de 20 000/mm³, des saignements spontanés sont observés chez 50% des patients. Le signe clinique d'un taux faible de plaquettes est la présence de pétéchies au niveau du palais et de la gencive. L'inflammation gingivale associée à des maladies parodontales, les prothèses mal adaptées et traumatiques, ainsi qu'une hygiène médiocre exacerbent les saignements.

➤ Mesures préventives

Il n'y a actuellement **aucun facteur de croissance hématopoïétique** disponible à visée préventive ou curative **pour la lignée plaquettaire**. La prévention des épisodes de thrombocytopénie passe par la réduction des doses ou les modifications de protocoles thérapeutiques quand cela est envisageable.

➤ Traitement

Le seul recours thérapeutique consiste en l'administration de concentrés plaquettaires d'aphérèse. Les risques liés à la transfusion sont d'ordre infectieux ou immuno-allergique. L'utilisation des concentrés plaquettaires d'aphérèse a permis une diminution significative des taux d'allo-immunisation et a ainsi permis de voir diminuer le taux de patients réfractaires aux transfusions plaquettaires. Il est habituellement recommandé de proposer une transfusion plaquettaire chez les patients ayant une thrombocytopénie < à 50 000 mm³ avec des signes hémorragiques ou une infection non contrôlée. Une transfusion plaquettaire est proposée systématiquement en cas de thrombopénie < à 20 000/mm³. Les guidelines de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) proposent une prise en charge transfusionnelle si le nombre de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³ avec signes hémorragiques ou infectieux. L'ASCO recommande d'envisager une transfusion plaquettaire systématique en cas de thrombocytopénie < à 10 000/mm³.

Les patients sont toujours informés de ce risque et de la nécessité d'être alertés par tous signes hémorragiques inhabituels : épistaxis, gingivorragies, purpura. [86]

3.3.5 Anémie

➤ Généralités

L'anémie est définie comme une **diminution du taux d'hémoglobine** en dessous d'une valeur normale de référence (12g/dL chez la femme, 13g/dL chez l'homme). La pathologie tumorale elle-même peut être responsable d'une anémie dont l'origine est souvent multifactorielle (syndrome inflammatoire, déperdition chronique, dénutrition, envahissement médullaire). Avant d'attribuer son origine au traitement prescrit, toute anémie doit faire l'objet d'une enquête étiologique afin d'en appréhender le mécanisme et d'orienter la prise en charge. Ce n'est qu'après avoir éliminé toutes les autres causes potentielles que l'origine de l'anémie peut être attribuée au traitement. L'incidence des anémies chimio-induites est relativement importante. Dans une étude américaine, 49% des patients recevant une chimiothérapie sans sels de platine avaient eu besoin de transfusions contre 69% pour ceux recevant une chimiothérapie avec sels de platine. [86], [87]

Le mécanisme de l'anémie peut comporter une toxicité hématologique directe sur la lignée érythroblastique. Il a également été mis en évidence une sécrétion d'érythropoïétine (EPO) inadaptée au degré d'anémie, à rapporter à une atteinte des cellules péri-tubulaires rénales productrices de l'EPO endogène. Le retentissement fonctionnel de l'anémie et son impact sur la qualité de vie ont été démontrés dans plusieurs études. Une correction de l'anémie entraîne une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

➤ Prise en charge de l'anémie chimio-induite

Cette prise en charge fait l'objet de consensus internationaux publiés sous formes de guidelines ou de recommandations, notamment les Standards Options Recommandations (SOR) de l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie. Deux traitements peuvent être envisagés : la transfusion sanguine et l'administration d'EPO recombinante. [88]

○ TRANSFUSION

La transfusion permet une **correction rapide du taux d'hémoglobine**, particulièrement si les patients sont symptomatiques, mais elle n'a qu'un effet temporaire, et aucun effet durable n'est constaté. Elle est recommandée si l'hémoglobine est inférieure à 8 g/dL. Entre 8 et 10 g/dL, une transfusion peut être envisagée si une correction rapide de l'anémie (moins de 3 semaines) est nécessaire, sachant que le délai d'action de l'EPO est de 15 jours. Les risques comparatifs de l'EPO et de la transfusion sont très différents : la transfusion a des risques immunologiques, allergiques et infectieux bien connus et chiffrables, hormis pour certains agents anti-infectieux (prions).

○ ERYTHROPOÏÉTINE

L'EPO existe sous plusieurs formes : l'époétine alfa (EPREX[®]), l'époétine bêta (NEORECORMON[®]) et la darbepoétine alfa (ARANESP[®]). Elles s'administrent par voie sous-cutanée. Le schéma initial d'administration est le suivant :

- une dose de 40 000 unités/semaine pour EPREX[®],
- une dose de 30 000 unités/semaine pour NEORECORMON[®],
- une dose d'ARANESP[®] 500µg toutes les 3 semaines, calquée sur le rythme de la chimiothérapie.

Pour les patients ayant une hémoglobine (Hb) inférieure à 8 g/dL, une transfusion d'emblée est proposée, éventuellement suivie d'un traitement par EPO. Pour les patients dont l'Hb est située entre 8 et 10 g/dL et pour lesquels il n'y a pas de nécessité de compensation rapide, un traitement par EPO peut être proposé. Si l'Hb est comprise entre 10 et 12 g/dL, il est possible de prendre un traitement par EPO ou d'attendre une chute de l'hémoglobine en dessous de 10 g/dL, si la clinique le permet. Il n'y a pas lieu d'envisager de traitement préventif par l'EPO si la valeur de l'hémoglobine est supérieure à 12 g/dL. [88]

Une **supplémentation en fer**, associée à la prescription d'EPO, s'avère très bénéfique. Il est recommander d'effectuer un bilan martial avant et pendant le traitement. Cette supplémentation peut se faire par voie orale ou intraveineuse. Une étude récente a mis en évidence une supériorité nette de la supplémentation par voie intraveineuse. Le taux de réponse à l'EPO étant de 68% si le fer est administré par voie IV, 36% lors d'une supplémentation par VO, 25% en l'absence de supplémentation. [86]

Le traitement par EPO doit être arrêté si la valeur cible est atteinte et obligatoirement si l'hémoglobine est supérieure ou égale à 14 g/dL. La réponse à l'EPO est définie comme une augmentation de 2 g d'hémoglobine par rapport au point de départ sans recours à une transfusion ou par une augmentation de 6% de l'hématocrite. [88]

3.3.6 Neurotoxicité

➤ Généralités

La toxicité neurologique est spécifique de certains anticancéreux, elle peut être **centrale** avec confusion, épilepsie, paraplégie, etc. ou **périphérique**. Les atteintes centrales sont le fait des antimétabolites (comme le 5-FU) et les atteintes périphériques sont essentiellement dues aux taxanes (principalement le paclitaxel) et aux sels de platine (cis et oxaliplatine). La neurotoxicité périphérique est dose-dépendante et cumulative avec une forte variation inter-individuelle. Elle est souvent limitante car sa survenue est insidieuse, son évolution persistante malgré l'arrêt du traitement, la réversibilité des lésions lente et incomplète compromettant la qualité de vie du malade et l'efficacité du traitement.

Ces neuropathies périphériques sont secondaires à des lésions axonales distales et le plus souvent symétriques entraînant des atteintes sensitives et motrices avec paresthésies (fourmillements, engourdissements, brûlures, piqûres), hyperesthésie, perte de sensibilité (température, écriture, boutonnage, couture, ...), douleur, perte de force, troubles de l'équilibre. L'existence d'une neuropathie sous jacente (diabète, dénutrition, insuffisance rénale, alcoolisme, ...) aggrave les symptômes. La dégénérescence axonale peut se produire pendant l'exposition, voire quelques semaines ou mois après, et peut continuer à l'arrêt de l'anticancéreux. Le délai de récupération est fonction de la sévérité. Il sera d'autant plus long que l'atteinte est sévère : de 2 à 3 mois pour des lésions légères, il peut être porté à 6 mois pour des lésions plus graves. [92]

➤ Prévention

La surveillance clinique est donc fondamentale à la recherche de tout symptômes débutants. Elle comprend un interrogatoire dirigé à chaque perfusion et un examen clinique facile comprenant : abolition des réflexes tendineux, perte de la sensibilité à la piqûre débutant au membre inférieur puis supérieur, réduction de la sensibilité vibratoire au diapason, erreurs de position du gros orteil et instabilité en position debout les yeux fermés.

Dès les premiers signes, l'anticancéreux neurotoxique doit être arrêté afin de limiter la sévérité des lésions. Sa poursuite ne peut s'envisager qu'en tenant compte de l'efficacité du traitement en regard du retentissement fonctionnel et ce d'autant plus que l'utilisation de l'anticancéreux est réalisé dans le cadre d'un traitement adjuvant.

La dose cumulative associée à une neurotoxicité (sans neuropathie pré-existante) est la suivante :

- * cisplatine : dose cumulative = 400-600 mg/m² ;
 - * oxaliplatine : dose cumulative = 750-900 mg/m² ;
 - * paclitaxel : dose cumulative = 1000 mg/m², pas de dose supérieure à 250-300 mg/m² par injection.
- La neurotoxicité est souvent croisée entre les différents anticancéreux. Une réintroduction ou l'introduction d'un autre médicament ne pourra se faire qu'en cas de séquelles limitées et sous surveillance renforcée. [92]

➤ Traitement

Les traitements symptomatiques sont les seuls disponibles. L'apport en vitamine B est inefficace. Les benzodiazépines (clonazepam RIVOTRIL[®] notamment) soulagent les paresthésies non douloureuses. En cas de douleur, le recours aux antidépresseurs tricycliques ou à la carbamazépine (TEGRETOL[®]) est possible en plus des antalgiques de palier II ou III si nécessaire.

La venlafaxine (EFFEXOR[®]) semblerait efficace dans le traitement curateur des atteintes secondaires à l'oxaliplatine et au paclitaxel. La kinésithérapie facilite la récupération fonctionnelle. Les résultats obtenus avec l'amifostine, les dérivés de l'ACTH, la glutamine sont controversés. [92]

3.3.7 Alopécie

L'alopécie est une conséquence fréquente et redoutée de la chimiothérapie, notamment par les femmes atteintes d'un cancer du sein et les patients atteints d'un cancer ORL qui, après celle de la chirurgie, redoutent au plus haut point une nouvelle dégradation de leur image corporelle. En effet, les représentations véhiculées par l'alopécie sont fortes et négatives : « stigmaté » de la maladie, visible par tous dès le premier coup d'œil ; connotations péjoratives (femmes tondues de la Libération, camps de concentration) ; atteinte supplémentaire à la féminité ; retentissement important chez certains hommes notamment s'ils sont en position de leader ou dans des professions en contact avec le public.

➤ Mécanisme de l'alopécie chimio-induite

La chevelure est constituée d'environ 100 000 follicules pileux dont **85 à 90% sont en phase de croissance** ; les cellules se multiplient toutes les 12 à 24 heures, le renouvellement habituel correspond à une perte d'environ 100 cheveux par jour. L'alopécie chimio-induite correspond à une **action cytotoxique directe des médicaments anticancéreux sur les cellules à renouvellement rapide des follicules pileux engagés dans la phase de croissance**. Il en résulte soit une chute immédiate, soit une plus grande fragilité et un risque de chute différée.

Toutes les chimiothérapies ne sont pas alopeciantes. En monothérapie, on peut classer les médicaments en :

- ✓ peu ou pas alopeciant (chute des cheveux rare et modérée, pas besoin de prothèse capillaire) : 5-FU, cisplatine, carboplatine, oxaliplatine, etc. ;
- ✓ moyennement alopeciant (chute des cheveux modérée et progressive, nécessité inconstante et retardée de la prothèse capillaire, à ne pas prévoir systématiquement) : mitomycine, etc. ;
- ✓ fortement alopeciant (chute des cheveux quasi constante, précoce et intense avec nécessité de prévoir d'emblée une prothèse capillaire) : paclitaxel, docétaxel, etc.

Bien évidemment, les associations potentialisent le risque alopeciant des cytotoxiques. [93]

➤ Caractéristiques cliniques de l'alopécie chimio-induite

L'alopécie chimio-induite est toujours réversible en l'absence de radiothérapie intracrânienne associée, même si des doses fortes et prolongée de docétaxel peuvent rarement occasionner des repousses retardées et partielles. En fonction du type de médicament et des doses prescrites, l'alopécie survient 10 à 20 jours après le début du traitement et est d'emblée majeure (et dans ce cas parfois précédée de sensations douloureuses ou « électriques » du cuir chevelu) ou au contraire lentement progressive au fil des cures. La chute peut être uniforme ou par touffes. Même chez les patients informés, déclarant supporter facilement l'idée de l'alopécie, le premier jour de la chute, surtout si elle est intense, est une rude épreuve. Les cheveux sont les composants les plus sensibles du cuir chevelu ; si l'alopécie est forte, elle s'accompagne souvent d'une dépilation plus générale, axillaire et pubienne notamment. Les cils et les sourcils sont les derniers touchés.

La repousse débute 4 à 6 semaines après la dernière cure de chimiothérapie et se fait à vitesse physiologique, c'est-à-dire environ 1 cm par mois. En général, les cheveux sont plus souples, ondulés ou frisés qu'avant, parfois plus épais la première année ; rarement, on peut avoir une modification de la teinte. De façon courante, le blanchissement des cheveux par l'âge, masqué avant la maladie par des teintures régulières, apparaît pleinement à la repousse, avant la première teinture. [93]

➤ Prévention

○ MESURES GENERALES

Les cheveux qui ne tombent pas sont en général plus fragiles et cassants que des cheveux normaux, il s'agit donc d'éviter toutes les agressions. Permanentes, décolorations et teintures agressives à base d'ammoniac sont déconseillées. Il faut éviter les agressions mécaniques, notamment l'usage du sèche-cheveux très chaud et les brossages trop énergiques ; ne pas laver les cheveux trop souvent et les sécher en les épongeant doucement avec une serviette.

Préconiser l'achat d'une perruque ou d'une prothèse capillaire avant le début du traitement. Le choix en magasin est ainsi facilité par la comparaison avec la chevelure précédente. Cela permet également d'éviter les soucis liés à certains délais de commande, et surtout il n'y aura pas de période « sans cheveux » tellement préjudiciable à l'image du patient. Les prix sont très variables, allant de

76,22€ pour le modèle basique (tarif de prise en charge par la sécurité sociale, sur présentation d'une ordonnance médicale ; le complément par les mutuelles est très variable selon le contrat et les patients doivent être invités à s'informer de leur cas particulier) à plus de 1 000€ pour le haut de gamme, en cheveux naturels. Le choix d'une perruque entre 150 et 300€ est le plus souvent un compromis suffisant, permettant de concilier les aspects esthétiques et économiques. De plus, il faut recommander au malade de se faire couper les cheveux avant le début du traitement, la chute sera moins spectaculaire et traumatisante. [93], [94]

○ **REFROIDISSEMENT DU CUIR CHEVELU**

Refroidir le cuir chevelu permet **d'obtenir une vasoconstriction**, donc de diminuer l'afflux sanguin autour du follicule pileux et de réduire l'apport de médicaments alopeciants. Expérimentalement, il y a une relation linéaire entre la température et le flux vasculaire, et refroidir le cuir chevelu de 35 à 20°C diminue la perfusion de 80%. Bien entendu, cette protection est d'autant plus marquée que la demi-vie sérique du médicament cytotoxique est courte (moindre recirculation des cytotoxiques à la fin du processus de refroidissement). En corollaire, le refroidissement doit être effectif dès le début de la perfusion (donc la procédure doit débiter bien avant), et se poursuivre un temps minimal (30 à 90 minutes) après la fin de la chimiothérapie. [93]

Il existe différentes méthodes de refroidissement :

❖ **Le casque réfrigérant**

Il est constitué d'un gel glyciné réparti en un seul bloc à l'intérieur d'une poche et pèse environ 1,2 kg. Son efficacité réfrigérante s'obtient en le plaçant minimum 12 heures au congélateur à la température de -25 à -35°C. La matière résistante permet de nombreuses utilisations successives.

Les avantages de ces casques sont :

- le coût d'acquisition modéré,
- l'encombrement minimal en salle de traitement,
- des publications peu abondantes mais concordantes.

Leurs inconvénients sont :

- le réchauffement rapide du gel sous l'effet de l'échange thermique qui nécessite, pour maintenir l'efficacité, de changer le casque (idéalement après 20 minutes au 1^{er} casque, puis toutes les 30 à 45 minutes, soit jusqu'à 5 casques en 3 heures par patient ; au-delà, la pénétration est trop forte et la faisabilité difficile) ;
- l'importance du choc thermique ressenti par les patients et l'intense sensation de froid.

Les changements de casques consomment du temps de personnel, nécessitent un parc important et un espace de stockage et congélation dédié, le matériel éprouvé par les congélations successives doit être changé suffisamment souvent, sous peine d'inefficacité. [93], [94]

❖ **Les systèmes à production de froid continu**

Le refroidissement du gel est permanent avec une circulation continue du gel cryoconducteur entre le casque applicateur posé sur le cuir chevelu du patient et une centrale de refroidissement. Le maintien d'une température constante du gel autorise l'usage d'une température moins froide (+6°C) et donc moins désagréable pour le patient. De plus, le casque est moins volumineux, moins lourd et il est mis en place une seule fois pour toute la procédure : il y a donc moins de temps infirmier consommé et moins de matériel à reconditionner. Mais l'encombrement en salle de traitement est important, le coût d'acquisition est plus conséquent et les publications moins abondantes. L'efficacité semble toutefois moins égale à celle des casques autonomes et la tolérance meilleure ; il n'y pas d'études comparatives disponibles. [93], [94]

Conditions d'utilisation et d'application des systèmes de refroidissement :

Pour une efficacité optimale, les échanges thermiques nécessitent un contact étroit entre le casque et le cuir chevelu. Dans certains protocoles, une charlotte à usage unique mouillée à l'eau froide est posée sur le cuir chevelu. Cette étape prépare le patient à une basse température, isole la tête du contact direct avec le casque et surtout chasse l'air qui circule entre les cheveux. Il faut limiter le contact du casque uniquement au cuir chevelu en protégeant la nuque, les tempes, les oreilles et le front par du coton (risque d'engelures). Le casque est alors fixé à l'aide de bande de crêpe pour favoriser une adhésion complète et homogène au cuir chevelu. Si l'application est inhomogène, il existe un risque d'alopécie localisée.

La tolérance du casque est en général bonne. Certaines patientes se plaignent de céphalées dues au froid ou cervicalgies. Le taux d'arrêt pour effet indésirable va de 1 à 10%. Ils se pourraient cependant que ces effets soient minimisés et des questionnaires remis aux patients soulignent parfois des inconforts importants. [93]

L'utilisation du casque n'est pas encore généralisée (30 à 40% des centres de luttés contre le cancer). La crainte d'apparition de métastases du cuir chevelu, de la voûte du crâne ou de métastases cérébrales explique certaines réticences, notamment celles de la *Food and Drug Administration* (Etats-Unis).

3.4 Protocole TPF

A de rares exceptions près, l'emploi d'un seul médicament anticancéreux ne permet pas d'obtenir de guérison ni de rémission durable chez un malade porteur d'une tumeur sensible même si au début du traitement la régression tumorale est spectaculaire. Cet échec est dû au développement de résistances tumorales à l'anticancéreux utilisé. L'association d'anticancéreux était, à l'origine, empirique et guidée par le faible nombre de substances disponibles et actives sur une tumeur donnée. Aujourd'hui, le nombre croissant d'anticancéreux disponibles et leurs mécanismes d'action variés, ont permis d'augmenter la fréquence, l'importance et la durée des rémissions. Cela s'appelle la **polychimiothérapie**.

➤ Optimisation de l'efficacité

Une polychimiothérapie doit permettre une augmentation de l'efficacité anticancéreuse sans augmentation de la toxicité. La recherche clinique a permis de définir les associations d'anticancéreux optimales, qui se sont enrichies avec l'arrivée des thérapies ciblées, dont on reparlera plus tard. Le bénéfice des associations a été clairement démontré dans le traitement de nombreuses tumeurs solides dont celles des VADS. L'association d'anticancéreux peut permettre d'obtenir un effet :

- **additif** : les effets individuels de chaque anticancéreux s'ajoutent,
- **synergique** : l'activité observée est alors supérieure à la somme des activités individuelles.

Un autre intérêt de la polychimiothérapie se trouve dans la synchronisation des cellules tumorales. La plupart des cellules cancéreuses sont soit en phase G₀, soit en phase G₁ avant l'action d'un cytotoxique. L'utilisation d'un premier anticancéreux peut permettre de bloquer spécifiquement les cellules à une phase du cycle cellulaire (par exemple en phase G₁), les cellules s'accumulent ainsi toutes au niveau de cette même phase, puis progressent dans le cycle cellulaire de façon synchrone (en phase S). Elles deviennent alors beaucoup plus sensibles à l'action d'un second anticancéreux fortement phase-dépendant (phase S dépendant par exemple), entraînant une destruction accrue des cellules tumorales.

La démonstration d'effets antitumoraux additifs ou synergiques est relativement aisée expérimentalement sur culture cellulaire, mais difficile à documenter chez l'homme. La validation d'une telle stratégie passe par des études randomisées comparatives. L'intérêt d'une thérapeutique ciblée ne peut être évaluée qu'avec de telles études.

➤ Eviction des résistances

L'existence de résistances *de novo* ou acquises constitue la principale cause d'échec de la chimiothérapie anticancéreuse. L'utilisation de polychimiothérapie permet la réduction de l'acquisition et/ou du degré de résistance. En effet, les associations d'anticancéreux ne partageant pas de mécanisme commun d'acquisition de résistance sont privilégiées.

➤ Limitation des effets indésirables

L'augmentation d'efficacité obtenue avec les polychimiothérapies anticancéreuses en terme d'activité tumorale n'est acceptable que si les effets toxiques ne sont pas majorés. Certains principes généraux doivent être suivis :

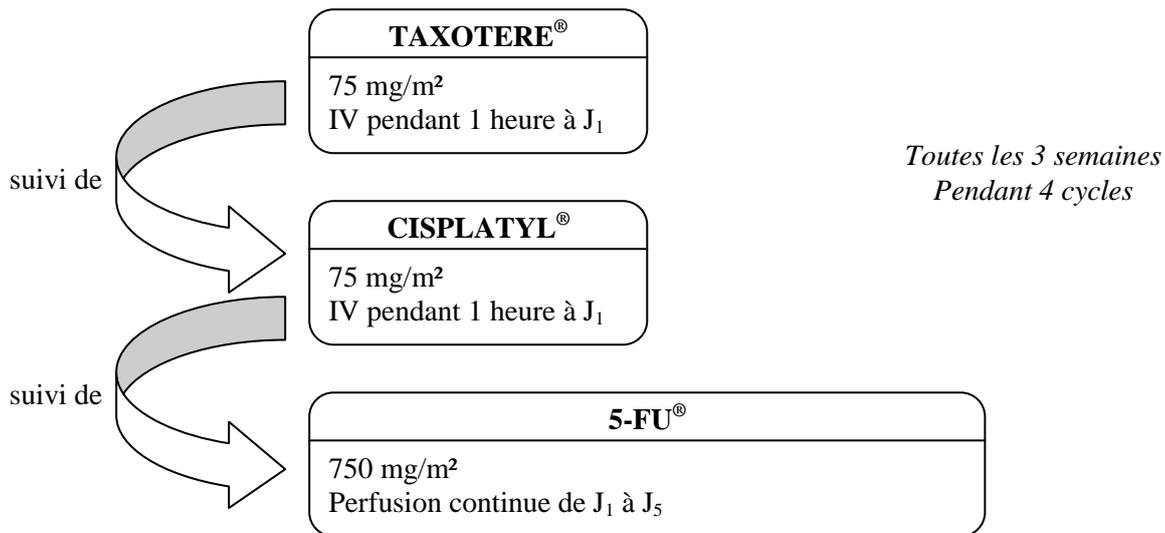
- éviter l'association d'anticancéreux ayant une toxicité aiguë identique ou impliquant le même organe ;
- recourir à une association d'anticancéreux dont les effets indésirables sont qualitativement différents : anticancéreux peu myélosuppresseurs (type 5-FU) avec d'autres fortement myélosuppresseurs (type alkylants – sels de platine entres autres) ;
- recourir à des associations pour lesquelles il n'existe pas de compétition pour l'élimination et/ou le catabolisme des formes actives ;
- rechercher le schéma optimal d'administration de l'association.

Dans le traitement des tumeurs des VADS, le protocole de polychimiothérapie le plus souvent mis en œuvre est le TPF (Taxanes, sels de Platine, 5-FU).

Tableau 17 : Molécules utilisées dans le protocole TPF

	NATURE	ADMINISTRATION	SURVEILLANCE	PRECAUTIONS PARTICULIERES
Sels de platine				
Cisplatine (CISPLATYL®)	Produit de synthèse dérivé du platine	Voie veineuse en perfusion lente : 3 à 6 heures	Rénale +++ (hyperhydratation) Digestive ++ (vomissements) Nerveuse (neuropathies, atteinte cochléaire : hypoacousie) Hématologique (réversible)	Hyperhydratation (3L par 24 heures) Antiémétiques systématiques
Carboplatine (PARAPLATINE®)	Produit de synthèse dérivé du platine	Voie veineuse en perfusion courte (<1 heure)	Hématologique ++ (leucocytes, plaquettes) Digestive (vomissements) Rénale (non limitante) Neurologique (réversible)	Adapter les doses selon la fonction rénale, contrôler la diurèse
Oxaliplatine (ELOXATINE®)	Produits de synthèse dérivé du platine	Voie veineuse en perfusion de 2 à 6 heures	Digestive (nausées et vomissements) Neurologique (dysesthésies, paresthésies dose-dépendantes, réversibles) Hématologiques (leucocytes, plaquettes)	Antiémétiques systématiques Contrôle de l'état neurologique à chaque perfusion Absence de toxicité rénale (sauf si associé au 5FU)
Taxanes				
Docétaxel (TAXOTERE®)	Alcaloïde semi-synthétique extrait des feuilles de l'if européen <i>Taxus baccata</i>	Voie veineuse en perfusion d'1 heure	Hématologique (granulocytes) Générale (hypersensibilité, réactions cutanées) Rétention hydrique (par fuite capillaire) ++ : œdèmes distaux, épanchements séreux Neurologique (paresthésies) Cardiovasculaire (hypotension, arythmie) Hépatiques (troubles enzymatiques)	Prémédication indispensable (corticoïdes) Contrôle de l'état cardiovasculaire, cutané et général (température, TA)
Paclitaxel (TAXOL®)	Alcaloïde semi-synthétique, isolé de l'écorce de l'if américain <i>Taxus brevifolia</i>	Voie veineuse en perfusion de 3 heures	Hématologiques (plaquettes ++, leucocytes) Générale (hypersensibilité : flush, réactions cutanées) Cardiovasculaire (troubles du rythme, hypotension) Neurologiques (neuropathies périphériques) Digestives (vomissements, mucite)	Prémédication indispensable (corticoïdes, antihistaminiques) Contrôle de l'état cardiaque (pouls, TA, ECG) Prévoir des antiémétiques systématiques
5 FU				
5-Fluorouracile (5FU®)	Produit de synthèse de la série des antipyrimidiniques	Voie veineuse en perfusion de 1 heure	Digestive ++ (voie orale surtout) Hématologiques (granulocytes) Cutané-muqueuse : photosensibilisation	Protéger de la lumière le flacon, la poche et la tubulure

Exemple de schéma d'administration :



- *Prémédication par un corticoïde oral (ex : 8mg de dexaméthasone 2x / jour) pendant 3 jours en commençant la veille de la perfusion de TAXOTERE® (sauf contre-indication).*
- *Prémédication par anti-émétiques et hydratation adéquate, avant et après l'administration du cisplatine.*

3.5 Radiochimiothérapie concomitante

Le concept d'association radiothérapie + chimiothérapie s'est largement imposé ces dernières années dans la stratégie thérapeutique des cancers en général et du cancer ORL afin d'améliorer les résultats de la radiothérapie exclusive. Ce type d'associations possède trois avantages théoriques :

- une **coopération spatiale** : la radiothérapie s'adresse au traitement de la maladie locorégionale alors que la chimiothérapie anticancéreuse systémique agit sur les éventuelles micrométastases présentes au moment du traitement ;
- une **additivité des effets** antitumoraux indépendante des effets toxiques ;
- une **potentialisation** d'un des traitements par l'autre : il y a synergie des effets cytotoxiques, notamment par l'utilisation des cytotoxiques dits « radiosensibilisants ».

3.5.1 Mécanismes

Les mécanismes impliqués dans ces interactions sont : moléculaire, cellulaire et tissulaire.

✓ Interaction moléculaire

Elle se fait par la création de nouvelles lésions génomiques, transformant les lésions radio-induites réparables en lésions létales. C'est le cas du cisplatine par exemple.

✓ Interaction cellulaire

Elle est essentiellement liée au cycle cellulaire : blocage des cellules en phase G₂-M radiosensible grâce aux taxanes par exemple.

✓ Interaction tissulaire

Elle consiste en :

- une ré-oxygénation tumorale,
- une inhibition de la repopulation,
- un recrutement des cellules en G₀ dans une phase sensible au traitement,
- une diminution du volume tumoral après chimiothérapie anticancéreuse,
- une facilitation de la pénétration des anticancéreux par diminution du volume tumoral. [100]

3.5.2 Associations

En pratique clinique, trois types d'associations radiothérapie + chimiothérapie ont été testés : associations séquentielle, alternée ou concomitante.

✓ Association séquentielle

L'intervalle entre les deux modalités thérapeutiques est de 2 à 4 semaines. Le but recherché lors de telles associations est la coopération spatiale et l'additivité des effets antitumoraux. La chimiothérapie première, avant irradiation conventionnelle, permet une cytoréduction tumorale augmentant ainsi l'efficacité de l'irradiation.

Ces associations séquentielles ont pour principal avantage leur faisabilité tant logistique que sur le plan de la toxicité. Cependant, elles se sont avérées décevantes dans la plupart des localisations où des essais randomisés ont été réalisés (notamment dans le cancer ORL). [100]

✓ Association alternée

Lors des associations alternées, des séquences de radiothérapie d'une semaine ou deux (soit 15 à 20Gy) sont insérées entre les cycles de chimiothérapie.

Les avantages de cette association seraient d'éviter l'apparition d'une sous-population résistante à la chimiothérapie, et de ne pas allonger la durée du traitement, ce qui semble avoir un impact important sur sa réussite. [100] Très pratiquées dans les années 1980, ces associations alternées n'ont cependant jamais prouvé leur réel intérêt thérapeutique.

✓ Association concomitante

Les associations concomitantes sont devenues actuellement la principale modalité **d'association radiochimiothérapeutique**. Ce type d'association vise à mettre à profit la synergie cytotoxiques + rayonnements afin d'obtenir un meilleur contrôle local ainsi qu'une limitation de la dissémination métastatique.

Plusieurs essais randomisés ont démontré leur importance dans la prise en charge des tumeurs épithéliales localement avancées, notamment les tumeurs des VADS avec un effet positif des sels de platine. [100]

3.5.3 Choix des cytotoxiques

De nombreux médicaments cytotoxiques ont été employés en association avec la radiothérapie. Seuls quelques cytotoxiques ont un effet synergique reconnu avec la radiothérapie : le **cisplatine et ses dérivés**, le **5-FU**, l'**étoposide**, la **mitomycine C**, l'**hydroxyurée** et plus récemment le **paclitaxel**, le **temozolomide** ou les dérivés de la **camptothécine**. [81]

Le cisplatine modifie les lésions radioinduites de l'ADN, le 5-FU inhibe en partie la réparation de ces lésions radioinduites, en déplaçant la cellule en nucléotides tri-phosphorés.

Mais c'est surtout sur les associations avec les thérapies ciblées que reposent les principaux espoirs. Le rationnel biologique de ces associations est complexe et fait intervenir de nombreux phénomènes radioinduits : prolifération tumorale, apoptose, sensibilité des cellules endothéliales. Ainsi, dans les tumeurs de la sphère ORL, l'association radiothérapie et cétuximab améliore significativement le contrôle local et la survie des tumeurs inopérables. [100]

3.5.4 Toxicité cumulée de la radiochimiothérapie

La toxicité cumulée des associations radiothérapie + chimiothérapie dépend de plusieurs paramètres :

- Spécificité pour un organe : l'effet toxique est d'autant plus élevé que le médicament a une toxicité reconnue sur un organe critique (rein pour le cisplatine) ; à l'inverse, les cytotoxiques ne présentant pas de toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe inclus dans le volume irradié peuvent être utilisés de façon concomitante lors de l'irradiation.
- Dose : l'effet toxique est proportionnel aux doses de chimiothérapie et de radiothérapie délivrées, et au volume irradié.
- Chronologie d'administration : un intervalle d'une semaine entre la chimio et la radiothérapie réduit la survenue d'une toxicité sévère pour la plupart des médicaments, mais le risque est maintenu pour certains anticancéreux dont la toxicité est cumulative.
- Renouvellement cellulaire : l'effet toxique varie avec le type de renouvellement cellulaire du tissu concerné ; ainsi, sur la muqueuse digestive, des complications immédiates sont observées alors qu'elles seront retardées sur les poumons.

La toxicité immédiate des associations concomitantes est maintenant bien connue : une majoration de la toxicité cutanée, muqueuse et digestive a été retrouvée dans la plupart des essais randomisés. Ceci nécessite soit une adaptation du fractionnement ou des volumes d'irradiation, soit la mise en place de soins de support plus importants (sondes naso-gastriques d'alimentation, traitement des mucites par laser, ré-hospitalisation pour morphiniques et/ou nutrition parentérale, ...).

La toxicité tardive de telles associations reste mal connue, probablement majorée par rapport à l'irradiation exclusive. [100]

Les associations de radiochimiothérapie sont devenues en 10 ans une approche thérapeutique standard pour de nombreuses localisations, en association ou non à la chirurgie. Les modalités d'administration concomitante ont clairement démontré leur intérêt dans de nombreuses circonstances et doivent être préférées aux administrations séquentielles ou alternées. Elles sont devenues un standard thérapeutique dans de nombreuses localisations et notamment au niveau ORL. Il faut maintenant les optimiser.

3.6 Dispositifs médicaux

La chimiothérapie est administrée par perfusion au moyen de **cathéters longs**. Contrairement aux sondes, qui sont introduites sans effraction dans un canal naturel, les cathéters sont des appareils tubulaires insérés par effraction dans le système cardiovasculaire. Ils peuvent être en propylène, en silicone, en tétrafluoroéthylène, en polyuréthane, en polyéthylène, etc.

Le cathéter est posé par voie percutanée, on distingue deux voies d'abord au système sanguin :

- ✓ l'abord périphérique qui se fait par les veines palpables : ce sont les veines superficielles des membres supérieurs (veines de l'avant bras et du dos de la main), des membres inférieurs ou de la tête (en particulier chez le nouveau né et le nourrisson) ;
- ✓ l'abord central à partir du système cave : ce sont les veines profondes de gros calibre, non visibles et non palpables. En pratique, il s'agit de : la veine sous-clavière, les veines jugulaires interne et externe, la veine axillaire, la veine fémorale, etc. Pour les localiser, des repères anatomiques osseux, musculaires ou vasculaires sont utilisés.

3.6.1 L'abord central

L'accès par la voie périphérique s'effectue grâce aux microperfuseurs et aux cathéters courts dans le système veineux superficiel. Il s'agit d'un geste infirmier qui engendre des risques infectieux. Cet abord est réservé aux traitements de courte durée comme la réhydratation ponctuelle, certains traitements médicamenteux, la transfusion, etc. Cette voie est inadaptée pour l'administration de solutés agressifs pour les veines superficielles ou lorsque l'administration est de trop longue durée. Dans ce cas, c'est la voie centrale qui est choisie.

L'abord central ou cathétérisme veineux central (CVC) consiste en l'introduction par effraction dans le système cardiovasculaire d'un cathéter long ou d'un cathéter relié à une chambre implantable donnant accès à la jonction système cave/oreillette droite. Le risque infectieux est plus important pour cette voie d'abord. L'implantation de ces dispositifs est un **acte médical, réalisé sous anesthésie générale**. L'abord central est indiqué pour les traitements médicamenteux lourds comme la chimiothérapie, pour la nutrition parentérale au long cours ou pour la réanimation nécessitant une perfusion rapide de volume important. Il est préféré en raison de la toxicité des produits (hyperosmolaires ou agressifs pour l'endoveine), de la difficulté de l'accès veineux, dans un souci de protection du capital veineux et pour améliorer le confort du patient lors de traitement de longue durée. Cet abord permet une perfusion directement au niveau des veines centrales profondes qui se caractérisent par un fort débit sanguin permettant une dilution optimale de la solution perfusée.

Le cathéter long ou la chambre implantable sont donc reliés soit à un perfuseur, raccordé à une poche ou à un flacon, soit à un diffuseur pour de l'ambulatoire.

➤ MATÉRIEL POUR ABORD CENTRAL

❖ Cathéter central

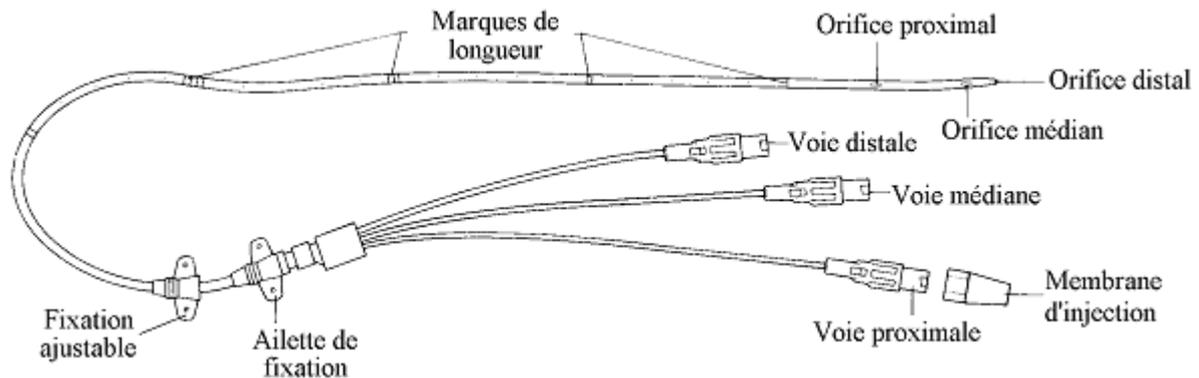
Encore appelé cathéter long à émergence cutanée, KT long ou KTC, un cathéter est dit long lorsque **sa longueur est supérieure à 80mm**. En raison de la bonne tolérance des matériaux utilisés (polyuréthane, silicone, ...), ce type de cathéter est susceptible de séjourner plusieurs semaines voire plusieurs mois dans l'organisme. On parle aussi de VVCT (Voie Veineuse CenTrale).

✓ Constitution

Le cathéter est toujours présenté sous gaine stérile permettant une manipulation aseptique. L'extrémité distale est ouverte, parfois munie d'œils latéraux ; l'extrémité proximale est munie d'un raccord verrouillable type luer-lock. La longueur du KTC peut varier de 30 à 75 voire 100cm, le diamètre extérieur de 0,9 à 2mm.

Figure 18 : Cathéter central

Source : http://www.soins-infirmiers.com/images/soins/catheter_veineux_central.PNG, le 14/06/2010



✓ Système d'introduction

La mise en place d'un cathéter long nécessite généralement l'utilisation d'un dispositif d'introduction, qui permet de disposer dans la veine à cathétériser un tube de fort calibre rendant possible et aisée l'introduction du cathéter. Il existe différents types d'introducteurs selon les méthodes utilisées.

❖ **Chambre à cathéter implantable**

Encore appelée chambre implantable ou PortACath® (PAC), cathéter à site implantable, etc., il s'agit d'un dispositif stérile et **entièrement implanté sous la peau**, entre tissu musculaire et tissu sous-cutané, permettant des injections de médicaments répétées, des perfusions continues et pour certains modèles des prélèvements. Certaines chambres sont équipées d'un système anti-reflux et ne permettent pas la réalisation de prélèvements.

✓ CONSTITUTION

La chambre implantable comprend une chambre d'injection, reliée à un cathéter.

▪ La chambre d'injection :

Elle est constituée d'un boîtier métallique en acier inoxydable, en titane ou en plastique. De forme pyramidale, oblongue ou ronde, il doit être radio repérable. Sur le dessus du boîtier se trouve un septum, membrane épaisse en latex ou en silicone. Son diamètre en surface doit être suffisant pour faciliter le repérage par palpation afin d'éviter les erreurs d'injection. Il doit pouvoir être ponctionné près de 1 000 fois par cm² de surface de ponction utile.

Le poids de la chambre est variable : 6 à 30g. La fixation est assurée par 3 points d'ancrage minimum. Elle est soit assemblable au cathéter soit livrée directement solidaire du KTC (plus sûr). Une fois solidarisé, le système chambre + cathéter doit être totalement étanche et résister à une pression de 760 mmHg (Norme AFNOR).

▪ Le cathéter :

En polyuréthane ou en silicone, son diamètre varie en fonction du lieu d'implantation : 0,8 à 1,4mm en IV (veine sous-clavière ou jugulaire interne) ; 2 à 3mm en intrapéritonéal et 0,3 à 0,8mm en intrarachidien.

✓ MISE EN PLACE

La mise en place est chirurgicale, sous anesthésie générale ou locale. Aucune partie du dispositif n'est extérieure au patient, contrairement à la VVCT. En plus de cet avantage esthétique et de confort, le **risque infectieux est limité**. La chambre implantable peut rester en place plusieurs mois, voire plusieurs années.

Elle peut être positionnée à différents endroits, selon le confort du patient ou les habitudes du médecin. Le plus souvent, elle est implantée sous la clavicule, à droite ou à gauche selon que le malade soit droitier ou non.

➤ MODE D'UTILISATION

❖ Injection en bolus

Tout d'abord, il faut nettoyer le site d'injection, avec une solution antiseptique pendant au moins 3 minutes. Puis, la chambre est localisée par palpation. L'aiguille est ensuite insérée dans le septum en maintenant perpendiculairement à la peau, puis enfoncée jusqu'à la butée de l'acier. La présence d'un reflux est vérifiée. Le système doit toujours être rincé avec au moins 20mL de solution physiologique avec de débiter l'injection médicamenteuse. Pour l'administration d'un ou plusieurs médicaments, toujours rincer le système avec 5mL de liquide physiologique entre chaque médicament afin de prévenir les incompatibilités.

A la fin de l'injection, le système doit toujours être rincé avec 5mL de sérum physiologique hépariné (100UI/mL) afin d'appliquer un verrou hépariné.

❖ Perfusion continue

La préparation du site d'injection est la même que pour les injections en bolus. Pour l'administration d'une perfusion continue, il s'agit de raccorder une tubulure IV ou une pompe à la tubulure de rallonge et à une aiguille coudée de Huber. Pour les perfusion de longue durée, l'aiguille doit être changée au moins une fois par semaine. De plus, l'examen du site d'injection tous les 7 jours est indispensable.

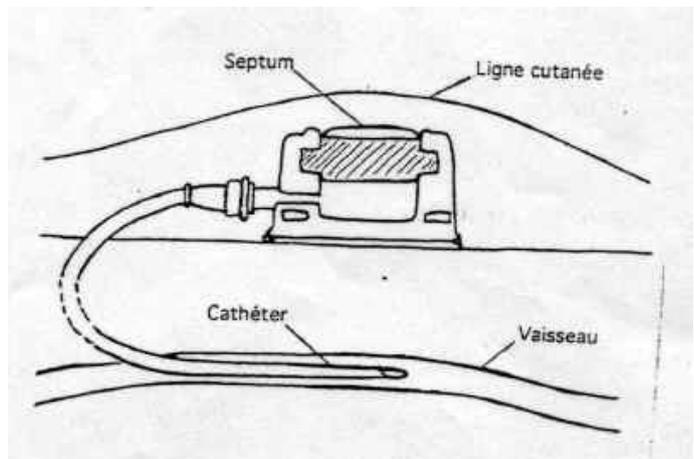
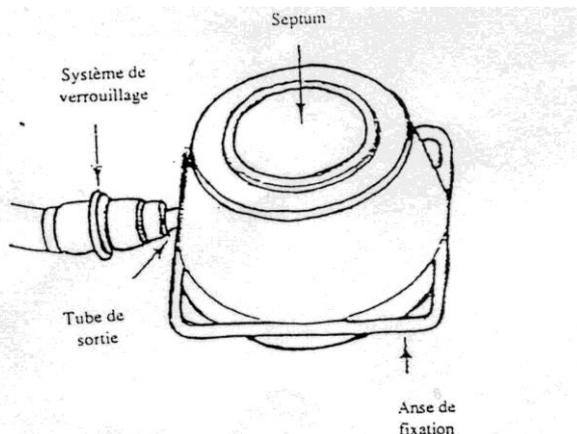
Un patch EMLA[®] peut être appliqué 1 heure avant la piqûre pour diminuer la douleur.

Le patient peut prendre douches et bains sans aucun souci. Il convient juste de surveiller le site autour du boîtier ; tout gonflement, toute douleur, rougeur, etc doivent être signalés !

Figure 19 : Chambre à cathéter implantable

Source :

http://reaannecy.free.fr/images/cci4.jpg&imgrefurl=http://reaannecy.free.fr/cci.htm&h=759&w=1034&sz=36&tbnid=kaGJ8M0OoZB1zM:&tbnh=110&tbnw=150&prev=/images%3Fq%3Dchambre%2Bimplantable&hl=fr&usq=__Aply15hboHD11_rfqzJWznxOIU=&sa=X&ei=ni4PTMyVKdL84AboztScDA&ved=0CCsO9QEwBg,
le 14/06/2010



3.6.2 Systèmes d'administration de la chimiothérapie.

➤ SYSTÈMES D'ADMINISTRATION PASSIFS

❖ Le perfuseur

Du latin *per* qui signifie à travers et *fundere* répandre, le perfuseur est un dispositif médical stérile non réutilisable. Il est destiné à l'**administration par gravité** de préparations parentérales, de produits injectables d'un **volume de plus de 50mL** avec un **débit réglable**, ceci à l'exclusion du sang et de ses produits dérivés.

Il peut également être appelé nécessaire à perfusion, tubulure à perfusion, ligne de perfusion ou goutte à goutte.

✓ Description

Le perfuseur est constitué de différents éléments indispensables ou facultatifs.

Éléments indispensables :

- **Le perforateur** ou **percuteur** situé à l'extrémité proximale est un tube effilé, rigide, creux, en forme de pointe mono ou à double canal qui permet l'arrivée d'air et l'écoulement du soluté. Son orifice (point) doit se situer à une hauteur d'au moins 5mm au dessus du plancher du bouchon, du flacon ou de la poche à perforer. Il peut être fait en divers matériaux : polyamide, polyacétal, polystyrène, polyacrylnitrile, etc.
- **La prise d'air**, obturable ou automatique, est fréquemment incorporée au perforateur. Elle est munie d'un filtre hydrophobe dont les pores ont un diamètre compris entre 0,25 et 0,35µm. La prise d'air assure l'arrivée d'air stérile qui permet l'écoulement du soluté. Elle est en position ouverte pour les contenants rigides et en position fermée pour les contenants souples.
- **La chambre compte-gouttes**, de forme cylindrique, est rigide ou semi-rigide, transparente, d'un volume de 10 à 15mL avec compte-gouttes calibrés (20 gouttes par mL) et contient un filtre à sa base d'une porosité de 15 à 20µm. Elle permet d'amorcer la perfusion, de piéger les bulles d'air et de filtrer les particules du soluté. Sa transparence offre un contrôle visuel du débit par comptage des gouttes. Les matériaux sont PVC ou butadiène styrène.
- **La tubulure** est un tube transparent plus ou moins souple, résistant à la plicature, d'une longueur minimale de 1,50m. Son embout terminal est muni d'un raccord Luer Lock. Elle relie les différents éléments du perfuseur entre eux, permet l'écoulement par gravité et la visualisation de bulles d'air ou de particules. Le raccordement du perfuseur à la voie d'abord se fait par l'intermédiaire de l'embout terminal Luer Lock. Elle est en PVC.
- **Le système de réglage du débit**, généralement matérialisé par une rampe à mollette, est situé sur la tubulure, entre la chambre compte-gouttes et l'embout terminal. Le débit de la perfusion est assuré par l'écrasement progressif voire complet de la lumière de la tubulure.

Eléments facultatifs :

- **Le site d'injection**, auto-étanche, en caoutchouc ou en silicone, est fréquemment placé sur la tubulure. Il est utilisé pour l'injection extemporanée d'un médicament dans le flux de la perfusion.
- **le robinet 3 voies** est un dispositif assurant le raccord supplémentaire d'un cathéter, d'un prolongateur ou d'un perfuseur sur la ligne de perfusion.

PERFUSEUR SANS PVC : dispositif dont la tubulure est constituée de butadiène styrène, de polyamide ou de polyéthylène. Il rend possible la perfusion de médicaments comme le TAXOL[®], incompatible avec les tubulures classique en PVC.

PERFUSEUR OPAQUE : perfuseur « classique » dont la chambre compte-gouttes et la tubulure sont rendues opaques. Il est utilisé pour l'administration de médicaments photosensibles tels que le CISPLATYL[®] ou le 5-FU[®].

Remarque : en cas d'urgence ou en l'absence de matériel spécifique, une tubulure « classique » peut être rendue opaque en la couvrant sur toute sa longueur de papier aluminium.

Un abord veineux associé au perfuseur permet la prise en charge LPPR de ce dernier. Cet abord veineux est de type : aiguille de veine ou aiguille hypodermique, cathéter court ou microperfuseur (aiguille épicroânienne ou butterfly). [65]

❖ **L'infuseur**

Egalement appelé diffuseur portable, il s'agit d'un dispositif externe non implantable, non programmable, stérile à usage unique. Il permet la diffusion à débit continu en ambulatoire de produits médicamenteux. Il est exempt de moteurs, piles ou de systèmes électroniques.

✓ Description

Il est constitué de différents éléments :

- **Le boîtier externe**, rigide et transparent, a pour fonction de protéger le réservoir interne qui contient la solution médicamenteuse.
- **Le réservoir interne** est une poche souple en PVC ou en élastomère, qui se gonfle sous la pression de la solution et se dégonfle sous l'action de la pression due à la rétractation naturelle.
- **Le site de remplissage** se situe à l'extrémité de la coque. Il est muni d'une valve anti retour et permet l'injection de solutions médicamenteuses dans le réservoir.
- **La tubulure d'administration** est placée dans la continuité de la poche en élastomère. Son extrémité distale se termine par un embout Luer Lock.
- **Le filtre** élimine les bulles d'air et/ou les particules.

✓ Principe de fonctionnement

Le fonctionnement du diffuseur repose sur la loi de Poiseuille qui régit l'écoulement des fluides visqueux dans les tuyaux cylindriques :

$$D = (\pi \cdot r^4 / 8\mu l) \times \Delta P$$

D = débit de la solution à travers

r = rayon interne du tube

μ = viscosité de la solution

l = longueur du tube

ΔP = différence de pression de part et d'autre du tube (pression positive exercée par le réservoir et pressions veineuse et artérielle d'autre part).

La solution est ainsi propulsée vers la tubulure d'administration via un régulateur de débit précalibré. Les volumes de 50 à 500mL et débits de 0,5 mL/h à 250 mL/h sont prédéfinis par les fabricants et pour chaque modèle de diffuseurs. Une variation de débit de plus ou moins 15% est tolérée. [65]

Remarque : Chaque fabricant doit fournir la liste des médicaments dont la compatibilité et la stabilité a été testée pour chacun des modèles de diffuseurs. Elle précise la plage de concentration, la température et la durée de conservation dans le diffuseur. Les durées de perfusion peuvent aller de 30 minutes à 11 jours ; le modèle de diffuseur est choisi en fonction du schéma thérapeutique.

➤ SYSTÈMES D'ADMINISTRATION ACTIFS

Les systèmes d'administration actifs nécessitent une source d'énergie extérieure (secteur, batterie ou piles) pour fonctionner. Ils sont munis de seringues ou de poches contenant le médicament à administrer. Ils peuvent être fixes ou portables. Ces appareils sont programmables afin d'en assurer un fonctionnement autonome et un débit de perfusion précis. On distingue deux grands types : les pousse-seringues et les pompes.

❖ **Le pousse seringue**

Le pousse-seringue est constitué d'un moteur assurant une poussée régulière sur le piston d'une seringue d'un volume variant de 10 à 60mL. Il est indispensable d'indiquer à l'appareil le type de seringue utilisé et le volume de celle-ci. Il est important de vérifier la compatibilité entre la seringue et l'appareil afin d'éviter un mauvais débit de perfusion. Le pousse-seringue est spécifique pour l'administration de petit volume à faible débit. [65]

❖ **La pompe**

C'est actuellement l'un des appareils les plus utilisés à domicile. La pompe nécessite l'utilisation d'une tubulure spécifique de la marque et du modèle employé. Certaines pompes s'utilisent avec une cassette : il ne s'agit pas d'un réservoir mais d'un système intégré à la tubulure, adapté à la pompe. Elle permet l'entraînement du soluté et une mise en place simplifiée de la tubulure. La pompe est dite péristaltique si l'entraînement du soluté se fait par étirement de la tubulure, et volumétrique si l'entraînement est réalisé grâce à l'action progressive d'un piston. [65]

3.6.3 Sets de soins

Il existe des sets de soins, ensembles complets comprenant tout le matériel nécessaire aux soins ambulatoires. Ils sont stériles, à usage unique, compacts et conditionnés sous blisters. Le set est organisé de manière à faciliter le déroulement du soin à domicile à l'infirmière.

Tous sont composés d'une base commune d'accessoires de protection et d'hygiène :

- charlotte,
- masque,
- essuie-mains,
- champ de table,
- compresses,
- gants.

Suivant l'acte infirmier, on distingue trois types de sets :

- **set de pose,**
- **set d'héparinisation ou de rinçage,**
- **set de remplissage ou reconstitution** avec ou sans set de dépose (ou set de fin).

Au sein de chaque type, la composition d'un set est spécifique selon la voie concernée : sous-cutanée, veineuse périphérique ou veineuse centrale. Il est intéressant de noter que le set peut être reconstitué par le pharmacien d'officine à partir d'éléments séparés selon le respect de la nomenclature LPPR.

➤ SET DE POSE

✓ Description

Le set de pose **concerne le patient**. Il permet la pose du matériel nécessaire à la perfusion. On distingue les sets de pose selon la voie d'abord et leur système de branchement correspondant :

- matériel spécifique du set de pose de l'abord périphérique ou sous-cutané :
 - cathéter court et microperfuseur,
 - robinet 3 voie avec ou sans prolongateur.

- matériel spécifique du set de pose de l'abord central :
 - aiguilles généralement de 18G et/ou aiguille de Huber,
 - robinet 3 voies avec ou sans prolongateur.

✓ Accessoires

Les accessoires de pose de la perfusion au bras du malade en l'absence de chambre à cathéter implantable comprennent notamment : aiguille épicroânienne, cathéter périphérique, prolongateur, robinet à trois voies, bouchon Luer Lock, compresses, pansements, calot, gants, champ.

➤ SET DE REMPLISSAGE

✓ Description

Egalement appelé set de préparation, le set de remplissage **concerne le perfuseur, le diffuseur, le pousse seringue ou la pompe**. Certains modèles contiennent en plus un SET DE DEPOSE (ou dépiquage).

✓ Accessoires

Les accessoires spécifiques de remplissage pour perfusion à domicile comprennent : seringue, aiguilles, tubulure, compresses, bouchon Luer Lock, champs, calot, gants, masque.

➤ SET POUR HEPARINER UNE CHAMPRE A CATHETER OU UN CATHETER CENTRAL

✓ Description

Egalement appelé set de rinçage ou set de fin de cure, le set d'héparinisation **ne concerne que la voie centrale**. Il permet d'éviter que le cathéter ne se bouche par l'administration d'héparine ou de solution de rinçage (NaCl 0,9%). La périodicité est variable selon les protocoles hospitaliers.

On distingue le set selon le matériel à rincer : chambre implantable ou cathéter tunnelisé.

✓ Accessoires

Il comprennent : masque, champ, gants, calot, compresses, seringue et aiguilles.

ESSENTIEL CHIMIOThERAPIE

La découverte de l'action anti-tumorale de certaines substances est ancienne. C'est en 1940 que la chimiothérapie moderne a pris son essor avec l'observation des effets induits par des toxiques connus (gaz de combat ou gaz moutarde) sur les organismes humains, puis les travaux qui ont suivis sur ces dérivés azotés de l'ypérite, et enfin les premières applications cliniques. La chimiothérapie trouve sa place dans le traitement des tumeurs localement avancées, soit comme **traitement de première intention** (chimiothérapie d'induction ou néo-adjuvante), soit de façon **concomitante à la radiothérapie** (radio-chimiothérapie concomitante).

La cible habituelle est l'ADN lorsque la cellule est en cours de division. Les lésions induites déclenchent soit un phénomène immédiat de mort cellulaire par nécrose, soit un arrêt du cycle sous l'action de régulateurs physiologiques (comme la protéine p53) entraînant une réparation de l'ADN lésé ou si c'est impossible le suicide de la cellule par apoptose. Ces effets se produisent sur des cellules tumorales mais aussi sur des cellules normales en phase de division, traduisant la **non spécificité des chimiothérapies**. L'efficacité du traitement se jugera sur l'effet différentiel entre tissus sains et tissus tumoraux. **L'atteinte des tissus sains limite l'utilisation des chimiothérapies.**

Les agents cytotoxiques sont classés de façon commode selon leur mode d'action, tel qu'il a pu être observé *in vitro*. Leur mode d'action *in vivo* est souvent beaucoup plus complexe que ne le suggèrent les données de laboratoire (par exemple : les étapes qui conduisent à la mort cellulaire à partir de la cassure d'un brin d'ADN sont mal comprises). Au fil du temps, de nouvelles molécules s'ajoutent régulièrement à l'arsenal thérapeutique, certaines optimisant des modes d'actions connus, d'autres visant d'autres cibles moléculaires. On distingue les classes interagissant directement avec l'ADN (alkylants : **cisplatine, carboplatine**, ... ; intercalants : doxorubicine, épirubicine, ...), d'autres indirectement (antimétabolites : **5-FU** ; inhibiteurs de la transcription et de la réplication : irinotécan, topotécan, étoposide, ... ; antimitotiques : **taxanes** et alcaloïdes de la pervenche).

La mise en route du traitement doit se faire **sous surveillance médicale**, en hospitalisation, quels qu'en soit les modalités et le lieu exact (hôpital ou clinique). Cette disposition permet de **parer le plus rapidement et le plus efficacement à certaines réactions majeures d'intolérance**, immédiates ou précoces, tel le choc parfois provoqué par le paclitaxel. Dans les jours suivant, on pourra suivre attentivement une fonte tumorale rapide, qu'il faut prévenir : hyperdiurèse, alcalinisation des urines, allopurinol. Le milieu hospitalier offre, grâce à l'expérience d'infirmières accoutumées à ces traitements, une sensation de sécurité pour le malade ; ainsi amorcée dans de bonnes conditions, la chimiothérapie sera mieux acceptée et le patient envisagera plus volontiers que la suite soit appliquée à son domicile ou en ambulatoire, en hôpital de jour ou dans un cabinet médical. Deux paramètres fondamentaux doivent être évalués suite à la mise en route de la chimiothérapie : l'efficacité du traitement et sa tolérance.

La toxicité cellulaire par laquelle se manifestent les effets antitumoraux de la chimiothérapie n'est pas spécifique des tissus cancéreux : **toute administration de médicament sera accompagnée de manifestations liées à l'atteinte concomitante des tissus sains de l'organisme.** Ces lésions des cellules normales sont d'autant plus fréquentes, précoces et importantes que leur activité cinétique et métabolique est intense. En d'autres termes, plus une structure tissulaire possède un coefficient de renouvellement cellulaire élevé, c'est-à-dire une proportion importante de cellules dans le cycle cellulaire, plus elle est vulnérable à l'action toxique des agents anticancéreux. C'est le cas, entre autres, des lignées hématopoïétiques de la moelle osseuse, dont une partie seulement des cellules souches en phase de repos (cellules quiescentes ou en G₀) résiste à l'agression chimique et permet une régénération médullaire ultérieure et l'approvisionnement du sang périphérique. On observe ainsi des leuco-neutropénies à l'origine d'infections, des thrombocytopénies à l'origine d'hémorragies et des anémies. Mais d'autres tissus sains sont également fréquemment touchés, entraînant divers effets indésirables : nausées et vomissements, mucites et stomatites, neurotoxicité, alopecie, néphrotoxicité, etc.

A de rares exceptions près, l'emploi d'un seul médicament anticancéreux ne permet pas d'obtenir de guérison ni de rémission durable chez un malade porteur d'une tumeur sensible même si au début du traitement la régression tumorale est spectaculaire. Cet échec est dû au développement de résistances tumorales à l'anticancéreux utilisé. L'association de plusieurs anticancéreux permet de diminuer ces phénomènes de résistance et donc d'augmenter l'efficacité du traitement ; cela s'appelle la **polychimiothérapie**. Cette dernière n'est bien entendu acceptable que si les effets toxiques ne sont pas majorés. Dans le traitement des tumeurs des VADS, le protocole de polychimiothérapie le plus souvent mis en œuvre est le **TPF (Taxanes, sels de Platine, 5-FU)**.

Tout comme l'association de plusieurs médicaments anticancéreux entre eux, la **radiochimiothérapie** s'est largement imposé ces dernières années dans la stratégie thérapeutique des cancers en général et du cancer ORL. De nombreux médicaments cytotoxiques ont été employés en association avec la radiothérapie. Seuls quelques cytotoxiques ont un effet synergique reconnu avec la radiothérapie : dans le cancer des VADS, il s'agit du **cisplatine**, qui modifie les lésions radioinduites de l'ADN et du **5-FU**, qui inhibe en partie la réparation de ces lésions radioinduites, en déplaçant la cellule en nucléotides tri-phosphorés. La toxicité immédiate des associations concomitantes est maintenant bien connue : une majoration de la toxicité cutanée, muqueuse et digestive a été retrouvée dans la plupart des essais randomisés. Ceci nécessite soit une adaptation du fractionnement ou des volumes d'irradiation, soit la mise en place de soins de support plus importants (sondes nasogastriques d'alimentation, traitement des mucites par laser, ré-hospitalisation pour morphiniques et/ou nutrition parentérale, ...). La toxicité tardive, quant à elle, de telles associations reste mal connue, probablement majorée par rapport à l'irradiation exclusive.

La chimiothérapie est **administrée par perfusion** au moyen de **cathéters longs**. Contrairement aux sondes, qui sont introduites sans effraction dans un canal naturel, les cathéters sont des appareils tubulaires insérés par effraction dans le système cardiovasculaire. Ces cathéters longs sont indiqués pour les traitements médicamenteux lourds comme la chimiothérapie et concernent l'abord central. Le cathéter peut être simple, à émergence cutanée ou alors reliée à une chambre implantable. **L'abord central** est préféré en raison de la toxicité des produits (hyperosmolaires ou agressifs pour l'endoveine), de la difficulté de l'accès veineux, dans un souci de protection du capital veineux et pour améliorer le confort du patient lors de traitement de longue durée. Cet abord permet une perfusion directement au niveau des veines centrales profondes qui se caractérisent par un fort débit sanguin permettant une dilution optimale de la solution perfusée. L'implantation de ces dispositifs est un **acte médical**, réalisé **sous anesthésie générale**. Au cours du traitement, le cathéter (ou la chambre implantable) sera relié, via une tubulure, à un système d'administration de la chimiothérapie. Il existe des systèmes dits « passifs », fonctionnant grâce à la gravité, comme le perfuseur, ou grâce à la rétraction naturelle d'une membrane, comme l'infuseur, et des systèmes dits « actifs », fonctionnant grâce à de l'énergie, comme les pompes et les pousse-seringues.

4 Thérapie ciblée

Leur mode d'action est basé sur la connaissance de la biologie moléculaire de la cellule tumorale et son environnement. Des cibles thérapeutiques ont été identifiées au niveau du cycle cellulaire, de la membrane ou de l'environnement de la cellule, permettant le développement d'anticorps (AC) dirigés contre ces cellules. Le cétuximab (ERBITUX[®]) est un AC monoclonal dirigé contre le récepteur EGF (*Epidermal Growth Factor*) qui est un facteur de croissance de la prolifération cellulaire. L'AC agit de façon compétitive sur la portion externe du récepteur de l'EGF (EGFR pour *Epidermal Growth Factor Receptor* ou encore appelé HER1 pour *Human Epidermal growth factor Receptor*) en empêchant son action puisqu'il sature l'ensemble des récepteurs. Les cancers des VADS surexprimant dans plus de 90% des cas ce récepteur, il a été légitime de tester ce médicament.

D'autres voies sont en cours de recherche. C'est le cas des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI pour *Tyrosine Kinase Inhibitors*) qui sont également des thérapies ciblées visant à bloquer les effets de la surexpression ou de la suractivation des récepteurs HER mais qui sont, quant à eux, dirigés contre le domaine intracellulaire de ces récepteurs. Cela va ainsi inhiber l'activité tyrosine kinase et l'autophosphorylation des récepteurs et par conséquent la transmission du signal. Les inhibiteurs de mTOR sont également à l'essai, de même que les anti-intégrines.

4.1 Récepteur HER

La famille HER est caractéristique des récepteurs à activité tyrosine kinase. Les données expérimentales ont montré que **l'activation des récepteurs HER** jouerait un **rôle fondamental** dans le développement et/ou la croissance de **nombreux cancers humains**. [96]

Cette famille est constituée de quatre récepteurs :

- HER1 ou EGFR ou ErbB1,
- HER2 ou cRebB2/neu,
- HER3 ou ErbB3,
- HER4 ou ErbB4.

Ces quatre récepteurs partagent une forte homologie de structure primaire qui se traduit par une organisation structurale commune caractéristique. Il existe 2 exceptions : le récepteur HER2, qui possède la plus puissante activité tyrosine kinase, mais aucun ligand connu ; le récepteur HER3 qui ne possède aucune (ou très faible) activité tyrosine kinase. Le récepteur qui intéresse le cancer des VADS est le HER1 ou EGFR, dont vont être décrits successivement la biologie, la structure, le rôle dans la croissance tumorale et la stratégie de ciblage en oncologie.

4.1.1 Biologie et structure

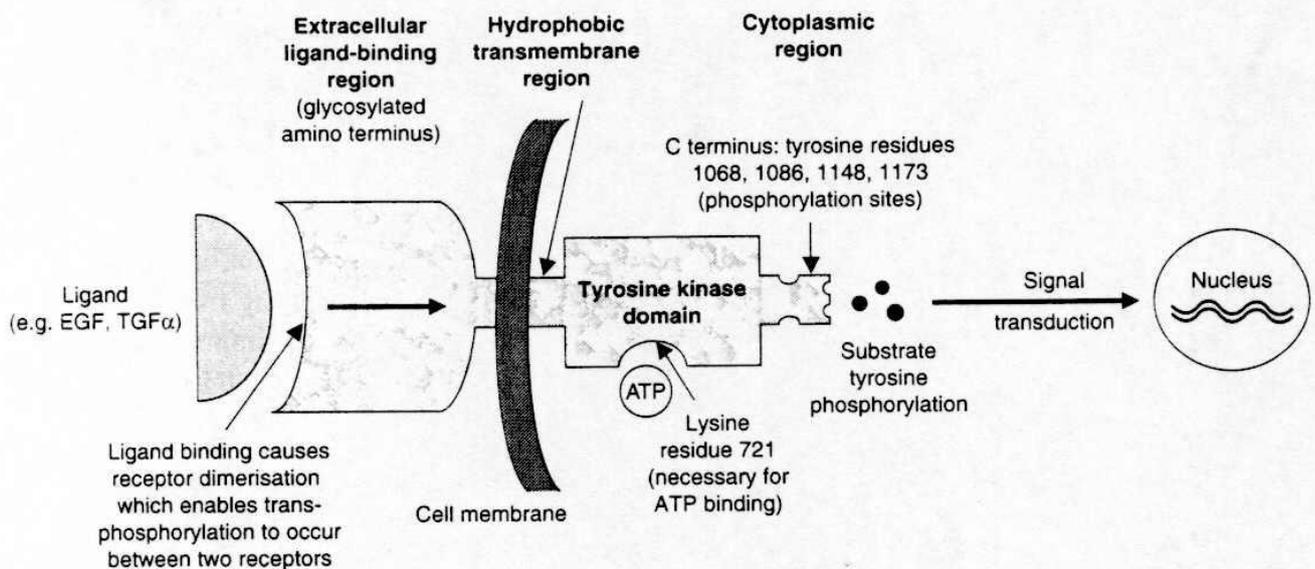
Les cellules sont continuellement exposées à divers stimuli externes véhiculés par des facteurs solubles endocrines et paracrines ainsi que par des molécules provenant de cellules voisines. Il est essentiel que la cellule interprète correctement ces signaux extracellulaires pour produire une réponse adaptée en termes de développement et de prolifération cellulaire. Dans ce processus, les récepteurs à activité tyrosine kinase jouent un rôle essentiel car ils sont capables d'intégrer un large éventail de stimuli externes par des signaux spécifiques intracellulaires permettant à la cellule de répondre de manière adaptée à son environnement. La famille des récepteurs HER est caractéristique des récepteurs à activité tyrosine kinase. Ces récepteurs HER sont exprimés dans une variété de tissus d'origine épithéliale, mésenchymateuse et neuronale dans lesquels ils jouent un rôle fondamental dans les processus de développement, de prolifération et de différenciation. [96]

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou HER1 est une glycoprotéine transmembranaire de 170 kDA. La structure de l'EGFR comporte trois domaines distincts :

- ❖ **Un domaine extracellulaire** ou **ectodomaine**, pourvu d'un site de fixation des ligands. Il est composé de 4 sous-domaines (I à IV) répétés deux à deux en alternance. Les sous-domaines I et III sont très semblables et analogues à un domaine du récepteur IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), un autre récepteur à activité tyrosine kinase. Les sous-domaines II et IV sont caractéristiques par leur abondance en cystéine, d'où leur appellation CR1 et 2 (CR : cystein-rich) ;
- ❖ **Un domaine transmembranaire lipophile** permettant l'ancrage du récepteur dans la membrane cellulaire ;
- ❖ **Un domaine intracellulaire** à activité tyrosine kinase. L'activité tyrosine kinase nécessite la fixation d'un phosphate sur la partie C-terminale du domaine, riche en sites de phosphorylation, très important pour la transduction du signal. [97]

Figure 20 : Domaines du récepteur HER

Source : adiph.org/acophra/r200901-b.html, le 17/07/10



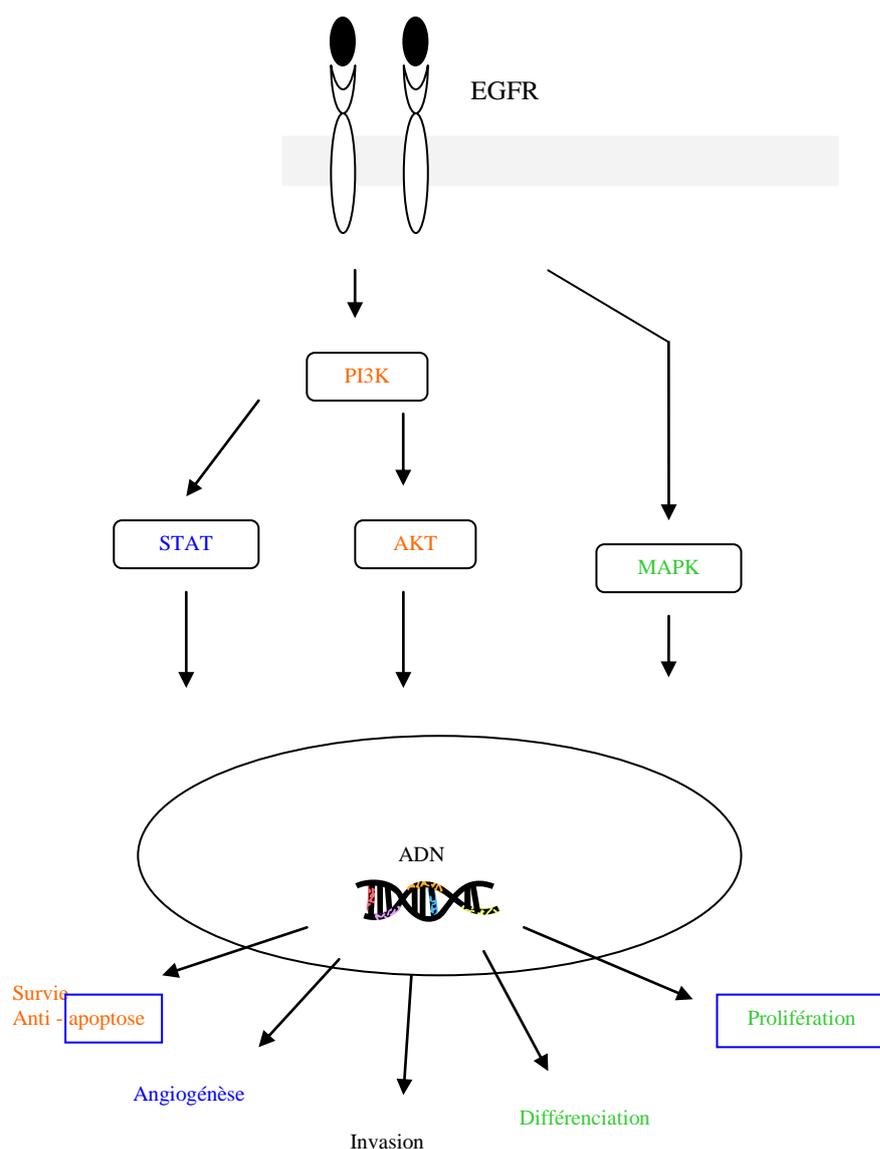
Le récepteur HER1 existe sous une forme inactive à l'état de monomère à la surface de la cellule. Il est activé par homo- ou hétérodimérisation après fixation d'un ligand sur le domaine extracellulaire. L'EGF (*Epidermal Growth Factor*) et le TGF- α (*Transforming Growth Factor-alpha*) sont les deux principaux ligands de HER1. Les quatre autres ligands décrits sont : l'heparin-binding (Hb)-EGF, l'amphiréguline, la bêtacelluline et l'épiréguline.

La fixation de l'un ou l'autre de ces ligands sur le domaine extracellulaire du récepteur est l'élément clé de son activation. En l'absence de ligand, le récepteur se trouve majoritairement sous forme de monomères inactifs. La fixation du ligand entraîne un changement de conformation du domaine extracellulaire permettant l'association de deux monomères pour former un dimère actif. Les dimères ainsi formés peuvent être de deux types : soit des homodimères lorsque deux monomères d'un même récepteur s'associent (par exemple HER1-HER1), soit des hétérodimères lorsque deux monomères différents s'associent (par exemple HER1-HER2). [96]

4.1.2 Rôle dans la croissance tumorale

Après fixation du ligand et dimérisation, il se produit une modification structurale de la portion intracellulaire du récepteur induisant par phosphorylations en cascade l'activation des voies de transduction du signal de prolifération cellulaire, notamment les voies des MAP-kinases, des phosphatidylinositol-3 kinases et de STAT (figure 21). Le récepteur, quant à lui, est internalisé par endocytose, puis dégradé ou recyclé à la surface cellulaire. [97]

Figure 21 : Voies de signalisation



La voie des MAP (*Mitogen Activated Protein*) kinases stimule la synthèse de nombreux facteurs de transcription comme c-myc, c-fos, c-jun, etc. Son rôle est donc essentiel pour la prolifération et la différenciation cellulaire.

La voie de la PI3 kinase est responsable par l'activation de la protéine kinase AKT du contrôle des voies antiapoptotiques.

La voie de STAT est impliquée dans la prolifération, l'apoptose et l'angiogénèse. [96], [97]

A l'état physiologique, sur les cellules normales, l'EGFR est un proto-oncogène qui joue un rôle prépondérant dans la survie cellulaire. A l'état pathologique, l'EGFR est impliqué dans les différents

processus de carcinogénèse comme la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'angiogénèse, la mobilité cellulaire et la progression métastatique ; il est alors considéré comme un oncogène. Différents modes d'activation de l'EGFR peuvent être observés dans la tumeur :

- une surexpression du récepteur au niveau membranaire ;
- une augmentation de l'expression du ligand ;
- une activation intrinsèque du récepteur, indépendante du ligand : récepteur mutant tronqué par délétion d'exons. [97]

4.1.3 Stratégie de ciblage des HER en oncologie

L'évolution des connaissances sur les récepteurs HER et leurs voies de signalisation a permis le développement de nouvelles thérapies ciblées visant à bloquer les effets de leur surexpression ou sur-activation :

- AC monoclonaux dirigés contre la partie extracellulaire du récepteur, inhibant la liaison du ligand ou accélérant l'internalisation et la dégradation du récepteur ;
- Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) dirigés contre la partie intracellulaire du récepteur, inhibant l'activité tyrosine kinase et l'autophosphorylation du récepteur et par conséquent la transmission du signal ;
- Antagonistes ou AC anti-ligands diminuant l'activation ligand-dépendante des récepteurs ;
- Ligands ou AC conjugués à des toxines tuant les cellules après internalisation des récepteurs ;
- Oligonucléotides anti sens bloquant la transcription des gènes des récepteurs ou de leurs ligands ;
- Vaccins.

Les recherches ont principalement évolué vers le développement des inhibiteurs de tyrosine kinase et des anticorps monoclonaux. [96]

4.2 Anticorps anti-EGFR

4.2.1 Généralités

Les AC anti-EGFR agissent par **liaison spécifique au domaine extracellulaire de EGFR**, indépendamment de la phosphorylation du récepteur, entraînant alors l'internalisation et l'inactivation du complexe anticorps – récepteur sans activation des voies de transduction en aval. Les AC actuellement disponibles ou en cours de développement correspondent à des AC d'origine murine, secondairement humanisés pour éviter les phénomènes d'immunisation. [98]

➤ Structure

Les anticorps ou immunoglobulines (Ig) sont des molécules bifonctionnelles de 150 kDa ; leur fonction première est de se lier spécifiquement à un antigène (AG), l'autre est de recruter d'autres cellules ou molécules pour détruire le pathogène auquel elles se sont liées. Ces fonctions sont exercées par des parties différentes de l'immunoglobuline :

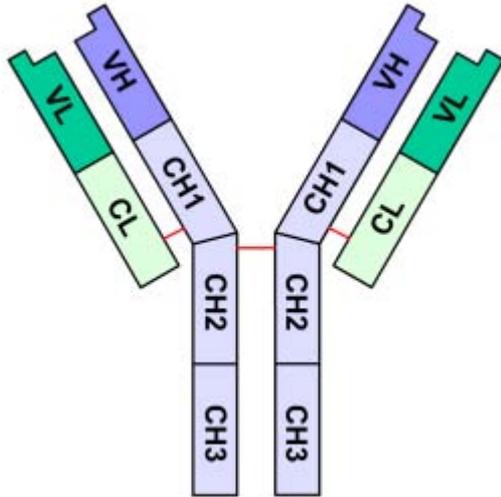
- * une première, appelée **région V** (ou région variable) du fait de son importante variabilité, sert à la reconnaissance de l'antigène ;
- * une autre, identique chez toutes les Ig de même isotype, appelée **région C** (ou région constante), est impliquée dans l'activation d'un mécanisme effecteur différent.

Les Ig sont constituées de quatre chaînes polypeptidiques, deux chaînes lourdes (H, *high*) et deux chaînes légères (L, *light*), stabilisées par des ponts disulfures inter et intra caténaux. Les chaînes L et H sont organisées en domaines. Pour les chaînes légères, il existe deux domaines, nommés V_L et C_L ; pour les chaînes lourdes, il y a un domaine V_H et trois ou quatre domaines C_H suivant l'isotype. Sur les domaines V_H et V_L se trouvent 3 régions hypervariables, les CDR (*Complementary Determining Region*), séparées par 2 régions plus conservées, les zones charpentes FR (*Framework*). L'association

dans l'espace des 6 CDR et des 4 FR (3 CDR et 2 FR pour chaque chaîne) forme le **paratope** ou **site de liaison de l'AG**. Les régions hypervariables permettent une reconnaissance spécifique de ce dernier, les régions charpentes sa fixation. La région charnière, située entre les domaines CH1 et CH2 de la chaîne lourde autorise une certaine flexibilité de l'AC permettant ainsi une mobilité des deux paratopes. [98]

Figure 22 : Schéma d'une immunoglobuline

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Anticorps>, le 22/08/10



➤ Nomenclature

Les AC monoclonaux ont une **nomenclature spécifique** définie par la USAN (*United States Adopted Name*), qui permet d'en déduire les caractéristiques grâce à leur terminologie.

- ✓ Tous les noms d'anticorps monoclonaux finissent par le suffixe **-mab** ;
- ✓ La syllabe précédant ce suffixe détermine la source de l'anticorps : **u** pour humain, **xi** pour chimérique, **zu** pour humanisé, **o** pour murin ;
- ✓ La pathologie est identifiée par la syllabe précédant la source du produit : tous les AC monoclonaux approuvés pour le traitement des cancers utilisent la terminologie **-tu** pour *miscellaneous tumors* ;
- ✓ Enfin, le préfixe par lequel commence le nom de l'anticorps est unique pour chaque anticorps.

[98]

4.2.2 Cétuximab ERBITUX®

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique (humain/murin), de type IgG1, se fixant électivement à la portion extracellulaire du récepteur à l'EGF. Son affinité et sa spécificité pour le récepteur à l'EGF sont supérieures à celles des deux principaux ligands naturels EGF et TGF- α . Plusieurs études de phase II ont démontré l'activité du cétuximab en monothérapie et en association à la chimiothérapie :

- dans les cancers colorectaux métastatiques exprimant l'EGFR après échec au CPT-11 (irinotécan, CAMTO®) ;
- dans les cancers des VADS localement évolués en association avec la radiothérapie ;
- dans les cancers bronchiques.

➤ Etude Bonner JA

Le récepteur à l'EGF est exprimé dans la plupart des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Le cétuximab a donc été précocement testé dans ces localisations, notamment avec la radiothérapie dont les effets étaient potentialisés.

L'étude de phase III de *Bonner et al.* [99] a randomisé 424 patients avec un cancer ORL localement avancé. L'étude comparait une radiothérapie seule à une association radiothérapie + cétuximab (dose de charge 400 mg/m², une semaine avant la radiothérapie, puis 250 mg/m² hebdomadaire). Trois protocoles de radiothérapie étaient autorisés : 1fois/jour, 70 Gy en 35 fractions ; 2fois/jour, 72-76,9 Gy en 60-64 fractions et 72 Gy en 42 fractions. Parmi les patients randomisés dans le bras radiothérapie + cétuximab, 90% ont reçu la dose prévue. Les résultats étaient nettement en faveur de la combinaison avec une augmentation significative de la durée du contrôle locorégional de presque 10 mois (24,4 mois versus 14,9 mois). L'objectif principal était atteint avec une amélioration de la survie globale médiane de 20 mois (49 versus 29,3 mois). Les effets secondaires ne semblaient pas majorés avec le cétuximab (mucites, dysphagie, radiodermite) à l'exception du syndrome acnéiforme (17% versus 1%). Il existait un taux de préservation laryngée supérieur dans le bras association. [97]

Cette étude avait choisi comme bras de référence la radiothérapie seule puisqu'à son initiation, la supériorité de la radio-chimiothérapie n'avait pas encore été validée. Quoi qu'il en soit, l'emploi du cétuximab peut être considéré comme une alternative à l'utilisation du cisplatine dont la toxicité constitue régulièrement un facteur limitant de la décision thérapeutique.

➤ En pratique

▪ PRESENTATION

Le cétuximab, ERBITUX®, est présenté en flacon de solution incolore à jaunâtre, pour perfusion prête à l'emploi (ou à diluer) dosée à 100 mg pour 20 mL et à 500 mg pour 100 mL (boîte de 1). La concentration de la solution est de 5 mg/mL. La spécialité se conserve entre +2 et +8°C. Il ne faut pas le congeler.

▪ PREPARATION

Le cétuximab est prêt à l'emploi ou peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9% : 1 volume d'ERBITUX® pour 10 volumes de solution de NaCl à 0,9%. Il ne faut pas utiliser d'autre solvant que le chlorure de sodium à 0,9%. La dose nécessaire de cétuximab est prélevée puis répartie dans plusieurs seringues ou dans une poche (PVC, EVA ou PE) de NaCl à 0,9% ou vide. La **stabilité de la solution diluée** a été démontrée pendant **48 heures à 25°C**. La solution ne contient pas de conservateur. Néanmoins, il est préférable d'utiliser extemporanément toute solution reconstituée.

▪ ADMINISTRATION

La cétuximab s'administre en **perfusion intraveineuse** avec un débit maximum de 10mg/min ou 2mL/min de la solution prête à l'emploi, soit 2 heures pour la dose de 400 mg/m² et 1 heure pour la dose 250 mg/m². Le cétuximab doit être débuté une semaine avant la radiothérapie et il faut le poursuivre pendant toutes les séances.

Sa posologie est la suivante : 400 mg/m² en dose de charge la première semaine, puis 250 mg/m² toutes les semaines suivantes jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Hors AMM, des administrations de 500 mg/m² tous les 15 jours sont utilisées.

▪ EFFETS INDESIRABLES

Ils sont divers :

- **affections cutanées** : **rash acnéiforme**, plus ou moins prurit, sécheresse cutanée et desquamation, c'est **l'effet indésirable le plus fréquent**, rencontré chez plus de 80% des patients. En général, ces manifestations disparaissent sans séquelles au cours ou à l'arrêt du traitement. La plupart se développent au cours des 3 premières semaines de traitement.
- affections respiratoires et thoraciques, avec possible dyspnée (25% des cas) ;
- affections oculaires, avec des conjonctivites parfois (5%) ;
- troubles du métabolisme : sont notés des cas de diminution progressive de la concentration sérique en magnésium. D'autres désordres électrolytiques ont été observés, avec principalement hypocalcémie et hypokaliémie (fréquence non connue) ;
- troubles généraux et anomalies au site d'injection : réactions légères à modérées liées à la perfusion, incluant fièvre, frissons, nausées, vomissements, maux de tête, vertiges, etc. survenant pendant ou peu de temps après la perfusion, principalement lors de la première administration.

- **CONTRE INDICATION** : Hypersensibilité au produit.

▪ PRECAUTION D'EMPLOI :

- * Une **surveillance pulmonaire** est indispensable à partir du premier mois de traitement.
- * Une **surveillance cutanée**, avec adaptation de posologie en fonction de la sévérité des lésions, est également nécessaire. Les toxicités cutanées sont aggravées par la radiothérapie concomitante. De l'érythème initial de la radiothérapie et du rash acnéiforme du cétuximab, la toxicité peut évoluer vers la dermatite radique sévère et parfois la nécrose. En revanche, il n'a pas été démontré d'exacerbation de la dysphagie radio-induite ou des mucites.
- * Une **prémédication** est obligatoire lors de la première perfusion, et recommandée ensuite : antihistaminique H₁ en perfusion IV et corticoïdes PO.
- * La surveillance doit se poursuivre 1 heure après la fin de l'administration. Un équipement de réanimation doit être disponible dans le service.
- * En cas de réactions à la perfusion, il faut diminuer la vitesse de perfusion, voire arrêter le traitement en cas de réaction sévère.
- * Une surveillance électrolytique régulière est demandée : magnésémie, calcémie et kaliémie, de même que le contrôle de la survenue d'AC anti cétuximab (environ 4% de risque) sans retentissement sur l'activité.

Le cétuximab possède une AMM en association avec la radiothérapie dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou et c'est actuellement la **seule thérapie ciblée anti-EGFR disposant d'une AMM dans le cancer des VADS**. Toutes les autres thérapies sont expérimentées au cours d'essais cliniques.

4.3 Voies de recherche

4.3.1 Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI)

Ces molécules agissent en se liant à la poche ATP du domaine intracellulaire de l'EGFR, inhibant ainsi son activité de phosphorylation et donc l'action de l'enzyme tyrosine kinase à l'origine de la transduction du signal et de la production cellulaire anormale. Le développement pré-clinique des TKI a permis de mettre en évidence une action cytostatique en monothérapie ainsi qu'une synergie d'action avec les agents de chimiothérapie conventionnels (en particuliers les sels de platine et les taxanes) ou les radiation ionisantes. [98]

Dans les cancers des VADS, des composés tels que le ZD1839 ou **gefitinib** (IRESSA®), l'**erlotinib** (TARCEVA®) ou encore le **lapatinib** (ciblant à la fois l'EGFR et ErbB2) sont utilisés au cours des essais cliniques. L'utilisation de ces inhibiteurs de l'EGFR montre que l'on peut observer plusieurs réponses cellulaires, telles qu'une majoration de l'apoptose, une modulation de la réparation de l'ADN, un arrêt dans le cycle (en G₁ en particulier, avec accumulation de p27), une inhibition de l'angiogenèse et de la production de VEGF, une inhibition du phénotype d'invasion cellulaire et métastatique et, enfin, une augmentation de l'effet anti-tumoral en combinaison avec certains agents cytotoxiques [114].

Ces dérivés ont dans les grandes lignes le même spectre de tolérance, ce qui laisse penser que l'immense majorité des effets secondaires observés avec ces produits résulte principalement de l'inhibition de l'activité kinase de l'EGFR. Les effets secondaires les plus fréquents sont par ordre de fréquence décroissante : toxicité cutanée (érythème pustulo-papuleux), diarrhée, asthénie. Des élévations transitoires des enzymes hépatiques sont également fréquemment observées et systématiquement réversibles à l'arrêt du traitement. [115]

Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase à l'essai, le **sunitinib** (SUTENT®) est actuellement en phase II. Il s'agit d'un TKI particulier puisque il inhibe la tyrosine kinase du VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Receptor*) et appartient donc aux **thérapies anti-angiogéniques**. L'angiogenèse est un mécanisme de néovascularisation prenant naissance à partir d'un réseau capillaire préexistant. Elle est particulièrement importante et indispensable au cours de nombreux processus physiologiques tels que le développement embryonnaire, l'implantation du placenta mais aussi pathologique, en particulier pour la croissance des tumeurs et le développement des métastases. L'activation des cellules endothéliales conduit à la dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire environnante. La migration orientée est suivie d'une phase proliférative. Les cellules se différencient ensuite en une structure de type capillaire pour former un réseau vasculaire nécessaire au développement des tissus. Au cours de ces dernières années, il est devenu clair que l'angiogenèse n'est pas contrôlée par un seul facteur, mais par une balance d'inducteurs et d'inhibiteurs produits par les cellules normales ou tumorales. Parmi ces polypeptides, le VEGF est apparu comme étant le régulateur clef de l'angiogenèse. [98]

4.3.2 Inhibiteurs de mTOR

L'étude des propriétés cellulaires de la rapamycine (Sirolimus, RAPAMUNE®) a permis la découverte chez la levure puis chez les mammifères des fonctions de la protéine kinase TOR (*Target Of Rapamycin*). Chez les mammifères, mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) est un contrôleur central de la croissance cellulaire en réponse aux facteurs de croissance et aux nutriments. L'activation de mTOR a de nombreuses cibles et concerne notamment la régulation de la machinerie traductionnelle. Les recherches actuelles montrent que mTOR intègre de multiples voies de signalisation, incluant l'insuline, des facteurs de croissance (comme l'IGF1 et l'IGF2) et les mitogènes. mTOR est également un indicateur de la quantité de nutriments disponibles pour la cellule ainsi que du statut énergétique et oxydoréducteur de celle-ci. Les perturbations de la voie de signalisation de mTOR sont à l'origine de plusieurs maladies et cancers, en particuliers le cancer des VADS. [109], [110]

La rapamycine, en inhibant mTOR, inhibe la croissance de nombreux types cellulaires, expliquant ainsi les différentes voies de développement en clinique. En oncologie, la rapamycine et les molécules apparentées exercent un effet antitumoral *in vitro* et *in vivo* sur un très grand nombre de types cellulaires. Ces molécules apparentées sont deux esters de la Rapa, d'action analogue, le **temsirolimus** et l'**évérolimus**, qui ont ainsi été développés avec des **propriétés pharmacocinétiques améliorées**. [111], [112]

Le temsirolimus est utilisé dans les cancers du sein et du rein à un stade avancé. L'utilisation de l'évérolimus dans le traitement des cancers des VADS fait actuellement l'objet d'essais de phase I et II. L'objectif de ces essais est d'évaluer une chimiothérapie d'induction associant le carboplatine et le paclitaxel à l'évérolimus, chez des patients ayant un cancer épidermoïde inopérable des voies aéro-digestives supérieures. La dose la plus adaptée d'évérolimus est déterminée dans la première partie de l'essai (phase 1) et délivrée ensuite dans la suite de l'essai (phase 2). Les patients reçoivent une chimiothérapie d'induction comprenant une perfusion de paclitaxel et de carboplatine, administrée une fois par semaine pendant neuf semaines, associée à des prises hebdomadaires de comprimés d'évérolimus. Après la chimiothérapie d'induction, les patients peuvent recevoir, soit une opération chirurgicale, soit un traitement associant radiothérapie et chimiothérapie, avec une perfusion de cisplatine toutes les trois semaines (trois cures possibles) ou une perfusion de cétuximab toutes les semaines. Cet essai clinique a lieu à l'hôpital Beaujoin à Clichy, il a été ouvert le 17/06/2009 et sera clôt le 17/06/2011. Le promoteur de l'essai est le GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) et le financeur le laboratoire Novartis. [113]

4.3.3 Anti-intégrines

Les intégrines sont des molécules d'adhérence cellulaire, Ca²⁺ dépendantes. Ce sont des récepteurs de la matrice extracellulaire pour la cellule.

Elles sont constituées de deux sous unités (α et β). Trois domaines sont distingués : un domaine extracellulaire – site de fixation du ligand, un domaine transmembranaire – permettant l'ancrage de l'intégrine dans la membrane plasmique et un domaine cytoplasmique – interagissant avec des protéines de signalisation. Il existe 8 sous unités α et 18 sous unités β différentes et leur combinaison détermine la spécificité de l'intégrine au ligand.

Outre leur fonction d'attachement de la cellule à la matrice extracellulaire, les intégrines jouent un rôle central dans la signalisation cellulaire : une fois liées à leur ligand, elles activent des voies de transduction intracellulaires faisant intervenir, entre autres, des protéines kinases. Ces protéines kinases activées vont agir sur la survie cellulaire, le contrôle de la transcription, la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et la réorganisation du cytosquelette de la cellule.

Au cours d'un cancer, il y a changement du répertoire des intégrines avec inhibition de celles qui maintiennent les cellules attachées à la membrane basale et expression de celles qui permettent l'invasion. La solution thérapeutique envisagée est donc de bloquer ces intégrines, au moyen d'AC monoclonaux venant se fixer au niveau du domaine extracellulaire et empêchant ainsi la fixation du

ligand et donc l'activation de l'intégrine. Des études récentes à Stanford aux Etats-Unis montrent l'efficacité de l'**intetumumab** (CNTO 95), **AC monoclonal anti-intégrine αv** , associé à une radiothérapie dans le traitement des cancers des VADS et des cancers bronchiques non à petites cellules chez le rat. La croissance des cellules tumorales est en effet significativement moins importante avec l'association intetumumab-radiothérapie qu'avec la radiothérapie seule. [116]

L'étude des facteurs de croissance et de leurs récepteurs a conduit ces dernières années non seulement à une meilleure compréhension du mécanisme de la carcinogénèse, mais aussi à une approche biologique différente des traitements du cancer avec le développement des **thérapeutiques ciblées**. Ces dernières répondent à une attente majeure et ancienne des cancérologues : le traitement **spécifique de la cellule cancéreuse**, permettant ainsi d'éviter ou de limiter la toxicité locale ou générale des traitements du cancers en relation avec leurs effets néfastes sur les cellules saines. De nombreux protocoles et essais cliniques intègrent les AC monoclonaux, les TKI, les inhibiteurs de mTOR et les anti-intégrines pour mettre à profit leur cytotoxicité, mais aussi pour utiliser leurs effets synergiques de potentialisation des effets biologiques de la radiothérapie ou de certaines molécules de chimiothérapie, telles que celles du protocole TPF.

ESSENTIEL THERAPIES CIBLEES

Leur mode d'action est basé sur la **connaissance de la biologie moléculaire de la cellule tumorale et son environnement**. Des cibles thérapeutiques ont été identifiées au niveau du cycle cellulaire, de la membrane ou de l'environnement de la cellule, permettant le développement d'anticorps (AC) dirigés contre ces cellules. Le cétuximab (ERBITUX[®]) est un AC monoclonal dirigé contre le récepteur EGF (*Epidermal Growth Factor*), encore appelé HER1, qui est un facteur de croissance de la prolifération cellulaire.

La famille HER est caractéristique des récepteurs à activité tyrosine kinase. Les données expérimentales ont montré que **l'activation des récepteurs HER** jouerait un **rôle fondamental dans le développement et/ou la croissance de nombreux cancers humains**. Cette famille est constituée de quatre récepteurs. Celui qui intéresse le cancer ORL est le HER1. C'est une glycoprotéine transmembranaire de 170 kDA. Sa structure comporte trois domaines distincts : un domaine extracellulaire ou ectodomaine, pourvu d'un site de fixation des ligands, un domaine transmembranaire lipophile permettant l'ancrage du récepteur dans la membrane cellulaire et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. Le récepteur HER1 existe sous une forme inactive à l'état de monomère à la surface de la cellule. Il est activé par homo- ou hétérodimérisation après fixation d'un ligand sur le domaine extracellulaire. L'EGF (*Epidermal Growth Factor*) et le TGF- α (*Transforming Growth Factor-alpha*) sont les deux principaux ligands de HER1. La fixation de l'un ou l'autre de ces ligands sur le domaine extracellulaire du récepteur est l'élément clé de son activation. En l'absence de ligand, le récepteur se trouve majoritairement sous forme de monomères inactifs. La fixation du ligand entraîne un changement de conformation du domaine extracellulaire permettant l'association de deux monomères pour former un dimère actif. Les dimères ainsi formés peuvent être de deux types : soit des homodimères lorsque deux monomères d'un même récepteur s'associent (par exemple HER1-HER1), soit des hétérodimères lorsque deux monomères différents s'associent (par exemple HER1-HER2). Après fixation du ligand et dimérisation, il se produit une modification structurale de la portion intracellulaire du récepteur induisant par phosphorylations en cascade l'activation des voies de transduction du signal de prolifération cellulaire, notamment les voies des MAP-kinases, des phosphatodyle-inositol-3 kinases et de STAT. Ces différentes voies stimulent :

- la prolifération cellulaire,
- la différenciation cellulaire,
- le contrôle de l'apoptose,
- l'angiogénèse.

Le récepteur, quant à lui, est internalisé par endocytose, puis dégradé ou recyclé à la surface cellulaire.

Les **AC anti-EGFR** agissent par **liaison spécifique au domaine extracellulaire de EGFR**, indépendamment de la phosphorylation du récepteur, entraînant alors l'internalisation et l'inactivation du complexe anticorps – récepteur sans activation des voies de transduction en aval. Les AC actuellement disponibles ou en cours de développement correspondent à des AC d'origine murine, secondairement humanisés pour éviter les phénomènes d'immunisation. Le **cétuximab** est un anticorps monoclonal chimérique (humain/murine), de type IgG₁, se fixant électivement à la portion extracellulaire du récepteur à l'EGF. Son affinité et sa spécificité pour le récepteur à l'EGF sont supérieures à celles des deux principaux ligands naturels EGF et TGF- α . Plusieurs études de phase II ont démontré l'activité du cétuximab en monothérapie et en association à la chimiothérapie ou/et à la radiothérapie, notamment dans les cancers des VADS localement évolués. Il faut noter qu'il est également utilisé dans les cancers colorectaux métastatiques exprimant l'EGFR après échec de la chimiothérapie seule et dans les cancers bronchiques. Dans le cancer ORL, l'emploi du cétuximab est considéré comme une alternative à l'utilisation du cisplatine dont la toxicité constitue régulièrement un facteur limitant de la décision thérapeutique. Parfois est observé un **rash acnéiforme**, avec ou sans prurit. C'est l'**effet indésirable le plus fréquent**, rencontré chez plus de 80% des patients. En général, il disparaît sans séquelles au cours ou à l'arrêt du traitement.

Concernant les voies de recherche, il faut citer les **inhibiteurs de tyrosine kinase**, qui agissent sur le domaine intracellulaire de l'EGFR, les **anti-intégrines** qui sont des AC monoclonaux inhibant le VEGFR et les **inhibiteurs de mTOR**, analogues de la rapamycine.

5 Prise en charge nutritionnelle

5.1 Généralités

La plupart des personnes souffrant d'un cancer rencontre à un moment donné des difficultés avec leur alimentation. Des conseils du type « manger sainement », « veillez à un apport suffisant en vitamines et autres nutriments essentiels » ne suffisent pas. Ces patients ressentent le besoin d'en savoir plus, d'être mieux informés sur ce qu'ils peuvent manger pour améliorer leur état général. Le médecin, le pharmacien et l'équipe soignante sont là pour aider et guider le malade, répondre à ses questions et lui prodiguer des conseils. Au besoin, une **consultation auprès d'une diététicienne** peut s'avérer très utile.

5.1.1 Apports nécessaires à l'organisme

L'organisme a besoin d'un apport d'énergie (mesuré en calories) suffisant mais pas excessif, variable selon la taille, le poids, l'âge et l'activité de chaque personne. Pour bien fonctionner, l'organisme a besoin de différents éléments de base contenus en proportions variables dans les aliments. Tous sont nécessaires :

- ✓ **Les protides** sont indispensables à la fabrication et au renouvellement des tissus. On les trouve dans la viande, le poisson, les œufs, les laitages et fromages, mais aussi dans certains légumes secs.
- ✓ **Les glucides** (ou sucres) constituent la principale source d'énergie de l'organisme. On distingue les sucres absorbés rapidement par l'estomac (sucre et produits sucrés) et les sucres lents (pâtes, riz, pommes de terre, pain, ...).
- ✓ **Les lipides** (ou graisses) dont le rôle varie en fonction des acides gras qu'ils contiennent. On distingue les graisses animales (beurre, saindoux et graisses cachées dans certains aliments comme la viande, la charcuterie, les fromages, ...) des graisses végétales (huiles, margarines).
- ✓ **Les vitamines et les minéraux** sont indispensables à l'organisme et agissent en tant que substances protectrices. Ils sont contenus en quantité variable selon les aliments. Il est donc important de varier la composition des repas. Une alimentation normalement équilibrée apporte la dose suffisante de vitamines et de minéraux.
- ✓ **L'eau** constitue 60% du poids du corps. Elle est éliminée en permanence (respiration, transpiration, urine, selles, ...) et doit absolument être remplacée. 1,5 à 2L d'eau par jour sont nécessaires.
- ✓ **Les fibres** régulent le transit intestinal. Elles sont essentiellement contenues dans les légumes et les fruits. Les fibres dures et crues accélèrent le transit. Lorsqu'elles sont cuites, elles sont moins irritantes. Les fibres ne sont pas toujours bien tolérées lorsqu'elles sont consommées de façon excessive. [101]

Le patient ne doit pas automatiquement changer ses habitudes alimentaires parce qu'il est atteint d'un cancer. Le plus important est de **prévenir les carences alimentaires** et d'éviter autant que possible une perte de poids voire d'y remédier. Pour ce faire, il faut un apport quotidien suffisant en calories et en éléments nutritifs. Une alimentation équilibrée :

- apporte tous les éléments nutritifs indispensables, en quantité suffisante et dans des proportions équilibrées ;
- permet d'absorber et d'utiliser les aliments sous une forme adaptée aux besoins du moment ;
- tient compte des préférences et des habitudes ;
- se partage avec des personnes appréciées ;
- est synonyme de plaisir,
- n'implique ni interdit, ni contrainte.

Suffisamment approvisionné en énergie et substances nutritionnelles, l'organisme est mieux armé pour affronter la maladie et ses traitements. [102]

5.1.2 Carences alimentaires en cas de cancer

Une perte de poids importante et relativement rapide indique clairement une carence alimentaire. De même, la fatigue, l'épuisement ou un malaise général peuvent être les signes d'une carence alimentaire. A la longue, les carences alimentaires affaiblissent le système immunitaire, freinent la cicatrisation des tissus, augmentent le risque d'infections et les effets indésirables des traitements. Des études montrent que 20 à 60% des patients cancéreux souffrent de carence alimentaire, durant leur hospitalisation ou après leur sortie d'hôpital. [101]

Les causes sont multiples. A l'hôpital, il n'est pas toujours possible de respecter les envies et les tolérances de chacun. Un manque d'appétit ou une alimentation insuffisamment variée ne sont ainsi pas toujours pris en charge. Les conséquences n'apparaissent bien souvent que plus tard, du fait qu'il s'agit là d'un trouble insidieux. Presque tous les malades de cancer craignent une perte de poids, car elle est inconsciemment associée à une progression du mal. Pourtant, elle peut avoir plusieurs causes. Les facteurs suivants peuvent entraîner chez les malades du cancer une carence alimentaire, une perte de poids, voire sur la durée une cachexie :

- ✓ **Apport insuffisant de nutriments lié à un manque d'appétit dû à :**
 - une alimentation insuffisante causée par des douleurs, une opération, la tumeur elle-même (substances qui diminuent l'appétit) ;
 - une modification du goût et de l'odorat (chimiothérapie, radiothérapie, à nouveau, la tumeur elle-même) ;
 - des difficultés à mâcher ou avaler, des troubles de la déglutition (par exemple : diminution du réflexe de toux lors de fausse route) ;
 - des problèmes de dents ;
 - un état dépressif, la fatigue, un isolement social et l'absence d'appétit qui l'accompagne.

- ✓ **Perte de substances nutritives :**
 - suite à des diarrhées ;
 - en raison de troubles de la digestion ;
 - lors de nausées et vomissements (médicaments, radiothérapie au niveau de l'estomac).

- ✓ **Troubles du métabolisme alimentaire :**
 - suite à une opération ;
 - lors de complications (fièvre) ;
 - en cas d'inflammation et d'infections ;
 - parfois aussi provoqués par la tumeur elle-même.

Un régime alimentaire judicieux fortifie l'organisme et lui fournit tous les éléments nutritifs indispensables. Il renforce les mécanismes de défense et permet dans certains cas de stopper une perte de poids. [102]

5.2 Evaluation nutritionnelle

5.1.1 Evaluation clinique

Elle est essentielle et comporte le calcul de l'IMC et de la variation de poids.

IMC (Indice de Masse Corporel)

L'IMC est exprimé en kg/m² et se calcule grâce à la formule suivante :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$$

Chez le sujet de plus de 70 ans, on parle de dénutrition si l'IMC est inférieur ou égale à 20. Chez l'adulte, la dénutrition est considérée comme modérée si l'IMC est inférieur à 18,5 et sévère s'il est inférieur à 16.

Variation de poids

Son calcul nécessite de connaître deux éléments : le poids habituel et le poids actuel.

$$\text{Variation de poids / temps} = (\text{poids antérieur} - \text{poids actuel}) / (\text{poids antérieur})$$

La perte de poids est significative si elle est supérieure à 10% au cours des 6 derniers mois, ou supérieure à 5% au cours des 3 derniers mois. [103]

5.1.2 Evaluation biologique

Elle comporte :

- un bilan ionique,
- un bilan hépatique,
- l'albuminémie (significatif si inférieur à 30 g/L), qui permet le calcul de l'Index du Risque Nutritionnel (IRN) ou indice de Buzby :

$$\text{IRN} = 1,519 \times \text{albuminémie (g/L)} + 41,7 \times (\text{poids actuel} / \text{poids habituel})$$

Si **IRN ≥ 97,5**, pas de dénutrition ;

83,5 < IRN < 97,5, dénutrition modérée ;

IRN ≤ 83,5, dénutrition sévère.

- éventuellement pré-albumine, orosomucoïde et protéine C réactive (PCR) pour le calcul de l'indice de PINI (*Prognostic Inflammatory and Nutritional Index*) :

$$\text{PINI} = [\text{orosomucoïde (mg/mL)} \times \text{PCR (mg/L)}] / [\text{albumine (g/L)} \times \text{pré-albumine (mg/L)}]$$

Si **PINI < 1**, patients non infectés non dénutris ;

1 < PINI < 10, patients à faible risque ;

11 < PINI < 20, patients à risque modéré ;

21 < PINI < 30, patients à haut risque de complications ;

PINI > 30, patient à haut risque vital.

Une fois l'évaluation nutritionnelle réalisée des mesures adéquates vont être mises en place, en fonction de l'origine de la dénutrition.

5.3 Prise en charge diététique du sujet atteint d'un cancer des VADS

Pendant ou après un traitement pour un cancer, l'important pour le patient est de maintenir son organisme dans un bon état d'équilibre, apprécié par la courbe de poids. Au-delà de la maladie elle-même, ce sont les traitements qui le plus souvent peuvent être un obstacle au fonctionnement normal du système digestif. Il faut donc trouver, dans la mesure du possible, les moyens de contourner ou de neutraliser cet effet secondaire des traitements.

5.3.1 Prise en charge diététique au cours de la chimiothérapie

➤ NAUSEES, VOMISSEMENTS

Les nausées, avant, pendant ou après les repas, sont souvent une répercussion passagère du traitement. Durant cette période, il faut essayer d'étaler les repas sur toute la journée en prenant plusieurs petites collations. Il existe maintenant des médicaments efficaces contre les nausées, mais certains petits conseils diététiques peuvent faciliter le quotidien :

- ✓ Préférer les boissons et mets froids, rafraîchissants. Ils n'ont en général pas d'odeur forte ;
- ✓ Eviter les odeurs fortes de cuisine, choisir des modes de préparation peu odorants : cuire à la vapeur au lieu de faire frire, cuisiner au court-bouillon ou au four (papillotes dans du papier alu ou huilé) ;
- ✓ Aérer souvent la cuisine et la salle à manger, surtout lors de la cuisson. Si possible, laisser une autre personne faire la cuisine ;
- ✓ Boire entre les repas et par petites gorgées pour se réhydrater : un peu de tisane sucrée, du bouillon dégraissé, des boissons froides, du Coca-Cola dégazéifié (les bulles favorisant les renvois), etc. ;
- ✓ Grignoter quelque chose de sec comme une biscotte, quelques biscuits et des crackers, si nécessaire avant même de se lever pour éviter les nausées matinales ;
- ✓ Eviter les mets qui ont une odeur forte, préférer les aliments neutres comme le riz, les pâtes, les pommes de terre, la semoule, etc. généralement mieux tolérés ;
- ✓ Supprimer les aliments acides facilitant les vomissements tels que jus d'orange (surtout à jeun), vinaigrette, condiments, ...
- ✓ Même en présence de troubles il est recommandé de manger car plus l'estomac est lesté, moins il rejette d'aliments. [101], [102]

➤ CONSTIPATION

La constipation peut éventuellement être atténuée par une alimentation riche en fibres. Il est important de consommer suffisamment de légumes, salades et fruits. Si les céréales complètes sont supportées, il faut les intégrer au menu. Bien entendu, il faut boire beaucoup.

La prise régulière d'analgésique (morphine, codéine) est une cause fréquente de constipation chronique. Des laxatifs sont généralement prescrits car une alimentation adaptée ne suffit alors plus.

Une constipation qui perdure doit être soignée car elle peut provoquer des complications (occlusion intestinale, nausées, vomissements, etc.).

Dans la mesure du possible, il faut essayer de faire un peu d'exercice physique. Si le patient est alité, des exercices légers de contraction et de détente musculaire peuvent être stimulants. Diverses substances d'origine végétale ont une action purgative : les jus de fruits frais (pomme et raisin), le jus de pruneaux, le jus de figues, les figues sèches ou autres fruits secs et ramollis par trempage dans l'eau. Le matin, un verre d'eau tiède ou un café avant le petit déjeuner peuvent mettre en route un intestin paresseux. [102], [103]

➤ DIARRHÉE

Les mesures les plus importantes en cas de diarrhée :

- ✓ Il est nécessaire de faire comprendre au patient l'enjeu des pertes de liquides et de sels minéraux afin qu'il se réhydrate : thé noir sucré, bouillon de légumes salé, jus de tomates, jus de fruits dilués (1/3), eau minérale sans gaz, eau de riz, etc.
- ✓ Les bananes écrasées, les carottes cuites ainsi que les pommes râpées, riches en mucilages, ont un effet liant et peuvent apporter une amélioration.
- ✓ La consommation de boissons isotoniques telles que les préparations pour sportifs est justifiée lors de la diarrhée.
- ✓ Il n'est pas utile de boire de grandes quantités d'eau car celle-ci ne contient pas suffisamment de sels et autres minéraux.
- ✓ Éviter les mets glacés, le café et les boissons gazéifiées.
- ✓ Lorsque les troubles diminuent, les yaourts aident à reconstituer la flore intestinale, notamment ceux au bifidus. Certains de ces produits sont aussi vendus sous l'étiquette pro- ou prébiotiques : ils apportent soit des bactéries bénéfiques, soit des éléments favorisant la croissance de ces dernières. Il est donc recommandé de les consommer ensemble. Pour être efficaces, ces produits doivent être pris chaque jour. [102], [103]

➤ MUCITE

En dépit des précautions, il est fréquent que surviennent des aphtes buccaux, une mucite buccale, pharyngée ou œsophagienne, des douleurs en avalant, etc. Ces troubles peuvent altérer le bien être de façon considérable.

- ✓ En cas de mycose buccale, mâcher de l'ananas permet de nettoyer les muqueuses.
- ✓ Choisir des repas crémeux, onctueux, mixer les aliments et les mouiller avec du bouillon, de la sauce ou de la crème.
- ✓ Une cuillère de crème fraîche ou de mayonnaise au début du repas permet de « graisser » la bouche et aide à avaler.
- ✓ Éviter les aliments durs (croûte de pain, aliments panés, fruits durs, etc.) qui peuvent blesser la muqueuse, les aliments acides (salade, vinaigre, jus de fruits) qui agressent la muqueuse et les pommes de terre dont l'amidon (hydrophile) « colle » sur la muqueuse pharyngée.
- ✓ Prendre soin de la bouche, des dents, des gencives en effectuant les rinçages de bouche prescrits.
- ✓ Si les problèmes s'aggravent au cours de l'évolution du traitement, la diététicienne donnera un régime adapté ; il est également possible d'avoir recours aux compléments alimentaires. Si l'alimentation devient trop difficile et insuffisante, il sera nécessaire d'alimenter par une sonde alimentaire jusqu'à ce que les troubles aient disparus.

5.3.2 Prise en charge diététique au cours de la radiothérapie

➤ SECHERESSE BUCCALE

La radiothérapie au niveau buccale peut affecter le fonctionnement des glandes salivaires et réduire la production de salive, ce qui entraîne une sécheresse buccale, une langue chargée, un goût désagréable dans la bouche et des difficultés de déglutition. Souvent tout rentre dans l'ordre quelques semaines après la fin de la thérapie. La muqueuse se reconstitue et ces problèmes disparaissent. Le goût se normalise peu à peu, mais souvent la salive demeure épaisse.

- ✓ Consommer de préférence des aliments contenant beaucoup d'eau comme les fruits, les compotes, les produits laitiers liquides ou les soupes.
- ✓ Rincer la bouche régulièrement (environ toutes les deux heures) avec une solution antiseptique à laquelle est ajoutée un peu d'huile de menthe et de clou de girofle. Ces deux plantes ont une action rafraîchissante.
- ✓ Après le brossage des dents, rincer pour éliminer toute trace de dentifrice : un reste éventuel pourrait dessécher encore plus la muqueuse.
- ✓ Sucrer en permanence soit un chewing-gum soit des bonbons au citron, à la menthe ou à la cannelle, si possible sans sucre. Les glaçons peuvent aussi avoir une action apaisante.
- ✓ Protéger les lèvres avec du beurre de cacao.

- ✓ Se faire prescrire de la salive artificielle par le médecin. [102]

➤ TROUBLES DE LA MASTICATION ET DE LA DEGLUTITION

S'il existe des difficultés à mâcher ou à avaler, il faut éviter les aliments secs trop consistants qui s'émiettent dans la bouche. Préférer les mets onctueux comme les potages, veloutés et autres soupes, les fromages à pâte molle, les yaourts, les fromages blancs moelleux, les aliments réduits en purée, la purée de pomme de terre, éventuellement des salades cuites (carottes, betteraves rouges, céleri, etc.).

La déglutition met en jeu de nombreux muscles. Ce mécanisme délicat peut être perturbé par un cancer, notamment lorsque la cavité bucco-pharyngée est touchée. Une production excessive de mucosités peut également provoquer des troubles de la déglutition.

- ✓ Ne pas manger trop chaud. Les mets glacés atténuent parfois les douleurs.
- ✓ Les aliments émincés, bien cuits ou réduits en purée s'avalent plus facilement. Les servir éventuellement avec une sauce crémeuse.
- ✓ Eviter les plats brûlants, très salés ou fumés (viande séchée), les fruits et jus acides (agrumes, rhubarbe, groseilles), les boissons alcoolisées ou gazeuses, la sauce tomate, le jus de tomates, les yaourts aux fruits, les épices fortes (poivre, piment, curry, etc.).
- ✓ Mélanger de la crème ou du mascarpone aux desserts, ils seront plus onctueux et donc plus faciles à avaler.
- ✓ Essayer de boire avec une paille pour éviter d'avaler de travers.
- ✓ Préférer les boissons épaisses, elles simplifient le processus de déglutition.
- ✓ Des produits épaississants peuvent aider à retrouver la consistance voulue pour les boissons. [102], [103]

➤ DYSGUEUSIE

Certains traitements dont la radiothérapie et dans une moindre mesure la chimiothérapie entraînent des troubles du goût. La perception de la saveur des aliments s'en trouve altérée ou modifiée ce qui induit la baisse de la consommation alimentaire voire l'anorexie. La dysgueusie peut être générale (toutes les saveurs sont affectées) ou ciblée sur une saveur (sucré, salé, acide ou amer). Elle peut être due à une production de salive de mauvaise qualité (épaisse ou ayant un mauvais goût) ou une hyposialie voire une asialie.

Les conseils seront orientés en fonction des troubles observés après interrogatoire du patient :

- ✓ Présence de mauvais goût dans la bouche : faire un rinçage de bouche après chaque prise alimentaire, boire de l'eau gazeuse acidulée (eau gazeuse + jus de citron) avant chaque repas.
- ✓ Les repas paraissent fades : rechercher les aliments à goût prononcé (fromages fermentés à goût fort, charcuterie, jambon cru ou fumé, etc.), assaisonner largement à l'aide de fines herbes (persil, thym, coriandre, ail haché, etc.) ou épices et aromates (curry, paprika, etc.).
- ✓ Les aliments génèrent un goût amer : supprimer les aliments riches en purines (viande rouge, cacao, ...) et les remplacer par du poulet, du poisson, des œufs, des laitages (sans chocolat), quenelle, quiche, pizza, soufflé au fromage, ...
- ✓ Les aliments semblent trop salés : cuisiner sans sel, éviter les aliments déjà salés par eux-mêmes (fromages, charcuterie, chips, gâteaux apéritifs, cacahuètes salées, bouillon de bœuf ou de volaille, ...).
- ✓ Présence d'un goût « métallique » dans la bouche : préférer les poissons, les œufs, les quenelles, les quiches au fromage, les féculents, ... Ajouter de la sauce blanche aux légumes verts, commencer les repas par un pamplemousse ou des fruits crus.
- ✓ Si les odeurs génèrent un écœurement : privilégier les repas froids, les salades composées, assiettes de fromage, de charcuterie, les sandwiches, ...
- ✓ En cas de dégoût alimentaire prononcé : les compléments alimentaires sont utiles pour apporter des protéines et des calories sous une forme qui ne rappelle pas les aliments. [102], [103]

5.3.3 Prise en charge diététique après une intervention chirurgicale

L'absorption des aliments solides est difficile durant les premières semaines. La texture de l'alimentation devra être modifiée. Le patient sera alimenté sous forme liquide au début, puis la viande sera hachée, les légumes réduits en purée, les fruits en compotes, etc. avec un retour plus ou moins rapide vers une alimentation normale. De la même façon, l'eau ne sera pas réintroduite immédiatement. En effet, de l'eau gélifiée sera donnée dans un premier temps au patient pour limiter les fausses routes.

Si une chimiothérapie est prévue pour la suite, une SNG sera posée, s'il s'agit d'une radiochimiothérapie concomitante, une GEP sera préférée.

5.4 Compléments alimentaires

Si durant une longue période le patient ne peut consommer que des aliments liquides, en purée ou en petite collation, il ne parviendra pas à couvrir ses besoins alimentaires. Dans ces cas-là, les compléments alimentaires se justifient.

Différentes marques proposent des aliments liquides sous forme de potions en berlingots (environ ¼ L). Ces boissons peuvent compenser une carence. Selon le produit ou le besoin, ils sont riches en calories, en protéines, en sels minéraux ou en vitamines. Depuis peu, certains produits contiennent aussi des acides gras omega-3 qui d'après les premières recherches permettent de lutter contre les pertes de poids liées à un cancer. [101]

Le choix du complément alimentaire et la quantité recommandée doivent correspondre aux besoins individuels du patient.

5.4.1 Conseils pour l'utilisation des compléments alimentaires

Un certain nombre de règles sont à respecter :

- Contrôler la date de péremption ;
- Bien agiter le berlingot avant consommation ;
- Servir froid ;
- Boire lentement, avec une paille directement du berlingot ou servir dans un verre avec un glaçon ;
- Prendre le complément suffisamment loin des principaux repas ;
- Au besoin, boire le berlingot en plusieurs étapes ;
- Conserver un berlingot ouvert au maximum 6 à 12 heures ;
- Si possible, respecter les quantités préconisées.

Il existe des variantes en soupes :

- Servir chaud, mais pas bouillant (max. 60°C !) ;
- Les aliments liquides peuvent être réchauffés aux micro-ondes, mais pas dans le berlingot !

Amélioration des compléments alimentaires :

Même si la composition des compléments est importante, les goûts personnels des patients sont décisifs pour le choix du produit. Les plupart de ces compléments sont sucrés, mais il existe un certain nombre de préparation au goût neutre ou salé (comme les soupes). Selon les produits, il y a 12 arômes au choix.

Si le patient ne trouve pas un produit à son goût, ou que ce dernier est trop prononcé, il peut choisir des produits neutres et les valoriser à son aise. Pour cela, il peut utiliser de la cannelle, du sucre vanillé, du miel, du café en poudre ou du cacao (dilué dans un peu d'eau). Il est aussi possible d'y ajouter une banane mixée, voire du jus de pomme. Le lait permet également de diluer les préparations. [102]

5.4.2 Suppléments nutritionnels

Il est également possible de trouver sur le marché des produits appelés suppléments nutritionnels. Ils se présentent sous forme de poudre ou de graisses particulières. Par exemple :

- protéines en poudre,
- poudres d'hydrate de carbone (maltodextrine),
- graisses spécifiques (triglycérides à chaîne moyenne),
- boissons isotoniques en poudre,
- acides aminés (glutamine),
- acides gras omega-3 en capsules. [101]

Même des gens en bonne santé se laissent persuader du bienfait de ces produits – qui sont rarement nécessaires.

En cas de difficultés ou de problèmes spécifiques, il faut inciter le patient à en parler au médecin traitant, oncologue ou à la diététicienne de l'hôpital. Ceci est très important car manger est indispensable à la vie. Les coûts d'une consultation diététique peuvent être couverts par l'Assurance Maladie obligatoire : la consultation diététique durant le séjour à l'hôpital est comprise dans le forfait hospitalier ; les coûts pour une consultation auprès d'une diététicienne indépendante sont pris en charge par la caisse maladie pour autant que la consultation ait été prescrite par un médecin ou effectuée sur mandat de sa part et que le ou la diététicienne bénéficie d'une autorisation de pratiquer. Le nombre de séances remboursées dans le cadre de l'assurance de base est toutefois limité.

ESSENTIEL NUTRITION

La plupart des personnes souffrant d'un cancer rencontre à un moment donné des **difficultés avec leur alimentation**. Des conseils du type « manger sainement », « veillez à un apport suffisant en vitamines et autres nutriments essentiels » ne suffisent pas. Ces patients ressentent le besoin d'en savoir plus, d'être mieux informé sur ce qu'ils peuvent manger pour améliorer leur état général. Le médecin, le pharmacien et l'équipe soignante sont là pour aider et guider le malade, répondre à ses questions et lui prodiguer des conseils. Au besoin, une **consultation auprès d'une diététicienne** peut s'avérer très utile.

L'organisme a besoin d'un **apport d'énergie** (mesuré en calories) suffisant mais pas excessif, variable selon la taille, le poids, l'âge et l'activité de chaque personne. Pour bien fonctionner, l'organisme a besoin de différents éléments de base contenus en proportions variables dans les aliments. Tous sont nécessaires : **protides** (55%), **glucides** (35%), **lipides** (25%), mais également **vitamines, minéraux, oligoéléments, eau, fibres**, etc.

Le patient ne doit pas automatiquement changer ses habitudes alimentaires parce qu'il est atteint d'un cancer. Le plus important est de **prévenir les carences alimentaires** et d'éviter autant que possible une perte de poids voire d'y remédier. Pour ce faire, il faut un apport quotidien suffisant en calories et en éléments nutritifs. Une perte de poids importante et relativement rapide indique clairement une carence alimentaire. De même, la fatigue, l'épuisement ou un malaise général peuvent être les signes d'une carence alimentaire. A la longue, les carences alimentaires affaiblissent le système immunitaire, freinent la cicatrisation des tissus, augmentent le risque d'infections et les effets indésirables des traitements. Des études montrent que **20 à 60% des patients cancéreux souffrent de carence alimentaire**, durant leur hospitalisation ou après leur sortie d'hôpital.

L'évaluation nutritionnelle du patient est **capitale** avant et pendant tout traitement anticancéreux, qu'il s'agisse de chirurgie, de chimiothérapie, de radiothérapie ou des trois. Elle se fait en deux temps et passe par un **examen clinique puis biologique**. L'évaluation clinique est essentielle et comporte le calcul de l'IMC et de la variation de poids. Chez le sujet de plus de 70 ans, on parle de dénutrition si l'IMC est inférieur ou égale à 20. Chez l'adulte, la dénutrition est considérée comme modérée si l'IMC est inférieur à 18,5 et sévère s'il est inférieur à 16. La variation de poids est significative si elle est supérieure à 10% au cours des 6 derniers mois, ou supérieure à 5% au cours des 3 derniers mois. L'évaluation biologique comporte : un bilan ionique, un bilan hépatique, la mesure de l'albumine, de la pré-albumine, de la protéine C réactive, de l'orosomucoïde. Tous ces éléments vont permettre le calcul de l'Index de Risque Nutritionnel et de l'indice de PINI, tous deux ayant une valeur pronostique importante.

Une fois l'évaluation nutritionnelle réalisée, des mesures adéquates vont être mises en place, en fonction de l'origine de la dénutrition et également du type de traitement utilisé. Au cours de la **chimiothérapie**, une prise en charge diététique va permettre non pas de traiter mais de diminuer ou de soulager un certain nombre d'effets secondaires du traitement : nausées, vomissements, constipation, diarrhée, mucite, etc. Il en va de même pour la **radiothérapie** et ces effets : sécheresse buccale, troubles de la mastication et de la déglutition, dysgueusie, etc. Concernant la **chirurgie**, la texture de l'alimentation devra être modifiée : le patient sera alimenté sous forme liquide au début, puis la viande sera hachée, les légumes réduits en purée, les fruits en compotes, etc. avec un retour plus ou moins rapide vers une alimentation normale. En cas de chimiothérapie ou radiothérapie concomitante, la mise en place d'une SNG ou d'une GEP pourra être nécessaire.

Si durant une longue période le patient ne peut consommer que des aliments liquides, en purée ou en petite collation, il ne parviendra pas à couvrir ses besoins alimentaires. Dans ces cas-là, les **compléments alimentaires** se justifient. Différentes marques proposent des aliments liquides en berlingots (environ ¼ L). Ces boissons peuvent compenser une carence. Selon le produit ou le besoin, ils sont riches en calories, en protéines, en sels minéraux ou en vitamines. Le choix du complément alimentaire et la quantité recommandée doivent correspondre aux besoins individuels du patient, mais également à ses goûts et tolérances.

6 Prise en charge odonto-stomatologique

La prise en charge bucco-dentaire des malades doit allier qualité des soins, compétence des praticiens et rapidité d'exécution en raison du caractère évolutif de la maladie. L'existence d'une structure dentaire rattachée à l'établissement de soins (exemple d'un centre de lutte contre le cancer) permet :

- ✓ une simultanéité des consultations ORL et dentaire, évitant ainsi les pertes de temps pour l'équipe et les déplacements inutiles et fatigants pour le patient ;
- ✓ une communication précise, concise et efficace des données médicales à l'odonto-stomatologiste ;
- ✓ la réunion d'une équipe pluridisciplinaire, consciente des problèmes spécifiques des pathologies cancéreuses et de leurs traitements.

6.1 Principes généraux

La prise en charge odonto-stomatologique d'un patient atteint d'un cancer des VADS s'inscrit **à toutes les étapes du traitement** et constitue un préalable incontournable à la mise en route de toute thérapeutique anti-cancéreuse. Elle est également très utile en amont du diagnostic, le dentiste étant effectivement bien placé pour détecter une lésion suspecte.

Comme déjà dit précédemment, l'étiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures est liée à la forte consommation d'alcool, associée à un tabagisme, dans un **contexte bucco-dentaire médiocre** avec une mauvaise hygiène et des irritations chroniques. Un des rôles du chirurgien dentiste est donc de cibler cette population à risque afin de pouvoir dépister et détecter précocement ces cancers. Malheureusement, ce type de malade fréquente peu les cabinets dentaires, si ce n'est au décours d'une urgence.

Le traitement d'un patient atteint d'un cancer ORL nécessite une approche multidisciplinaire et globale, impliquant plusieurs spécialistes, dont le chirurgien dentiste. Ce dernier intervient tant au niveau du diagnostic de la maladie que pour la réalisation des **bilans bucco-dentaires** pré-radiothérapie et pré-chimiothérapie ou encore, en assurant le **suivi à long terme** du patient.

Les traitements médico-chirurgicaux des cancers des VADS exposent le patient à de multiples effets secondaires au niveau de la sphère ORL, entraînant le plus souvent de lourdes séquelles tant d'un point de vue esthétique que fonctionnel. Ces séquelles peuvent par ailleurs être aggravées par l'existence de pathologies bucco-dentaires, ou encore par la réalisation d'extractions ou de traitements dentaires intempestifs. La prévention des complications buccodentaires des traitements anticancéreux permet également une amélioration non négligeable de la qualité de vie du patient.

La prise en charge odonto-stomatologique intervient donc à toutes les étapes du plan de traitement :

- * Avant le traitement : la mise en œuvre des traitements anticancéreux est impérativement précédée d'une **(re)mise en état bucco-dentaire** (élimination des foyers infectieux oraux, bilans pré-radiothérapie et pré-chimiothérapie) ;
- * Pendant le traitement : elle concerne la **prise en charge des effets indésirables** liés aux traitements ;
- * Après le traitement : elle intervient en assurant le **suivi du patient**, la prévention et le traitement de l'ostéoradionécrose et la réhabilitation orale prothétique afin de faciliter une récupération optimale des fonctions oro-faciales.

6.2 Avant le traitement : bilan et mise en état bucco-dentaire

Cette consultation est systématiquement débutée par un **détartrage** et une **motivation à l'hygiène**. Un bilan clinique et radiologique de la cavité buccale est réalisé, ainsi qu'une évaluation de la motivation et de la compliance du malade. En principe, la mise en état buccal préalable met à l'abri de soins importants à effectuer au décours du traitement. Le bilan bucco-dentaire recherchera également l'existence de pathologies sinusiennes d'origine dentaire type sinusite chronique uni- ou bilatérale. [104]

La réalisation de la mise en état bucco-dentaire intervient au **minimum 3 semaines avant la première séance de radiothérapie ou de chimiothérapie**. Compte tenu de la nécessité de mettre en œuvre rapidement ces traitements, le nombre de séances de soins est réduits au maximum (si possible une seule séance, sous anesthésie générale, au cours de laquelle pourra être réalisée la panendoscopie).

Les choix thérapeutiques (conservateurs ou radicaux) envisagés seront adaptés à :

- ✓ l'état général du patient,
- ✓ la thérapeutique anticancéreuse proposée et le territoire d'irradiation,
- ✓ la qualité intrinsèque et extrinsèque des dents,
- ✓ l'hygiène bucco-dentaire du patient et sa coopération.

6.2.1 Traitements chirurgicaux et extractions

Il demeure important de signaler toute **absence de véritable consensus** concernant le choix des extractions chez un patient devant subir une chimiothérapie ou une radiothérapie. Différentes études réalisées à ce sujet [105] montrent :

- l'existence d'un accord professionnel en ce qui concerne la conduite à tenir en présence de pathologies dento-parodontales légères (caries de faibles dimensions, parodontites chroniques légères stabilisées, ...) pour une attitude conservatrice ;
- l'existence d'un consensus concernant la nécessité d'extraire les dents présentant une atteinte carieuse ou parodontale sévère (caries volumineuses, parodontites chroniques sévères, parodontites agressives, ...) ;
- l'absence d'accord concernant l'attitude à adopter face aux pathologies dento-parodontales modérées : les choix thérapeutiques varient dans ce cas selon les équipes et les habitudes de chacun.

Au niveau du champ d'irradiation, seules les dents saines, c'est-à-dire exemptes de toutes lésions carieuses, endodontiques ou parodontales doivent être conservées.

Concernant les dents situées hors du champ d'irradiation, une attitude plus conservatrice peut être adoptée, mais conditionnée par :

- l'état dentaire du patient,
- son hygiène,
- sa motivation et sa capacité à suivre la prophylaxie fluorée. [104]

Les avulsions dentaires devront être réalisées le plus tôt possible, en suivant un protocole rigoureux. Elles se réaliseront au cours d'une séance unique sous anesthésie locorégionale ou générale (lors de la panendoscopie par exemple). Une antibiothérapie à large spectre (amoxicilline 500mg, 2g par jour en 2 prises ou clindamycine 600 à 1200mg par jour en 3 prises) sera mise en place en post-opératoire. [104]

6.2.2 Soins conservateurs

Les soins conservateurs intéressent uniquement les dents situées en dehors du champ d'irradiation. L'attitude thérapeutique à adopter est la suivante :

- détartrage et polissage minutieux des surfaces dentaires,
- mise en place d'un champ opératoire,
- élimination des lésions carieuses et mise en place d'une obturation étanche,
- réalisation des traitements endodontiques nécessaires,
- la dépose des éléments prothétiques métalliques pourrait être indiquée afin de permettre la réalisation d'une IRM sans artefacts. [106]

6.2.3 Prophylaxie fluorée

La radiothérapie cervico-faciale entraîne un certain nombre d'effets secondaires, notamment une **hyposalie sévère** (en cas d'irradiation des glandes salivaires), à l'origine de l'apparition de **caries post-radiques**. Ces dernières présentent un aspect caractéristique : elles sont de couleur ébène. Le risque est ensuite encore plus grand avec propagation des lésions jusqu'à l'os et survenue d'une ostéoradionécrose.

La préservation des dents restantes sera assurée par l'**application quotidienne**, et ce durant plusieurs années, d'un **gel fluoré** à l'aide de **gouttières thermoformées**. Les gouttières sont confectionnées sur un modèle en plâtre réalisé à partir d'empreintes à l'alginat, à l'aide de plaques thermoformées souples. Les limites doivent déborder sur la gencive marginale de 2 à 3mm afin de couvrir largement la zone. Les gouttières seront essayées pour contrôler l'absence de tout traumatisme muqueux.

La méthode d'application est ensuite transmise au patient :

1/ dépôt d'une quantité suffisante de gel (l'équivalent d'un petit pois réparti à l'aide d'un coton-tige est suffisant) – FLUOGEL[®] gel dentaire dosé à 10 000ppm indisponible donc remplacé par FLUOCARIL BI FUORE[®] 2000 gel dentaire dosé à 20 000ppm ;

2/ application de la gouttière après brossage (brosse à dents souple et dentifrice à haute teneur en fluor : FLUODONTYL[®] 1350) pendant un temps minimum de 10 minutes, de préférence le soir ;

3/ nettoyage soigneux de la gouttière. [104], [106]

Mécanisme d'action du fluor :

L'émail est exposé au milieu buccal donc à la salive, aux aliments et à la plaque bactérienne. Les aliments et liquides qui contiennent des glucides sont métabolisés par les bactéries cariogènes au cours d'un processus de fermentation. Les acides libérés à la surface de la dent font chuter le pH local et dissolvent les cristaux d'hydroxyapatite constitutifs de la dent. Cette phase de déminéralisation est fonction du pH, du potentiel de chélation et du temps d'attaque. Ces processus sont associés à une protéolyse de la trame organique de l'émail. Entre les repas, les systèmes tampons de la salive font remonter le pH, la reformation de cristaux d'hydroxyapatite de la couche superficielle de l'émail est alors possible, menant à sa reminéralisation.

Normalement le couple déminéralisation/reminéralisation forme une balance équilibrée. En revanche, chez un patient dont les glandes salivaires ont été irradiées, en l'absence de salive, la balance penche en faveur de la déminéralisation et les lésions carieuses se développent.

Les fluorures exercent deux types d'effets sur les dents :

✓ **Ils limitent la déminéralisation et favorisent la reminéralisation :**

Au cours de la reminéralisation, les ions fluor peuvent s'insérer dans les cristaux en cours de reformation de la surface de l'émail contribuant ainsi à la formation de cristaux de fluoroapatite. Ces cristaux possèdent une plus grande stabilité et une plus grande résistance à l'attaque acide.

✓ **Ils inhibent le métabolisme des bactéries cariogènes :**

Lors de diminution de pH au sein de la plaque, la sensibilité des bactéries aux fluorures est accrue. Plus le pH extracellulaire est bas, plus les ions fluorures pénètrent facilement dans la cellule

bactérienne. Une fois internalisés, les principales cibles des fluorures sont l'énolase (une enzyme de la glycolyse) et la pompe à protons. La tolérance à un environnement acide des bactéries cariogènes est ainsi diminuée.

Lorsque les apports topiques fluorés sont réguliers, la salive d'une part, la plaque dentaire et les muqueuses d'autre part se chargent en ions fluorures. Ils constituent alors un véritable réservoir d'ions fluorures à proximité des surfaces lamellaires, immédiatement disponible lors des chutes de pH.

6.3 Pendant le traitement : prise en charge des effets indésirables radio- et chimio-induits

D'une façon générale, aucun acte chirurgical n'est souhaitable pendant la radio ou la chimiothérapie. En cas d'urgence, le traitement sera discuté avec l'oncologue et, dans tous les cas, il sera le plus conservateur possible. Les procédures chirurgicales inévitables seront quant à elles réalisées sous antibiothérapie, après vérification de la formule sanguine. La prise en charge odontostomatologique consistera essentiellement en la **gestion des effets secondaires** de la radiothérapie, ceux de la chimiothérapie (hémorragies, infections essentiellement) ne relevant pas vraiment du rôle du dentiste mais plutôt de l'oncologue.

6.3.1 Les radiomucites

Le traitement des radiomucites est **essentiellement palliatif**, visant à améliorer le confort du patient, à contrôler d'éventuelles surinfections et à limiter l'irritation tissulaire.

Des bains de bouches alcalins (10mL de bicarbonate de sodium ajoutés à 1L d'eau) peuvent être utilisés 4 à 6 fois par jour pour limiter la douleur, hydrater la cavité buccale et éliminer les débris alimentaires éventuels. Des bains de bouche antiseptiques sans alcool à large spectre (gluconate de chlorhexidine à 0,12% : PAROEX[®]) à raison de 3 fois par jour permettent de réduire la colonisation de la cavité buccale par des espèces pathogènes.

Des bains de bouche composés de fongicides (préparation magistrale comportant 40mL de suspension buvable de FUNGIZONE[®], 90mL de digluconate de chlorhexidine (ELUDRIL[®]) et 400mL d'eau bicarbonatée à 14%, 2 à 4 fois par jour durant une minute) seront prescrits en cas d'apparition d'une candidose. [106]

Une bonne hygiène buccale quotidienne doit être maintenue grâce à une brosse à dent souple (ex : brosse INAVA[®] 20/100^{ème}) ou chirurgicale (ex : brosse INAVA[®] 15/100^{ème}).

Des anesthésiques locaux (xylocaïne visqueuse à raison d'une cuillère à soupe 3 fois par jour) et des antalgiques périphériques (ASPEGIC[®] 1000, 1 sachet 3 fois par jour) permettent de contrôler la douleur et de faciliter la prise alimentaire.

6.3.2 Les infections

Elles sont principalement dues au germe *Candida albicans*. La thérapeutique suivante sera envisagée :

- Traitement antifongique par voie systémique : amphotéricine B (FUNGIZONE[®]) à raison de 2g/j en 3 prises à garder en bouche avant d'avaler, durant 6 à 10 jours,
ou : nystatine (MYCOSTATINE[®]) à raison de 6 à 9 dragées préalablement écrasées, tous les jours pendant 6 à 10 jours.
- Traitement antifongique local : miconazole (DAKTARIN[®] gel buccal à 2%), 2 cuillères mesure 4 fois par jour durant 10 jours. [104], [106]

6.3.3 Le trismus

Le trismus désigne un **état pathologique** caractérisé par une **difficulté à ouvrir la bouche et à bouger la mâchoire**. Le trismus s'accompagne souvent de spasmes et de douleurs des muscles de la mâchoire lorsque celle-ci est mise en mouvement. Handicap non visible, il affecte considérablement la santé et la qualité de vie s'il n'est pas traité rapidement et de manière appropriée. Cette limitation pathologique de l'ouverture buccale peut apparaître **lorsque les muscles masticateurs sont compris dans le champ d'irradiation**. [104]

L'ouverture réduite de la bouche entraîne une gêne pour manger, se laver les dents, bâiller ou encore parler et rire. Ces difficultés peuvent survenir à un moment où une alimentation et une hygiène appropriées sont essentielles à la guérison. Le trismus risque également de provoquer un appauvrissement de la qualité de vie. Une grande part de la vie sociale se déroule en effet en mangeant et parlant. [104]

Le traitement de cette affection est essentiellement mécanique :

- Traitement préventif : avant l'apparition du trismus, on demandera au patient d'ouvrir la bouche le plus grand possible et de la refermer 20 fois d'affilée et ce 3 fois par jour. Ces exercices doivent se poursuivre tant que possible pendant la vie du patient.
- Traitement curatif : une thérapie plus intensive doit être utilisée. Des exercices réguliers de kinésithérapie ainsi que des aides prothétiques permettent de regagner une partie de l'espace inter-occlusal perdu. On peut avoir recours à l'utilisation progressive par empilement d'abaisse-langue entre les arcades du patient ou encore à un système appelé THERABITE JAW REHAB SYSTEM[®] permettant d'étirer les tissus cicatriciels et d'augmenter l'ouverture buccale. L'utilisation d'une pince à linge destinée à être interposée entre les arcades afin d'augmenter l'ouverture est également possible.
A noter qu'un traitement chirurgical peut être envisagé pour remédier à un trismus trop important mais ce dernier comporte de nombreux inconvénients.

C'est Atos Medical qui propose le système Therabite[®], dispositif de réhabilitation portatif conçu spécifiquement pour augmenter l'ouverture de la bouche et améliorer la mobilité de la mâchoire. C'est un dispositif facile à utiliser pour le patient. Il doit être tenu dans la main, les pièces buccales rembourrées placées entre les dents supérieures et inférieures. La force d'ouverture dynamique (étirement) épouse le mouvement de courbure naturel de la mâchoire inférieure, donnant ainsi une trajectoire correcte sur le plan anatomique. En pratique, une séance de 10 minutes par jour suffit pour que le traitement de la mobilité de la mâchoire soit efficace, les séances peuvent être effectuées à la maison sans aucun souci. Des mesureurs d'ouverture et un journal de bord visuel sont inclus pour enregistrer les progrès. [106]

6.3.4 La xérostomie

La xérostomie est **l'une des séquelles majeures du traitement par radiothérapie cervico-faciale**. L'hyposialie débute après une semaine de traitement puis s'aggrave progressivement jusqu'à la xérostomie complète qui peut être définitive. Le patient décrit dès lors une incapacité à mastiquer, déglutir, sans le secours de gorgée de liquide. Ce déficit salivaire peut être approximativement apprécié par le dentiste par le « test du morceau de sucre » : un carré de sucre calibré n°4 placé sous la langue du patient met un peu plus de 3 minutes à se dissoudre.

Les thérapeutiques actuelles de la xérostomie font appel à des stimulateurs salivaires (ou sialagogues) ou à des substituts salivaires (salive artificielle).

Les stimulateurs salivaires peuvent être utilisés lorsque le test à l'acide citrique est positif (2 gouttes de solution à 2,5% sur la face dorsale de la langue augmentent au bout de 5 minutes le débit salivaire).

Les principaux sialagogues utilisés sont :

- SALAGEN[®] 5mg (chlorhydrate de pilocarpine), à raison d'un comprimé au moment de chaque repas, soit 3 comprimés par jour ;
- DIHYDROERGOTAMINE[®] 3mg, (dihydroergotamine), à raison de 3 comprimés par jour en 3 prises ;
- SULFARLEM S25[®] mg (anétholtrithione), à raison de 3 comprimés par jour ;
- Teinture mère de Jaborandi (préparation magistrale au 1/5), à raison de 30 gouttes 3 fois par jour ;
- Les substituts salivaires à base de solution ionique aqueuse doivent être envisagés en cas de test à l'acide citrique négatif. Le principal est ARTISIAL[®] (salive artificielle), en pulvérisation locale 6 à 8 fois par jour. [104], [106]

6.3.5 Les caries radiques

La prévention de ces dernières sera assurée par la mise en place des **gouttières fluorées** quotidiennement et par une hygiène bucco-dentaire optimale.

Cas particuliers de la curiethérapie :

Pour éviter l'irradiation majeure de proximité et le risque de survenue d'une ostéoradionécrose, il faut protéger pendant toute la curie les dents et l'os. Pour cela, le chirurgien dentiste réalise des gouttières de **protection plombées**. Il s'agit de gouttières en résine thermoformée incluant une feuille de plomb de 2mm d'épaisseur. L'association plomb et épaisseur permettent l'éloignement de la source radioactive.

La curiethérapie seule n'entraîne pas de lésions des glandes salivaires, par contre les cicatrices des gaines de curie entraînent des douleurs qui persistent plusieurs semaines. Il existe parfois de petites nécroses localisées qui cicatrisent lentement. [106]

6.3.6 L'ostéoradionécrose

Comme déjà dit auparavant, l'ostéoradionécrose (ORN) constitue l'une des complications les plus graves des traitements anticancéreux faisant appel à la radiothérapie. Les conséquences sont souvent désastreuses entraînant des hémi-mandibulectomies. Les actions préventives réalisées en amont lors de la prise en charge avant traitement facilitent l'élimination de l'ensemble des facteurs de risque pouvant entraîner une ORN. La coopération du patient est par ailleurs extrêmement importante et consistera en :

- l'arrêt de toute utilisation d'irritants buccaux (tabac, alcool) ;
- le maintien d'un état d'hygiène optimal de la cavité buccale.

Une ORN peut néanmoins apparaître malgré toutes les actions préventives entreprises. Il faudra dès lors faire preuve de vigilance lors du diagnostic : il est important, en présence d'une ORN, de rechercher l'absence de récurrence carcinomateuse. En effet, il peut s'agir d'une ORN compliquée d'un ou plusieurs foyers néoplasiques.

La prise en charge devra dès lors être réalisée au plus vite afin de prévenir toutes complications infectieuses (surinfection à *Actinomyces* d'un foyer d'ostéoradionécrose par exemple) ou mécanique (fracture pathologique de la mandibule par exemple).

Le traitement est d'ordre médical en 1^{ère} intention. Les procédures chirurgicales seront envisagées en cas d'échec des thérapeutiques médicales.

1/ Traitement médical symptomatique de l'ORN :

- Soins locaux : éventuellement un débridement et un curetage léger.
- Soins généraux :
 - ✓ Prescription d'antalgiques puissants :

Paracétamol 600mg + codéine 50mg (KLIPAL[®]) à raison de 1 à 3 comprimés par jour ;

ou Chlorhydrate de tramadol (TOPALGIC[®]) à raison de 1 à 2 gélules par prise, 4 fois par jour ;

ou Buprénorphine (TEMGESIC[®]) à raison de 3 comprimés par jour en 3 prises.

✓ Antibiothérapie :

Amoxicilline (CLAMOXYL[®]) ou amoxicilline + acide clavulanique (AUGMENTIN[®]), 2 à 3g par jour pendant 3 mois ;

ou Péfloxacine (PEFLACINE[®] 400mg), 800mg soit 2 comprimés par jour pendant 3 mois ;

ou Spiramycine + métronidazole (RODOGYL[®]) à raison de 6 comprimés par jour en 3 prises durant 3 mois.

2/ Le traitement médical peut être complété par un anti-ischémique permettant l'augmentation de la perfusion vasculaire périphérique tel que la pentoxifylline (TORENTAL[®] LP 400mg) à raison de 1 à 3 comprimés par jour de préférence au cours des repas

3/ Traitement chirurgical :

En cas d'échec des traitements médicaux décrits précédemment, le recours à des traitements chirurgicaux est indiqué :

- mandibulectomie partielle ou totale,
- réalisation d'un lambeau avec curetage et comblement de la perte de substance,
- atténuation chirurgicale de la ligne oblique interne, lorsqu'elle est trop saillante, car elle est souvent une source de traumatisme pour les muqueuses qui vont s'atrophier après ulcération. [104], [106]

6.3.7 Prise en charge odonto-stomatologique durant la chimio

Les effets indésirables concernant le chirurgien dentiste sont **essentiellement liés à la toxicité hématologique de la chimiothérapie**. Les troubles intéressent les trois lignées sanguines et sont à l'origine d'un syndrome anémique, d'un syndrome hémorragique (par thrombocytopénie) et d'un syndrome infectieux (par leucopénie). La réalisation d'une NFS, ainsi qu'une coordination avec l'oncologue, constituent donc un préalable indispensable à la réalisation de tout acte chez un patient subissant une chimiothérapie. La conduite à tenir sera donc sous la dépendance des valeurs hématologiques du patient.

Tableau 18 : conduite à tenir en fonction des valeurs hématologiques du patient

Taux de leucocytes supérieur à 1 000 / mm³ Taux de thrombocytes compris entre 50 000 / mm³ et 100 000 / mm³ avec un profil de coagulation normal
Seuls les soins bucco-dentaires n'induisant pas de saignements sont réalisés. Dans le cas de soins chirurgicaux indispensables (urgence), les techniques locales d'hémostase (compression, sutures hermétiques) seront appliquées. Si ces mesures se révèlent insuffisantes, une transfusion de plaquettes s'imposera. Une alimentation semi-liquide est recommandée au patient afin de ne pas traumatiser le site opératoire. Antibiothérapie (ex : amoxicilline 2g par jour en 2 prises) durant toute la période de cicatrisation.
Taux de thrombocytes inférieur à 50 000 / mm³
Seuls les soins bucco-dentaires n'induisant pas de saignements sont réalisés. Brossages restreints en cas de gingivorragies. Les actes chirurgicaux indispensables sont réalisés après transfusion plaquettaire.
Taux de leucocytes inférieur à 1 000 / mm³
Hospitalisation. Antibiothérapie IV.

6.4 Après le traitement : suivi et réhabilitation fonctionnelle

La prise en charge odonto-stomatologique intervient immédiatement après la fin de la radiothérapie. Le patient doit être vu en consultation une à deux fois par mois durant l'année suivant le traitement, puis chaque trimestre pour une visite de contrôle. Au cours de cette phase, le chirurgien dentiste joue un rôle essentiel dans le suivi du patient et la réhabilitation fonctionnelle.

Les principaux objectifs sont :

- ✓ la surveillance de l'hygiène bucco-dentaire ;
- ✓ le maintien d'une bonne observance de la prophylaxie fluorée ;
- ✓ la prévention de l'apparition des caries post-radiques ;
- ✓ la prévention des parodontopathies ;
- ✓ la diminution du risque d'ORN ;
- ✓ la gestion des effets secondaires liés aux traitements anticancéreux (xérostomie++) ;
- ✓ la réalisation des soins dentaires nécessaires ;
- ✓ la réhabilitation des fonctions oro-faciales.

Il est également impératif pour le praticien d'être parfaitement informé sur les limites du territoire d'irradiation ainsi que sur les modalités du traitement qui est réalisé. [102]

6.4.1 Gestion des effets indésirables

La consultation comporte systématiquement :

- une évaluation du degré d'hyposialie et du niveau de sécrétion salivaire,
- un examen de la muqueuse orale,
- la composition et la viscosité salivaire seront également étudiées.

Les effets secondaires de la radiothérapie seront traités selon les protocoles décrits précédemment. [102]

Examen de la bouche : évaluation de l'hygiène et de la coopération du patient

- La muqueuse orale est examinée de manière parcimonieuse à la recherche de zones d'irritations et d'ulcérations. L'agent causal, s'il existe, doit être corrigé.
- L'enseignement de l'hygiène buccale ainsi que le respect du protocole de fluoration doivent être revus avec le patient et repris au besoin.
- L'examen de la denture recherche toute présence de plaque dentaire, de zones de déminéralisation ou de lésions carieuses.
- La distance inter-arcade doit être mesurée afin d'apprécier toute diminution d'ouverture buccale (le trismus pouvant se développer jusqu'à un an après l'arrêt de la radiothérapie). Le chirurgien dentiste doit encourager le patient à continuer les exercices d'ouverture buccale. [102]

6.4.2 Autres soins

❖ Soins conservateurs

Les lésions carieuses et les zones de déminéralisation doivent être traitées rapidement en raison de leur caractère évolutif. En fond de cavité est déposé un ciment verre ionomère qui libère du fluor au niveau des interfaces dent / cavité buccale.

❖ Soins prothétiques

Pour la réhabilitation prothétique, il existe deux cas de figure :

- Soit les muqueuses sont atrophiées ou irritées et la pose de prothèse devra être reconsidérée dans les 6 mois suivants ;
- Soit les muqueuses sont d'aspect saines et fermes, avec des surfaces d'appuis viable et la pose de prothèse peut être envisagée. Les mesures d'hygiène des prothèses doivent être scrupuleusement respectées (retirées la nuit et plongées dans des bains désinfectants). Le patient doit savoir qu'il faut retirer ses prothèses devant tout signe d'irritation et en référer à son dentiste traitant.

❖ **Avulsions dentaires**

Les extractions des dents situées en dehors du champ d'irradiation peuvent être pratiquées sans risque. La prescription d'antibiotiques est fonction de l'état général du patient et de la situation locale.

Les extractions en secteur irradié présentent un risque non négligeable de complications post-opératoires telles que :

- retard de cicatrisation avec infection locale,
- désunions des plaies opératoires,
- ostéoradionécrose des maxillaires.

Elles ne doivent donc être envisagées qu'en dernier recours surtout si la dose reçue est proche de 70Gy. En effet, la cicatrisation osseuse est fortement perturbée et un traumatisme local peut déclencher dès lors une ORN. Ce risque est majeur dans l'année suivant la radiothérapie et perdure tout au long de la vie du patient. [102], [104]

L'odonto-stomatologiste, spécialiste de la bouche, a un rôle capital à jouer tout d'abord dans le dépistage, ensuite dans la prise en charge et enfin dans le suivi du cancer des voies aéro-digestives. Il intervient à toutes les étapes du plan de traitement et constitue un préalable incontournable à la mise en route d'une thérapeutique anti-cancéreuse. Le chirurgien dentiste de ville quant à lui sera le prolongement naturel du service hospitalier dans la prise en charge du malade ; sa collaboration avec l'équipe soignante permettra ainsi au malade de se sentir rassuré à chacun de ses retours à domicile.

ESSENTIEL SOINS ODONTO-STOMATOLOGIQUES

La prise en charge bucco-dentaire des malades doit allier qualité des soins, compétence des praticiens et rapidité d'exécution en raison du caractère évolutif de la maladie. L'existence d'une structure dentaire rattachée à l'établissement de soins (exemple d'un centre de lutte contre le cancer) permet :

- ✓ une **simultanéité des consultations ORL et dentaire**, évitant ainsi les pertes de temps pour l'équipe et les déplacements inutiles et fatigants pour le patient ;
- ✓ une **communication** précise, concise et efficace des données médicales à l'odonto-stomatologiste ;
- ✓ la réunion d'une **équipe pluridisciplinaire**, consciente des problèmes spécifiques des pathologies cancéreuses et de leurs traitements.

La prise en charge odonto-stomatologique d'un patient atteint d'un cancer des VADS s'inscrit à **toutes les étapes du traitement** et constitue un préalable incontournable à la mise en route de toute thérapeutique anti-cancéreuse. Elle est également très utile en amont du diagnostic, le dentiste étant effectivement bien placé pour détecter une lésion suspecte.

Comme déjà dit précédemment, l'étiologie des cancers des voies aéro-digestives supérieures est liée à la forte consommation d'alcool, associée à un tabagisme, dans un contexte bucco-dentaire médiocre avec une mauvaise hygiène et des irritations chroniques. Un des rôles du chirurgien dentiste est donc de cibler cette population à risque afin de pouvoir **dépister et détecter précocement ces cancers**. Malheureusement, ce type de malade fréquente peu les cabinets dentaires, si ce n'est au décours d'une urgence.

Les traitements médico-chirurgicaux des cancers des VADS exposent le patient à de multiples effets secondaires au niveau de la sphère ORL, entraînant le plus souvent de lourdes séquelles tant d'un point de vue esthétique que fonctionnel. Ces séquelles peuvent par ailleurs être aggravées par l'existence de pathologies bucco-dentaires, ou encore par la réalisation d'extractions ou de traitements dentaires intempestifs. La **prévention des complications buccodentaires des traitements anticancéreux** permet également une amélioration non négligeable de la qualité de vie du patient. La prise en charge odonto-stomatologique intervient donc à toutes les étapes du plan de traitement : avant, pendant et après le traitement.

Avant le traitement, il s'agit de faire un **bilan et une mise en état bucco-dentaire**. Cette consultation est systématiquement débutée par un détartrage et une motivation à l'hygiène. Un bilan clinique et radiologique de la cavité buccale est réalisé, ainsi qu'une évaluation de la motivation et de la compliance du malade. En principe, la mise en état buccal préalable met à l'abri de soins importants à effectuer au décours du traitement. La réalisation de la mise en état bucco-dentaire intervient au minimum 3 semaines avant la première séance de radiothérapie ou de chimiothérapie. Compte tenu de la nécessité de mettre en œuvre rapidement ces traitements, le nombre de séances de soins est réduits au maximum (si possible une seule séance, sous anesthésie générale, au cours de laquelle pourra être réalisée la panendoscopie). Cette mise en état bucco-dentaire comprend : l'extraction des dents en mauvais état, situées dans le champ d'irradiation, susceptibles de constituer un foyer infectieux pouvant être à l'origine de complications au cours du traitement et la mise en place de la prophylaxie fluorée sur les dents saines conservées.

Pendant le traitement, le rôle du dentiste est de **prendre en charge les effets indésirables radio- et chimio-induits**. Les effets indésirables dus à la radiothérapie sont divers : radiomucites, infections, trismus, xérostomie, caries radiques et bien entendu, le plus sévère, l'ostéoradionécrose. Ceux liés à la chimiothérapie concernent autant l'odonto-stomatologiste que l'oncologue, qui vont ainsi devoir travailler en coopération ; il s'agit essentiellement des infections (dues à une leucopénie) et des hémorragies (dues à une thrombopénie).

Après le traitement, il est nécessaire de faire un **suivi** et une **réhabilitation fonctionnelle**. La prise en charge odonto-stomatologique intervient immédiatement après la fin de la radiothérapie. Le patient doit être vu en consultation une à deux fois par mois durant l'année suivant le traitement, puis chaque trimestre pour une visite de contrôle. Les principaux objectifs sont : la surveillance de l'hygiène bucco-dentaire, le maintien d'une bonne observance de la prophylaxie fluorée, la prévention de l'apparition des caries post-radiques, la prévention des parodontopathies, la diminution du risque d'ORN, la gestion des effets secondaires liés aux traitements anticancéreux (xérostomie++), la réalisation des soins dentaires nécessaires, la réhabilitation des fonctions oro-faciales. La muqueuse orale est examinée de manière parcimonieuse à la recherche de zones d'irritations et d'ulcérations. L'agent causal, s'il existe, doit être corrigé. L'enseignement de l'hygiène buccale ainsi que le respect du protocole de fluoration doivent être revus avec le patient et repris au besoin. L'examen de la denture recherche toute présence de plaque dentaire, de zones de déminéralisation ou de lésions carieuses. La distance inter-arcade doit être mesurée afin d'apprécier toute diminution d'ouverture buccale (le trismus pouvant se développer jusqu'à un an après l'arrêt de la radiothérapie). Le chirurgien dentiste doit encourager le patient à continuer les exercices d'ouverture buccale.

7 Prise en charge orthophonique : déglutition, voix, parole

Après chirurgie d'un cancer des VADS, la fonction de déglutition est perturbée :

- difficultés de propulsion du bol alimentaire,
- défaut de contention du bol alimentaire,
- fausses routes.

La fonction de phonation l'est également :

- difficultés d'articulations de certains sons,
- nasonnement,
- si larynx modifié ou enlevé : voix modifiée ou impossible.

La prise en charge orthophonique est toujours **adaptée au patient**, élaborée avec celui-ci en fonction de ses attentes et pour faire face à ses difficultés. Il n'existe pas de prise en charge type, et une telle idée pourrait être à l'origine d'un échec de la rééducation. Les deux sous parties qui suivent ne font qu'illustrer les aspects techniques de la prise en charge orthophonique et ne constituent en aucun cas une méthode à suivre à la lettre. Lors d'une rééducation réussie, le patient trouve ses propres stratégies d'adaptation.

7.1 Atteinte de la déglutition

Suite à une chirurgie des VADS, le patient peut rencontrer des difficultés à orienter les aliments en bouche, des stases du côté de l'intervention, des difficultés voire une impossibilité à propulser le bol alimentaire dans l'œsophage et finalement des fausses routes.

L'objectif de l'orthophoniste est de **réalimenter le patient sans danger**, le plus rapidement et le plus confortablement possible. La réalimentation implique des apports caloriques et hydriques suffisants, en diminuant au maximum le risque de fausses routes. Pour cette réalimentation, l'orthophoniste et le nutritionniste travaillent main dans la main.

Devant des difficultés à orienter les aliments en bouche, l'orthophoniste conseillera de placer le bol alimentaire du côté non touché par l'intervention, d'incliner la tête du côté sain, de choisir une texture mixée puis hachée pour les aliments, et de ne réintégrer que progressivement une alimentation normale.

En cas de stases (gingivale, buccale ou palatale), il faudra placer la cuillère au fond de la bouche, utiliser des liants pour éviter l'émiettement, rincer la bouche fréquemment, consommer des aliments mixés qui tiennent en bouche et boire les liquides à la paille.

Si le patient rencontre des difficultés à propulser le bol alimentaire, on pourra lui conseiller de placer sa tête dans une posture de légère extension, afin d'éviter aux aliments de couler vers l'avant. La texture sera mixée ou gélifiée de sorte que les aliments « tiennent en bouche ». Un verre canard ou une seringue pourront être utilisés pour les liquides.

Face à des fausses routes, il sera préférable dans un premier temps d'utiliser une paille pour les liquides et de n'ingérer que des aliments à texture mixée lisse. De plus, il faudra opter pour une position particulière lors de l'ingestion des aliments : tête baissée et rentrée sur le sternum. Dans un second temps et en fonction des progrès, on pourra élargir l'alimentation aux textures solides et enfin en dernier lieu, aborder les liquides.

Dans tous les cas, l'orthophoniste va préparer le patient à la reprise alimentaire en l'informant sur sa nouvelle anatomie et en lui faisant faire divers exercices :

- praxies bucco-faciales (mobilisations des lèvres, de la langue, des joues, des mâchoires et du larynx) ;
- racler / cracher / expectorer ;
- détente cervico-scapulaire ;
- travail de la respiration costo-diaphragmatique : enchaînement inspiration / apnée / expiration.

L'orthophoniste va aussi adapter la texture alimentaire à la dysphagie. Après une chirurgie, les aliments sont ré-introduits progressivement et toujours dans cet ordre :

- 1) desserts froids et lisses (flamby, compote, crème, yaourt) ;
- 2) purées lisses (d'abord sans viande) ;
- 3) eau gélifiée ;
- 4) liquides épaissis (nectars, milk-shakes, yaourts à boire, potages, ...) ;
- 5) liquides gazeux (Coca, Perrier, Vichy, ...)
- 6) autres liquides (eau plate, café, thé, jus, ...) ;
- 7) alimentation hachée puis normale.

TOUT CE QUI A DU GOÛT ET UNE TEMPERATURE MARQUEE PASSERA MIEUX.

Il existe une cotation utilisée en centre de rééducation de niveau 1 à niveau 7, avec descriptif très précis du type d'alimentation, des dysfonctionnements et des adaptations nécessaires, etc. ; cette cotation permet de mettre en évidence les petits progrès de la rééducation. Le niveau 1 correspond à une alimentation entérale exclusive sans prises per os possible, le niveau 7 correspond quant à lui à une alimentation orale exclusive, avec régime alimentaire normal. [117]

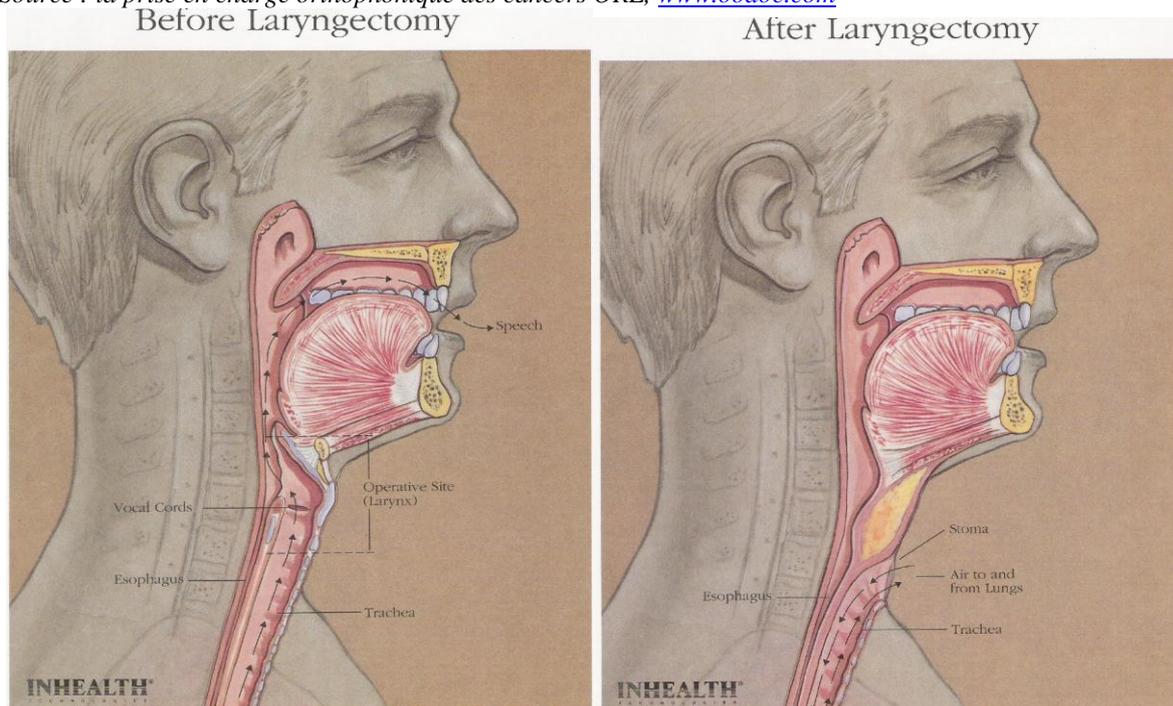
7.2 Atteinte de la phonation

L'atteinte va dépendre du type de chirurgie subie par le patient. Pour les laryngectomies partielles (cordectomie, hemilaryngectomie supra-cricoïdienne ou supra-glottique), l'atteinte sera minimale : le timbre de la voix sera plus grave, soufflé, il y aura un essoufflement à la phonation et l'intelligibilité dépendra de l'exérèse linguale.

L'opération chirurgicale entraînant **le plus de séquelles** est la **laryngectomie totale (LT)**. Pour mémoire, il s'agit de l'ablation complète du larynx avec dérivation permanente et abouchement de la trachée au cou, on parle alors de trachéostomie. Les fonctions de respiration et phonation s'en trouvent ainsi séparées, comme le montrent ces deux dessins :

Figure 23 : anatomie du larynx avant et après une laryngectomie totale

Source : la prise en charge orthophonique des cancers ORL, www.oodoc.com



En post-opératoire immédiat, une SNG est posée pour l'alimentation et une canule trachéale pour calibrer le trachéostome. De plus, une sonde d'inspiration est installée pour aspirer les mucosités dans la canule.

Par la suite, des **filtres respiratoires** seront utilisés. Leur rôle est de :

- protéger le trachéostome de l'intrusion de corps étrangers,
- réchauffer, humidifier et filtrer l'air.

Avec une trachéotomie totale, aucun risque de fausse route n'existe. En effet, la SNG permet une cicatrisation totale des sutures. Une fois cette cicatrisation complète, la reprise de l'alimentation pourra être effectuée, sous forme mixée et liquide d'abord, puis normale ensuite.

La principale séquelle d'une LT est la **perte de la voix**. Différentes options sont possibles pour la réhabilitation vocale :

- la voix chuchotée,
- le laryngophone externe,
- la voix œsophagienne,
- la voix trachéo-œsophagienne.

Rappelons que pour parler, quatre éléments sont nécessaires : le souffle (air pulmonaire), un vibreur (les cordes vocales), des résonateurs (pharynx, cavité buccale, cavité nasale, ...) et des articulateurs (joues, lèvres, langue, voile du palais, ...). Après une LT, le souffle et les vibreurs sont absents, puisque l'air pulmonaire est dévié et que le larynx, donc les cordes vocales, sont enlevés. Il faut donc trouver un vibreur et de l'air pour faire reparler la personne.

➤ LA VOIX CHUCHOTEE

Elle est tout à fait possible et utilisée en post-opératoire immédiat, en utilisant l'air résiduel au fond de la bouche. Mais le patient doit se placer en face de son interlocuteur pour que celui-ci s'aide de la lecture labiale.

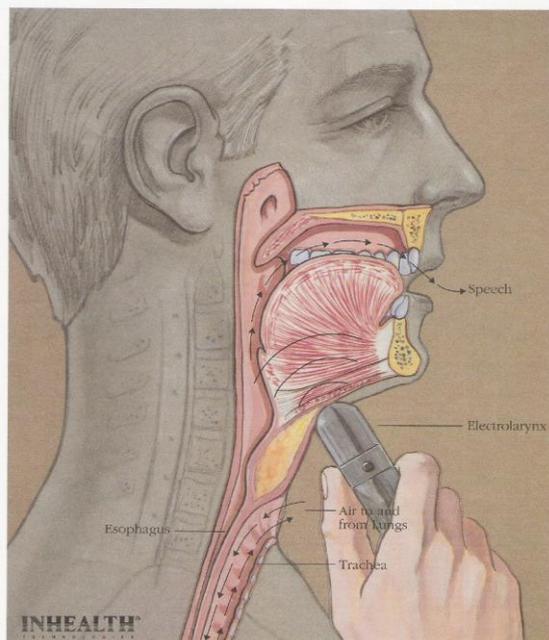
➤ LE LARYNGOPHONE EXTERNE

La voix chuchotée fait vibrer une membrane du laryngophone externe pour permettre l'émission de son. Il est simple d'utilisation et peut être utilisé en post-opératoire immédiat. Son inconvénient majeur est de créer une voix « robotisée » difficile à accepter par le patient (surtout les femmes) et son entourage. De plus, la voix n'est pas modulable et le patient est dépendant d'un appareillage extérieur.

Figure 24 : Utilisation du laryngophone externe

Source : la prise en charge orthophonique des cancers ORL, www.oodoc.com

Artificial Larynx

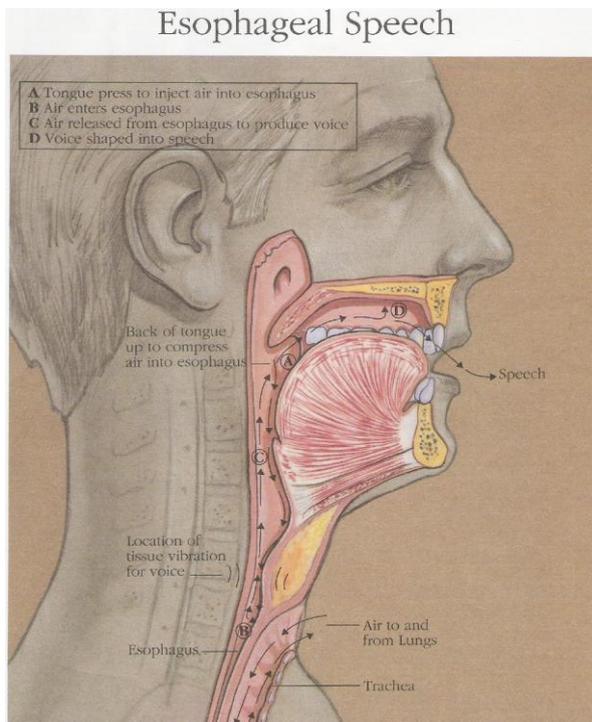


➤ LA VOIX ŒSOPHAGIENNE

Le principe est d'injecter de l'air buccal à l'entrée de l'œsophage au niveau du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO). Ici, l'air buccal remplace l'air pulmonaire et la vibration du SSO remplace celle des cordes vocales. Après avoir obtenu les premiers sons, on allonge progressivement les productions jusqu'à obtenir des phrases entières. La durée de l'apprentissage est très variable d'un individu à l'autre, allant de 1 mois à 1 an.

Figure 25 : La voix œsophagienne

Source : la prise en charge orthophonique des cancers ORL, www.oodoc.com



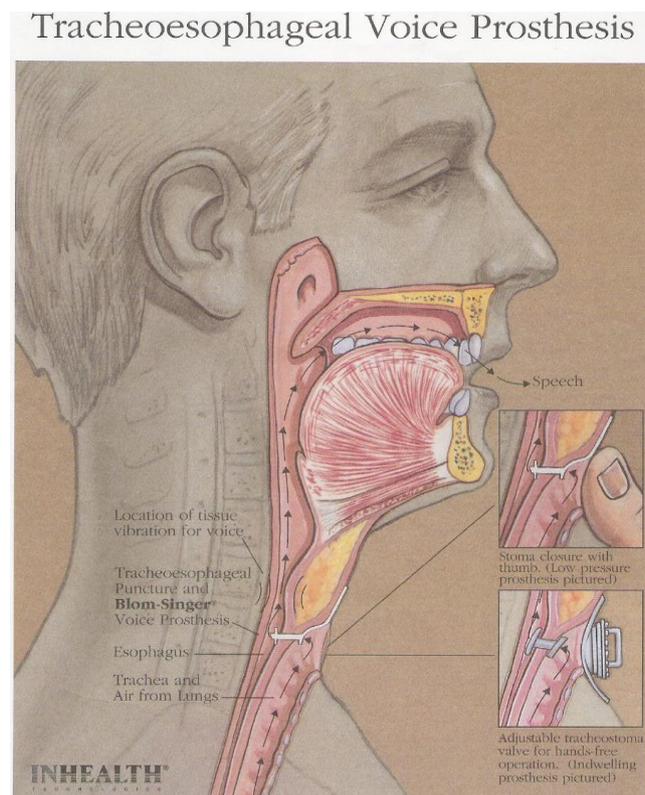
L'utilisation de la voix œsophagienne est une méthode naturelle (pas d'acte chirurgical) et définitive. En revanche, la parole manque de fluidité, l'intensité est faible et peu de modulations de la voix sont possibles.

➤ LA VOIX TRACHEO-ŒSOPHAGIENNE

Cette méthode est permise grâce à la création d'un shunt dans la paroi pharyngée postérieure : création d'une communication entre la trachée et l'œsophage. Ceci permet la mise en place d'un implant phonatoire. Le principe de cette technique est d'utiliser l'air pulmonaire qui remonte des poumons, passe dans l'implant et vient faire vibrer la bouche œsophagienne. Pour parler, il faut réaliser une obturation digitale du trachéostome.

Figure 26 : La voix trachéo-œsophagienne

Source : la prise en charge orthophonique des cancers ORL, www.oodoc.com



Les principaux avantages sont l'acquisition rapide d'une bonne voix, un débit de parole assez fluide et une réinsertion sociale plus facile. Les inconvénients sont le coût assez élevé de l'implant, sa durée de vie limitée (2 à 18 mois), les soins quotidiens nécessaires, la nécessité d'une bonne acuité visuelle et d'une certaine dextérité manuelle, une hygiène stricte. [117]

ESSENTIEL PRISE EN CHARGE ORTHOPHONIQUE

Après chirurgie d'un cancer des VADS, la **fonction de déglutition est perturbée** (difficultés de propulsion du bol alimentaire, défaut de contention du bol alimentaire, fausses routes) **ainsi que la fonction de phonation** (difficultés d'articulations de certains sons, nasonnement, si larynx modifié ou enlevé : voix modifiée ou impossible.).

Concernant l'atteinte de la déglutition, l'objectif de l'orthophoniste est de **réalimenter le patient sans danger**, le plus rapidement et le plus confortablement possible. La réalimentation implique des apports caloriques et hydriques suffisants, en diminuant au maximum le risque de fausses routes. L'orthophoniste va préparer le patient à la reprise alimentaire en **l'informant sur sa nouvelle anatomie** et en lui faisant **faire divers exercices** : praxies bucco-faciales (mobilisations des lèvres, de la langue, des joues, des mâchoires et du larynx), racler / cracher / expectorer, détente cervico-scapulaire, travail de la respiration costo-diaphragmatique : enchaînement inspiration / apnée / expiration), etc.

L'orthophoniste va aussi **adapter la texture alimentaire à la dysphagie**. Après une chirurgie, les aliments sont ré-introduits progressivement et toujours dans cet ordre :

- 1/ desserts froids et lisses (flamby, compote, crème, yaourt) ;
- 2/ purées lisses (d'abord sans viande) ;
- 3/ eau gélifiée ;
- 4/ liquides épais (nectars, milk-shakes, yaourts à boire, potages, ...)
- 5/ liquides gazeux (Coca, Perrier, Vichy, ...)
- 6/ autres liquides (eau plate, café, thé, jus, ...)
- 7/ alimentation hachée puis normale.

TOUT CE QUI A DU GOÛT ET UNE TEMPERATURE MARQUEE PASSERA MIEUX.

Pour cette reprise de l'alimentation, l'orthophoniste et le nutritionniste travaillent main dans la main.

Concernant l'atteinte de la phonation, l'orthophoniste agira **en fonction du type de chirurgie** subie par le patient et donc du type de dommage. L'opération chirurgicale entraînant le plus de séquelles est la laryngectomie totale (LT). Pour mémoire, il s'agit de l'ablation complète du larynx avec dérivation permanente et abouchement de la trachée au cou, on parle alors de trachéostomie. La principale séquelle d'une LT est la perte de la voix. Différentes options seront possibles pour le patient pour sa **réhabilitation vocale** : la voix chuchotée, le laryngophone externe, la voix œsophagienne, la voix trachéo-œsophagienne. Parfois, un kinésithérapeute peut intervenir pour aider le patient dans sa rééducation vocale.

Dans tous les cas, la prise en charge orthophonique est toujours **adaptée au patient**, élaborée avec celui-ci en fonction de ses attentes et pour faire face à ses difficultés. Il n'existe pas de prise en charge type, et une telle idée pourrait être à l'origine d'un échec. Lors d'une rééducation réussie, **le patient trouve ses propres stratégies d'adaptation**.

III Prise en charge du cancer des VADS à l'officine

1 L'éducation thérapeutique

1.1 Définition de l'éducation thérapeutique

La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009, portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) redéfinit les missions du pharmacien d'officine (Titre II, article 38). Parmi elles figure **la participation à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.**

La définition retenue de l'éducation thérapeutique est celle du rapport de l'OMS-Europe, publiée en 1996, *Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programs for Health Care Providers in the field of Chronic Disease*, traduit en français en 1998. L'éducation thérapeutique du patient ou ETP est définie (dans la traduction française, page 28) comme suit :

« L'éducation thérapeutique fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre des patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et à améliorer leur qualité de vie. »

La définition de l'OMS-Europe centre la réalisation de l'ETP sur les établissements hospitaliers, mais une ETP structurée peut être mise en œuvre dans tous les secteurs et lieux de soins, quelque soit le mode d'exercice des professionnels de santé.

Contrairement aux idées reçues, l'ETP ne se résume pas à la délivrance d'une information. Des méta-analyses d'études randomisées concernant l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, la prise au long cours d'AVK ont montré que l'information seule ne suffisait pas à aider les patients à gérer leur maladie au quotidien. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions (consultation médicale, dispensation de médicaments, acte de soins, etc.) mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. Lors du conseil, l'information ne va que dans un seul sens, il n'y a pas de véritable échange. L'ETP consiste donc à **transmettre des informations** au patient, de **l'aider à les intégrer** et de **vérifier ensuite l'acquisition de ces connaissances.**

1.2 Finalité de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches. Les finalités spécifiques de l'ETP sont l'acquisition et le maintien par le patient de **compétences d'autosoins** et la mobilisation ou l'acquisition de **compétences d'adaptation** (nommées par certains auteurs compétences psychosociales).

Tout programme d'éducation thérapeutique personnalisé doit prendre en compte ces deux dimensions, tant dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition d'une ETP, que dans la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps, le choix des contenus, des méthodes pédagogiques et d'évaluation des effets.

L'acquisition de ces compétences tout comme leur maintien sont fondés sur **les besoins propres du patient**. Ces acquisitions se développent au cours du temps grâce à l'ETP. Elles doivent être progressives et tenir compte de l'expérience de la maladie et de sa gestion par le patient.

Les **autosoins** représentent des décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé [108] et qui consistent à :

- soulager les symptômes ;
- prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure ;
- adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement ;
- réaliser des gestes techniques et des soins ;
- mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.) ;
- prévenir des complications évitables ;
- faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
- impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Parmi ces compétences d'autosoins, des compétences de sécurité visent à sauvegarder la vie du patient. Elles sont considérées par les professionnels de santé comme indispensables et prioritaires, à acquérir par le patient ou ses proches.

Selon l'OMS, les **compétences d'adaptation** sont « *des compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent à des individus de maîtriser et de diriger leur existence et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et modifier celui-ci* ». [108]

Les compétences d'adaptation recouvrent les dimensions suivantes :

- se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
- savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
- développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
- développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
- prendre des décisions et résoudre un problème ;
- se fixer un but à atteindre et faire ses choix ;
- s'observer, s'évaluer et se renforcer.

Les compétences d'adaptation reposent sur le développement de l'autodétermination et de la capacité à agir du patient. Elles permettent de soutenir l'acquisition des compétences d'autosoins.

1.3 Populations bénéficiaires d'une éducation thérapeutique

Une proposition d'ETP doit être faite à toute personne (enfant et parent, adolescent, adulte) ayant une **maladie chronique**, quelque soit son âge, le type, le stade et l'évolution de la maladie. On définit une maladie chronique comme « *une maladie qui évolue à long terme, souvent associée à une invalidité ou à la menace de complications sérieuses, et susceptible de réduire la qualité de vie du patient* ». [109] Si la proposition d'ETP est acceptée par le patient, elle doit s'adapter à ses besoins et à ses demandes, que l'étape de « diagnostic éducatif » doit déterminer.

Les proches (parents d'enfant ayant une maladie chronique, conjoint ou compagnon, fratrie, enfants de parents malades, personnes de confiance, etc.) sont également concernés et peuvent être impliqués à la démarche d'ETP s'ils le souhaitent, et si le patient désire les impliquer dans l'aide à la gestion de sa maladie.

Les difficultés d'apprentissage (lecture, compréhension de la langue, handicap sensoriel ou mental, troubles cognitifs, dyslexie, etc.), le statut socio-économique, le niveau culturel et d'éducation, ainsi que le lieu de vie ne doivent pas priver a priori les patients d'une ETP. Ces particularités doivent être prises en compte pour adapter le programme d'éducation thérapeutique en termes d'accessibilité géographique, culturelle, de souplesse dans les réponses aux besoins et aux attentes, de choix des techniques et outils pédagogiques les plus adaptés aux publics concernés.

1.4 Intervenants concernés par l'éducation thérapeutique

Les professionnels de santé sont les premiers intervenants impliqués dans cette démarche d'éducation thérapeutique. Différents niveaux d'interventions sont possibles et nécessitent une coordination et une transmission d'informations. L'intervention peut se faire à deux niveaux :

❖ Proposition de l'éducation thérapeutique au patient

Tout professionnel impliqué dans la prise en charge usuelle d'un patient ayant une maladie chronique doit l'informer de la possibilité de bénéficier d'une ETP et doit la lui proposer en lui décrivant les ressources locales.

❖ Réalisation de l'éducation thérapeutique du patient

Dans le champ de la maladie chronique, la réalisation de l'ETP requiert souvent l'intervention de plus d'un professionnel de santé, voire d'emblée le recours à une équipe multidisciplinaire. La composition de l'équipe qui réalise l'ETP dépend du public-cible, en particulier de son âge, de la maladie et du type de compétences à acquérir.

L'ETP doit être mise en œuvre par des **professionnels de santé formés** à la démarche, aux techniques de communication et pédagogiques permettant une bonne acquisition des connaissances, au travail en équipe et à la coordination des actions.

D'autres professionnels peuvent intervenir soit en contribuant directement à la démarche éducative, soit en proposant une réponse adaptée aux difficultés du patient ou de son entourage ou des professionnels de santé mettant en œuvre l'ETP : psychologue, travailleur social, éducateur en activité physique adaptée, pédagogue de la santé, etc.

Les patients, individuellement ou via leurs associations, sont sollicités dans les phases de conception, de mise en œuvre et d'évaluation d'un programme d'ETP spécifique à une ou des pathologies chroniques. L'intervention des patients au cours de séances collectives d'ETP peut être complémentaire à celle des professionnels de santé. Elle contribue à la démarche éducative par :

- un partage d'expériences de la maladie ou des traitements,
- un relais des messages délivrés par les professionnels de santé,
- un échange sur les préoccupations quotidiennes, la résolution de problèmes et les ressources disponibles.

Les associations de patients peuvent participer activement à l'ETP, afin d'informer, d'orienter, d'aider et de soutenir le malade et ses proches.

1.5 Organisation de l'éducation thérapeutique

Un programme d'éducation thérapeutique définit, pour une maladie chronique donnée et dans un contexte donné, qui fait quoi, pour qui, où, quand, comment et pourquoi. Il constitue un cadre de référence pour la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique personnalisée.

Une planification en 4 étapes propose un cadre logique et cohérent pour l'action des professionnels de santé. Chacune de ces étapes s'inscrit dans la continuité de la précédente.

- la première est l'**identification des besoins** de chaque patient, dont ressortiront, au moyen d'un diagnostic éducatif, les composantes pédagogiques, psychosociales et biomédicales ;
- la seconde consiste à **formuler avec le patient les compétences à acquérir** ou à mobiliser et maintenir au regard de son projet, la stratégie thérapeutique et ses priorités, puis les communiquer aux professionnels de santé impliqués ;
- la troisième consiste à **sélectionner les contenus** à proposer lors des séances d'ETP ;
- la quatrième est celle de l'**évaluation des compétences acquises**.

Une coordination doit être mise en œuvre pour une cohérence des interventions de soins et des activités d'ETP. Le dossier du patient doit porter la trace écrite des actions des professionnels de santé intervenant dans l'ETP, en particuliers des synthèses du diagnostic éducatif initial et actualisé, de l'évaluation individuelle de l'ETP et des décisions prises avec le patient. [108] Chaque professionnel de santé intervenant dans l'ETP doit pouvoir prendre connaissance de ces informations et les enrichir dans le but d'assurer la continuité des soins.

LES 4 ETAPES D'UN PROGRAMME D'ETP :

1

**Elaborer un
diagnostic éducatif**

- Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.
- Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.
- Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

2

**Définir un
programme
personnalisé d'ETP
avec des priorités
d'apprentissage**

- Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
- Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
- Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

3

**Planifier et mettre en
œuvre les séances d'ETP
individuelle ou collective
ou en alternance**

- Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et les techniques participatives d'apprentissage.
- Réaliser les séances.

4

**Réaliser une évaluation
des compétences
acquises, du déroulement
du programme**

- Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.
- Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tienne compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

2 Intérêt de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge du cancer des VADS

2.1 Le cancer des VADS : maladie chronique ?

Les traitements contre le cancer évoluent, la survie à long terme augmente. Le cancer est une maladie qui peut aujourd'hui être considérée comme **chronique**. L'espérance de vie augmentant, la prise en charge des patients se fait de plus en plus à domicile, ce qui fait intervenir les professionnels de santé de ville, pas toujours suffisamment formés.

En effet, les nouvelles stratégies thérapeutiques de cancer sont de plus en plus efficaces mais au prix de nombreuses contraintes (surveillance particulière, effets indésirables spécifiques, médication associée, etc.). Il est donc nécessaire de comprendre et de maîtriser chacune des différentes étapes de la prise en charge, les effets et complications pouvant survenir ainsi que les méthodes ou traitements pouvant les prévenir ou les rendre plus supportables. Cette connaissance doit être précise et doit pouvoir s'adapter à chaque situation et chaque protocole thérapeutique de sorte que les réponses fournies au malade soient appropriées et s'avèrent utiles. Le patient n'a en effet pas besoin d'un discours trop généraliste.

La prise en charge du cancer des VADS repose sur des étapes successives : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, entre lesquelles le patient est amené (peut être encore plus qu'avant) à sortir de l'hôpital et donc à passer à l'officine avec une ordonnance. Cette évolution impose une nouvelle prise en charge de la pathologie, faisant intervenir activement le patient, comme c'est déjà le cas pour le diabète (autosurveillance glycémique, adaptation des doses d'insuline, etc.) ou l'asthme (prévention des crises, adaptation du nombre de bouffées d'aérosol nécessaires, etc.). Pour pouvoir être actif, le patient doit donc être éduqué puis encadré par les professionnels de santé libéraux, dont le pharmacien.

2.2 Situations spécifiques au cancer des VADS relevant d'une éducation thérapeutique

Pour un patient, un certain nombre de compétences sont à acquérir dans un contexte de cancer des VADS :

- ✓ Gestion de son alimentation entérale (sonde de gavage et SNG ou GEP, passage des poches de nutriments, etc.) ou parentérale (utilisation des nutripompes, etc.) ;
- ✓ Techniques de prévention et reconnaissance d'un lymphœdème ;
- ✓ Respiration avec une trachéostomie ;
- ✓ Phonation suite à une chirurgie plus ou moins mutilante ;
- ✓ Gestion des effets indésirables liés à la radiothérapie : sécheresse cutanée, buccale, dysgueusie, mucite, candidose, trismus, épidermite, etc. ;
- ✓ Prévention du risque carieux et d'ostéoradionécrose (hygiène bucco-dentaire optimale, protection fluorée, etc.) ;
- ✓ Prise en compte des résultats d'une autosurveillance (numération des leucocytes, des plaquettes, de l'hémoglobine), d'une automesure (fièvre, tension, etc.) – risque d'infection ou d'hémorragie entre deux cures de chimiothérapie ;
- ✓ Contrôle de la bonne tolérance de la chambre implantable ou de la voie veineuse centrale (absence de rougeur, douleur ou gonflement – signes d'inflammation) ;
- ✓ Gestion des effets indésirables liés à la chimiothérapie : nausées, vomissements (bonne utilisation des médicaments anti-nauséux), xérostomie, mucite et stomatite, alopecie, etc.
- ✓ Précautions d'emploi concernant l'infuseur (si chimiothérapie à domicile) ;
- ✓ Adaptation des doses de médicaments antalgiques (notamment les interdoses de morphine) ;
- ✓ Mise en œuvre de modifications du mode de vie (équilibre diététique, activité physique si possible, etc.) : règles hygiéno-diététiques en cas de diarrhée ou de constipation, hydratation suffisante, etc ;

- ✓ Adaptation des repas, créations de « menus innovants » pour compenser la perte de goût ou de salive, etc. ;
- ✓ Implication de son entourage dans la gestion de sa maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

2.3 Rôle du pharmacien

Avec la sortie **de la réserve hospitalière de nombreuses spécialités** et le **retour à domicile de plus en plus précoce** des malades, le pharmacien d'officine est en première ligne pour expliquer les traitements aux patients, les aider à gérer les effets indésirables et entrer dans une véritable démarche d'éducation thérapeutique. Celle-ci sera destinée notamment à promouvoir une bonne observance thérapeutique par le patient, que le pharmacien pourra encadrer par le suivi des dispensations. Bien entendu, la démarche ne peut pas être isolée et le pharmacien devra se rapprocher d'un **réseau** ou d'un **groupe de professionnels de santé** faisant déjà ou prêts à faire de l'ETP. Connaissant très bien son patient, le pharmacien pourra pointer les « faiblesses » dans les compétences du patient et l'aider à une bonne intégration de la connaissance de ses traitements et de leurs enjeux.

Pour pouvoir entrer dans une démarche d'éducation thérapeutique, il faut être formé à l'éducation thérapeutique d'une part et à la maladie chronique d'autre part. L'objet de ce travail n'est pas de former à l'éducation thérapeutique, il existe en effet différentes formations spécifiques (organisées par le CESPARM ou l'UTIP), Diplômes Universitaires, Masters, etc. Ici, il s'agit d'évaluer la motivation des pharmaciens à participer à l'ETP dans un premier temps, puis de les former sur le vaste sujet du cancer des VADS dans un deuxième. Cette formation leur permettra, s'il le souhaite, d'entrer dans un programme d'ETP avec un bagage suffisant de compétences.

Dans le cadre de mon travail, j'ai donc interrogé les pharmaciens d'officine sur leur niveau de compétence dans le domaine du cancer des VADS et leur désir d'implication dans l'éducation thérapeutique. Le questionnaire se déroulait en deux temps :

- tout d'abord, évaluer les connaissances des pharmaciens sur le cancer ORL et sa prise en charge ;
- ensuite, savoir s'ils connaissaient la démarche d'éducation thérapeutique toute récente et s'ils étaient motivés et prêts à s'investir pour entrer dans ces programmes.

2.4 Questionnaires

2.4.1 Objectifs

Les objectifs du questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine, titulaires et assistants de la région Lorraine, étaient les suivants :

- Evaluer l'état des connaissances des pharmaciens sur le cancer ORL ;
- Mettre en évidence les éléments nécessitant un approfondissement ;
- Rendre compte de la volonté des pharmaciens de participer à la démarche d'éducation thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer ORL ;
- Elaborer un outil de formation sous forme d'un diaporama Power Point, en vue d'une formation à destination des pharmaciens d'officine.

2.4.2 Réalisation du questionnaire

➤ ELABORATION

L'élaboration du questionnaire s'est faite en plusieurs étapes. Tout d'abord, j'ai rédigé une série de questions ouvertes, touchant tous les thèmes du cancer des VADS :

- Quelle est la mortalité du cancer des VADS ?
- Quelle est l'incidence ?
- Quel est le pourcentage de cancer des VADS ?
- Quelles sont les zones les plus touchées ?
- Quels sont les facteurs de risque ?
- Quelles sont les conséquences fonctionnelles (phonation, respiration, mastication, conséquences esthétiques, etc.) ?
- Quel est le type histologique de ce cancer ?
- Comment se fait le diagnostic ?
- Quels spécialistes sont à même de le faire ?
- Existe-t-il un dépistage systématique ?
- Quels moyens de dépistage existent-ils ?
- Quels sont les signes cliniques ?
- Quelle est la prise en charge thérapeutique ?
- Quels sont les principaux « effets indésirables » de la chirurgie ?
- Quels dispositifs médicaux sont utilisés pour un patient après une chirurgie ORL ?
- Qu'est-ce que la technique du ganglion sentinelle ?
- Quels sont les effets indésirables de la radiothérapie ?
- Quels sont les moyens de prévention de ces effets indésirables ?
- Quelle est l'unité de dose en radiothérapie ?
- Qu'est-ce que la curiethérapie ?
- Définir les grands principes de la radiothérapie.
- Quelles sont les molécules utilisées dans le traitement des cancers des VADS ?
- Quel est le mécanisme d'action de chaque molécule utilisée ?
- Quels sont les effets indésirables de la chimiothérapie ? de chaque principe actif ?
- Comment prévenir ces effets indésirables ?
- Comment les atténuer ?
- Quels sont les dispositifs médicaux utilisés pour administrer la chimiothérapie (matériel d'abord et système d'administration) ?
- Qu'est-ce que le cétuximab (ERBITUX®) ?
- Que signifie thérapie ciblée ?
- Comment se termine la DCI d'un anticorps monoclonal ?
- Quel est le rôle du dentiste dans la prise en charge ?
- Quel délai faut-il respecter entre extractions dentaires et intervention thérapeutique sur le cancer ?
- Qu'est-ce que le trismus ?
- Qu'est ce que l'ostéoradionécrose ?
- Pourquoi réaliser une prophylaxie fluorée ?
- Quand utilise-t-on des gouttières fluorées ?
- Quels dispositifs médicaux utilise-t-on pour la nutrition ?
- Même question pour la phonation ? La respiration ?
- Quand la nutrition entérale est-elle obligatoire ?
- Différence entre SNG et GEP ?
- Pourquoi utiliser l'une plutôt que l'autre ?
- Comment la position de la SNG est-elle vérifiée après sa mise en place ?
- Comment augmenter la valeur protéique et énergétique de l'alimentation ?
- Conseils nutritionnels en cas de nausées et vomissements ?

- Même question en cas de diarrhée/constipation ?
- Comment lutter contre les fausses routes alimentaires ?
- A quoi sert une consultation avec un orthophoniste ?
- Quand faut-il prendre des compléments alimentaires ?
- Comment gérer un traitement antidouleur à base de morphiniques ?
- Qu'est-ce qu'une interdose ?
- Quelle est la dose maximale de morphine ?
- Qu'est-ce qu'un médicament d'exception ? Comment est-il délivré ?
- Quels médicaments d'exception peuvent être prescrits au cours du traitement d'un cancer des VADS ?

Ensuite, pour éliminer des questions, j'ai choisi celles n'étant pas directement en lien avec l'activité du pharmacien. Le questionnaire devait aboutir à un outil de formation pratique pouvant répondre aux « questions réelles » du pharmacien d'officine, dans son activité quotidienne. Une vingtaine de questions ont donc été retenues autour des thèmes suivants : épidémiologie, diagnostic, prise en charge thérapeutique. De plus, le questionnaire devant être simple à remplir pour le pharmacien, et ne lui prendre que quelques minutes, les questions ont donc été transformées en questions fermées. Le dépouillage et l'élaboration de statistiques n'en seraient d'ailleurs que facilités.

Deux thèmes ont ensuite été ajoutés : l'un concernant l'identité de la personne répondant aux questions (titulaire ou assistant, sexe) ainsi que l'officine dans laquelle il exerçait, permettant ainsi d'apprécier la qualité de l'échantillon de pharmaciens ayant répondu, l'autre concernant l'éducation thérapeutique, avec une dizaine de questions.

➤ QUESTIONS ET THÈMES TRAITÉS

Les trente et un questions sélectionnées sont réparties en cinq thèmes :

❖ **Votre officine**

Il s'agit d'une présentation de l'officine et de la personne qui remplit le questionnaire. Cette partie est ici représentée par quatre questions, afin de connaître le sexe, la fonction (titulaire ou assistant) du participant ainsi que la localisation de son officine. Confrontées aux données de l'Ordre, ces informations permettront de voir si notre échantillon est représentatif de la population officinale de Lorraine et si les données peuvent être extrapolées à toute la région.

❖ **Le cancer ORL : épidémiologie**

Trois questions ont ici été conservées, elles correspondent aux questions les plus susceptibles d'être posées au pharmacien d'officine.

❖ **Le cancer ORL : diagnostic**

Seulement deux questions m'ont permis d'évaluer le niveau de connaissance du pharmacien dans ce domaine. En effet, ce dernier n'est pas en première ligne pour dépister un cancer des VADS, mais il doit tout de même être capable de reconnaître les premiers signes cliniques afin d'orienter le malade vers le médecin traitant ou le dentiste si besoin.

❖ **Le cancer ORL : la prise en charge thérapeutique**

Cette partie comporte neuf questions. Ce thème a été largement évalué car il s'agit d'un domaine dans lequel le pharmacien occupe une place importante. De plus, il semble important que celui-ci connaisse l'ensemble du circuit que devra emprunter le patient malade afin de mieux le comprendre et ainsi mieux le conseiller (aide à la prise en charge des effets indésirables de tel ou tel traitement, contre-indications de certains médicaments lors des différents protocoles thérapeutiques, etc.). Diverses questions sont donc posées concernant la chirurgie, la radiothérapie ainsi que la chimiothérapie.

❖ **Le cancer ORL : éducation thérapeutique**

Treize questions ont été posées au pharmacien dans cette partie afin de connaître leur avis sur la nécessité de mettre en place une politique d'éducation thérapeutique dans le cancer ORL et leur désir de s'investir.

Suite aux réponses recueillies lors du dépouillement du questionnaire, les attentes des pharmaciens en matière de formation seront mises en avant, de même que les points à approfondir.

2.4.3 Diffusion du questionnaire

La diffusion du questionnaire a été effectuée avec l'aide de l'Ordre Régional des Pharmaciens, de sorte de pouvoir bénéficier de sa grande capacité de distribution et de sa rapidité d'action. Il a donc été convenu de faire parvenir le questionnaire via Internet par un mail de l'Ordre, avec en pièce jointe le questionnaire ainsi qu'une lettre explicative (Annexe A). Les pharmaciens disposaient de quinze jours pour retourner le questionnaire, par mail également, à mon adresse mail personnelle (indiquée dans la lettre explicative) ou par courrier à l'Ordre. L'Ordre n'a pas pu me dire avec précision combien de pharmacies ont reçu le mail et ont donc pu répondre aux questionnaires, mais a évalué ce nombre à **300 pharmacies** environ.

Malheureusement, je n'ai recueilli par ce moyen que douze questionnaires, soit un taux de réponse de 0,04%... résultat très insatisfaisant ! J'ignore la cause de ce faible retour. Est-ce parce que le mail/la lettre explicative n'étaient pas clairs ? Ou était-ce trop contraignant de devoir télécharger deux pièces jointes ? de devoir répondre en mettant les bonnes réponses en surbrillance ? de devoir rendre leur réponse par mail ? Impossible à dire.

J'ai donc décidé, avec l'Ordre, de faire une seconde distribution mais cette fois-ci sous forme manuscrite en impliquant les trois principaux répartiteurs : la CERP, l'OCP et Alliance Healthcare. L'Ordre m'a donc transmis les coordonnées de chacun afin que je prenne contact avec eux et que nous organisions la diffusion et la récupération des questionnaires remplis. En fin de compte, il a été convenu que la diffusion du questionnaire serait faite fin janvier 2010 avec le bulletin ordinal, de sorte qu'il ne puisse échapper à personne. Le questionnaire serait accompagné d'une nouvelle lettre explicative (Annexe B) demandant aux pharmaciens ayant déjà répondu de ne pas le faire une seconde fois. La récupération quant à elle se ferait via les bacs des grossistes, après un délai de quinze jours. Les grossistes n'auraient plus qu'à me faire parvenir les questionnaires par courrier à mon adresse personnelle (donnée au cours des entretiens téléphoniques).

Cette fois, 74 questionnaires ont été retournés, ce qui fait 86 en ajoutant les douze précédents, portant le taux de réponse à 28,6%, résultat beaucoup moins décevant que le premier. Ce résultat va donc permettre d'aboutir à une conclusion encourageante. Le questionnaire envoyé se présentait de la façon suivante :

LE CANCER ORL ET LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

VOTRE OFFICINE

1. Vous êtes :

- un homme une femme

2. Vous êtes :

- titulaire assistant

3. Vous exercez :

- en Meurthe & Moselle en Meuse en Moselle dans les Vosges

4. Quel est le nombre d'habitants de la ville dans laquelle vous exercez :

Arrondissez à 1 000 habitants près

LE CANCER ORL : EPIDEMIOLOGIE

5. Quel rang occupe le cancer ORL en France ?

- 1^{er} 2^{ème} 4^{ème} 6^{ème}

6. Quels sont les facteurs de risque ?

- tabac alcool virus HPV mauvaise hygiène bucco-dentaire angines à répétition toux > 3 semaines

7. Dans quel pays l'incidence est-elle la plus forte ?

- Etats-Unis Allemagne France Royaume Uni

LE CANCER ORL : LE DIAGNOSTIC

8. Y a-t-il un dépistage systématique ?

- oui non ne se prononce pas

9. Quels sont les signes cliniques ?

- douleur présence d'un ganglion otalgie saignement toux > 3 semaines

LE CANCER ORL : LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

10. Quels sont les moyens mis en œuvre ?

Utiliser des numéros pour les ranger dans l'ordre de la prise en charge classique

- chimiothérapie radiothérapie hormonothérapie chirurgie

11. Quels sont les principaux effets indésirables de la chirurgie ?

- nutrition difficile phonation difficile respiration difficile communication difficile

12. Connaissez-vous la technique du ganglion sentinelle ?

- oui non ne se prononce pas

13. Quels sont les effets indésirables de la radiothérapie de la région ORL ?

- xérostomie trismus caries hémorragies alopecie

14. Seriez-vous capable d'expliquer clairement ce qu'est la curiethérapie ?

- oui non ne se prononce pas

15. Quels matériels de perfusion permettent l'administration de la chimiothérapie ?

- voie veineuse centrale cathéter court microperfuseur PAC

16. Quels systèmes d'administration permettent l'administration de la chimiothérapie ?

- perfuseur infuseur pousse seringue pompe

17. Quelles sont les molécules utilisées en chimiothérapie pour le cancer ORL ?

- Cyclophosphamide (ENDOXAN®) irinotécan (CAMPTO®)
 Fluorouracile (5-FU®) carboplatine (PARAPLATINE®)
 Docétaxel (TAXOTERE®) cétuximab (ERBITUX®)

18. Qu'est ce que le cétuximab ?

- un AC monoclonal un inhibiteur de tyrosine kinase
 utilisé dans les cancers colorectaux et ORL administré per os

LE CANCER ORL : EDUCATION THERAPEUTIQUE

19. Comment avez-vous trouvé ce questionnaire ?

- facile difficile

20. Pensez-vous devoir connaître toutes les réponses ?

- oui non ne se prononce pas

21. Croyez-vous que l'éducation thérapeutique du patient est un des rôles essentiels du pharmacien ?

- oui non ne se prononce pas

22. Estimez-vous que le pharmacien a un rôle à jouer à l'une ou l'autre des étapes de la prise en charge du patient ?

- oui non ne se prononce pas

23. Si oui, la(les)quelle(s) en particulier ?

24. Comment vous positionnez-vous face aux HAD et réseaux existants ?

- en décalage plus compétent moins compétent complémentaire

25. Pensez-vous être assez formé sur le cancer ORL ?

- oui non ne se prononce pas

26. Sur le cancer en général ?

- oui non ne se prononce pas

27. Avez-vous l'impression d'avoir assez de sources à votre disposition ?

- oui non ne se prononce pas

28. Aimeriez-vous recevoir une formation ?

- oui non ne se prononce pas

29. Si oui, par quel biais ?

- soirée brochure explicative cd rom site internet
autre : _____

30. Intervenez-vous fréquemment dans la prise en charge d'un de vos patients atteints d'un cancer ORL (DM, médicaments, soins de support, ...) ?

- oui non ne se prononce pas

31. Seriez-vous prêt à vous investir davantage ?

- oui non ne se prononce pas

2.5 Résultats / Dépouillement

2.5.1 Votre officine

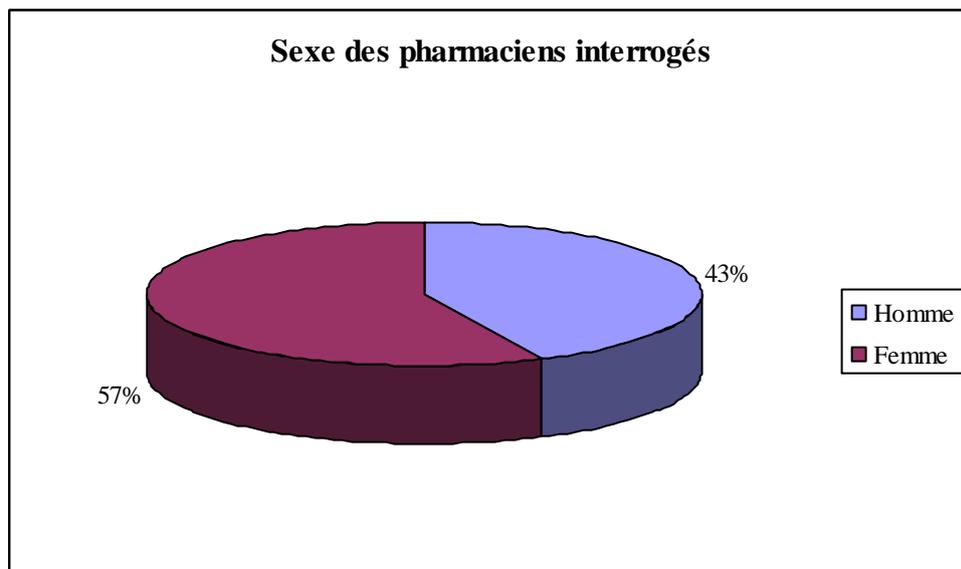
⚔ Homme / Femme

La question posée était :
« Vous êtes ».

Les propositions étaient :
un homme, une femme.

Résultats :

	Homme	Femme	TOTAL
Nombre	37	49	86
Fréquence	43%	57%	100%



Discussion :

La majorité des réponses au questionnaire ont été données par des femmes. Leur participation est de 57% contre 43% d'hommes. Cette répartition est cohérente par rapport aux proportions d'hommes et de femmes pharmaciens titulaires, un peu moins par rapports aux assistants. D'après les chiffres publiés par l'Ordre (chiffres 2009), il y a 54,22% de femmes et 45,78% d'hommes dans la population des pharmaciens inscrits en section A, donc titulaires, et 81,77% de femmes et 18,23% d'hommes inscrits en section D et donc assistants.

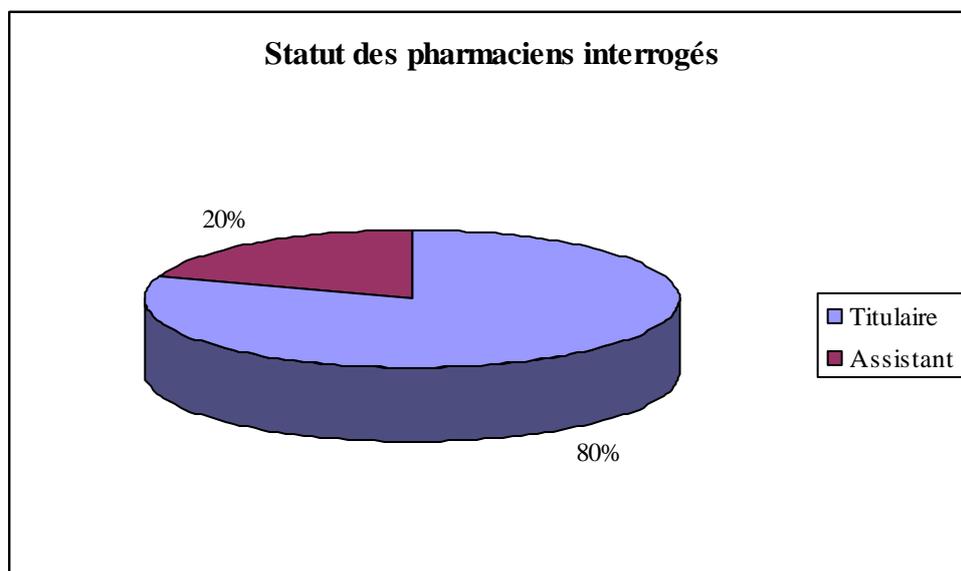
Titulaire / Assistant

La question posée était :
« Vous êtes ».

Les propositions étaient :
titulaire, assistant.

Résultats :

	Titulaire	Assistant	TOTAL
Nombre	69	17	86
Fréquence	80%	20%	100%



Discussion :

Une majorité de titulaires (80%) a répondu au questionnaire, ce qui est positif, traduisant ainsi leur désir d'implication et leur motivation à se former et à participer à l'éducation thérapeutique.

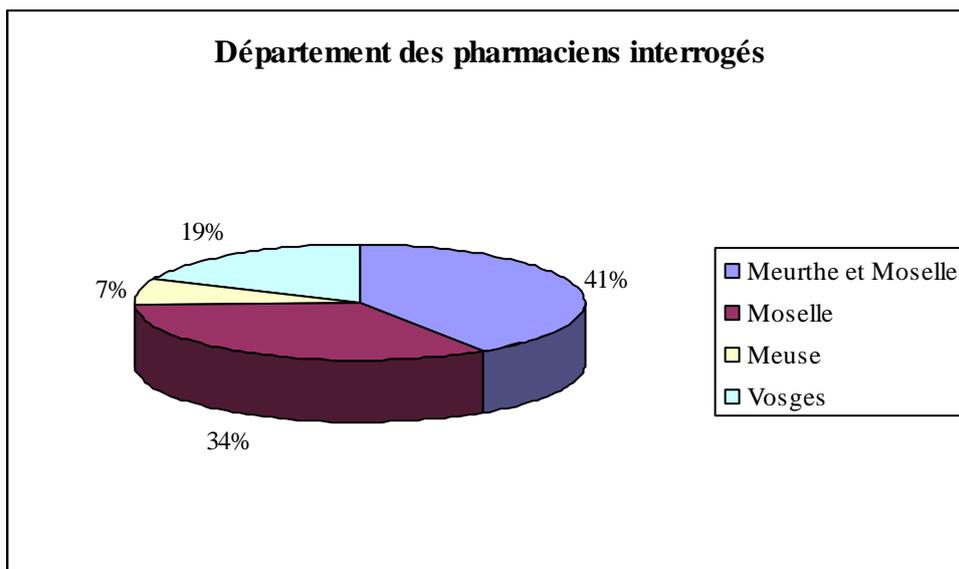
Département d'exercice

La question posée était :
« Vous exercez en ».

Les propositions étaient :
Meurthe et Moselle, Meuse, Moselle et Vosges.

Résultats :

	Meurthe et Moselle	Moselle	Meuse	Vosges	TOTAL
Nombre	35	29	6	16	86
Fréquence	41%	34%	7%	19%	100%



Discussion :

La majorité des questionnaires a été rendue par des pharmaciens situés en Meurthe et Moselle (40%), puis ensuite par des pharmaciens de Moselle (34%), des Vosges (19%) et enfin de la Meuse (7%). Selon les chiffres publiés par l'Ordre en 2009, la répartition en Lorraine est la suivante : 322 officines en Meurthe et Moselle (soit 35,5%), 330 en Moselle (soit 36,5%), 170 dans les Vosges (soit 19,5%) et 84 en Meuse (soit 9%). Hormis une légère différence entre la Meurthe et Moselle et la Moselle, la répartition des questionnaires obtenue est superposable à celle des officines en Lorraine.

 Taille de l'agglomération

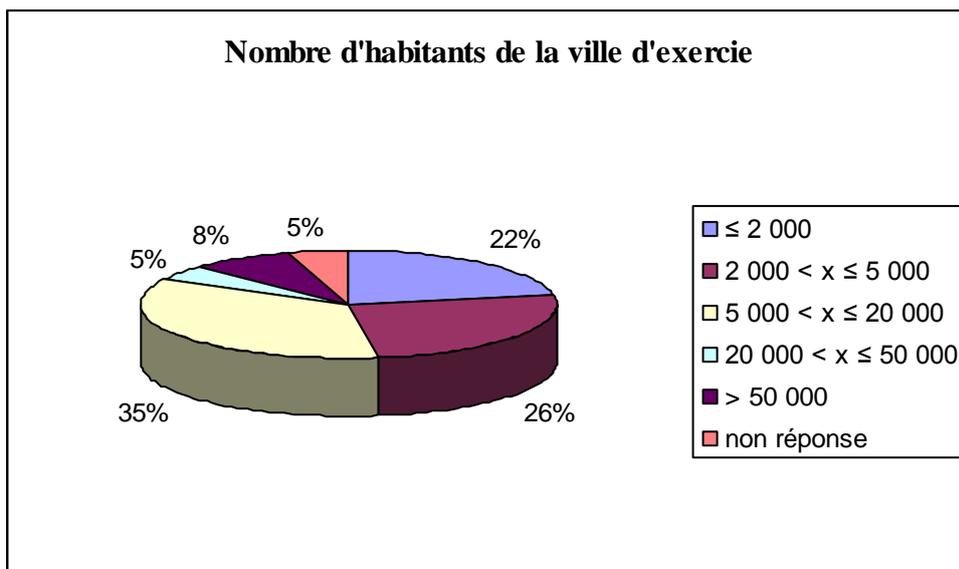
La question posée était :

« *Quel est le nombre d'habitants de la ville dans laquelle vous exercez ?* ».

Pour répondre, il fallait indiquer *le nombre d'habitants en arrondissant à 1000 habitants près* dans un rectangle prévu à cet effet.

Résultats :

Nombre d'habitants	≤ 2 000	2 000 < x ≤ 5 000	5 000 < x ≤ 20 000	20 000 < x ≤ 50 000	> 50 000	Non réponse	TOTAL
Nombre	19	22	30	4	7	4	86
Fréquence	22%	26%	35%	5%	8%	5%	100%



Discussion :

La majorité des questionnaires (34%) provenaient de villes dont le nombre d'habitants est compris entre 5 000 et 20 000. Les villes dont le nombre d'habitants est compris entre 2 000 et 5 000 et celles de moins de 2 000 habitants ont également un fort taux de participation avec respectivement 26 et 22%. Les villes de plus de 20 000 habitants, quant à elles, ont moins participé. Ceci permet de mettre en évidence une promiscuité plus importante entre patient et pharmacien dans les villes d'importance moyenne et dans les villages que dans les grandes agglomérations.

 Synthèse :

La majorité des participants ayant répondu au questionnaire sont :

- des femmes,
- des titulaires,
- installés en Meurthe et Moselle,
- dans les villes d'importance démographique moyenne, c'est-à-dire dont le nombre d'habitants est compris entre 5 000 et 20 000.

2.5.2 Le cancer ORL : épidémiologie

🚩 Rang du cancer ORL en France

La question posée était :

« *Quel rang occupe le cancer ORL en France ?* ».

Les propositions étaient :

1^{er}, 2^{ème}, 4^{ème} ou 6^{ème}

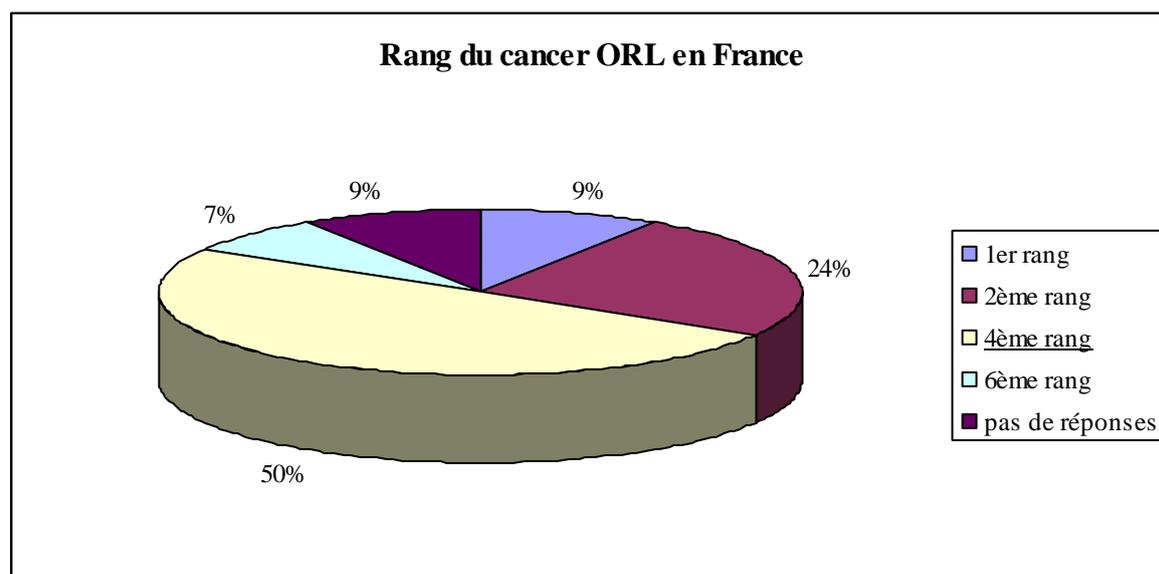
La réponse juste était :

4^{ème} rang (chez l'homme, pour mémoire il occupe le 14^{ème} rang chez la femme).

La bonne réponse est soulignée dans le tableau et la légende de ce graphique et de tous les tableaux et graphiques qui seront présentés au cours de cette troisième partie.

Résultats :

	1 ^{er} rang	2 ^{ème} rang	<u>4^{ème} rang</u>	6 ^{ème} rang	pas de réponses	TOTAL
Nombre	8	21	43	6	8	86
Fréquence	9%	24%	50%	7%	9%	100%



Discussion :

La moitié (50%) des pharmaciens a donné la bonne réponse à cette question, 24% le voyaient au 2^{ème} rang, 9% au 1^{er}, 7% au 6^{ème} et 9% ne se sont pas prononcés. Même si la majorité connaissait la bonne réponse, il semble important de redonner cette information de façon claire au décours de la formation qui sera organisée.

✚ Facteurs de risque

La question posée était :

« *Quels sont les facteurs de risque ?* ».

Les propositions étaient :

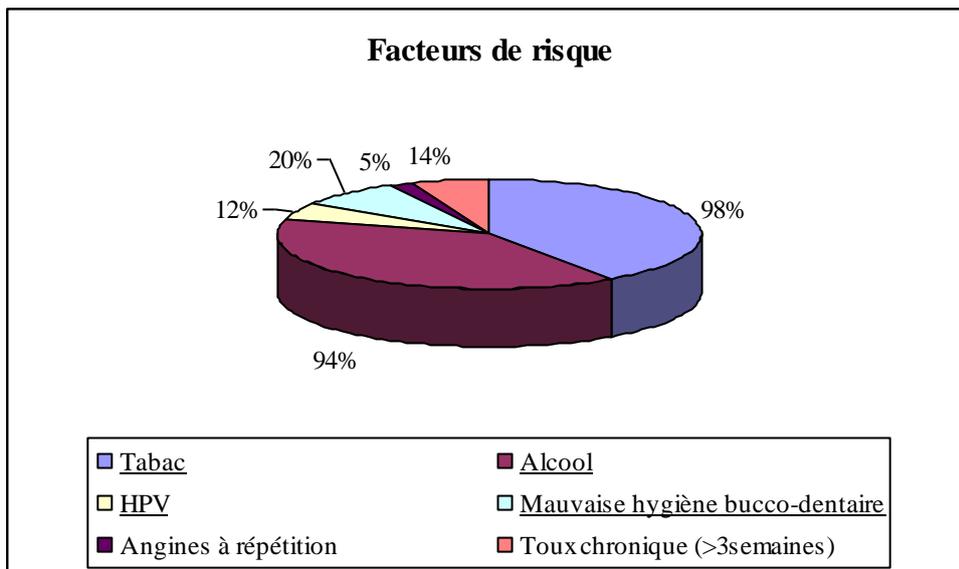
tabac, alcool, virus HPV, mauvaise hygiène bucco-dentaire, angines à répétition, toux supérieur à 3 semaines.

Les réponses justes étaient :

Tabac et alcool +++, virus HPV et mauvaise hygiène bucco-dentaire. Les angines à répétition et la toux sont des signes cliniques.

Résultats :

<u>Tabac</u>	<u>Alcool</u>	<u>HPV</u>	<u>Mauvaise hygiène bucco-dentaire</u>	<u>Angines à répétition</u>	<u>Toux chronique (>3semaines)</u>	<u>TOTAL</u>
84	81	10	17	4	12	86
98%	94%	12%	20%	5%	14%	100%

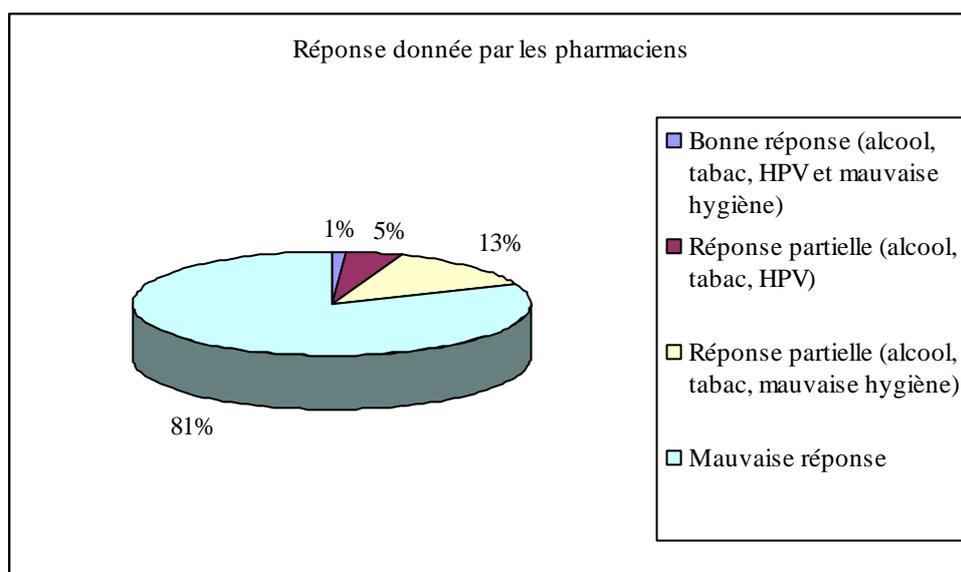


Discussion :

Le tabac et l'alcool sont des facteurs de risque extrêmement bien connus puisque 98% des pharmaciens cochent le tabac et 94% cochent l'alcool. Le virus HPV quant à lui fait moins l'unanimité avec seulement 12% de pharmaciens pensant que c'est une bonne réponse ; il en est de même pour la mauvaise hygiène bucco-dentaire, cochée seulement par 20% des pharmaciens.

Je réalise un tableau croisé permettant de connaître le pourcentage de pharmaciens ayant donné la bonne réponse (avec les quatre facteurs de risque) ou une réponse partielle incluant trois facteurs de risque.

Réponse	Bonne réponse (alcool, tabac, HPV et mauvaise hygiène)	Réponse partielle (alcool, tabac, HPV)	Réponse partielle (alcool, tabac, mauvaise hygiène)	Mauvaise réponse	Nombre total de questionnaires
Nombre	1	4	11	70	86
Pourcentage	1%	5%	13%	81%	100%



Seulement 1% des pharmaciens ont obtenu la bonne réponse en cochant les 4 facteurs de risque. Au total, seuls 18% d'entre eux ont obtenu une réponse partielle en cochant ou l'HPV ou la mauvaise hygiène bucco-dentaire en plus de l'alcool et du tabac. 81% n'ont cité ni l'un ni l'autre de ces deux facteurs de risque moins bien connus. Voilà également un point sur lequel il faudra insister lors de la formation.

Incidence

La question posée était :

« Dans quel pays l'incidence est-elle la plus forte ? »

Les propositions étaient :

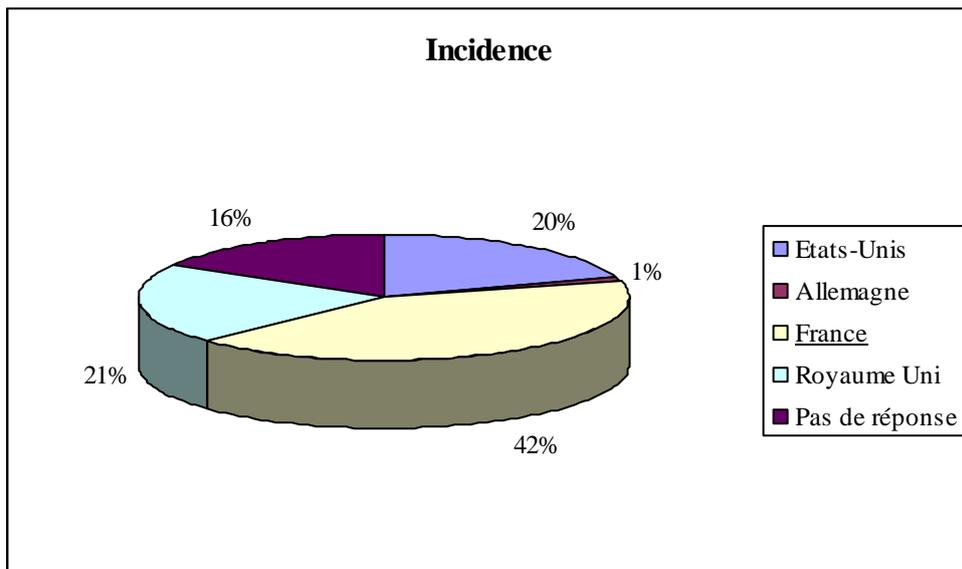
Etats-Unis, Allemagne, France, Royaume-Uni

La réponse juste est :

La France

Résultats :

	Etats-Unis	Allemagne	France	Royaume Uni	Pas de réponse	TOTAL
Nombre	17	1	36	18	14	86
Fréquence	20%	1%	42%	21%	16%	100%



Discussion :

42% pensent à juste titre que la France est le pays où l'incidence est la plus forte, 21% pensent qu'il s'agit du Royaume-Uni, 20% des Etats-Unis, 1% de l'Allemagne et 16% s'abstiennent. Moins de la majorité des pharmaciens interrogés pensent que la France est le pays où l'incidence est la plus forte, ce qui est regrettable étant donné que le pharmacien est un des professionnels de santé présent en première ligne pour sensibiliser le public.

 Synthèse

Les pharmaciens savent que le cancer ORL est situé au 4^{ème} rang des cancers en France et que la France est le pays où l'incidence est la plus forte. Néanmoins, il faudra le préciser clairement afin qu'un plus grand nombre en soit bien convaincu. Les facteurs de risque, en dehors du tabac et de l'alcool, sont moins bien maîtrisés.

2.5.3 Le cancer ORL : diagnostic

✚ Dépistage systématique

La question posée était :

« *Y a-t-il un dépistage systématique ?* »

Les propositions étaient :

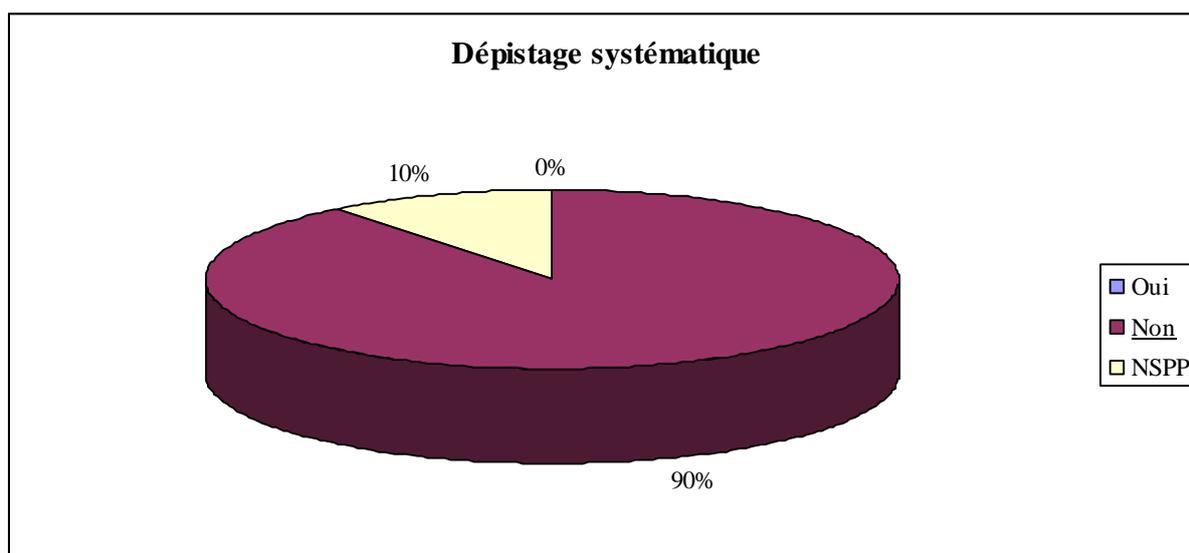
oui, non, ne se prononce pas

La réponse juste est :

Non

Résultats :

	Oui	Non	NSPP	TOTAL
Nombre	0	77	9	86
Fréquence	0%	90%	10%	100%



Discussion :

90% de pharmaciens, soit une majorité franche et massive, savent qu'il n'y a pas de dépistage systématique pour ce cancer en France.

✚ Signes cliniques

La question posée était :

« *Quels sont les signes cliniques ?* »

Les propositions étaient :

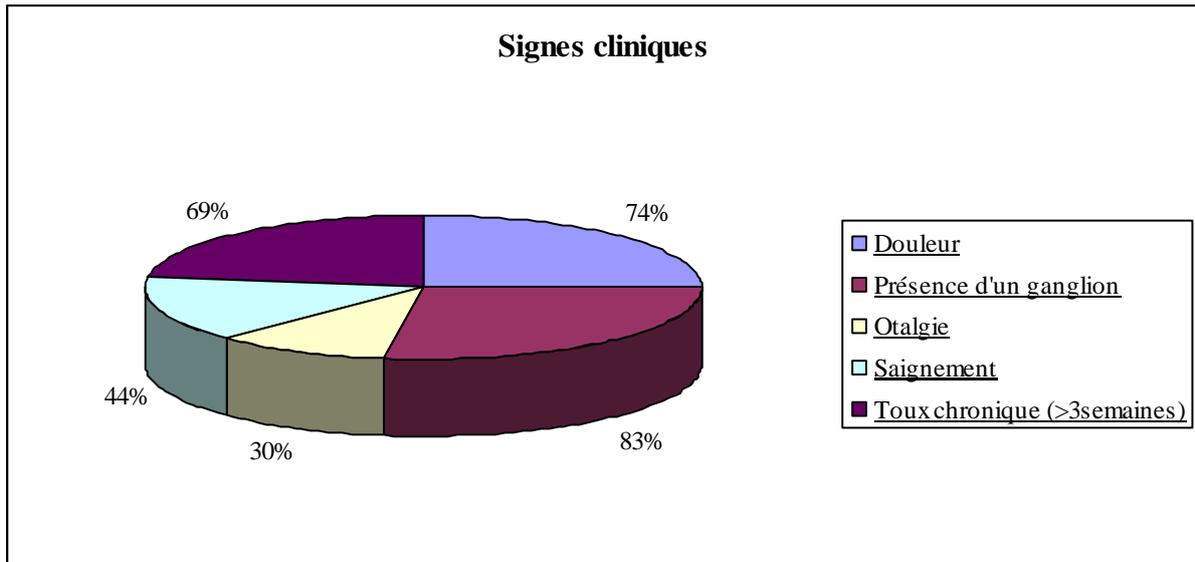
Douleur, présence d'un ganglion, otalgie, saignement, toux>3semaines

Les réponses justes sont :

Toutes les propositions

Résultats :

	<u>Douleur</u>	<u>Présence d'un ganglion</u>	<u>Otalgie</u>	<u>Saignement</u>	<u>Toux chronique (>3semaines)</u>	TOTAL
Nombre de pharmaciens	64	71	26	38	59	86
Fréquence	74%	83%	30%	44%	69%	100%

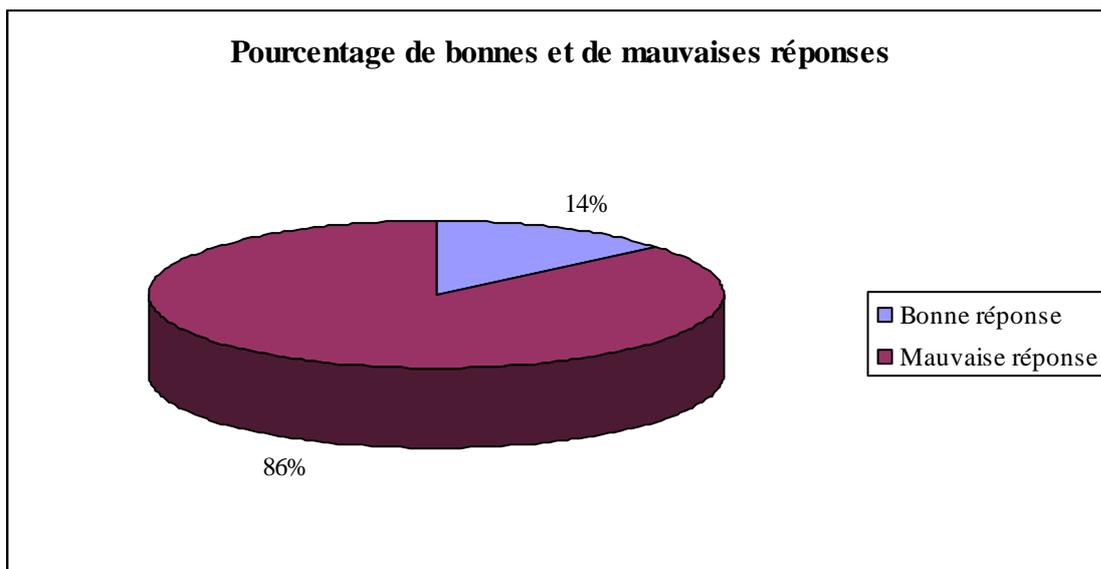


Discussion :

La douleur, la présence d'un ganglion et la toux chronique semblent des signes cliniques évidents, chacun recueillant respectivement 74%, 83% et 69% des suffrages. Les pharmaciens ne considèrent pas, à tort, l'otalgie et les saignements comme des signes cliniques caractéristiques.

Il paraît intéressant de se demander combien de pharmaciens ont trouvé la bonne réponse, en cochant toutes les propositions :

	Bonne réponse	Mauvaise réponse	Total
Nombre	12	74	86
Pourcentage	14%	86%	100%



Seulement 14% pensent que les cinq propositions étaient des signes cliniques, il faudra donc approfondir ce point lors de la formation.

Synthèse

Le diagnostic n'est pas une étape intéressant directement les pharmaciens d'officine, néanmoins il doit connaître certaines généralités à ce propos. Il semble en effet qu'ils soient bien au fait qu'il n'existe pas de dépistage systématique ; en revanche, les signes cliniques sont moins bien maîtrisés.

2.5.4 Le cancer ORL : prise en charge thérapeutique

Moyens mis en œuvre

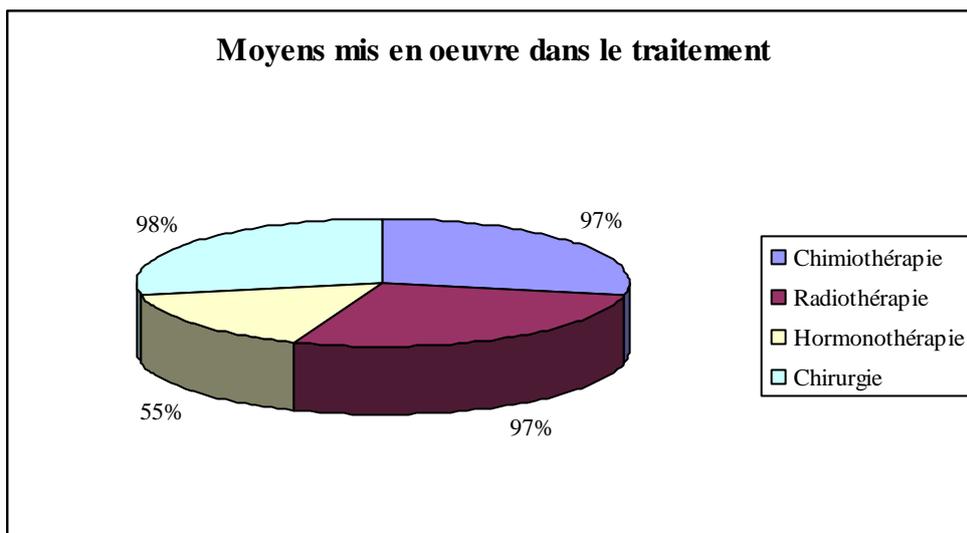
La question posée était :
« *Quels sont les moyens mis en œuvre ?* »

Les propositions étaient :
Chimiothérapie, Radiothérapie, Hormonothérapie, Chirurgie
Ces propositions étaient à classer dans l'ordre de la prise en charge classique.

La réponse juste était :
Chirurgie, Radiothérapie et Chimiothérapie. Il ne fallait pas cocher l'hormonothérapie.

Résultats :

	<u>Chimiothérapie</u>	<u>Radiothérapie</u>	<u>Hormonothérapie</u>	<u>Chirurgie</u>	<u>TOTAL</u>
Nombre	83	83	47	84	86
Fréquence	97%	97%	55%	98%	100%



Discussion :

Plus de 95% des pharmaciens interrogés pensent, à juste titre, que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie sont les principaux moyens mis en oeuvre dans le traitement d'un cancer des VADS. Mais 55% d'entre eux ont choisi l'hormonothérapie, traduisant là une sévère lacune. En effet, cela signifie donc que seul 45% des pharmaciens interrogés savent que l'hormonothérapie n'est en aucun cas utilisée dans le traitement du cancer des VADS.

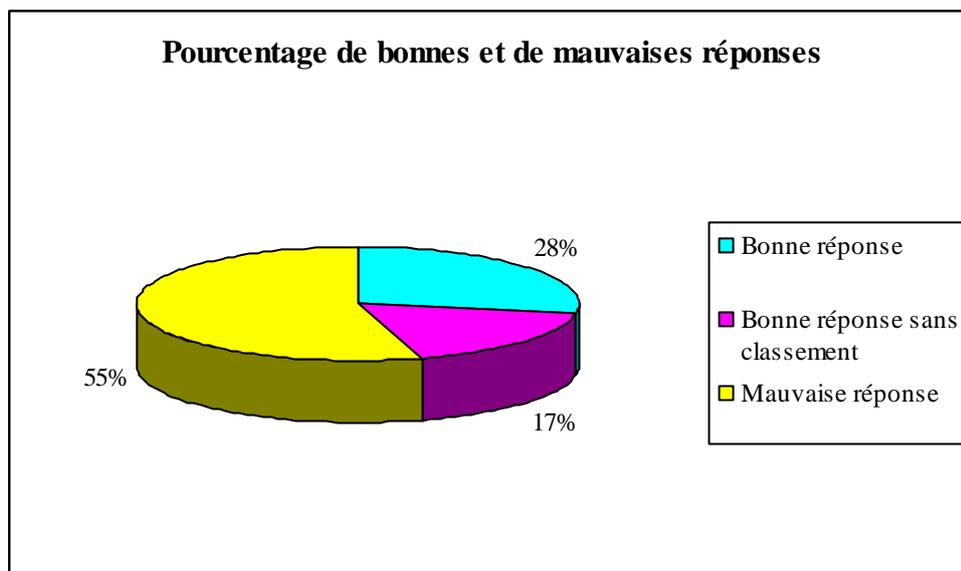
Le tableau ci-après va permettre une analyse plus fine des réponses données, en présentant les différents classements proposés par les pharmaciens participants.

Classements	Nombre	Fréquence
1)C 2)RT 3)CT 4)H	13	15%
1)C 2)CT 3)RT 4)H	10	12%
1)CT 2)C 3)RT 4)H	4	5%
1)CT 2)RT 3)C 4)H	4	5%
1)CT 2)RT 3)H 4)C	1	1%
1)RT 2)CT 3)C 4)H	5	6%
1)RT 2)C 3)CT 4)H	4	5%
1)H 2)CT 3)C	1	1%
1)C 2)RT 3)CT	14	16%
1)C 2)CT 3)RT	4	5%
1)C 2)RT	3	3%
1)CT 2)RT 3)C	2	2%
1)RT 2)CT 3)C	1	1%
1)RT 2)C 3)CT	3	3%
Coché sans num.	17	20%
Coché sans num. & sans H	15	17%
TOTAL	86	100%

Légende : C=Chirurgie, CT=Chimiothérapie,
RT=Radiothérapie, H=hormonothérapie

Je réalise un tableau croisé permettant de connaître le pourcentage de pharmaciens ayant donné la bonne réponse, une réponse partielle (sans classement) ou une mauvaise réponse (en cochant l'hormonothérapie).

	Bonne réponse	Bonne réponse sans classement	Mauvaise réponse	TOTAL
Nombre	24	15	47	86
Fréquence	28%	17%	55%	100%



Si on regarde le détail, on se rend compte que 24% des pharmaciens ont donné une bonne réponse. Par bonne, réponse, on entend :

- chirurgie suivie de radiothérapie, puis de chimiothérapie ;
- chirurgie suivie de chimiothérapie, puis de radiothérapie ;
- chimiothérapie et/ou radiothérapie néoadjuvante, puis chirurgie ;
- chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie puis enfin radiothérapie ;
- radiothérapie néoadjuvante, puis chirurgie et chimiothérapie.

Toutes ces possibilités ont été considérées comme acceptables.

17% ont coché les bonnes réponses, sans pour autant les classer.

55% ont mal répondu en cochant l'hormonothérapie. On se rend bien compte ici que la majorité n'a pas une idée très précise du traitement du cancer ORL et n'a donc pas conscience de tout le parcours réalisé par le patient. Ce dernier va en effet passer par de la chirurgie (être donc anesthésié, se réveiller avec une canule, être « mutilé », peut-être trachéotomisé, etc.), de la chimiothérapie (avec ses nombreux effets indésirables, ses retours à domicile entre chaque cure, sa considérable fatigue, etc.) et enfin de la radiothérapie (avec ses nombreux effets indésirables également, accompagnés de lourdes contraintes pour les prévenir, des trajets hôpital – domicile éreintants pour le patient, etc.). Il semble capital, pour pouvoir comprendre le patient et intervenir aux bons moments, que le pharmacien soit totalement au fait de la prise en charge de ce cancer et des traitements mis en œuvre, point sur lequel il faudra insister lors de la formation.

Néanmoins, parmi les mauvaises réponses, 85% des pharmaciens ont placés l'hormonothérapie en 4^{ème} position, révélant tout de même qu'il ne considérait pas ce traitement comme prioritaire.

✚ Principaux effets indésirables de la chirurgie

La question posée était :

« *Quels sont les principaux effets indésirables de la chirurgie ?* »

Les propositions étaient :

nutrition difficile, phonation difficile, respiration difficile, communication difficile

Pour donner la bonne réponse, il fallait cocher toutes les propositions.

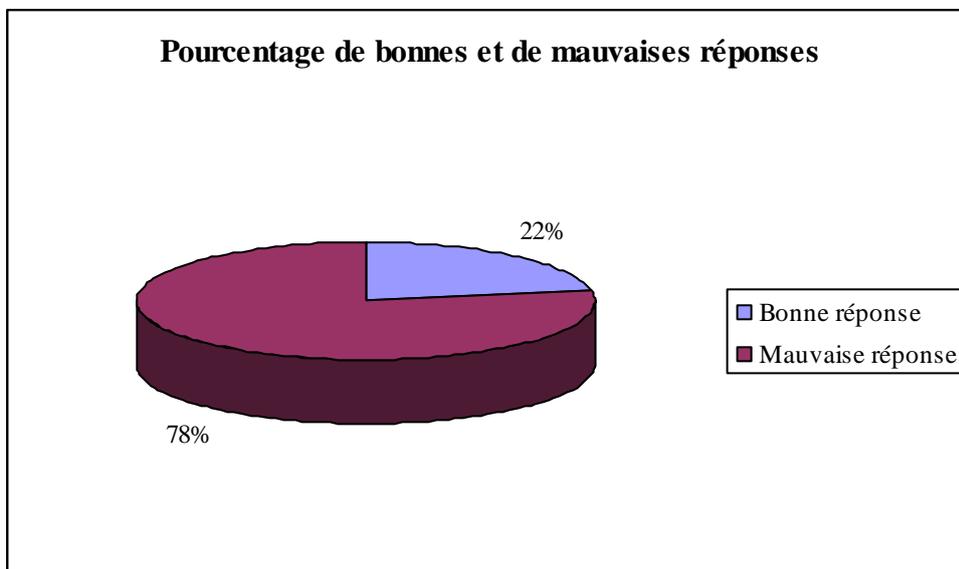
Résultats :

<u>Nutrition difficile</u>	<u>Phonation difficile</u>	<u>Respiration difficile</u>	<u>Communication difficile</u>	TOTAL
71	77	23	61	86
83%	90%	27%	71%	100%

Discussion :

90% pensent à juste titre que la chirurgie perturbe considérablement la phonation, 83% la nutrition. Un peu moins de pharmaciens (71%) ont conscience des problèmes liés à la communication pouvant découler d'une chirurgie des VADS ; seulement 21% pensent à la respiration, pourtant lourdement compliquée suite à ce type d'opération et pouvant nécessiter des foulards trachéaux puis des filtres respiratoires. Au final, seul 22% des officinaux interrogés ont choisis les quatre propositions et ont donc donné la bonne réponse :

	Bonne réponse	Mauvaise réponse	Total
Nombre	19	67	86
Pourcentage	22%	78%	100%



Là encore une grande majorité n'a pas conscience de l'ensemble des aspects : tous les effets indésirables proposés ne paraissent pas évident.

✚ Technique du ganglion sentinelle

La question posée était :

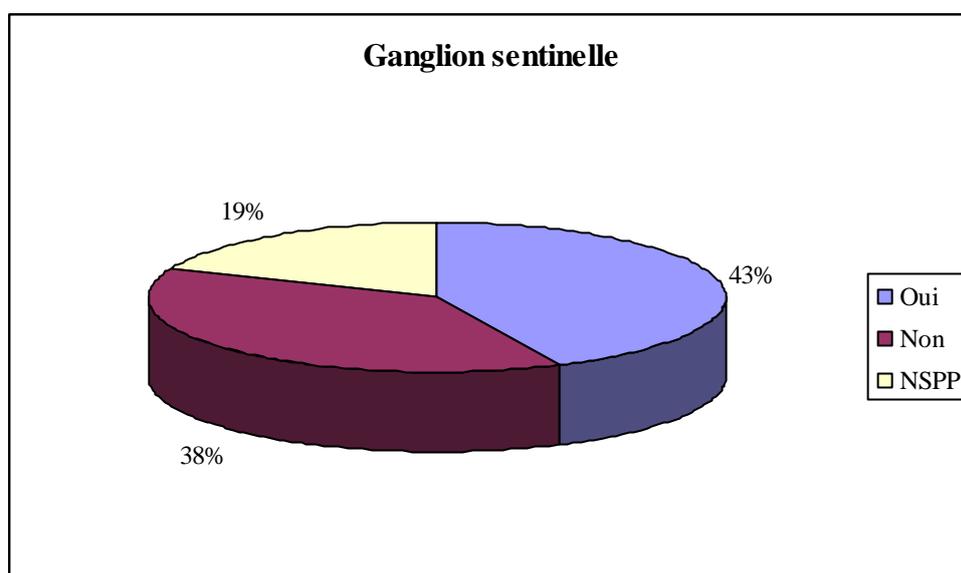
« *Connaissez-vous la technique du ganglion sentinelle ?* »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas (NSPP)

Résultats :

Oui	Non	NSPP	TOTAL
37	33	16	86
43%	38%	19%	100%



Discussion :

Sur cette question, les avis sont partagés : 43% connaissent cette technique, 38% n'ont aucune idée de ce à quoi elle correspond et 19% ne se prononcent pas, ne maîtrisant pas suffisamment le principe de cette technique pour pouvoir affirmer la connaître. Un bref rappel pourra donc être envisagé au décours de la formation rappelant ainsi qu'elle a été mise au point au cours des chirurgies mammaires et ORL.

✚ Effets indésirables de la radiothérapie

La question posée était :

« *Quels sont les effets indésirables de la radiothérapie de la région ORL ?* »

Les propositions étaient :

xérostomie, trismus, caries, hémorragies, alopécie

La (les) bonne(s) réponse(s) étai(en)t :

xérostomie, trismus, caries et hémorragies

Résultats :

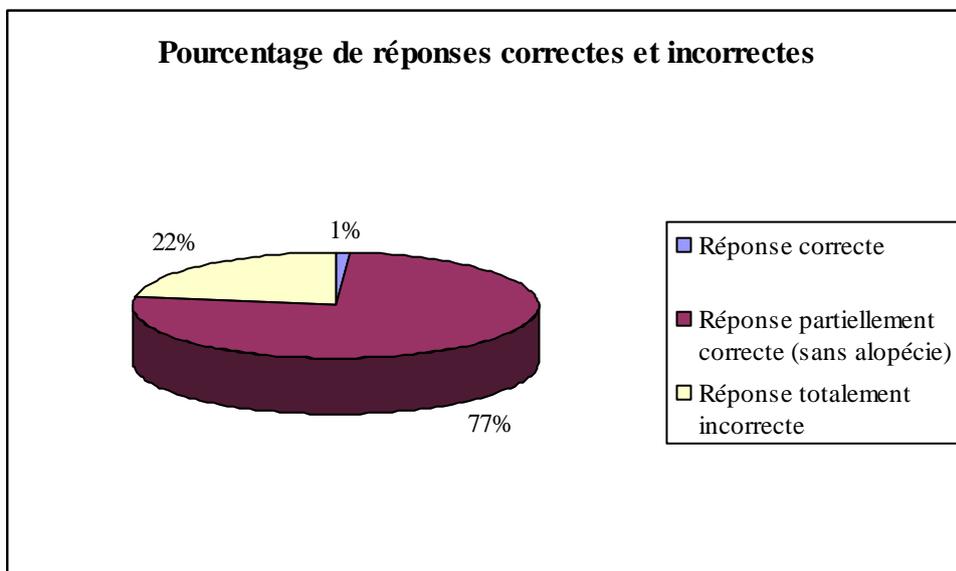
<u>Xérostomie</u>	<u>Trismus</u>	<u>Caries</u>	<u>Hémorragies</u>	<u>Alopécie</u>	<u>NSP</u>	<u>TOTAL</u>
58	19	38	25	15	5	86
67%	22%	44%	29%	17%	6%	100%

Discussion :

67% des pharmaciens pensent à la xérostomie comme effet indésirable de la radiothérapie. Seuls 44% pensent aux caries, 29% aux hémorragies et 19% au trismus. 17% croient que la radiothérapie entraîne une alopécie, alors que ce n'est pas le cas et 6% des personnes interrogées ne savent pas quoi répondre. La xérostomie est un effet indésirable fréquent et lourd de conséquences que les pharmaciens connaissent. En revanche ils ne sont pas assez nombreux à avoir conscience des problèmes liés au trismus et aux caries, faits importants qu'il faudra développer dans la formation.

Je réalise un tableau croisé permettant de connaître le nombre de pharmaciens ayant donné une réponse correcte, une réponse partiellement correcte ou une réponse totalement incorrecte.

	Réponse correcte	Réponse partiellement correcte (sans alopécie)	Réponse totalement incorrecte	TOTAL
Nombre	1	66	19	86
Pourcentage	1%	77%	22%	100%



Seulement 1% des pharmaciens interrogés ont donné une réponse entièrement correcte en cochant xérostomie, trismus, caries, hémorragies et en omettant l'alopécie. 77% d'entre eux n'ont pas coché l'alopécie mais ont une réponse incomplète, en oubliant de cocher un (ou deux) effet(s) indésirable(s). 22% obtiennent une réponse totalement incorrecte en cochant l'alopécie et en oubliant de nombreux effets indésirables. Cette partie concernant les effets indésirables de radiothérapie et leur gestion devra faire l'objet d'une formation approfondie.

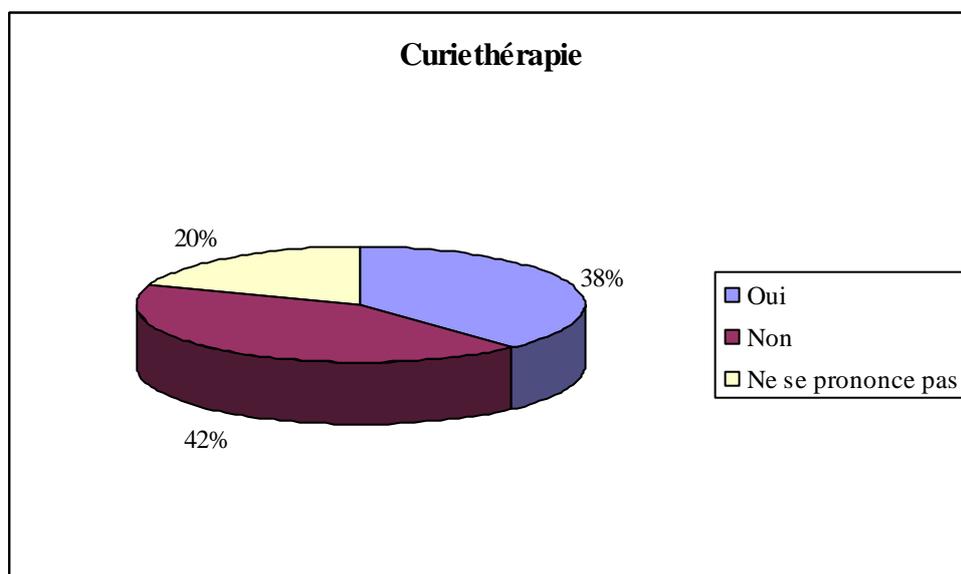
✚ Curiethérapie

La question posée était :
« *Seriez-vous capable d'expliquer clairement ce qu'est la curiethérapie ?* »

Les propositions étaient :
oui, non, ne se prononce pas

Résultats :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	33	36	17	86
Fréquence	38%	42%	20%	100%



Discussion :

Seuls 38% des pharmaciens savent ce qu'est la curiethérapie, 20% ne savent pas assez précisément de quoi il s'agit pour pouvoir prétendre la connaître et 42% ignorent en quoi cette technique consiste. Connaissance loin d'être capitale chez un officinal, il semble néanmoins important que le pharmacien en connaisse le principe et l'indication.

✚ Matériel de perfusion pour l'administration de la chimiothérapie

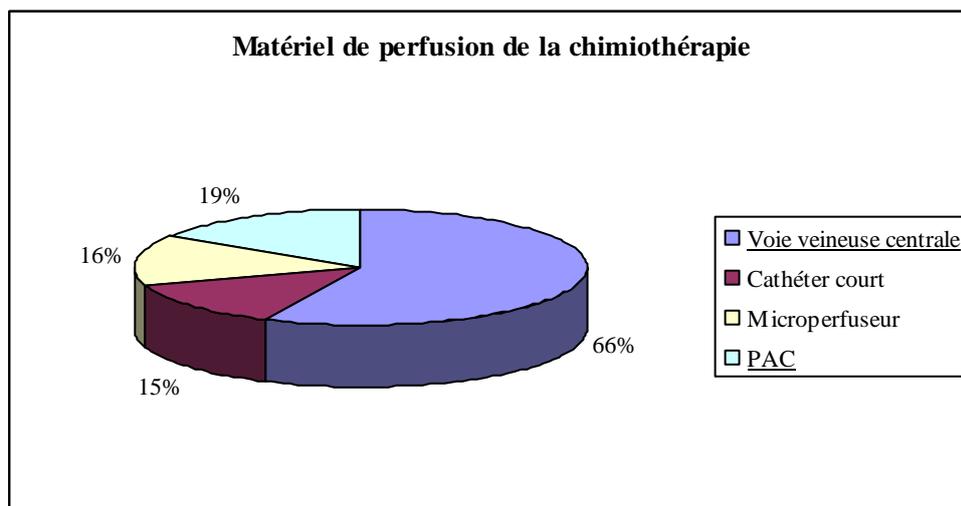
La question posée était :
« *Quels sont les matériels de perfusion permettant l'administration de la chimiothérapie ?* »

Les propositions étaient :
voie veineuse centrale, cathéter court, microperfuseur, PAC

La réponse juste était :
Voie veineuse centrale et PAC (Port A Cat®) pour chambre implantable

Résultats :

	<u>Voie veineuse centrale</u>	Cathéter court	Microperfuseur	<u>PAC</u>	TOTAL
Nombre	57	13	14	16	86
Fréquence	66%	15%	16%	19%	100%



Discussion :

66% des pharmaciens ont coché « voie veineuse centrale » mais seulement 19% d'entre eux « PAC ». 2 pharmaciens ont précisé « chambre implantable » sur leur questionnaire. Peut-être n'aurais-je pas dû employer le mot PAC, abréviation de Port A Cat[®], qui est un nom de marque pas forcément connu des officinaux. Ceci explique peut-être le faible pourcentage de pharmaciens ayant coché PAC ? 16% pensent, à tort, qu'un microperfuseur est adapté à l'administration de la chimiothérapie, 15% un cathéter court.

Je réalise un tableau croisé afin de savoir le nombre de pharmacien ayant correctement répondu en cochant les deux bonnes réponses qu'étaient voie veineuse centrale et PAC :

	Bonne réponse	Mauvaise réponse	Ne sait pas	TOTAL
Nombre	12	68	6	86
Pourcentage	14%	79%	7%	100%

Seuls 14% des officinaux interrogés connaissent la bonne réponse à cette question, 79% l'ignorent et 7% s'abstiennent. Les dispositifs médicaux font partie intégrante du quotidien du pharmacien et même si celui-ci n'est jamais amené à en délivrer pour une chimiothérapie, il est indispensable qu'il sache quels sont ceux que l'on utilise. Ce point fera l'objet d'un approfondissement au cours de la formation.

✚ Systèmes d'administration

La question posée était :

« *Quels systèmes permettent l'administration de la chimiothérapie ?* »

Les propositions étaient :

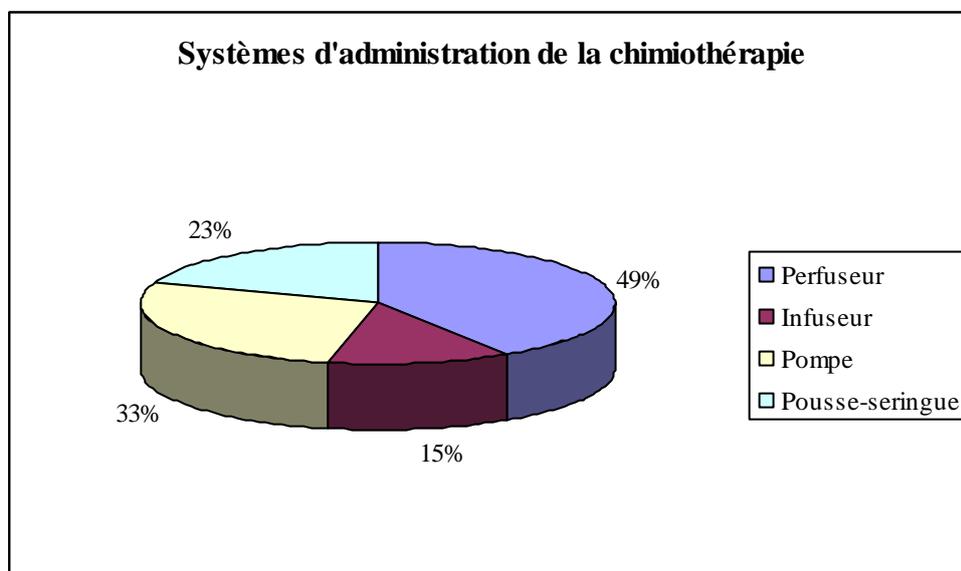
Perfuseur, infuseur, pousse-seringue, pompe

La bonne réponse était :

Perfuseur et infuseur

Résultats :

	<u>Perfuseur</u>	<u>Infuseur</u>	<u>Pompe</u>	<u>Pousse-seringue</u>	<u>TOTAL</u>
Nombre	42	13	28	20	86
Fréquence	49%	15%	33%	23%	100%



Discussion :

Les résultats à cette question sont très hétérogènes : la presque majorité des pharmaciens (49%) pensent que l'on utilise le perfuseur, 33% la pompe, 23% le pousse seringue et seulement 15% l'infuseur. Aucun n'a coché la bonne réponse (à savoir perfuseur et infuseur) mais 2 sur 86 soit 3% ont coché les 4 réponses. Comme dit précédemment, le pharmacien délivre et doit donc connaître les DM, même s'il n'intervient pas dans l'administration de la chimiothérapie par voie intra veineuse. Il faudra donc y consacrer un temps dans la formation.

✚ Molécules utilisées en chimiothérapie pour le cancer ORL

La question posée était :

« Quelles sont les molécules utilisées en chimiothérapie pour le cancer ORL ? »

Les propositions étaient

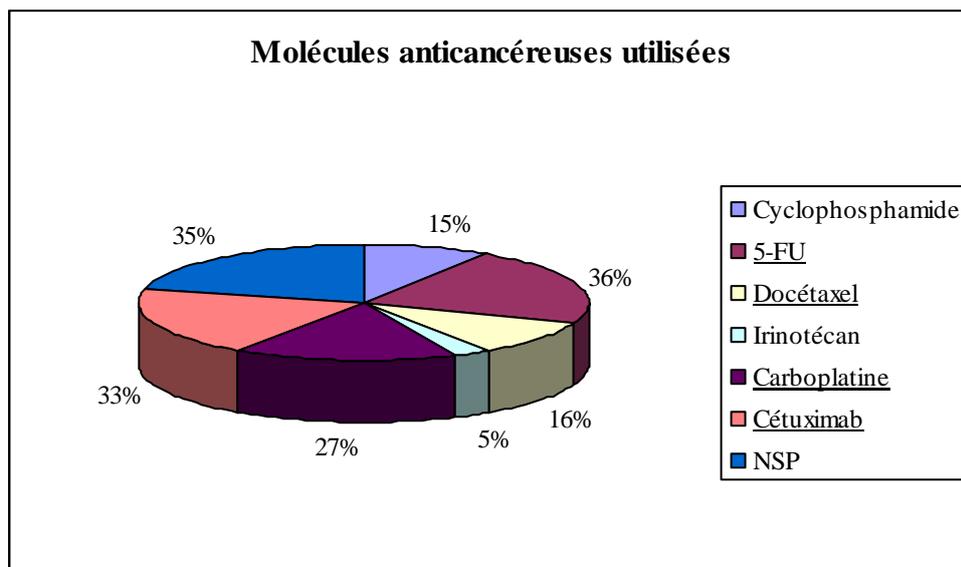
cyclophosphamide (ENDOXAN®), fluorouracile (5-FU®), docétaxel (TAXOTERE®), irinotécan (CAMPTO®), carboplatine (PARAPLATINE®), cétuximab (ERBITUX®)

La bonne réponse était :

fluorouracile + taxotère + carboplatine ; le cétuximab peut être compté parmi les bonnes réponses, même s'il s'agit en réalité d'une thérapie ciblée.

Résultats :

	<u>Cyclophosphamide</u>	<u>5-FU</u>	<u>Docétaxel</u>	<u>Irinotécan</u>	<u>Carboplatine</u>	<u>Cétuximab</u>	<u>NSP</u>	<u>TOTAL</u>
Nombre	13	31	14	4	23	28	30	86
Fréquence	15%	36%	16%	5%	27%	33%	35%	100%



Discussion :

Un tiers des pharmaciens ne sait pas quoi répondre à cette question. Un autre tiers a choisi au moins une bonne réponse, puisque 36% cochent le fluorouracile, 33% le cétuximab, 27% le carboplatine. Le docétaxel semble moins bien connu avec 16% des votes. Peu de participants ont coché les mauvaises réponses : 15% pour le cyclophosphamide et 5% seulement pour l'irinotécan.

Néanmoins, aucun d'entre eux n'a trouvé la bonne réponse et n'a donc connaissance des protocoles de chimiothérapie employés pour le traitement des cancers des VADS, ce qui rend difficile la connaissance des effets indésirables et donc l'aide à leur gestion.

Le cétuximab

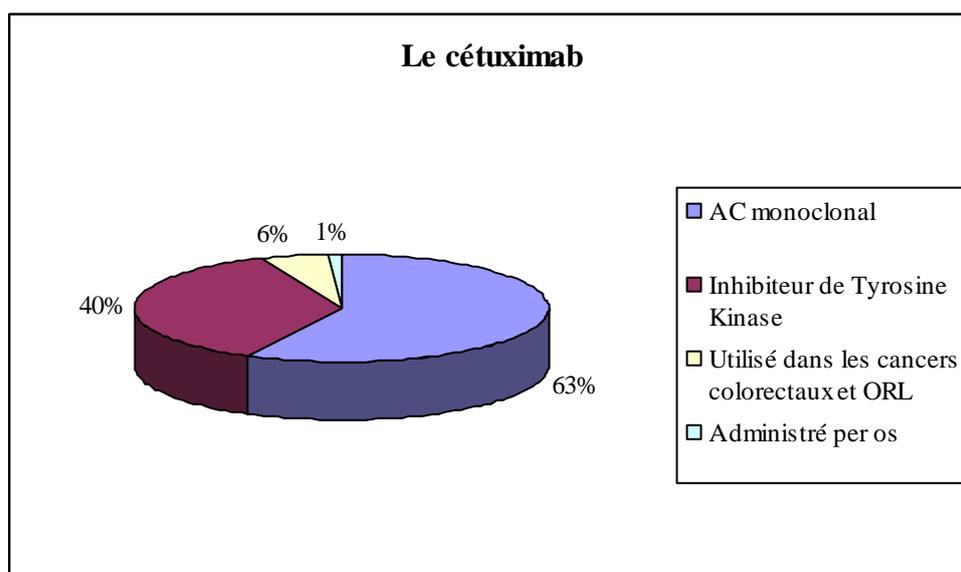
La question posée était :
« *Qu'est-ce que le cétuximab ?* »

Les propositions étaient :
un AC monoclonal, un inhibiteur de tyrosine kinase, utilisé dans les cancers colorectaux et ORL, administré per os

La bonne réponse était :
Un AC monoclonal utilisé dans le traitement des cancers colorectaux et des VADS.

Résultats :

	AC monoclonal	Inhibiteur de Tyrosine Kinase	Utilisé dans les cancers colorectaux et ORL	Administré per os	TOTAL
Nombre	54	34	5	1	86
Fréquence	63%	40%	6%	1%	100%



Discussion :

Une franche majorité (63% des interrogés) sait que le cétuximab est un anticorps (AC) monoclonal ; 40% pensent qu'il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI). Si on observe correctement les chiffres, on se rend compte que pour un total de 86, 54 participants ont coché AC monoclonal et 34 TKI, ce qui fait un total de 88, donc deux pharmaciens mélangent les notions en pensant qu'une molécule peut être les deux à la fois. Ce point sera donc revu précisément.

Seul 6% savent qu'il est utilisé dans les cancers ORL et colorectaux également.

99% n'ont pas coché administration per os et savent donc qu'il s'agit d'une injection IV.

✚ Synthèse

Les moyens mis en œuvre dans le traitement des cancers des VADS sont bien connus des pharmaciens d'officine même si un trop grand nombre pense que l'hormonothérapie est également utilisée. En revanche, les effets indésirables de ces traitements, à savoir chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, sont insuffisamment connus pour pouvoir aider le pharmacien dans sa pratique quotidienne.

De même, les dispositifs médicaux utilisés pour l'administration de la chimiothérapie anticancéreuse ne sont pas tous bien maîtrisés, ce qui fera l'objet d'une explication détaillée dans le diaporama de formation.

La technique du ganglion sentinelle ainsi que la curiethérapie n'étant pas connues de tous, une remarque pourra être insérée à ce sujet.

2.5.5 Le cancer ORL : éducation thérapeutique

✚ Niveau de difficulté du questionnaire

La question posée était :

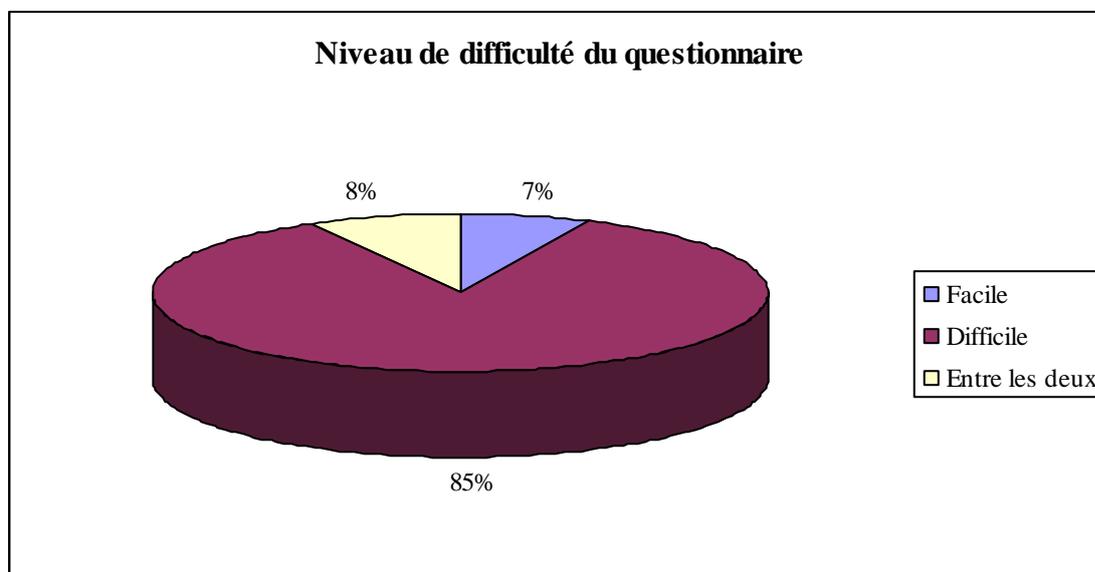
« Comment avez-vous trouvé ce questionnaire ? »

Les propositions étaient :

facile, difficile

Résultats :

	Facile	Difficile	Entre les deux	TOTAL
Nombre	6	73	7	86
Fréquence	7%	85%	8%	100%



La deuxième question posée était :

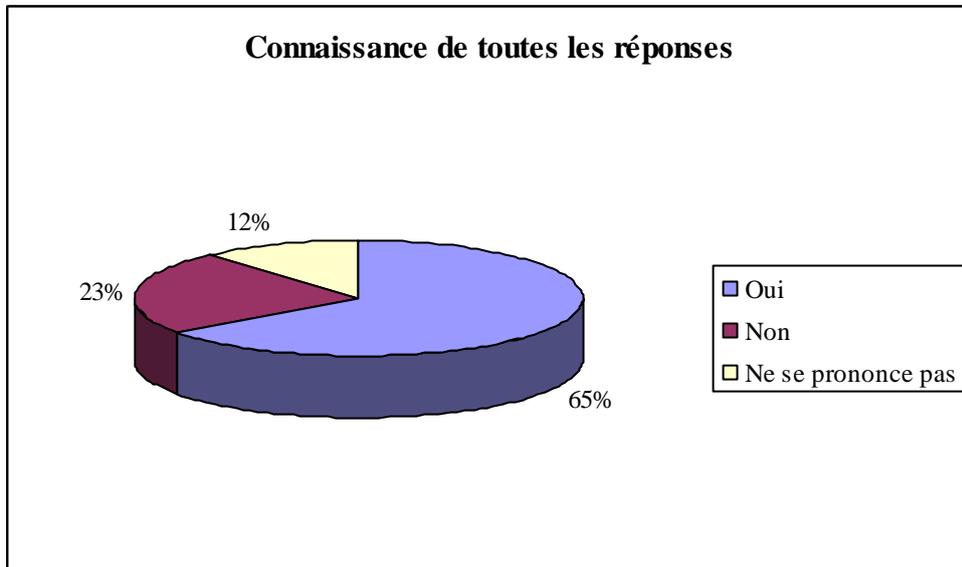
« Pensez-vous devoir connaître toutes les réponses ? »

Les propositions étaient :

Oui, non

Résultats :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	56	20	10	86
Fréquence	65%	23%	12%	100%



Discussion :

85% des pharmaciens ont trouvé le questionnaire difficile, 7% l'ont trouvé facile et 8% ont ajouté une mention « entre les deux ». Malgré la difficulté du questionnaire, 65% des participants pensent qu'ils devraient connaître toutes les réponses, et seront donc forcément intéressés par une formation.

✚ L'éducation thérapeutique, rôle essentiel du pharmacien

La question posée était :

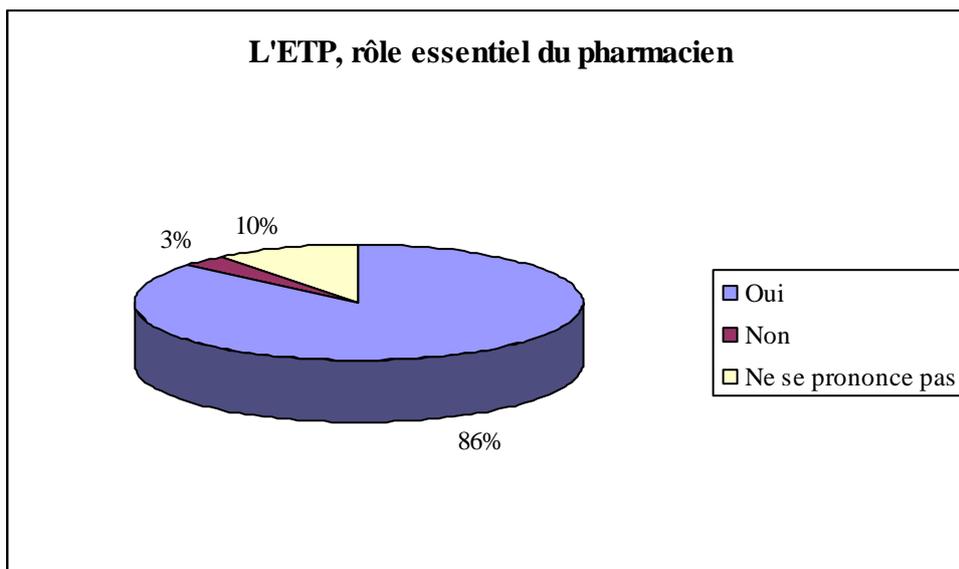
« *Croyez-vous que l'éducation thérapeutique du patient soit un des rôles essentiels du pharmacien ?* »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas

Résultats :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	74	3	9	86
Fréquence	86%	3%	10%	100%



Discussion :

74% des pharmaciens interrogés pensent que l'éducation thérapeutique constitue un des rôles essentiels du pharmacien d'officine, 9% ne se prononce pas, seuls 7% ne pensent pas qu'il s'agisse d'un rôle majeur.

✚ Etapes de la prise en charge au cours desquelles le pharmacien a un rôle à jouer

La question posée était :

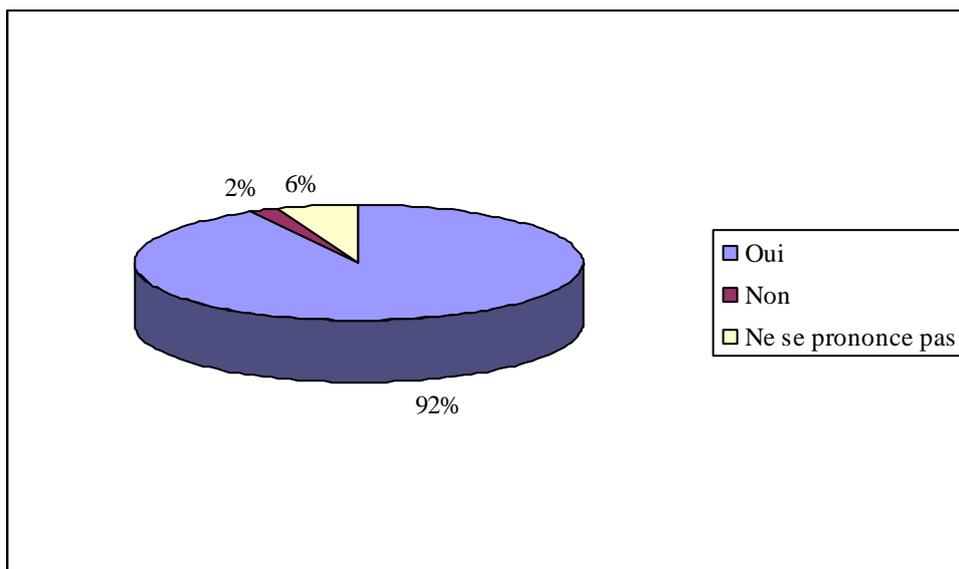
« *Estimez-vous que le pharmacien a un rôle à jouer à l'une ou l'autre des étapes de la prise en charge du patient ?* »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas

Résultats :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	79	2	5	86
Fréquence	92%	2%	6%	100%



Discussion :

92% des pharmaciens interrogés pensent qu'ils ont un rôle à jouer à l'une ou l'autre des étapes de la prise en charge du patient. Parmi ces étapes, les participants ont cité :

Conseiller	8	9%
Rassurer	9	10%
Expliquer	21	24%
Matériel, médicaments	2	2%
Soutien moral	6	7%
Suivi du traitement	1	1%
Explication des effets indésirables	4	5%
Discuter	1	1%
Nutrition	4	5%
Matériel médical, MAD	7	8%
Prévention des facteurs de risques	5	6%
Dépistage	3	3%
Conseils hygiéno-diététiques	5	6%
Observance du traitement	6	7%
Interactions médicamenteuses	1	1%
Prévenir les effets secondaires	6	7%
Déceler les effets secondaires	11	13%
Gérer les effets secondaires	11	13%
Améliorer la qualité de vie	2	2%
Traitements associés	1	1%
Soins de support	2	2%
Adhésion au traitement	1	1%
TOTAL	86	100%

Une grande partie des propositions est centrée sur l'**explication du traitement** et son suivi. Le patient passe forcément par l'officine en sortant de l'hôpital, il peut poser des questions, se faire expliquer certaines choses non comprises, etc. Le pharmacien est là pour relayer l'information fournie au malade par le médecin. Un autre point fréquemment cité par les participants concerne les **effets indésirables** (prévention, dépistage, explication et gestion). Proche du patient, le pharmacien est confronté à des questions de la vie quotidienne du patient, qu'il va devoir aider et orienter vers le

médecin si nécessaire. Enfin, les pharmaciens s'impliquent également dans l'**observance du traitement**, la **dispensation de conseils hygiéno-diététiques** et enfin le **soutien moral** des patients.

✚ Position face aux HAD et réseaux existants

La question posée était :

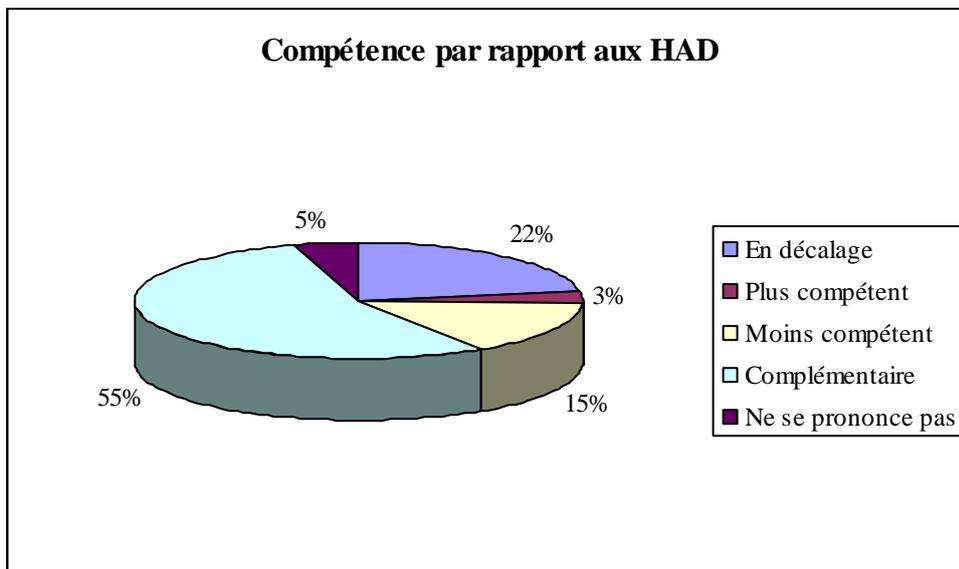
« *Comment vous positionnez-vous face aux HAD et réseaux existants ?* »

Les propositions étaient :

En décalage, plus compétent, moins compétent, complémentaire

Résultats :

	En décalage	Plus compétent	Moins compétent	Complémentaire	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	19	3	13	47	4	86
Fréquence	22%	3%	15%	55%	5%	100%



Discussion :

55% des pharmaciens interrogés se considèrent comme complémentaires aux HAD et réseaux existants, 22% se trouvent en décalage, 15% moins compétents, et 3% plus compétents. Il faut mentionner que 5% des participants ne se sont pas prononcés.

✚ Maîtrise du sujet

La question posée était :

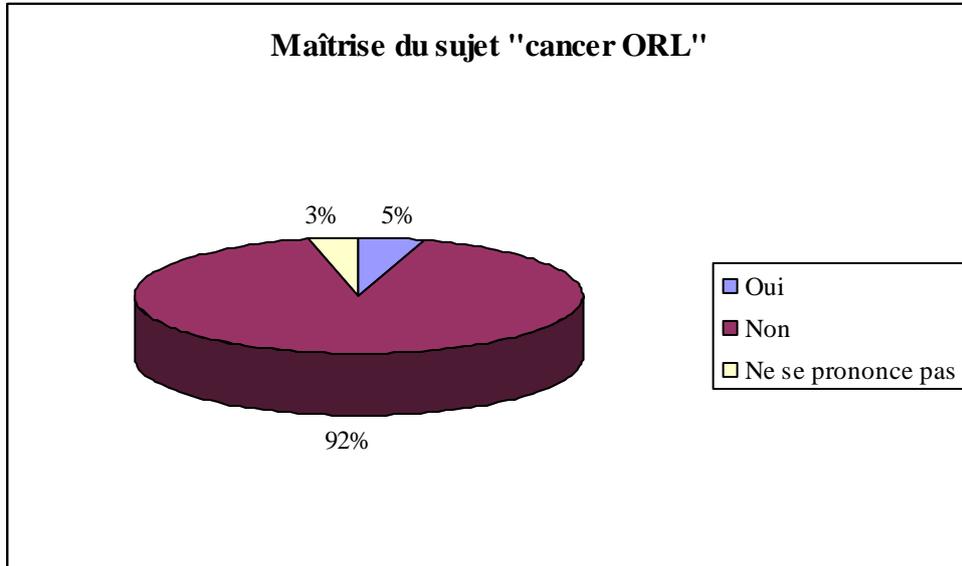
« *Pensez-vous être assez formé sur le cancer ORL ?* » ; « *sur le cancer en général ?* »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas

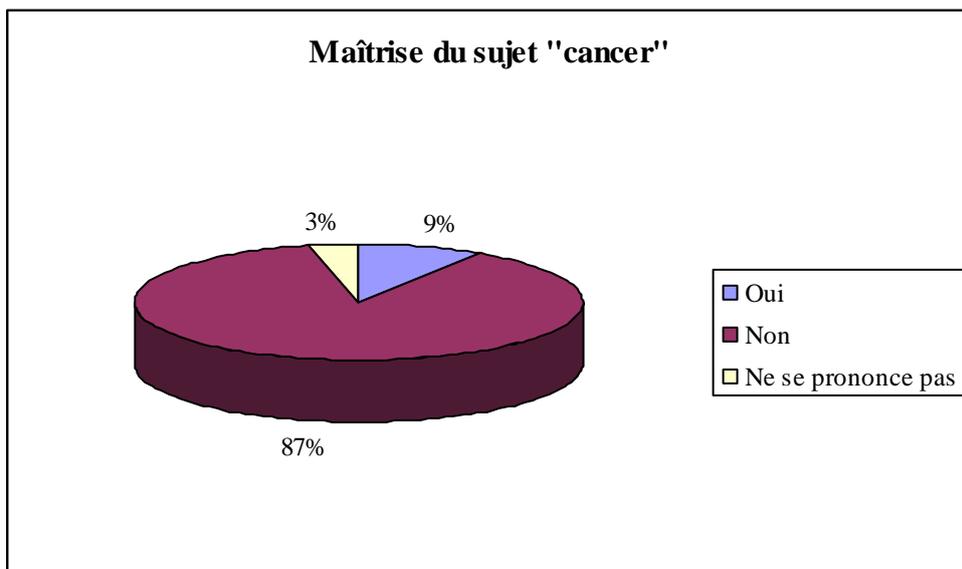
Résultats pour le cancer ORL :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	4	79	3	86
Fréquence	5%	92%	3%	100%



Résultats sur le cancer en général :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	8	75	3	86
Fréquence	9%	87%	3%	100%



Discussion :

92% des pharmaciens interrogés pensent ne pas être assez formés sur le cancer ORL et 87% sur le cancer d'une façon plus générale.

✚ Sources à disposition

La question posée était :

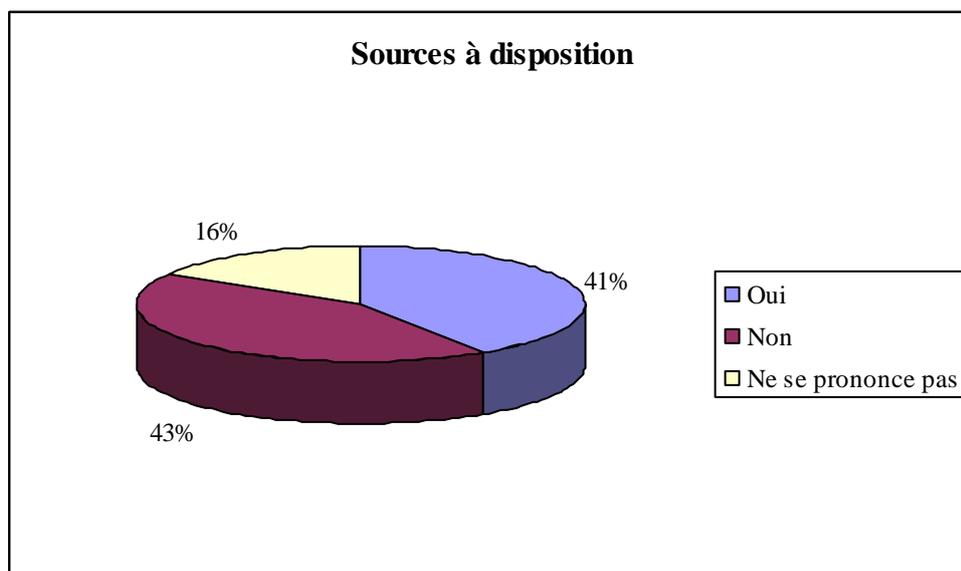
« Avez-vous l'impression d'avoir assez de sources à votre disposition ? »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas

Résultats :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	35	37	14	86
Fréquence	41%	43%	16%	100%



Discussion :

Sur ce point, les avis sont très partagés : 43% des participants trouvent qu'ils n'ont pas assez de sources à leur disposition, 41% au contraire pensent que si. 16% ne se prononcent pas sur la question (et ne sont donc pas intéressés ?).

✚ Formation

La question posée était :

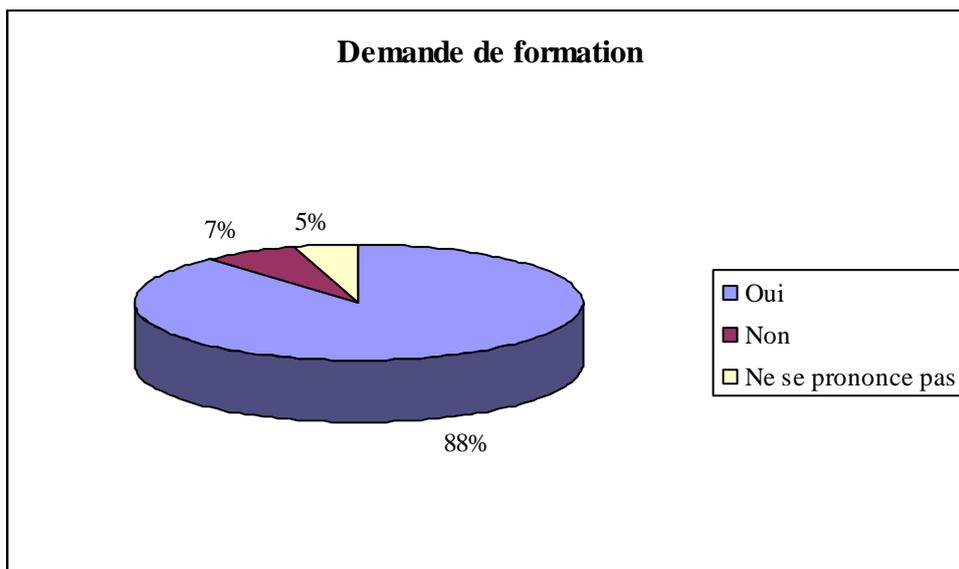
« Aimerez-vous recevoir une formation ? »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas

Résultats :

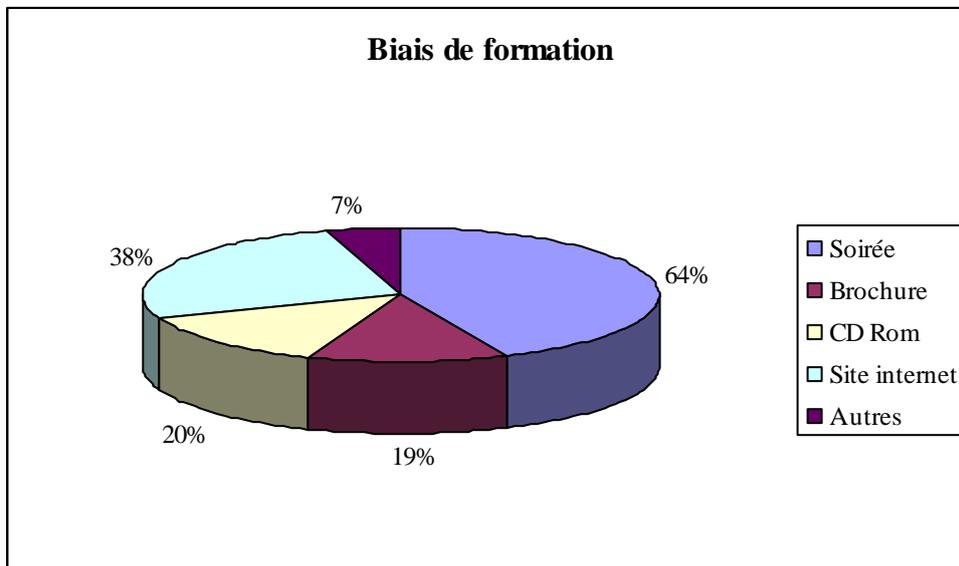
	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	76	6	4	86
Fréquence	88%	7%	5%	100%



Discussion :

88% des officinaux souhaitent recevoir une formation, 7% ne le désirent pas et 5% ne se prononcent pas. Parmi ceux souhaitant être formés, voilà les propositions ayant été recueillies :

	Soirée	Brochure	CD Rom	Site Internet	Autres	TOTAL
Nombre	55	16	17	33	6	86
Fréquence	64%	19%	20%	38%	7%	100%



64% des pharmaciens préféreraient une soirée formation, 38% un site Internet, 20% un CD Rom, 19% une brochure et 7% une autre solution. Parmi les autres solutions mentionnés par les participants, il faut citer : journée formation, documents envoyés par la poste, rencontre avec les hospitaliers et diaporama de formation.

La soirée formation est la solution que j'ai retenue. Le CD-Rom et le site Internet sont des solutions proches de part leur maniabilité et leur interactivité. Je me propose d'envoyer mon diaporama à tous les pharmaciens qui ont répondu à ce questionnaire et à ceux qui le souhaiteraient au cours de la soirée. Pour ce qui est du site Internet, cela pourrait faire l'objet d'un autre projet de thèse ? L'option brochure est également demandée. En effet, il est très pratique de disposer d'un support d'information

sous forme manuscrite, consultable par tous les membres de l'équipe officinale. De nombreux livrets existent d'ailleurs pour d'autres pathologies telles que le diabète, l'asthme, l'hypertension artérielle, etc.

✚ Intervention actuelle dans la prise en charge d'un patient

La première question posée était :

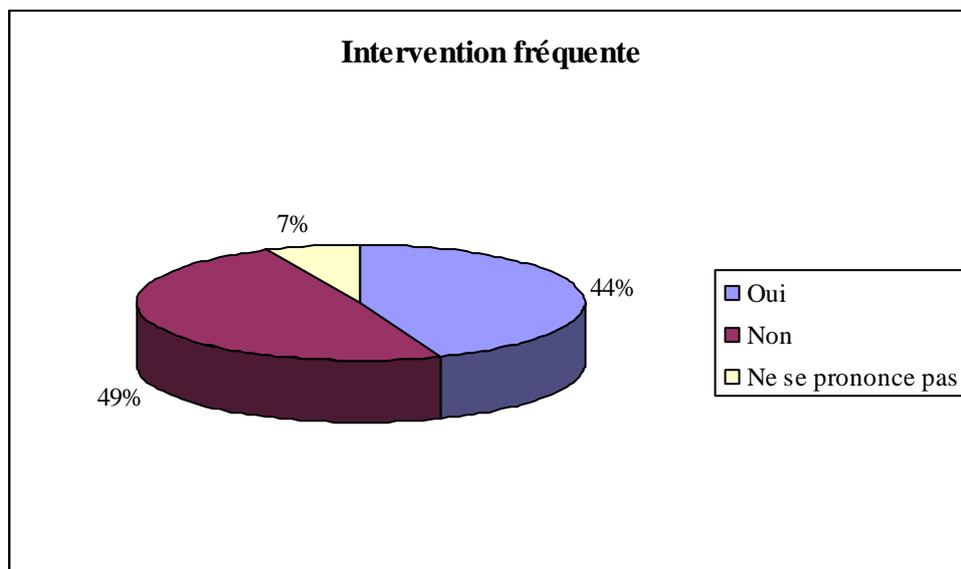
« *Intervenez-vous fréquemment dans la prise en charge d'un patient ?* »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas

Résultats :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	38	42	6	86
Fréquence	44%	49%	7%	100%



La seconde question était :

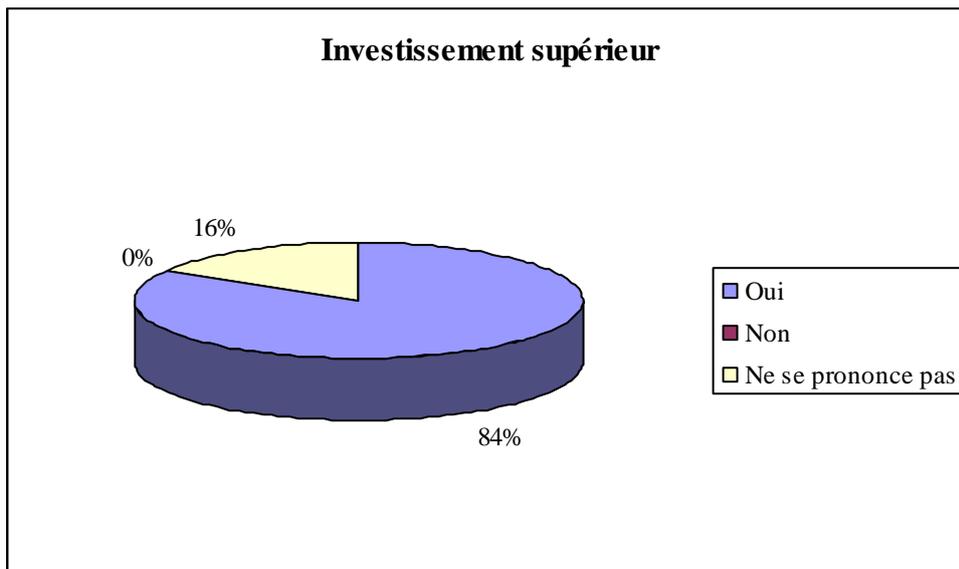
« *Seriez-vous prêt à vous investir davantage ?* »

Les propositions étaient :

Oui, non, ne se prononce pas

Résultats :

	Oui	Non	Ne se prononce pas	TOTAL
Nombre	72	0	14	86
Fréquence	84%	0%	16%	100%



Discussion :

L'investissement actuel des pharmaciens est partagé : 44% interviennent fréquemment, 49% non et 7% ne se prononcent pas. En revanche, leur désir d'investissement supplémentaire est unanime : 84% le souhaitent, 0% non. Certes, 16% ne se prononce pas, traduisant peut être un non masqué ?

Dans tous les cas, ce fort pourcentage de pharmaciens désirant s'investir est très positif et met en évidence l'intérêt de la loi HPST.

 Synthèse

Les pharmaciens d'officine semblent intéressés par la démarche d'éducation thérapeutique. Ils accordent une attention toute particulière à l'explication du traitement et aux effets indésirables, domaines dans lesquels ils se sentent les plus utiles. Ils se positionnent en complément des HAD et réseaux existants. Ils pensent ne pas maîtriser suffisamment le sujet du cancer ORL et du cancer en général, mais ne demandent qu'à compléter leur formation et combler leurs lacunes.

Une bonne majorité d'entre eux intervient déjà fréquemment dans la prise en charge de patients atteints d'un cancer ORL et tous sont prêts à s'investir davantage.

2.6 Présentation du diaporama

2.6.1 Objectifs

L'objectif de ce travail est de proposer un outil afin d'effectuer une formation du pharmacien et de toute l'équipe officinale sur le cancer des voies aéro-digestives supérieures. Il est en effet nécessaire dans un premier temps d'acquérir des connaissances sur un sujet afin d'être capable de pouvoir répondre aux questions des patients et d'entrer dans un second temps dans un programme d'éducation thérapeutique.

2.6.2 Elaboration de l'outil et navigation

A partir du dépouillement des questionnaires, je devais réfléchir à la conception de mon outil de travail, celui-ci devant pouvoir être utilisé comme support lors de la soirée formation mais également, vu la demande des participants, à l'officine tel un CD Rom ou un site Internet pour toute l'équipe. J'ai donc opté pour un diaporama interactif réalisé grâce à l'aide du logiciel Microsoft Office Power Point® 2003. Bon support pour une présentation orale, un diaporama peut également être visualisé par tout un chacun, lors d'une pause à l'officine, ou par toute l'équipe simultanément au moment d'un temps formation. Ce dernier sera interactif, permettant ainsi à son lecteur de parcourir l'ensemble ou de ne s'intéresser qu'à un ou deux points en particuliers.

La présentation PowerPoint commence par une diapositive avec le plan général, permettant ainsi à l'utilisateur d'accéder rapidement aux sections l'intéressant, et ce grâce à des boutons d'actions :  et .

La mention « RETOUR AU PLAN » figurant en bas à droite de certaines diapositives permet à l'utilisateur, s'il le souhaite, de rejoindre le menu principal à la fin de chaque chapitre.

Le diaporama comprend des diapositives visibles et d'autres masquées (accessibles uniquement si le pharmacien a envie d'approfondir un sujet). Sur ces diapositives masquées figurent des définitions, des tableaux de médicaments, des dispositifs médicaux particuliers, etc. que le pharmacien choisit ou non de consulter en cliquant sur des mots clés (apparaissant de couleur bleue et souligné). D'autres mots clés donnent accès à de simples définitions, données dans des bulles d'information.

Le diaporama comprend également des liens hypertextes sous forme de croix grecque verte :  Ces sigles ont été disposés tout au long de la formation à chaque moment de la prise en charge où le pharmacien peut intervenir. En cliquant sur ces croix vertes, le pharmacien ouvre une diapositive avec son rôle à jouer, les conseils à donner au patient, un rappel des traitements délivrés à l'officine, etc. Toutes ces diapositives ont pour titre « Intervention du pharmacien »

 Des boutons d'actions retour ont été réalisés et disposés en bas à droite de chaque diapositive pour que l'utilisateur puisse revenir en arrière rapidement et dès qu'il le souhaite.

2.6.3 Contenu

Le diaporama s'articule autour de 4 thèmes principaux :

➤ **Epidémiologie**

Dans cette partie, des données d'incidence et de mortalité, d'âge moyen de diagnostic, de sexe ration sont abordées. Les facteurs de risque sont également développés.

➤ **Rappel anatomique**

Une diapositive avec un schéma a été créée. Cela permet de remettre les idées en place concernant l'anatomie de la région des VADS, tout en restant très simpliste.

➤ **Diagnostic**

Des éléments diagnostiques figurent dans cette partie. Le rôle essentiel du médecin généraliste et du dentiste est rappelé. Des diapositives « Intervention du pharmacien » ont été insérées : pour l'orientation vers un médecin si un symptôme persiste plus de trois semaines, pour l'évaluation de l'intoxication tabagique du patient et sa prise en charge.

➤ **Prise en charge thérapeutique**

Cette partie est découpée en quatre sous parties :

- Chirurgie

Dans cette partie, des rappels sont faits sur ce qui n'était pas maîtrisés par les pharmaciens : le curage ganglionnaire, la technique du ganglion sentinelle. Les quatre fonctions perturbées par la chirurgie sont clairement redonnées : respiration, déglutition, phonation et nutrition. Des explications sont données sur les DM permettant la nutrition entérale et des photos viennent illustrer les propos.

- Radiothérapie

Ici, le principe de la radiothérapie est clairement redonné, ainsi que l'ensemble des effets indésirables qui étaient insuffisamment connus par les pharmaciens. Des diapositives « Intervention du pharmacien » sont également insérées tout au long de cette sous-partie, pour rappeler le rôle que ce dernier peut jouer pour prévenir ou soulager les différents effets indésirables inhérents à la RT. Un point est également consacré à la curiethérapie, traitement peu connu des pharmaciens d'après les réponses aux questionnaires.

- Chimiothérapie

Cette partie rappelle bien entendu le principe de la chimiothérapie anticancéreuse et la nécessité des intercures. Les effets indésirables sont également passés en revue ainsi que le rôle du pharmacien via les diapositives « Intervention du pharmacien ». Le protocole TPF est exposé ainsi qu'un tableau avec les choses essentielles à connaître pour un pharmacien sur chaque molécule. Les dispositifs médicaux permettant l'administration de la chimiothérapie sont également présentés et ce en détail au vu des résultats du questionnaires. Il semble en effet que les pharmaciens ne maîtrisaient pas suffisamment le sujet.

- Thérapies ciblées

Pour répondre aux attentes des pharmaciens, cette sous partie se compose d'une diapositive dans laquelle est expliquée le mécanisme d'action du cétuximab, ainsi que sa voie d'administration. Son principal effet indésirable est mentionné. Sont également cités : les deux autres cancers contre lesquelles la molécule est actuellement utilisée.

Ce diaporama, présenté en Annexe C, ne contient volontairement aucune animation afin d'être clair et que son utilisation soit facile et intuitive pour quelqu'un à qui on n'aurait fourni aucune explication.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était d'évaluer à l'aide d'un questionnaire adressé aux pharmaciens d'officine, l'état de leurs connaissances sur le cancer des VADS et de mettre en évidence les éléments nécessitant un approfondissement. Le but était également de rendre compte de la volonté des pharmaciens de participer à l'éducation thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer des VADS.

A partir des résultats obtenus, un diaporama a été réalisé pour permettre une formation au sein de l'équipe officinale.

La nécessité de former les pharmaciens d'officine sur cette pathologie est ainsi apparue évidente. Les différentes actions à mener sont donc dans un premier temps la formation afin d'avoir une connaissance optimale de la maladie et de sa prise en charge thérapeutique, puis dans un second temps la participation au dépistage et à l'éducation thérapeutique. En effet, le panel de patients passant par l'officine étant très large, le pharmacien d'officine est en première ligne pour dépister les comportements à risque (tabac, alcool, métiers particulièrement exposés, etc.) et les signes cliniques avant coureurs (toux persistant plus de 3 semaines, douleur ou gênes fonctionnelles dans la bouche, ganglions, etc.). Concernant l'éducation thérapeutique, le pharmacien d'officine a tout intérêt à entrer dans un réseau de professionnels de santé pour y participer.

Cette démarche est très importante dans le contexte actuel : la loi HPST a permis la création des ARS (Agences Régionales de Santé), dont le principal but est de décloisonner et « territorialiser » les politiques de santé pour les adapter aux besoins locaux, et ainsi lutter contre les inégalités territoriales de santé. Interlocuteur de choix des ARS, les URPS (Union Régionale de Professionnels de Santé) représenteront les professionnels de santé exerçant à titre libéral dont les pharmaciens d'officine. Un peu à la manière des Unions Régionales de Médecins Libéraux déjà existantes, les pharmaciens d'officine auront des représentants réunis au sein d'une structure et de cette façon, leur participation à des programmes d'éducation thérapeutique pourra être mieux gérée et coordonnée.

L'article 38 de la loi HSPT n°2009-879 du 21 juillet 2009 précise que les pharmaciens :

- « contribuent aux soins de premier recours » ;
- « participent à la coopération entre professionnels de santé » ;
- « participent à la mission de service public de la permanence des soins » ;
- « concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé » ;
- « **peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients** » ;
- « peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur » ;
- « peuvent être désignés comme correspondant au sein de l'équipe de soins par le patient » ;
- « peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ».

L'éducation thérapeutique vient compléter la principale activité du pharmacien qu'est la dispensation. Pour certaines pathologies comme l'asthme ou le diabète, ce service est déjà très développé ; pour d'autres, comme le cancer des VADS, tout reste à faire. L'outil de formation réalisé au cours de cette thèse doit permettre au pharmacien d'acquérir les compétences nécessaires pour pouvoir entrer dans un programme et faire de l'éducation thérapeutique. Bien entendu, il devra être enrichi et mis à jour au fil du temps.

Références bibliographiques

- [1] Morinière S.
Epidémiologie des carcinomes des voies aérodigestives supérieures
Rev. Prat., 2006, vol 56, 1637-1642
- [2] Rapport de la commission d'orientation sur le cancer du 16 janvier 2003. Chapitre 1 :
épidémiologie, p35, 37, 41.
Disponible en ligne : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/>
- [3] Barnes L. et al., pathology and genetics head and neck tumors. Chap. 14, p.164.
Publication de l'OMS et du Centre international de recherche sur le cancer. Lyon, 2005
- [4] FNORS (Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé). Base de données.
Le cancer dans les régions de France. 2005
- [5] G. Lebourgeois, Les cancers du nez, de la bouche et de la gorge,
Le journal de l'institut curie, juin 2005, num 62 ter, pages 2-3
- [6] Menegoz F. et al. Lip, oral cavity and pharynx cancers in France : incidence, mortality and trends.
Bull cancer 2002 ; 89 : 419-429
- [7] Barthélémy Y. et al. Les cancers de la cavité orale. Préambule, épidémiologie, étude clinique.
Paris : Elsevier, Encycl Med Chir Stomatologie 2005 ; 22-063-A-10
- [8] Lung T. et al. Head and neck cancer, epidemiology and histological aspect – Part 1 : A decade's result
1993-2002. J. Cranio-Maxillofac Surg 2007 ; 35 : 120-125
- [9] Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and
neck cancer.
Oral oncology 2001 ; 37 : 94-98.
- [10] Baillet F., Fouret P., Bertrand J.C., Lamas G.
Cours de la faculté de médecine Pierre & Marie Curie, Chapitre 18 : les cancers des voies aérodigestives
supérieures.
Disponible en ligne : www.chups.jussieu.fr/.../POLY.Chp.18.html
- [11] Mazon JJ et al. Les cancers de la cavité buccale. In : Les cancers des voies aérodigestives supérieures.
Bull cancer 2000 ; FMC 5 : 39-48
- [12] FICHE REPERE INCa Tabac et cancer dans le monde
Disponible en ligne :
<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/tabac/>, le 30/09/09
- [13] Feuilhade F.
Item 139 – Facteurs de risques, prévention et dépistage des cancers
In : Cancérologie générale, 2^{ème} édition, Paris, 2007, 37-40
- [14] Harlaut A
Le sevrage tabagique
Porphyre N°441 – avril 2008, 26-31
- [15] Martinet Y., Bohadana A.
Le tabagisme de la prévention au sevrage
Paris, Masson, 2004

- [16] S. Méhénas
Combattre le tabac sur tous les fronts, Dossier Stop au tabac
Le journal de l'Institut Curie, juin 2003, trimestriel n°54
- [17] FICHE REPERE INCa Risque de cancer et cannabis
<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/tabac/>, le 30/09/09
- [18] FICHE REPERE INCa La chicha et risques pour la santé
<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/tabac/>, le 30/09/09
- [19] FICHE REPERE INCa Cancers et tabagisme passif
<http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/tabac/>, le 30/09/09
- [20] Grizeau D., Bonnet de Paillerets F., Oddoux K.
Tabac, un enjeu social
Le tabagisme, 2^{ème} édition, Masson
- [21] M. Jacquot
Symptômes du cancer du poumon
Le journal de l'Institut Curie, juin 2003, trimestriel n°54
- [22] Dubois G., Le rideau de fumée
Edition du Seuil, 365 p.
- [23] H. Tarragano, B. Illouz, F. Moyal, P. missika, L. Ben Slama
Cancers de la cavité buccale : du diagnostic aux applications thérapeutiques
Editions CdP Wolters Kluwer France, 2008
- [24] DOLIVET G., COLOSETTI P., MERLIN J.L., et al.
Eléments d'épidémiologie et initiation de la cancérogénèse dans les carcinomes des VADS. Conséquence thérapeutique future ?
Rev laryngol otol rhinol. 1999 ;120,1 : 5-12
- [25] Chi Hin Cho, Vishnudut Purohit,
Alcohol Tobacco and cancer
Editions Karger, Bâle, 2006
- [26] INSERM. Alcool – Effets sur la santé. Expertise collective, 2006
- [27] Parkin et al. At least one in seven cases of cancer caused by smocking. Global estimates for 1985. Int J Cancer 1994 ; 59 : 494-504
- [28] Plaquette ligue contre la cancer : les cancers professionnels
Téléchargeable sur le site : www.ligne-cancer.net, le 11/11/09
- [29] Institut de Veille Sanitaire.
Numéro thématique Surveillance du cancer.
BEH n°41-42/2003
- [30] B. Hœrni,
Dictionnaire des cancers,
3^{ème} édition, Editions Frison-Roche, Paris, 2006
- [31] Daly Schweitzer N.,
Cancérologie clinique,
3^{ème} édition, Paris, Masson, 2008

- [32] Professeur C. Beauvillain,
Cancers des voies aéro digestives supérieures : généralités,
Cours de DC3-DC4, faculté de Montreuil
Disponible en ligne : nantesorl.free.fr/CoursDCEM/Generalite.pdf
- [33] D. Louvard, J.P. Thiery,
La complexité des mécanismes de cancérogénèse,
Pour la science, hors série n°314, 2003
- [34] E. Cabarrot, J.L. Lagrange, J.M. Zucker,
Modules transversaux Cancérologie générale, 2^{ème} édition,
Paris, Masson, 2007
- [35] Cancers des voies Aéro-digestives supérieures, Epidémiologie et Classification TNM
Plaquette informative sanofi aventis
- [36] N. Bontemps
Le moniteur des pharmacies - Cahier II - n° 2786/2787 du 4 juillet 2009
- [37] S. Périé
Circonstances diagnostiques et bilan d'extension des cancers des VADS
Rev. prat., 2006, vol 56, 1643-1649.
- [38] P. Marandas, N Marandas
Tumeurs de la cavité buccale et des voies aéro-digestives supérieures
Rev. prat., 2005, vol 55, 415-422
- [39] S. Massoni
Troubles de la déglutition et accompagnement nutritionnels dans le cadre des traitements par
radiochimiothérapie des cancers ORL, 46p
Mém. : Orthophonie : Marseille : 2007
- [40] S. Tenam, F. Janot
Marqueurs biologiques dans les cancers des VADS
Rev. prat., 2006, vol 56, 1658-1660
- [41] G. Lebourgeois
La panendoscopie FICHE PRATIQUE
Le Journal de l'Institut Curie, dossier cancer des VADS, n°62 ter, juin 2005
- [42] JN. Talbot
Principe de la tomographie par émission de positons et intérêt dans les cancers des VADS
Rev. prat., 2006, vol 56, 1646-1647
- [43] Traxer et al.
Adénome parathyroïdien géant responsable d'une récurrence lithiasique précoce
Progrès en urologie 2004 ;14 ;398-400
- [44] Onizawa et al. Evaluation of Ga citrate and Tc bone scintigraphy at initial examination for primary oral
squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61 : 913-917
- [45] Ampil et al. Screening bone scintigraphy in the staging of locally advanced head and neck cancer.
J Craniomaxillofac Surg 1995 ; 23 : 115
- [46] JB Meric, L. Zelek, D Khayat
Guide pratique de cancérologie, 3ème édition,
Paris, Masson, 2004, 13-15

- [47] P. Gangloff, G. Dolivet et al.
Apport du lambeau musculo-cutané infra-hyoïdien dans les reconstructions après exérèse d'une tumeur maligne linguale.
Tumeurs de la langue mobile. EDK, Paris, 2005, 111-118
- [48] D. Gauzeran
Lésions à risque et cancers de la bouche, du diagnostic au traitement.
Rueil-Malmaison : CdP, coll. Mémento, 2007
- [49] G. Poissonnet, A. Sudaka et al.
Le ganglion sentinelle dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou
Oncologie, Springer, 2009, 123-127
- [50] G. Dolivet
Impact de la biopsie du ganglion sentinelle et TEP-FDG sur la prise en charge chirurgicale des récives locales des carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale ou de l'oropharynx traités par chirurgie et/ou radiothérapie et/ou radiochimiothérapie concomitante.
- [51] Etat des lieux de la téléimagerie en France et perspectives de développement. Rapport d'étape, juin 2003, ANAES. Service évaluation technique et économique. Rapport consultable sur le site :
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tele_imagerie/teleradio_version_web.doc#_Toc53564047 le 5/04/2010
- [52] R. Garel
Les ganglions sentinelles dans les cancers oropharyngés et buccaux
Fr ORL – 2005 ; 88 : 108-115, présenté en 2004 au 111^{ème} congrès de la SFORL, sous forme de communication orale.
- [53] D. Chevalier, JL. Lef-bvre,
Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) item 145 Cours disponible en ligne :
http://medecine.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/mod-transcv/module10/item145/vads_d3.pdf
- [54] G. Dolivet
La navigation en chirurgie oncologique.
« Dossier d'habilitation à soutenir des recherches »
- [55] C. Bouquet.
Première médicale à Nancy : l'ablation complète d'un cancer des VADS par un robot chirurgical.
Communiqué de presse du lundi 10 août 2009, Centre Alexis Vautrin, 2009.
- [56] A. Sonderegger
L'œdème lymphatique après un cancer : risque, diagnostic, traitement
Plaquette informative fournie par la Ligue suisse contre le cancer,
Berne : Albrecht Druck und Satz, Obergerlafingen, 2005, 6-23
- [57] Définition de la santé par l'OMS.
Préambule à la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé, tel qu'adopté par la Conférence internationale sur la Santé, New York, 19-22 juin 1946; signé le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 Etats. 1946; (Actes officiels de l'Organisation mondiale de la Santé, n°. 2, p. 100) et entré en vigueur le 7 avril 1948.
- [58] M. Garnier, V. Delamare, J. Delamare, T Delamare
Dictionnaire illustré des termes de médecine, 28^{ème} édition
Paris : Maloine, 2004, p. 298, 329 et 487.
- [59] N. GIRONET, L. MACHET et L. VAILLANT
Lymphœdème des membres, Thérapeutique dermatologique
Médecine-Sciences
Paris : Flammarion, 2001, 54-75

- [60] J.P. Meningaud
Reconstruction après un cancer
Brochure distribuée par la ligue contre le cancer, avril 2003
- [61] Chapitre 7 du cours de F. Baillet.
Disponible en ligne : www.chups.jussieu.fr/.../POLY.Chp.7.html
- [62] 30^{ème} congrès de la société française de carcinologie cervico-faciale
Réhabilitation anatomique et fonctionnelle après les traitements des cancers bucco-pharyngés
Bruxelles, 15-16 novembre 1997
- [63] J. Callanquin, C. Camuzeaux, P. Labrude
Le matériel de maintien à domicile, 4^{ème} édition
Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008.
- [64] LPPR
Consultable en ligne : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/liste-des-produits-et-prestations-lpp/index.php>, le 30/01/10
- [65] Centre de documentation OCP
Le matériel de perfusion, l'actualité documentaire, 1^{ère} édition
Ecouen : janvier 2005
- [66] J.J. Mazon, F. Baillet
Partie I : Cancérologie générale ; Chapitre 5 : Bases de la radiothérapie
Cours dispensé à la faculté de médecine Pierre et Marie Curie de Paris, au cours de l'année universitaire 2002/2003, 71-88, disponible sur leur site internet à l'adresse suivante : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.5.html>, le 18/04/10.
- [67] J.J. Mazeon, T. Locoche, A. Maugis
Technique d'irradiation des cancers
Vigot Edit, 1992, 331 pages.
- [68] R.A. Ord, R.H. Blanchaert
Oral cancer : the dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation and prevention
Quintessence 2000, 81-92
- [69] Y. Pointreau, G. Calais
Nouvelles stratégies thérapeutiques non chirurgicales des cancers des VADS
Rev. prat., 2006, 56, 1677-1683
- [70] A. Mege
Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des VADS : suivi prospectif des 31 premiers patients traités au CAV depuis 2002
Th : Med : Nancy 1 : 2005 ; 26
- [71] P. Kanter
Les nouveaux atouts de la radiothérapie
Journal de l'institut Curie, Mars 2004, num 57, 6-12
- [72] D. Pfeiffert et al.
Curiethérapie des cancers oto-rhino-laryngologiques
Enc. Méd. Chir. (Elsevier Masson), oto-rhino-laryngologie, 20-901-C-10, 1999, 13p
- [73] SOR Standard Option Recommandation
Bull Cancer 1999 ; 86 (7-8) : 640-665
- [74] R.E. Marx, R.P. Johnson
Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987, 64, 379-390

- [75] R.E. Marx
A new concept in the treatment of osteradionecrosis
Oral Maxillofac Surg, 1983, 41, 351-357
- [76] G. Store, M. Boysen
Mandibular osteoradionecrosis : clinical behaviour and diagnostic aspects
Clin Otolaryngol 2000 ; 25 ; 378-384
- [77] J. Chauvergne, B. Høerni
Chimiothérapie anticancéreuse, 4^{ème} édition
Paris, Masson, 2001
- [78] J.B. Meric, L. Zelek, D. Khayat
Guide pratique de cancérologie, 3^{ème} édition
Paris, Masson, 2004, 25-37.
- [79] O. Rixe
Principes de la chimiothérapie anti-tumorale
Cours dispensé à la faculté de médecine Pierre et Marie Curie, au cours de l'année scolaire 2002-2003, 91-99, disponible sur le site <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.6.html> le 02/05/10
- [80] Ph. Lechat
Antinéoplasiques – immunomodulateurs
Cours dispensé à la faculté de médecine Pierre et Marie Curie, au cours de l'année scolaire 2002-2003, 321-349, disponible sur le site <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.20.html> le 02/05/10
- [81] P. Faure et al
Anticancéreux : utilisation pratique, 5^{ème} édition
Dossier du CNHIM 2004, XXV, 16-21
- [82] Cahier des charges des unités centralisées en pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux
Référentiel ONCOLOR
Consultable sur le site : http://www.oncolor.org/reseau/textes/chrg_ucp.htm, le 02/04/10
- [83] J.F. Latour
Anticancéreux : administration et manipulation, 6^{ème} édition
Dossier du CNHIM, novembre 2008, XXIX, 38-40
- [84] I. Madelaine
Prévention et traitement des effets indésirables, 6^{ème} édition
Dossier du CNHIM, 2008, XXIX, 130-161
- [85] N. Belin, F. Bontemps
La neutropénie chimio-induite
Le Moniteur des pharmacies formation, cahier II du n°2727 du 26 avril 2008, 6-13
- [86] L. Geoffrois
Prise en charge de la toxicité hématologique des chimiothérapies
Rev. prat., 2006, 56, 2009-2014
- [87] D. Spaëth
Erythropoïétine en oncologie : actualités
Bull Cancer 2006, 489-493
- [88] Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2007 pour l'indication de l'agent stimulant l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, époétine bêta et darbepoétine) dans la prise en charge de l'anémie en cancérologie (rapport intégral validé le 12 décembre 2007)
FNCLCC
Consultable en ligne, sur le site : <http://www.sor-cancer.fr> le 09/05/10

- [89] E. Levy, F. Scotté, J. Médioni, S. Oudard
Nausées et vomissements chez les patients atteints de cancer
Rev. prat., 2006, 56, 2015-2019
- [90] I. Madelaine
Nausées – vomissements
Dossier du CNHIM, 2008, XXIX, 141, 143
- [91] Référentiels ONCOLOR : anti-nauséeux et anti-émétiques
Consultable en ligne, sur le site :
http://www.oncolor.org/referentiels/support/anti_nausee_acc.htm, le 10/05/10
- [92] I. Madelaine
Neurotoxicité
Dossier du CNHIM 2008, XXIX, 144-145
- [93] D. Spaëth, N. Rosso, L. Clivot
Prise en charge de l'alopecie des patients atteints de cancers
Rev. prat., 2006, 56, 20202024
- [94] I. Madelaine
Alopecie
Dossier du CNHIM 2008, XXIX, 130
- [95] G. Aulagner, B. Demore
Dispositifs médicaux stériles
Polycopié de cours de 5^{ème} année à la faculté de Nancy, 2009
- [96] La famille des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase
Vivactis, 2007, laboratoire GSK
- [97] G. Guetz, J.Y. Blay
Les thérapies ciblées
Editions Springer-Verlag France, 2008, Collection oncologie pratique,
- [98] S. Vinot, J.C. Soria
Thérapies moléculaires ciblées - De la biologie aux applications cliniques
Paris, Editions John Libbey Eurotext, 2008, 23-32
- [99] Bonner et al.
Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck
N Engl J Med 9 : 567-78
- [100] C. Hennequin
Principes de associations radiothérapie + chimiothérapie
Dossier du CNHIM 2008, XXIX, 90-92
- [101] F. May-Levin, G. Rossignol, J. Gledhill
Alimentation du patient cancéreux
Plaquette distribuée par la ligue contre le cancer, novembre 2006
- [102] Entretien avec Mme Simon, carde diététicienne au Centre Alexis Vautrin de Nancy.
- [103] Référentiel ONCOLOR Nutrition
Disponible sur le site : http://www.oncolor.org/referentiels/support/nutrition_acc.htm le 23/06/2010
- [104] Entretien avec le Dr J. Bemer, chirurgien dentiste du Centre Alexis Vautrin

- [105] H. Bruins, R. Kool, D. Jolly
Pretherapy dental decisions in patients with head and neck cancer
Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 1999 ; 86 : 256-267
- [106] F. maire et le groupe de travail SOR
Standards, Options et Recommandations pour une bonne pratique odontologique en cancérologie
Bull Cancer 1999 ; 86 : 640-665
- [107] Guide méthodologique « Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques »
HAS (Haute Autorité de Santé), juin 2007
Document téléchargeable sur le site www.has-santé.fr
- [108] Glossaire multilingue de la Banque de données en santé publique : www.bdsp-tm.fr
- [109] Tee AR, Blenis J.
mTOR, translational control and human disease
Semin Cell Dev Biol 2005 ; 16 : 29-37
- [110] Wullschleger S, Loewith R, Hall MN
TOR signaling in growth and metabolism
Cell 2006 ; 124 : 471-84
- [111] Bjornsti MA, Houghton PJ.
The TOR pathway : a target for cancer therapy
Nat Rev Cancer 2004 ; 4 : 335-41
- [112] Chan S, Scheulen ME, Johnston S, *et al.*
Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer.
J Clin Oncol 2005 ; 23 : 5314-49.
- [113] Institut National du cancer
Registre des essais cliniques français en cancérologie
Consultable sur le site :
www.e-cancer.fr/les-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques?task=detailEtude&idFiche=1095
- [114] J Bourhis, YG Tao, P Zhang, E Deutsch
Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) dans les carcinomes des VADS
Bulletin du Cancer. Volume 94, 189-91
- [115] F. Thomas
Mécanisme d'action et de résistance de l'erlotinib dans les cancers des VADS
Th : Med : Toulouse : 2007 ; 217
- [116] Ning S, Tian J, Marshall DJ, Knox SJ.
Anti-alpha_v integrin monoclonal antibody intetumumab enhances the efficacy of radiation therapy and reduces metastasis of human cancer xenografts in nude rats.
Cancer Res. 2010 Oct 1;70(19):7591-9. Epub 2010 Sep 14
- [117] Entretien avec Mme Lacave, orthophoniste du Centre Alexis Vautrin

ANNEXES

ANNEXE A : Lettre envoyée aux pharmaciens d'officine de Lorraine avec le questionnaire à remplir, par mail.

Madame, Monsieur,

Vous trouverez ci-joint un questionnaire réalisé **en accord avec Madame Durand**, Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine, ayant trait au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer ORL et à l'éducation thérapeutique.

Il fait l'objet de mon **travail de thèse**, dirigé par M. le Docteur Gilles Dolivet, chirurgien ORL du Centre Alexis Vautrin de Nancy et avec l'accord de M. Stéphane Gibaud, pharmacien hospitalier et maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy.

Ce questionnaire comporte deux parties : la première sur vos connaissances sur le sujet et la seconde sur le rôle selon vous de l'éducation thérapeutique. Cela ne devrait **pas vous prendre plus de 5 à 10 min.**

Je vous serai très reconnaissante d'accepter d'y répondre par mail à l'adresse suivante : Vanessalrnt@wanadoo.fr ou de bien vouloir le remettre **dans un bac de votre répartiteur** avant le 30 novembre 2010.

En vous remerciant par avance pour votre précieuse collaboration, veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Vanessa LAURENT
Etudiante en 6^{ème} année

ANNEXE B : Lettre envoyée aux pharmaciens d'officine avec le questionnaire, conjointement au bulletin ordinal de janvier, faute de réponse suffisante lors du premier envoi

Madame, Monsieur,

Vous trouverez ci-joint un questionnaire réalisé **en accord avec Madame Durand**, Présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine, ayant trait au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer ORL et à l'éducation thérapeutique.

Il fait l'objet de mon **travail de thèse**, dirigé par M. le Docteur Gilles Dolivet, chirurgien ORL du Centre Alexis Vautrin de Nancy et avec l'accord de M. Stéphane Gibaud, pharmacien hospitalier et maître de conférence à la faculté de pharmacie de Nancy.

Ce questionnaire comporte deux parties : la première sur vos connaissances sur le sujet et la seconde sur le rôle selon vous de l'éducation thérapeutique. Il vous a déjà été envoyé par mail au mois de novembre, et je remercie sincèrement ceux d'entre vous qui y ont répondu. Néanmoins, je n'ai **pas obtenu assez de réponses** pour pouvoir exploiter les résultats, voilà pourquoi je vous le fais parvenir à nouveau.

Cela ne devrait pas vous prendre plus de **5 à 10 min**. Je vous serai **très reconnaissante** d'accepter d'y répondre et de bien vouloir le remettre dans un bac de votre répartiteur avant le 2 février 2010.

En vous remerciant par avance pour votre précieuse collaboration, veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Vanessa LAURENT
Étudiante en 6^{ème} année

LE CANCER DES VADS

Formation des pharmaciens d'officine

PLAN

- ◆ Épidémiologie
- ◆ Rappel anatomique
- ◆ Diagnostic
- ◆ Prise en charge thérapeutique
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie
 - Thérapies ciblées

EPIDEMIOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE (1)

- En France, en 2000 :
 - 19 600 nouveaux cas, 5 000 décès
- Dans le monde, en 2000 :
 - 170 000 nouveaux cas, 500 000 décès
- 4^{ème} rang des cancers pour l'incidence, 5^{ème} rang pour la mortalité
- Répartition géographique :
 - fortes disparités régionales avec un clivage Nord / Sud en France
 - la France est le pays industrialisé le plus touché

EPIDEMIOLOGIE (2)

- Prédominance masculine
Cependant : augmentation de l'incidence féminine en raison de l'augmentation du tabagisme.
- Âge moyen de diagnostic : 60ans chez l'homme, 64ans chez la femme
- Carcinomes épidermoïdes dans 90% des cas
- Localisations souvent multiples
- Évolution et pronostic dépendent :
 - de la localisation de la tumeur primitive,
 - de sa taille,
 - du stade tumoral.

EPIDEMIOLOGIE (3)

- Facteurs de risques :
 - Tabac +++,
 - Alcool +++,
 - Papillomavirus humain ou HPV,
 - Virus d'Epstein Barr (nasopharynx),
 - Mauvaise hygiène bucco-dentaire,
 - Etc.
- Cancers professionnels :
 - Poussières de bois, dérivés du nickel et dérivés du chrome (ethmoïde)
 - Poussières d'amiante (larynx)

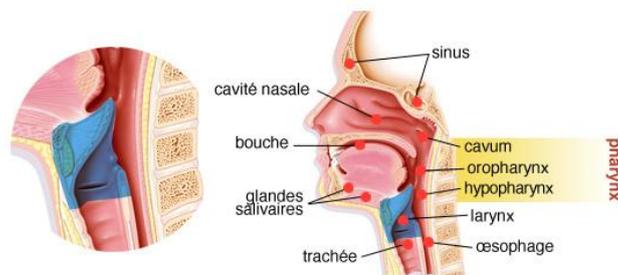
EPIDEMIOLOGIE (4)

- Dépistage
 - Pas de dépistage systématique
 - Rôle ++ du médecin généraliste et du dentiste
- Prévention
 - Information et éducation de la population
 - Rôle du pharmacien ++

RETOUR AU PLAN

RAPPEL ANATOMIQUE

RAPPEL ANATOMIQUE



RETOUR AU PLAN

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC (1)

- Signes cliniques :
 - Douleur, notamment dysphagie ou otalgie ;
 - Hémorragie ;
 - Adénopathie ;
 - Dysphonie ;
 - Etc.

Persistance d'un de ces symptômes pendant plus de 2 ou 3 semaines = signe d'appel



Intervention du pharmacien



Ne pas négliger ce genre de persistance de symptômes !!!! ORIENTER TOUT DE SUITE VERS LE MEDECIN.

Le patient a tendance à minimaliser le problème, lui faire prendre conscience du risque potentiel sans pour autant l'effrayer.



DIAGNOSTIC (2)

- Interrogatoire médical:
 - Évaluation de l'intoxication alcoolo-tabagique, 
 - Évaluation des autres FR,
 - Évaluation de l'état général du patient :
 - Critères OMS,
 - Indice de Karnovsky.
- Examen clinique
 - Inspection : visualisation et description de la tumeur
 - Palpation : appréciation du volume et de l'infiltration
- + Bilan nutritionnel

Intervention du pharmacien dans l'évaluation de l'intoxication tabagique

- Identifier les patients fumeurs et essayer d'évaluer le degré d'intoxication du patient (fumeurs occasionnels ou réguliers, nombre de paquet-année, etc.) ;
- Encourager l'ensemble des patients à arrêter de fumer en utilisant divers arguments :
 - Médicaux : risque de pathologies cardiovasculaires, cancers, etc.
 - Financiers : économies
 - Esthétiques : teinte des dents, haleine, etc.
- Distribuer des brochures de prévention ;
- Identifier et encourager les patients désireux d'arrêter en leur proposant des méthodes de sevrage
 - Patch de nicotine,
 - Gommes à mâcher à la nicotine,
 - Inhalateurs,
 - Médicaments sur ordonnance
- Accompagner le patient dans sa tentative d'arrêt. 

DIAGNOSTIC (3)

- Examens complémentaires
 - Extension locale :
 - [Panendoscopie](#),
 - [TDM avec injection de produit de contraste](#),
 - IRM,
 - [PET-Scan](#).
 - Extension régionale ou lymphatique :
 - Échographie cervicale
 - Extension générale ou métastatique :
 - Radiographie pulmonaire,
 - Bilan hépatique complet,
 - Scintigraphie osseuse,
 - etc.

RETOUR AU PLAN

Panendoscopie

- Examen réalisé sous anesthésie générale
- Un tube rigide (endoscope), équipé d'un système optique, est introduit par la bouche. Les premières observations sont parfois complétées par une exploration à l'aide d'un tube souple (fibroscope), introduit jusqu'au niveau des bronches, de l'œsophage ou de l'estomac.
- La panendoscopie permet d'examiner le larynx, l'hypopharynx, l'œsophage et si nécessaire la trachée. Son but est de préciser les limites tumorales, de rechercher une seconde tumeur synchrone et de faire des biopsies, qui seules permettent d'affirmer le diagnostic de tumeur.



TDM avec injection de produit de contraste

- Examen réalisé avec injection de produit de contraste iodé.
- L'examen permet la réalisation de coupes étagées de la base du crâne aux clavicules pour les tumeurs des VADS.
- Le but de la tomodensitométrie est de préciser les rapports entre la tumeur et les structures profondes, de rechercher une lyse des cartilages, une extension à la loge hyo-thyro-épiglottique, de faire des mensurations tumorales et d'étudier l'atteinte ganglionnaire, la taille des ganglions et l'existence d'adénopathies.



PET-Scan

- La Tomographie par Emission de Positons (TEP ou PET en anglais) au fluorodésoxyglucose-18F (ou FDG) fait de plus en plus partie intégrante du bilan.
- Elle est fondée sur la consommation élevée du glucose (et de son analogue le FDG) par les cellules cancéreuses par rapport aux cellules des tissus sains.
- Pour être visualisé, le glucose est marqué par l'isotope du fluor-18, radionucléide émetteur de positons. Le FDG entre dans la cellule par diffusion facilitée et y est piégé par phosphorylation (lors de la 1^{ère} étape de la glycolyse). L'accumulation du FDG au niveau d'un tissu cancéreux entraîne la visualisation d'hyperfixation en TEP.



PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- Le type de traitement utilisé dépend du **stade d'évolution** du cancer et de sa **localisation**
- Trois moyens thérapeutique :
 - Chirurgie,
 - Radiothérapie,
 - Chimiothérapie.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

CHIRURGIE

CHIRURGIE (1)

- Avant l'opération, la **Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)** a pour objectif de confirmer l'indication chirurgicale ou de proposer des alternatives à la chirurgie, des combinaisons thérapeutiques comme la radiothérapie et la chimiothérapie.
- Le type d'intervention chirurgicale est déterminé par :
 - le siège du cancer,
 - son extension locorégionale
 - et le volume optimal d'exérèse.

CHIRURGIE (2)

- Au niveau de la tumeur primitive, l'exérèse doit être **complète**, avec des marges de sécurité de 1 cm dans toutes les directions appelées **berges saines**.
- Ceci ne peut être obtenu au niveau des tumeurs étendues qu'au prix d'importants délabrements qui nécessitent une réparation en même temps.
- Les cancers des VADS étant très lymphophiles, l'exérèse est quasiment toujours couplée à un **curage ganglionnaire**.

Curage ganglionnaire

- Un curage ganglionnaire est l'exérèse d'un groupe de ganglions drainant la lymphe de l'organe malade.
- Ce geste est le plus souvent associé à l'exérèse du cancer primitif avec deux objectifs essentiels :
 - **thérapeutique** : par ablation de ganglions ayant des métastases cliniques (N1) ou supposées (N0) ;
 - **pronostique** : l'analyse biologique des ganglions permet d'évaluer le risque de maladie résiduelle à l'origine des métastases ultérieures et de définir les traitements adjuvants.



CHIRURGIE (3)

Technique du ganglion sentinelle

- La technique du ganglion sentinelle (GS) a pour objectif l'identification du premier ganglion recevant le drainage lymphatique de la tumeur afin de le prélever pour une étude anatomopathologique.
- Le concept de ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse qu'il ne peut exister d'envahissement des autres ganglions si ce ganglion sentinelle est sain.
- Le repérage du GS est fait au moyen d'un colorant lymphotrope, le bleu patenté. Injecté dans la région cervicale, il colore en bleu le premier ganglion correspondant au territoire dans un délai de 10 minutes. Il s'agit d'une méthode visuelle.

CHIRURGIE (4)

- Cette méthode colorimétrique peut être couplée à l'utilisation d'un radioélément : le Technétium 99 (99 mTc)
Ce traceur radioactif est un nanocolloïde marqué ayant un diamètre adapté pour que la migration soit rapide et limitée aux premiers relais ganglionnaires.

La veille de l'opération, ou le jour même si l'opération est réalisée l'après midi, le traceur est injecté. Le jour de l'opération, le chirurgien repère le GS en transcutané, grâce à la sonde de détection gamma portable habillée d'une protection stérile. L'incision cutanée n'est faite qu'après avoir repéré au travers de la peau le GS marqué par l'isotope.

CHIRURGIE (5)

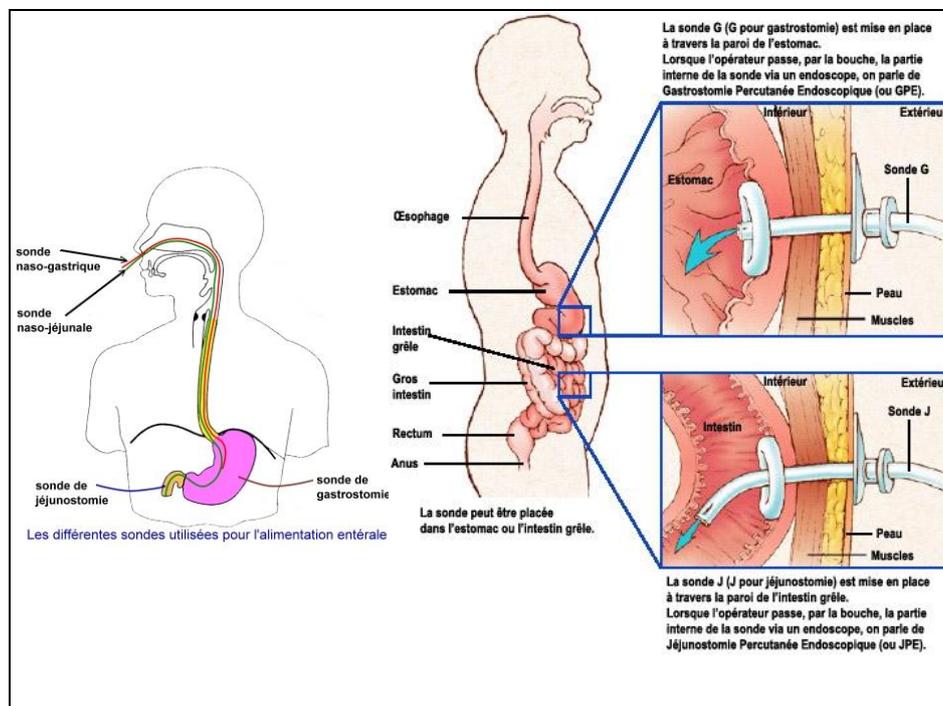
Complications chirurgicales

- **Préjudices esthétiques** : le visage constitue la « vitrine sociale » de l'individu, aussi les personnes atteintes d'un cancer des VADS sont doublement inquiètes (à cause de la maladie mais presque autant à cause du préjudice esthétique qu'elles risquent de subir).
- **Préjudices fonctionnels** : perturbation de la **phonation**, de la **déglutition** et de la **respiration**, d'où le rôle incontournable de l'orthophoniste. La **nutrition** est également modifiée, nécessitant l'utilisation de dispositifs médicaux adaptés.

CHIRURGIE (6)

Dispositifs médicaux pour la nutrition entérale

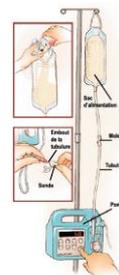
- **Sonde nasogastrique (SNG)**
La sonde passe par le nez pour rejoindre l'estomac. Son calibre doit être suffisant pour permettre une bonne alimentation mais pas trop pour ne pas gêner la respiration et une éventuelle alimentation classique. Elle doit être changée régulièrement, toutes les 2 à 6 semaines.
- **Sonde de gastrostomie (GEP pour gastrostomie percutanée endoscopique)**
Posée à l'hôpital par chirurgie ou par endoscopie percutanée, la sonde arrive directement dans l'estomac. L'autre extrémité sort de l'organisme sur une quinzaine de centimètres. Un système complet avec ballonnet de fixation et valve anti-retour appelé « bouton de gastrostomie » permet de ne pas laisser de tubulures dépasser et par conséquent la prise de douche ou une activité sportive.



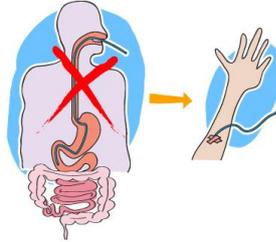
CHIRURGIE (7)

Suivant l'état du malade, sa pathologie et le nutriment employé, l'un des trois modes d'administrations suivant est préféré :

- **Nutrition par seringue**
 - Utilisation d'une grosse seringue (50 ou 60 mL), dite de « gavage ».
 - Utilisation aisée mais manipulations répétées : bolus de 200 à 500 mL, à administrer toutes les 3 ou 4 heures.
- **Nutrition par gravité**
 - Utilisation de la gravité : la poche de nutriment est en position haute par rapport à la sonde (80 cm plus haut).
 - Coût faible mais irrégularité du débit.
- **Nutrition par pompe**
 - Nutriment introduit dans la sonde grâce à la pompe.
 - Diffusion régulière et constante.



Si l'alimentation entérale n'est plus possible (patient trop affaibli, dénutri, etc.) ou refusée catégoriquement par le patient, on passera à la nutrition parentérale.



 Doit rester exceptionnelle !

RETOUR AU PLAN

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

RADIOTHERAPIE

RADIOTHERAPIE (1)

- Principe : application de **rayons X** à haute énergie sur la zone tumorale pour **léser l'ADN des cellules**, sachant que la capacité de réparation des cellules cancéreuses est inférieure à celle des cellules saines.
- La radiothérapie (RT) peut être exclusive, adjuvante à la chirurgie, néoadjuvante, concomitante à la chimiothérapie ou palliative.

RADIOTHERAPIE (2)

- Un traitement par irradiation externe est défini par trois paramètres :
 - **la dose** (totale, hebdomadaire, dose par fraction),
 - **l'étalement** (temps écoulé entre la première et la dernière séance),
 - **le fractionnement** (nombre de séances).
- Les deux derniers paramètres représentent le [facteur temps](#).

Le facteur temps

- Le facteur temps est très important à considérer, il favorise trois phénomènes biologiques importants qui peuvent assurer l'effet différentiel entre les tissus sains et les tissus cancéreux :
 - **la restauration cellulaire** : réparation des lésions sublétales et potentiellement létales entre les fractions ;
 - **la repopulation** : multiplication des cellules survivantes ;
 - **la ré-oxygénation** des cellules tumorales hypoxiques.
- Ces trois phénomènes sont parfois regroupés sous le nom de « principe des trois R du facteur temps ».



RADIOTHERAPIE (3)

Procédure :

- Détermination du volume-cible
- Simulation des faisceaux
- Mise en place sous appareil et contrôle des faisceaux
- Dosimétrie
- Traitement

RADIOTHERAPIE (4)

Curiethérapie

- Sources radioactives utilisées : **Iridium 192** et **Césium 137**, sous forme de fins filaments, posés au bloc, sous anesthésie générale avec intubation nasale.
- La curiethérapie délivre la dose d'irradiation nécessaire à l'éradication de la tumeur, dans un volume préalablement défini, et préserve les structures normales adjacentes.
- Elle peut être exclusive ou compléter une radiothérapie externe à dose modérée.
- Elle s'adresse à des cancers de petit volume, bien délimités et techniquement accessibles comme ceux des VADS.

RADIOTHERAPIE (5)

Effets indésirables

Deux types d'effets : [précoces](#) ou [tardifs](#)

- On observe :
 - Effets cutanés,
 - Effets au niveau des muscles et des articulations temporo-mandibulaires,
 - Radiomucite,
 - Dysgueusie,
 - Xérostomie,
 - Caries post-radiques,
 - Ostéoradionécrose.

- **Les effets précoces** sont observés au bout de 14 jours environ. Ils surviennent au niveau des tissus à renouvellement rapide comme l'épiderme, les muqueuses ou les cellules hématopoïétiques.
- **Les effets tardifs** dus aux irradiations aux niveaux des tissus normaux apparaissent six mois ou plus après le traitement et sont persistants. Ils se développent dans des tissus à renouvellement lent.



- Effets cutanés : dépilation, érythème, épidermite, desquamation, hyperpigmentation, nécrose cutanée.
- guérison spontanée en 2 à 4 semaines après arrêt du traitement



Intervention du pharmacien



- Les effets cutanés dus à la RT vont être soulagés par un « graissage » de la peau :
=> application de vaseline 4 à 6 fois par jour entre les séances de RT.
ATTENTION à ne pas appliquer juste avant une séance (risque de brûlure de la peau) !!



– Effets au niveau des muscles et des articulations temporo-mandibulaires : fibrose et sclérose, entraînant un **trismus**.



– Effets au niveau des muqueuses = **radiomucite**
Apparition de zones érythémateuses, puis d'ulcérations entraînant des gênes d'abord puis des brûlures pour le patient.



→ dans les deux cas, répercussion sur le langage, la mastication, l'hygiène bucco-dentaire, ...



Intervention du pharmacien



Pour le trismus, relayer l'information délivrée par le dentiste : **rééducation** des muscles masticateurs à l'aide d'une pince à linge ou d'un dispositif tel que le THERABITE® :



Intervention du pharmacien



Relayer l'information médicale :

- Effectuer des bains de bouche **sans alcool** (type GLYCOTHYMOLINE® ou PAROEX®) 6 à 8 fois par jour.
- Des **bains de bouche alcalins** (10mL de bicarbonate de sodium ajoutés à 1L d'eau) peuvent s'avérer intéressant également.
- En cas de mycose, des **bains de bouche fongicides** (eau bicarbonatée à 14‰ + antifongique type FUNGIZONE®) 2 à 4 fois par jour.
- Maintenir une bonne hygiène buccale avec une brosse à dents souple ou chirurgicale (ex : brosse INAVA au 15/100^{ème} ou 7/100^{ème}).
- Utiliser des anesthésiques locaux (xylocaïne) et des antalgiques (ASPEGIC®) pour diminuer la douleur.



- Dysgueusie : due à l'irradiation des microvillosités des cellules gustatives. Disparaît 1 à 2 mois après arrêt du traitement.
- Xérostomie : due à l'irradiation des glandes salivaires. Entraîne une susceptibilité aux infections, une altération du goût, une hypersensibilité dentinaire, une dysphagie ainsi que des troubles d'élocution.



Intervention du pharmacien



- Délivrance de :
 - **substituts salivaires** (ARTISIAL®, etc.) à pulvériser 6 à 8 fois par jour
 - ou de **stimulateurs de salive** (SULFARLEM®, SALAGEN®, DIHYDROERGOTAMINE®), à raison de 1 comprimé 3 fois par jour.
- Conseiller de « graisser » la muqueuse buccale avant de manger pour faciliter la prise alimentaire : mayonnaise, crème, etc.
- Bains de bouche sans alcool 6 à 8 fois par jour



- Caries post-radiques, conséquence indirecte de la RT car **dues à la xérostomie**.
Mécanisme : la xérostomie entraîne une modification de la flore buccale, permettant à des espèces cariogènes de se développer. La carie apparaît d'abord au niveau du collet puis se propage à toute la dent. Passé un certain stade, la dent se fracture.
 Cet effet indésirable touche **toutes les dents** et pas seulement celles situées au niveau du champ d'irradiation. Les caries se développent en général 4 à 6 mois après irradiation et nécessitent des **mesures préventives indispensables** (fluorothérapie).





Intervention du pharmacien



Relayer les messages délivrés par le dentiste sur la fluoroprophyxie :

- Dépôt d'une quantité suffisante de gel fluoré dans la gouttière en plomb ;
- Application de la gouttière après brossage minutieux des dents (brosse à dents souple et dentifrice à haute teneur en fluor) pendant un temps de 10 minutes – parfois le dentiste recommande 5 ;
- Nettoyage soigneux de la gouttière après usage.



– Ostéoradionécrose = complication la plus grave engendrée par la radiothérapie. Il s'agit d'une nécrose osseuse secondaire aux radiations.

Premier signe = douleur

En l'absence de traitement, l'ORN va évoluer et peut éventuellement mener à une fracture mandibulaire et à des expositions cutanées, laissant l'os à nu.



[RETOUR AU PLAN](#)



Intervention du pharmacien



Mesures préventives :

- Hygiène buccale optimale,
- Arrêt de l'utilisation de tout irritant buccal (tabac, alcool).



PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

CHIMIOThERAPIE

CHIMIOThERAPIE (1)

- La chimiothérapie trouve sa place dans le traitement des tumeurs localement avancées, soit comme traitement de première intention (chimiothérapie d'induction ou néo-adjuvante), soit de façon concomitante à la radiothérapie (radio-chimiothérapie concomitante).
- Cible de la chimio = ADN lorsque la cellule est en cours de division. Les lésions induites déclenchent un phénomène immédiat de mort cellulaire ou un arrêt du cycle de la cellule entraînant une réparation de l'ADN lésé ou si c'est impossible le suicide de la cellule par apoptose.
- Ces effets se produisent sur des cellules tumorales mais aussi sur des cellules normales en phase de division, traduisant la non spécificité des chimiothérapies. L'efficacité du traitement se jugera sur l'effet différentiel entre tissus sains et tissus tumoraux. L'atteinte des tissus sains limite l'utilisation des chimiothérapies.

CHIMIOThERAPIE (2)

- La chimiothérapie est généralement appliquée en courtes séries ou cycles, encore appelées « cures » de façon abusive, de un à quelques jours et répétés tous les 15, 21 ou 28 jours.
- Entre deux administrations médicamenteuses, les cellules sont réparées, les cellules saines le sont plus rapidement et efficacement que les cellules cancéreuses. Cela permet aux cellules sanguines de récupérer un taux normal ou subnormal entre deux cycles.

CHIMIOThERAPIE (3)

- Mise en route du traitement **sous surveillance médicale**, en hospitalisation : détection rapide d'éventuelles réactions d'intolérance (choc anaphylactique avec le paclitaxel par exemple)
- À la mise en œuvre du traitement, évaluation de deux paramètres essentiels :
 - Efficacité du traitement,
 - Tolérance du traitement.

CHIMIOThERAPIE (4)

- Effets indésirables
 - Nausées, vomissements ;
 - Mucites et stomatites ;
 - Infections ;
 - Hémorragies ;
 - Anémie ;
 - Neurotoxicité ;
 - Alopécie

DIFFERENTS TYPES DE NAUSEES ET VOMISSEMENTS :

- **Les nausées et vomissements précoces** durent les 24 heures suivant la perfusion, généralement entre le soir et le lendemain matin.
- **Les nausées et vomissements retardés** apparaissent plus de 24 heures après administration de la chimiothérapie et peuvent durer plusieurs jours.
- **Les nausées et vomissements anticipatoires** précèdent les cures de chimiothérapie, généralement 2 à 3 jours avant et dépendent de multiples facteurs psychologiques puissants. Générés le plus souvent par la première cure en cas de nausées et vomissements précoces, ils peuvent persister longtemps après la fin des traitements. La mémorisation de l'environnement pendant la première cure (couleurs, odeurs, etc.) et l'anxiété associée provoquent la réapparition des nausées et vomissements lorsque le patient retrouve tout ou une partie de cet environnement.
- **Les nausées et vomissements différés**, plusieurs jours après la cure, sont le plus souvent dus à un effet indirect : la mucite œsophagienne ou gastrique.





Intervention du pharmacien



- Des conseils pratiques doivent être donnés au malade :
 - fractionner les repas ;
 - consommer en petites quantités et manger lentement ;
 - préférer les aliments faciles à digérer et éviter les aliments gras, froids ou épicés ;
 - boire peu pendant les repas et répartir les prises de boissons au cours de la journée ;
 - boire lentement ;
 - boire des boissons légèrement fraîches ou à températures ambiante, éviter les boissons trop chaudes ou trop froides ;
 - en cas de refus de prise alimentaire, une alimentation hydrique est possible, certains préconisent des colas dégazéifiés ;
 - en cas de dyspepsie initiale, la prescription d'anti-H₂ ou d'IPP doit être envisagée.

- Médicaments utilisés :

- Les trois classes les plus prescrites sont : les anti D2 avec le métoclopramide (PRIMPERAN, ANAUSIN), les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques HT3 ou sétrons (ZOPHREN, KYTRIL) et les corticostéroïdes (CORTANCYL).

En cas de vomissements, la voie intraveineuse ou rectale est impérative.

- Lorsque les vomissements sont mal contrôlés, il est possible de prescrire des neuroleptiques tels que la chlorpromazine (LARGACTIL), ou l'halopéridol (HALDOL).
- La classe la plus récente est celle des antagonistes de la substance P (neurokinine 1 – NK1), représentés par l'aprépitant (EMEND). Ils sont efficaces sur les nausées et vomissements aigus et retardés.

- [TABLEAU DES ANTINAUSEUX](#)



CLASSE PHARMACO	DCI (NOM COMMERCIAL)	DOSAGE	EFFETS SECONDAIRES
Neuroleptiques	Chlorpromazine (LARGACTIL®)	25 mg, 3 à 4 fois/jour	Somnolence, vertiges, hypotension, syndrome extrapyramidal
	Métopimazine (VOGALENE®)	5 à 15 mg PO ou 10 mg IV ou rectal, 3 à 4 fois/jour	
	Halopéridol (HALDOL®)	1 à 2 mg, 4 à 8 fois/jour	Somnolence, vertiges, hypotension
	Métoclopramide (PRIMPERAN®)	10 à 100 mg PO ou 1 à 3 mg/kg IV, 3 à 4 fois/jour	Somnolence, vertiges, syndrome extrapyramidal
	Alizapride (PLITICAN®)	2 à 4 mg/kg, 3 à 6 fois/j, IV ou PO	
Corticoïdes	Déxaméthasone	8 à 20 mg IV avant la cure de chimiothérapie	Hypertension, bouffées vasomotrices, céphalées Hyperglycémie
	Méthylprednisolone	120 mg IV avant la cure	
	Prednisone	60 mg/jour en 1 prise, pdt 2-3 jours	
Anti-HT3 (sétrons)	Ondansétron (ZOPHREN®)	8 mg avant la cure puis 8 mg x 2 à 3 /jour, 2 à 5 jours	Céphalées, constipation
	Granisétron (KYTRIL®)	3 mg avant puis 2 mg/jour, 2 à 5 jours	
	Tropisétron (NAVOBAN®)	5 mg avant, puis 5 mg/jour, 2 à 5 jours	
	Dolasétron (ANZEMET®)	100 mg IV avant la cure	
Anti-NK1	Aprépitant (EMEND®, IVEMEND®)	125 mg PO ou IV à J1, puis 80 mg à J2 et J3, associé à sétron et corticoïde.	Inducteur enzymatique, d'où de nombreuses IM
Benzodiazépines	Lorazépam (TEMESTA®)	La veille et le matin de la chimio, avant la 1ère cure (prév nausées&vom. anticipatoires)	Somnolence, vertiges
	Clorazépatate (TRANXENE®)		
	Alprazolam (XANAX®)		



MUCITE

- La mucite buccale ou gastro-intestinale est une complication très fréquente de la chimiothérapie et de la radiothérapie. L'incidence et la sévérité diffèrent en fonction des associations d'anticancéreux et des territoires irradiés.
- Les mucites apparaissent sous une forme ulcéralive **7 à 14 jours après le cycle** et peuvent durer plusieurs semaines.
- Les manifestations cliniques vont d'un érythème déplaisant à un œdème douloureux voire des ulcères. Elles touchent la muqueuse labiale, le plancher de la langue et le palais. Elles sont associées à une dysphagie parfois totale.
- Les anticancéreux utilisés dans le traitement du cancers des VADS responsables de cette mucite sont les **taxanes** et le **5-FU**.
- En l'absence de traitement curatif, les **traitements symptomatiques** (antalgiques) et les **mesures d'hygiène buccales**, préventives et/ou curatives, visent à maintenir une qualité de vie chez le malade cancéreux, en évitant notamment les dysphagies



Intervention du pharmacien



- Mesures préventives :
 - Remise en état de la dentition,
 - Soins de la bouche et brossage des dents exemplaires,
 - Maintien de la salivation : stimulants salivaires, salive artificielle ou conseiller de sucer des glaçons ou des cristaux de citrate de sodium
- Mesures curatives :
 - Traitement antifongique (candidose) : cf. radiothérapie,
 - Traitement antiviral (herpès) : aciclovir en IV,
 - Traitement antidouleur (pouvant aller jusqu'à un pallier III)



INFECTION

- Le risque infectieux est majeur chez le malade cancéreux, notamment en présence de neutropénie. Il représente une cause fréquente de mortalité.
- Le risque d'infection est lié à la profondeur de la neutropénie (nadir) ainsi qu'à sa durée.
- La leuco-neutropénie est définie par un taux de leucocytes $<2\text{G/L}$ et de PolyNucléaires Neutrophiles (PNN) $<1,5\text{G/L}$.
- 90% des infections sont bactériennes.
- Signes d'appel d'une infection : fièvre, frissons, collapsus, ...
- Rôle ++ des facteurs de croissance hématopoïétiques :
 - Trois facteurs de croissance sont actuellement commercialisés : [NEUPOGEN](#), [NEULASTA](#) et [GRANOCYTE](#).
 - Ils miment l'action du G-CSF humain en stimulant spécifiquement la croissance et le développement de la lignée neutrophile.





Intervention du pharmacien



Prévention du risque d'infection :

- La prévention repose d'abord sur les mesures d'hygiène et environnementales.
- Un suivi hebdomadaire de la NFS doit être réalisé afin de dépister une neutropénie non fébrile.
- L'apparition d'un syndrome fébrile impose une prise en charge hospitalière.
- L'apparition d'une rougeur, d'une douleur ou d'un gonflement au niveau de la chambre implantable ou de la voie veineuse centrale est un signe d'alerte à ne pas négliger !

GRANOCYTE, NEUPOGEN et NEULASTA

= Médicaments d'exception



DCI	Spécialité	Forme	Posologie	A retenir
Filgrastim	NEUPOGEN 30 MU NEUPOGEN 48 MU	Seringue pré-remplie (0,5mL) à 300µg (0,6mg/mL) Seringue pré-remplie (0,5mL) à 480µg (0,96mg/mL)	- 0,5MU/kg/jour, soit 5µg/kg/j en SC - A débiter 24 heures après la fin de la chimiothérapie	- conservation au réfrigérateur (+2 à +8°C) et à l'abri de la lumière - seringue pré-remplie prêt à l'emploi à usage unique. Graduation de 0,1mL - selon le cas, calculer le volume à injecter et éjecter le surplus si nécessaire.
Lénograstime	GRANOCYTE 13 GRANOCYTE 34	Flacon de poudre à 13,4MUI (105µg) ou à 33,6MUI (263µg) et seringue pré-remplie avec 1mL de solvant (EPP1) + 2 aiguilles (19G et 26G)	- 150µg/m ² /jour en SC - A débiter au plus tôt le jour suivant la fin de la chimiothérapie - GRANOCYTE 13 s'utilise chez l'enfant et GRANOCYTE 34 chez l'adulte	- conservation à température ambiante (<30°C) - utiliser l'aiguille 19G pour ajouter le solvant au flacon de poudre. Agiter doucement (5secondes). Administrer en utilisant l'aiguille 26G.
Péfilgrastim	NEULASTA	Seringue pré-remplie (0,6mL) à 6mg	Une injection SC à chaque cycle de chimiothérapie, 24 heures après la fin de la chimiothérapie	- conservation au réfrigérateur (+2 à +8°C) et à l'abri de la lumière ; conservation possible à température ambiante (<30°C) pendant 72 heures maximum. - Ramener à une température ambiante avant injection - Ne pas agiter excessivement le flacon

HEMORRAGIE

- Le risque hémorragique est lié à la survenue d'une éventuelle thrombocytopénie induite par la chimiothérapie.
- Les patients sont toujours informés de ce risque et de la nécessité d'être alertés par tous signes hémorragiques inhabituels : épistaxis, gingivorragies, purpura.
- Il n'y a actuellement **aucun facteur de croissance hématopoïétique** disponible à visée préventive ou curative pour la lignée plaquettaire.
- Le seul recours thérapeutique consiste en l'administration de concentrés plaquettaires d'aphérèse.

ANEMIE

- L'anémie est définie comme une diminution du taux d'hémoglobine en dessous d'une valeur normale de référence (12g/dL chez la femme, 13g/dL chez l'homme).

- **TRANSFUSION**

La **transfusion** permet une correction rapide du taux d'hémoglobine, particulièrement si les patients sont symptomatiques, mais elle n'a qu'un effet temporaire. Elle est recommandée si l'hémoglobine est inférieure à 8 g/dL.

- **EPO**

- Pour les patients dont l'Hb est située entre 8 et 10 g/dL et pour lesquels il n'y a pas de nécessité de compensation rapide, un traitement par **érythropoïétine (EPO)** peut être proposé.

- Si l'Hb est comprise entre 10 et 12 g/dL, il est possible de prendre un traitement par EPO ou d'attendre une chute de l'hémoglobine en dessous de 10 g/dL, si la clinique le permet

L'EPO existe sous plusieurs formes : l'époétine alfa (EPREX), l'époétine bêta (NEORECORMON) et la darbepoétine alfa (ARANESP). Elles s'administrent par voie sous-cutanée.

NEUROTOXICITE

- La toxicité neurologique est spécifique de certains anticancéreux. Elle peut être centrale avec confusion, épilepsie, paraplégie, etc. ou périphérique. Les atteintes centrales sont le fait des antimétabolites (comme le 5-FU) et les atteintes périphériques sont essentiellement dues aux taxanes (principalement le paclitaxel) et aux sels de platine (cis et oxaliplatine).
- La surveillance clinique est fondamentale à la recherche de tout symptômes débutants. Elle comprend un interrogatoire dirigé à chaque perfusion et un examen clinique.
- Dès les premiers signes, l'anticancéreux neurotoxique doit être arrêté afin de limiter la sévérité des lésions.
- La neurotoxicité est souvent croisée entre les différents anticancéreux. Une réintroduction ne pourra se faire qu'en cas de séquelles limitées et sous surveillance renforcée.

ALOPECIE

- L'alopécie est une conséquence fréquente et redoutée de la chimiothérapie (nouvelle dégradation de l'image corporelle).
- Elle correspond à une action cytotoxique des anticancéreux sur les cellules à renouvellement rapide des follicules pileux engagés dans la phase de croissance du cheveu. Cela entraîne une chute immédiate ou une fragilisation avec risque de chute différée.
- Parmi les médicaments fortement alopeciants, on trouve **les taxanes**.
- La repousse débute 4 à 6 semaines après la dernière cure de chimiothérapie et se fait à vitesse physiologique, c'est-à-dire environ 1 cm par mois.
- Pour prévenir l'alopécie, il est possible de refroidir le cuir chevelu afin d'obtenir une vasoconstriction, donc une diminution l'afflux sanguin autour du follicule pileux et une réduction de l'apport de médicaments alopeciants. Pour être efficace, ce refroidissement doit être effectif dès le début de la perfusion et se poursuivre 30 à 90 minutes après le chimio.

CHIMIOThERAPIE (5)

- Chimiothérapie du cancer des VADS : protocole TPF (Taxanes, sels de Platine et 5-FU)
 - **Sels de Platine** : Cisplatine
 - Surveillance fonctions rénale, digestive, neurologique et hématologique ;
 - Hyperhydratation (3L par 24h avant la perfusion) ;
 - Antiémétiques.
 - **Taxanes** : Docétaxel et Paclitaxel
 - Surveillance fonctions hématologique, neurologique, cardiovasculaire et hépatique ;
 - Prémédication indispensable en prévention d'un choc anaphylactique : corticoïdes et antihistaminiques ;
 - Contrôle de la fonction cardiaque ;
 - Antiémétiques.
 - **5-FU** :
 - Surveillance fonctions digestive, cutanées et hématologique ;
 - Photosensibilisation : protection de la tubulure, de la poche et du flacon de la lumière.

CHIMIOThERAPIE (6)

Dispositifs médicaux (DM)

- **Matériels d'abord**

L'abord central est indiqué pour les chimiothérapies anticancéreuses. Il est préféré en raison de la toxicité des produits et dans un souci de protection du capital veineux. De plus, il améliore le confort du patient pour ces traitements de longue durée.

Cet abord permet une perfusion directement au niveau des veines centrales profondes qui se caractérisent par un fort débit sanguin permettant ainsi une dilution optimale de la solution perfusée.

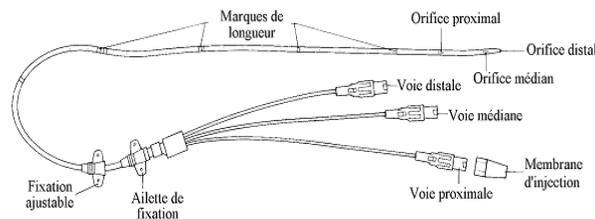
Les DM utilisés sont :

- Le [cathéter long](#),
- La [chambre implantable](#).

Leur mise en place est un acte médical, elle se fait au bloc, sous AG.

Le cathéter long

- Synonymes : KT long, cathéter central, voie veineuse centrale
- Il s'agit d'un DM stérile, constitué uniquement d'un tube, non relié à une chambre implantable et abouchant directement à la peau. L'émergence cutanée est protégée au moyen d'un bouchon Luer Lock.

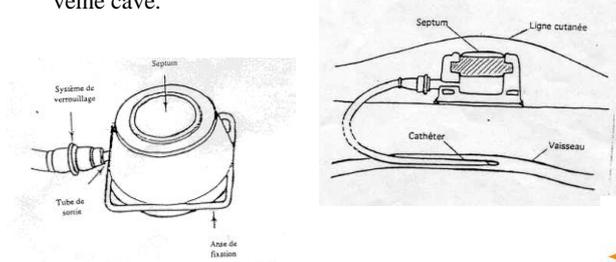


Source : http://www.soins-infirmiers.com/images/soins/catheter_veineux_central.PNG, le 14/06/2010



La chambre implantable

- Synonymes : chambre à cathéter implantable, Port A Cath® (PAC)
- Il s'agit d'un DM stérile entièrement implanté sous la peau. Il est constitué d'une chambre d'injection sous-cutanée reliée à un cathéter long qui pénètre dans la veine sous-clavière ou la veine jugulaire et rejoint la veine cave.



• Système d'administration

Le cathéter long ou la chambre implantable sont reliés à un système d'administration de la chimiothérapie :

- Le [perfuseur](#), raccordé à une poche ou un flacon,
- L'[infuseur](#), pour de l'ambulatoire

Ces deux systèmes sont dits « passifs ». Leur principe de fonctionnement repose sur des lois physiques simple : la loi de la gravité et la [loi de Poiseuille](#).

Ils s'opposent aux systèmes dits « actifs » comme les pousse-seringues ou les pompes.

Le perfuseur

- Synonymes : nécessaire à perfusion, dispositif à perfusion, ligne de perfusion, goutte à goutte
- Le perfuseur est un DM stérile non réutilisable. Il est destiné à l'**administration par gravité** de préparations parentérales, de produits injectables de volumes supérieures à 50mL avec un **débit réglable**.



Éléments indispensables :

- le perforateur,
- la prise d'air,
- la chambre compte-gouttes,
- la tubulure,
- le système de réglage du débit.

Éléments facultatifs :

Le site d'injection, le robinet 3 voies, etc.



L'infuseur

- Synonyme : diffuseur portable
- L'infuseur est un DM stérile, externe non implantable et non programmable, à usage unique. Il est exempt de moteur, de piles ou de système électronique. Son fonctionnement repose sur la loi de Poiseuille qui régit l'écoulement des fluides visqueux dans les tuyaux cylindriques.

La solution est propulsée grâce à la rétraction naturelle de la membrane de l'infuseur au cours du temps.



RETOUR AU PLAN

THERAPIE CIBLEE

- Les cancers des VADS surexprime dans plus de 90% des cas le récepteur EGF (*Epidermal Growth Factor*). Une fois activé par la fixation de ses ligands, ce récepteur EGF stimule :
 - la prolifération cellulaire,
 - la différenciation cellulaire,
 - le contrôle de l'apoptose,
 - l'angiogenèse.
- Le cétuximab (ERBITUX®) est un AC monoclonal dirigé contre ce récepteur EGF. Il agit de façon compétitive sur la portion externe du récepteur de l'EGF en empêchant son action puisqu'il sature l'ensemble des récepteurs.
- Il s'administre sous forme IV, en monothérapie ou en association à la chimio ou à la radiothérapie.
- Son principal effet indésirable est l'apparition d'un rash acnéiforme, avec ou sans prurit (chez 80% des patients). Il disparaît à l'arrêt du traitement.
- Il est également utilisé dans les cancers colorectaux métastatiques et dans les cancers bronchiques.

N° d'identification :

TITRE

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer des voies aéro-digestives supérieures.
Elaboration d'un outil de formation.

**Thèse soutenue le 24 janvier 2011
Par Vanessa LAURENT**

RESUME :

Le cancer des voies aéro-digestives supérieures se situe au 4^{ème} rang des cancers pour l'incidence en France. La France occupe la 2^{ème} place mondiale et est le pays industrialisé le plus touché. Les facteurs de risque les plus incriminés sont l'alcool et le tabac, facteurs contre lesquels le pharmacien a un rôle à jouer. En effet, ce dernier est en première ligne pour la prévention des facteurs de risque et le dépistage de ce cancer. De plus, les traitements contre le cancer évoluent augmentant ainsi l'espérance de vie. Le cancer sera bientôt considéré comme une maladie chronique et les traitements nécessiteront une éducation thérapeutique. Malheureusement, des connaissances souvent trop insuffisantes empêchent le pharmacien de suffisamment s'impliquer.

Une enquête a été réalisée auprès des pharmaciens d'officine. Cette dernière a mis en évidence les attentes et les besoins du pharmacien en matière de formation sur le cancer des VADS. A partir des résultats obtenus, un outil de formation a été élaboré pour permettre au pharmacien de mettre à jour ces connaissances sur le sujet. Il s'agit d'un diaporama simple d'utilisation et interactif destiné à l'ensemble de l'équipe officinale. Grâce à cet outil, le pharmacien sera en mesure d'entrer dans des programmes d'éducation thérapeutique permettant au patient de mieux comprendre et gérer sa maladie et ses traitements.

MOTS CLES : cancer des voies aéro-digestives supérieures, pharmacien, éducation thérapeutique, formation continue

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
<u>M. Gilles DOLIVET</u>	<u>Chirurgien cervico-facial au Centre Alexis Vautrin de Nancy</u>	Expérimentale	X
		Bibliographique	□
		Thème	6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 janvier 2011

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par LAURENT Vanessa

Sujet : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer des voies aéro-digestives supérieures.
Elaboration d'un outil de formation

Jury :

Président : GIBAUD Stéphane
Directeur : DOLIVET Gilles

Juges : DURAND Monique
BONNEFOI Marie Pierre
GILLON Véronique

Vu,

Nancy, le 13 Decembre 2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. S. GIBAUD

M. GILLES DOLIVET
Docteur en Chirurgie cervico-faciale
Chirurgien ORL
N° Inscrit : 54 10 483
Centre Alexis Lacroix
54971 VANDOEUVRE Cedex
Tél : 03 83 49 84 43 Fax : 03 83 49 85 72
e-mail : g.dolivet@univ-nancy1.fr

Vu et approuvé,

Nancy, le 3.01.11

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,


Francine PAULUS


Vu,

Nancy, le 11.01.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,


C. CARDONVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3520