



HAL
open science

Prise en charge des effets indésirables chez les patients atteints de cancer et traités par radiothérapie

Anaïs Thirion

► **To cite this version:**

Anaïs Thirion. Prise en charge des effets indésirables chez les patients atteints de cancer et traités par radiothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2017. <hal-01932069>

HAL Id: hal-01932069

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932069v1>

Submitted on 23 Nov 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.



HAL Authorization



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-thesesexercice-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 DE LORRAINE 2017

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le **29 mai 2017**, sur un sujet dédié à :

Prise en charge des effets indésirables chez les patients atteints de cancer et traités par radiothérapie

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Anaïs THIRION

née le 17 juin 1991

Membres du Jury

Président :	M. Jean-Louis MERLIN	Pharmacien PU-PH, Faculté de Pharmacie Unité de Biologie des Tumeurs, ICL
Juges :	M. Alexandre HARLE M. Guillaume VOGIN M ^{me} . Sandra RICHARDET	Pharmacien-biologiste, MCU-PH, ICL Oncologue Radiothérapeute, MD-PhD, ICL Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Responsable de la Commission d'agrément

des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ✕

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT ☿	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé

Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ☒	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ☒	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité 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 mon Président de jury,

Monsieur Jean-Louis MERLIN,

Professeur des Universités et Praticien hospitalier à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et à l'Université de Lorraine,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,

Pour vos enseignements à la faculté et les connaissances que vous m'avez apportées,

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de tout mon respect.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur Alexandre HARLE

Maitre de conférences des Universités et Praticien hospitalier à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et à l'Université de Lorraine,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils ainsi que l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A mes juges,

Monsieur Guillaume VOGIN

Oncologue radiothérapeute à l'Institut de Cancérologie de Lorraine,

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury et de juger ce travail,

Soyez assuré de tout mon respect et de ma profonde gratitude,

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail par votre présence.

Madame Sandra RICHARDET,

Docteur en pharmacie,

Soyez remerciée de votre présence,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

A toutes les personnes qui ont répondu à mon questionnaire,

Les patients en radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine, je vous remercie pour le soin et l'attention avec lesquels vous avez répondu à mes questions.

Mes remerciements vont aussi,

A mes parents,

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre implication sans failles dans mes études,
Pour tout ce que vous m'avez appris et pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises,
Pour tout l'amour et le bonheur que vous m'apportez,
Je vous aime infiniment.

A mes grands-parents,

A papi Gilbert et mamie Thérèse, pour m'avoir appris l'importance des études et pour vos
bons gâteaux des dimanches après-midi,
A papi Jean et mamie Lydie, pour tous les bons moments passés durant mon enfance,
Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi,
Pour l'amour que vous m'apportez.

A toute ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines,

Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble, pour votre soutien malgré
quelquefois la distance. A Danielle, pour ton aide dans la relecture de cette thèse.

A mes ami(e)s de fac,

Clément, merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais
moments, que ce soit durant ces superbes vacances au Portugal ou les longues journées
passées à la BU. Justine, pour tous ces moments inoubliables durant toutes ces années,
Marie pour cette complicité, Océane, pour toutes ces soirées passées ensemble. Ainsi que
Pierre, Hugues, Laurence, merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie. A
tous ceux qui ont compté et que je n'ai pas cités.

Aux filles, mes amours d'amies de longue date : Angélique, Aurélia, Eléonore, Florie,
Lauriane, Mélanie, Océane. Pour votre amitié si précieuse. « La véritable amitié, ce n'est pas
d'être inséparables, c'est d'être séparés et que rien ne change ».

Aux personnes de mon entourage qui sont ou qui ont été confrontées au cancer.

Je dédie cette thèse à mamie Thérèse

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
Première partie : Le cancer et les effets secondaires de la radiothérapie.....	4
1 Traitement du cancer.....	5
1.1 Description de la pathologie	5
1.2 Epidémiologie	6
1.2.1 Incidence.....	6
1.2.2 Mortalité	7
1.3 Le plan cancer	9
1.4 Les thérapeutiques.....	10
1.4.1 La chirurgie	12
1.4.2 La chimiothérapie	13
1.4.2.1 Principes.....	13
1.4.2.2 La chimiothérapie conventionnelle ou « cytotoxique »	14
1.4.2.3 Les thérapies ciblées.....	15
1.4.3 L'hormonothérapie	15
1.4.4 L'immunothérapie	15
1.4.5 La radiothérapie	16
2 Les Modalités de la radiothérapie	16
2.1 Introduction et principe physique.....	16
2.2 Effets des rayons sur les tissus.....	18
2.3 La radiothérapie externe	19
2.3.1 Les doses de radioactivité	19
2.3.2 Procédure et déroulement d'une séance	20
2.3.3 Techniques et méthodes	21
2.3.3.1 Radiothérapie conformationnelle.....	21
2.3.3.2 Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité.....	22
2.3.3.3 Les autres techniques.....	22
2.4 La curiethérapie	24
2.5 La radiothérapie interne vectorisée	26
2.6 Les conséquences de la radiothérapie.....	27
3 Les effets indésirables de la radiothérapie	28
3.1 Les effets indésirables de la radiothérapie.....	28
3.1.1 Les facteurs favorisants	28
3.1.2 Information et prise en charge du patient par l'équipe médicale.....	28
3.1.3 Le rôle du pharmacien	29
3.1.4 Le cas des sur-irradiations.....	30
3.2 Prise en charge des effets indésirables	32
3.2.1 Effets généraux	33
3.2.1.1 Anxiété / dépression.....	33
3.2.1.2 Fatigue.....	34
3.2.1.3 Troubles du sommeil	36
3.2.1.4 Troubles sexuels	37
3.2.1.5 Dermites.....	37
3.2.1.5.1 Précoces.....	37
3.2.1.5.2 Tardifs.....	44

3.2.1.6	Perte de cheveux ou de poils	46
3.2.1.7	Réaction inflammatoire	47
3.2.1.8	Effets sur les lignées sanguines	48
3.2.2	Spécifiques de la zone traitée	48
3.2.2.1	Radiothérapie céphalique	48
3.2.2.1.1	Œdème cérébral	48
3.2.2.1.2	Troubles cognitifs	49
3.2.2.1.3	Otitites séreuses	49
3.2.2.1.4	Problèmes tardifs.....	50
3.2.2.2	Radiothérapie dirigée vers la sphère ORL.....	51
3.2.2.2.1	Dents et gencives	51
3.2.2.2.2	Mucite	54
3.2.2.2.3	Xérostomie.....	60
3.2.2.2.4	Dysgueusie / Dysphagie	61
3.2.2.2.5	Larynx radique.....	62
3.2.2.3	Radiothérapie dirigée vers le thorax	62
3.2.2.3.1	Complications mammaires	62
3.2.2.3.2	Œsophagite.....	63
3.2.2.3.3	Complications pulmonaires.....	64
3.2.2.3.4	Complications cardiaques.....	65
3.2.2.4	Radiothérapie dirigée vers l'abdomen.....	66
3.2.2.4.1	Troubles digestifs	66
3.2.2.4.2	Colite radique	68
3.2.2.4.3	Iléite radique.....	68
3.2.2.5	Radiothérapie dirigée vers le bassin ou le pelvis	69
3.2.2.5.1	Problèmes de vessie	69
3.2.2.5.2	Rein	71
3.2.2.5.3	Rectite radique.....	71
3.2.2.5.4	Problèmes gynécologiques	72
3.2.2.5.5	Fertilité et dysfonction érectile.....	73
3.2.2.5.6	Ménopause.....	74
3.2.2.5.7	Rétrécissement du vagin	75
3.2.2.6	Moelle épinière / Nerfs	75
3.2.2.7	Artères.....	76
3.2.2.8	Ostéoporose.....	76
3.2.2.9	Cancer secondaire.....	77

Deuxième partie : Enquête : Patients traités à l'hôpital par radiothérapie, évaluation des effets indésirables en consultation hebdomadaire80

1	Contexte et objectifs	81
2	Méthodologie	82
2.1	Type d'étude.....	82
2.2	Population cible	82
2.3	Cadre spatio-temporel	82
3.2.1	Période	83
3.2.2	Lieu.....	83
2.3	Elaboration et réalisation de l'enquête	83
2.3.1	Echantillon.....	83
2.3.2	Outils.....	83
3.2.3	Mise en place du questionnaire.....	84
3	Résultats.....	84
3.1	Questionnaire	84
3.1.1	Description des patients.....	84
3.1.1.1	Le sexe	84
3.1.1.2	L'âge	85

3.1.1.3	Le type de cancer	86
3.1.1.4	Le traitement par radiothérapie	86
3.1.2	Information des patients sur les effets indésirables de la radiothérapie.....	88
3.1.2.1	Prévention des effets indésirables.....	88
3.1.2.2	Délivrance et origine de l'information	88
3.1.2.3	Effets indésirables observés	90
3.1.2.4	Traitements proposés	92
3.1.3	A l'officine	93
3.1.4	Ressenti global	94
4	Discussion	95
5	Conclusion.....	99
6	Proposition formulaire relais ville-hôpital	100
	CONCLUSION.....	102
	ANNEXES	104

Liste des tableaux

Tableau I : Taux d'incidence et de mortalité standardisés monde par localisation tumorale. Etat en 2012 et évolution 1980-2012 (9) (11).....	8
Tableau II : Echelles de performance de Karnofsky et Zubrod donnant l'état fonctionnel du patient (14).....	11
Tableau III : Matériel utilisé en fonction des localisations de tumeurs (3).....	17
Tableau IV : Débits de dose et sources radioactives utilisés suivant la localisation d'après e-cancer, 2016	26
Tableau V : Classification CTCAE des radiodermites (63,64).....	39
Tableau VI : Facteurs privilégiant les radiodermites (68).....	40
Tableau VII : Tableau récapitulatif des traitements curatifs selon les grades de radiodermite (68).....	42
Tableau VIII : Traitement homéopathique à proposer en fonction du grade de radiodermite (64).....	44
Tableau IX : Différents grades de mucite (89)	56
Tableau X : Prise en charge médicamenteuse des mucites suivant leur grade (1).....	59
Tableau XI : Classification des oesophagites (2).....	63
Tableau XII : Niveau de risque émétogène suivant les zones irradiées et nouvelles recommandations MASCC/ESMO pour les vomissements radio-induits (107).....	67
Tableau XIII : Conseils alimentaires contre la diarrhée.....	69
Tableau XIV : Risque relatif de deuxième cancer primitif par rapport à une population non irradiée ou par rapport à la population générale (125).....	78
Tableau XV : Effets indésirables majeurs rencontrés par les patients	91

Liste des illustrations

Figure 1 : Type de cellules dans un tissu tumoral (6).....	5
Figure 2 : Lésions de l'ADN simple ou double brin induites par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants.....	18
Figure 3 : Reconstruction tridimensionnelle des volumes cibles et dosimétrie prévisionnelle pour établir le programme des séances de radiothérapie	21
Figure 4 : Visualisation d'un champ modulé par rapport à un champ classique permettant de corriger les anomalies de surface	22
Figure 5: Cyberknife®, technologie robotique guidée par l'image	23
Figure 6 : Schéma d'une unité de tomothérapie avec un accélérateur de particules tournant autour du patient (39).....	23
Figure 7 : Représentation d'un appareil de modulation d'intensité par arcthérapie	24
Figure 8 : Curiéthérapie interstitielle contre le cancer du sein et exemple de plan de traitement 3D indiquant la cible, les applicateurs et les organes critiques (42)	25
Figure 9 : Chronologie des différents problèmes survenus à l'hôpital d'Epinal au service de radiothérapie (1).....	31
Figure 10 : Prise en charge symptomatique de la fatigue de manière médicamenteuse, psychologique et physique	36
Figure 11 : Geste à éviter au cours d'un traitement par radiothérapie (69)	43
Figure 12 : Télangiectasies cutanées après irradiation du thorax	45
Figure 13 : Fibrose suite à une radiothérapie de membre	46
Figure 14 : Radionécrose cutanée thoracique suite à une radiothérapie du sein droit... ..	46
Figure 15 : Gouttières de fluoration	52
Figure 16 : Ostéoradionécrosis de la mandibule (1).....	53
Figure 17 : Physiopathologie des mucites survenant suite à une radiothérapie (87).....	54
Figure 18 : Laser de basse énergie intra et extrabuccal (88)	57
Figure 19 : Processus clinique en radiothérapie	81
Figure 20 : Répartition du sexe des patients (n=50).....	85
Figure 21 : Répartition de l'âge des patients	85
Figure 22 : Répartition des patients suivant la localisation de leur cancer	86
Figure 23 : Nombre de séances de radiothérapie déjà effectuées pour chaque patient... ..	87
Figure 24 : Répartition des professionnels informant les patients sur les effets indésirables de la radiothérapie.....	89
Figure 25 : Effets sur le patient de la connaissance d'effets indésirables.....	90
Figure 26 : Ressenti du patient face aux effets indésirables.....	93
Figure 27 : Conseils reçus auprès du pharmacien d'officine	94
Figure 28 : Avis des patients de l'échantillon sur la prise en charge des effets secondaires	95

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AME : Aide Médical de l'Etat

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVK : Anti vitamines K

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm

CMU : Couverture maladie universelle

CREX : Cellule de retour d'expérience

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

ETP : Education thérapeutique du patient

Gy : Gray

HAD : Hospitalisation à domicile

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ICT : Irradiation corporelle totale

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

IMAT : Modulation d'intensité par arcthérapie

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut National contre le Cancer

iPDE5 : Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V

IV : Intraveineuse

J : Joule

Kg : Kilogramme

KV : KiloVolt

LINAC : Accélérateur linéaire

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

ml : Millilitres

MLC : MultiLeaf Collimator (collimateur multilames)

MV : MegaVolt

OAR : Organes à risque

PDR : Pulsed Dose Rate

PPAC : Programme personnalisé de l'après cancer

PPS : Programme personnalisé de soins

QSP : Quantité suffisante pour

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RIS : Radiothérapie interne sélective

RIT : Radio-immunothérapie

RIV : Radiothérapie interne vectorisée

RMM : Revues de morbi-mortalité

RR : Risque relatif

SNG : Sonde naso-gastrique

TEP : Tomographie par émission de positons

TGF β : Transforming growth factor β

VADS : Voies aérodigestives supérieures

INTRODUCTION

En 2014, un tiers des séjours hospitaliers en France concernait la prise en charge des patients atteints de cancer. Le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer ont entraîné l'hospitalisation de 1,147 million d'individus, dont 198 168 traités par radiothérapie. Dans les établissements de santé du domaine public se sont déroulés 1 981 168 séances et séjours de traitement du cancer (3). Le cancer, première cause de mortalité en France, tend à devenir une maladie de plus en plus courante avec l'allongement de la durée de vie. Cette maladie est un problème de santé publique majeur, c'est pour cela que sa prise en charge est une priorité au plan national. En 2008 en France, 3 millions d'individus de plus de 15 ans ont survécu à un cancer. Le cancer s'apparente de plus en plus à une pathologie chronique dont l'essentiel se déroule au domicile du malade, notamment avec le développement des structures de type hospitalisation à domicile (HAD).

Il est désormais nécessaire de voir la prise en charge de cette maladie d'une manière globale : le traitement à proprement parlé mais également l'ensemble des conséquences du cancer. Nous allons étudier dans ce travail les différents effets indésirables possibles liés au traitement par radiothérapie et comment ils sont pris en charge à la fois dans une structure hospitalière de soins dédiée au traitement de cette pathologie, mais aussi au quotidien auprès des pharmaciens d'officine qui sont des acteurs de santé proches des malades, disponibles, accessibles avec un rôle de conseil. Les pharmaciens ont d'autant plus un rôle à jouer qu'ils connaissent en général bien leurs patients : connaissance des autres traitements chroniques, de l'observance et de l'entourage familial. Une relation de confiance existe entre le pharmacien et le malade. Cette relation est d'autant plus importante que l'intercure se déroule au domicile du malade et tout problème survenant dans cette période intéressera le pharmacien d'officine (4).

Dans un premier temps nous allons traiter le cancer de manière globale, à partir d'une recherche bibliographique, de sa définition aux différentes thérapeutiques disponibles pour le vaincre. Car même si pour certains types de cancer la radiothérapie seule peut être suffisante, elle est régulièrement associée à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie. Nous exposerons également les principes, techniques et méthodes de la radiothérapie et ainsi mieux comprendre ce type de traitement.

Cependant le traitement par radiothérapie peut générer de nombreux effets secondaires, certains pouvant apparaître dès le début du traitement et d'autres plus tardivement, c'est à dire des mois voire des années après l'irradiation. Ces effets secondaires néfastes peuvent avoir de nombreuses répercussions que ce soit d'un point de vue psychologique, physique

ou fonctionnel. Nous détaillerons ainsi dans cette première partie l'ensemble de ces phénomènes.

Ensuite nous présenterons les résultats d'une enquête réalisée auprès des patients traités lors de consultations hebdomadaires de radiothérapie à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Et nous proposerons une solution pour améliorer la prise en charge des malades en développant le lien ville-hôpital, grâce notamment à l'élaboration d'un moyen adapté pour informer le pharmacien des traitements et des effets observés à l'hôpital.

Première partie

Le cancer et les effets secondaires de la radiothérapie

1 Traitement du cancer

1.1 Description de la pathologie

Le cancer est une maladie définie par la multiplication anarchique et anormale de cellules. La croissance des cellules n'est plus contrôlée par l'organisme, on observe une absence d'inhibition de la prolifération cellulaire et de la régulation de la mort cellulaire. En se multipliant ces cellules aboutissent à des tumeurs devenant elles aussi progressivement plus volumineuses (5). La tumeur est caractérisée par une extrême prolifération des cellules (immortalisation), une structure proche des tissus normaux avoisinants et une infiltration des tissus proches (6). Le cancer peut résulter à la fois de facteurs de risques externes : environnementaux, mode de vie (alcool, tabac, alimentation), infection ou de facteurs internes : mutations héréditaires, hormonales.

Une tumeur est un tissu anormal constitué de cellules tumorales, de cellules stromales et de stroma. Les cellules stromales des tumeurs comportent des fibroblastes, des cellules endothéliales, des péricytes et des cellules immunitaires correspondant à 50% de la population cellulaire des tissus tumoraux (7).

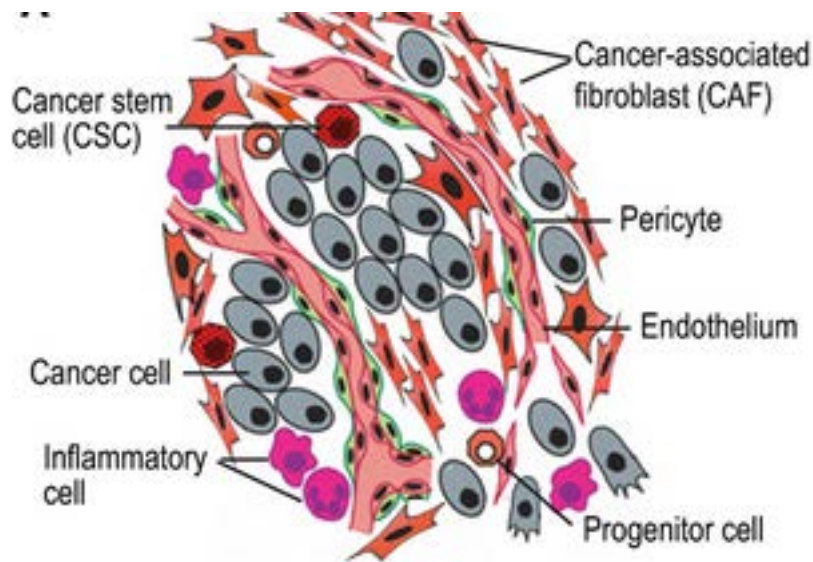


Figure 1 : Type de cellules dans un tissu tumoral d'après Xing et al. 2015 (7)

Pour diagnostiquer un cancer il est nécessaire de l'étudier par des techniques d'imagerie dans un premier temps et d'effectuer une biopsie pour être sûr du caractère pathogène de la tumeur.

Pour estimer leur pronostic les tumeurs sont classées suivant la classification TNM (8) :

- T = taille de la tumeur : T0 (absent) à T4
- N = propagation aux ganglions lymphatiques : N0 à N3
- M = métastase : M0 à M1

Ou accompagnées d'un X si l'évaluation a été impossible.

1.2 Epidémiologie

L'incidence permet de visualiser la fréquence d'apparition d'un phénomène, pour une population déterminée dans un temps donné. Elle est formulée comme le nombre de nouveaux cas pour 100 000 personnes chaque année. Ces données sont issues des registres du cancer (couvrant environ 20% de la population en France). Il est important de disposer des données les plus sûres et complètes possible sur les cancers pour guider au mieux les décisions publiques de perfectionnement de la prévention et de la prise en charge de cette maladie (9,10).

Les données de la mortalité quant à elles, sont fournies par le fichier national des causes médicales de décès géré par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc).

1.2.1 Incidence

Entre 1980 et 2012, l'incidence des cancers a fortement augmenté avec une hausse de 107,6% chez l'homme et 111% chez la femme. Cette augmentation est principalement due au vieillissement de la population, au diagnostic précoce et généralisé de certains cancers, ainsi qu'à l'élévation des risques dus aux comportements.

Trois cent quatre-vingt-cinq mille cas (211 000 hommes et 174 000 femmes) ont été diagnostiqués en 2015 en France métropolitaine. Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la prostate, les cancers du sein, les cancers du colon-rectum, les cancers du poumon.

Entre 1980 et 2012, l'évolution du taux d'incidence n'a pas été linéaire. Suite à un accroissement continu depuis 1980, l'incidence des cancers chez l'homme a diminué de 1,3% entre 2005 et 2012. Cette diminution nouvelle est due en partie à la réduction de l'incidence des cancers de la prostate. Depuis 2005, chez la femme la progression est

ralentie de 0,2% par an, principalement liée à la modification de l'évolution de l'incidence du cancer du sein (11).

En 2015, l'âge médian de diagnostic est de 68 ans chez les hommes et 67 ans chez les femmes (3).

1.2.2 Mortalité

En 2015, 149 500 personnes (84 100 hommes et 65 400 femmes) sont mortes de cette maladie. Le cancer est la 2^{ème} cause de décès au niveau mondial juste après les maladies cardiovasculaires. Chez l'homme le cancer le plus meurtrier est le cancer du poumon, suivi des cancers du colon-rectum et de la prostate, tandis que chez la femme il s'agit du cancer du sein, juste devant le cancer du poumon et du colon rectum. Le cancer du poumon est en hausse chez les femmes, au cours des trente dernières années il a été multiplié par sept. La principale raison est l'augmentation du tabagisme chez les femmes. L'âge moyen de décès est de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme (3). De nombreuses études ont été faites quant à l'évolution du taux d'incidence et de mortalité chez l'homme et la femme au niveau mondial (Tableau I).

Localisations tumorales	Incidence ^a				Mortalité ^a			
	Etat en 2012		% Evolution 1980-2012 ^b		Etat en 2012		% Evolution 1980-2012 ^b	
	H	F	H	F	H	F	H	F
Lèvre, cavité buccale, pharynx	16,1	5,6	-2,8	+1,5	4,7	1,0	-3,7	-0,5
Oesophage	6,2	1,5	-3,0	+1,1	4,6	0,9	-3,4	-1,1
Estomac	7,0	2,6	-2,2	-2,0	4,4	1,7	-3,4	-3,8
Côlon-rectum	38,4	23,7	+0,3	+0,1	13,3	7,9	-1,2	-1,4
Foie	12,1	2,4	+3,2	-3,5				
Pancréas	10,2	6,9	+2,3	+3,9				
Poumon	51,7	18,6	+0,1	+5,3	37,0	12,9	-0,5 (-2,2)	+3,7 (+4,6)
Larynx	5,4	0,9	-2,9	+1,1	1,4	0,2	-6,4	-2,5
Peau (mélanome)	4,7	11,0	+4,7	+3,2	1,7	1,0	+1,7	+0,8
Vessie	14,7	2,5	-0,4	-0,4	4,9	1,0	-1,1	-1,0
Rein	14,5	5,8	+2,0	+1,7	4,0	1,4	0,0	-0,9
Système nerveux central	6,3	4,2	+1,1	+0,9	3,6	2,2	+0,4	+0,4
Sein		88,0		+1,4		15,7		-0,6 (-1,5)
Ovaire		7,6		-0,6		3,8		-3,3
Utérus (col)		6,7		-2,5		1,8		-2,0
Utérus (corps)		10,8		+0,1		2,2		-0,6
Prostate	99,4				10,2		-1,5 (-3,7)	
Testicule	7,2		+2,4		0,2		-3,5	
Thyroïde	5,5	13,8	+5,2	+5,1	0,2	0,2	-1,9	-3,4
Toutes localisations ^c	362,6	252,0	+0,8 (-1,3)	+1,1 (+0,2)	133,6	73,2	-1,5 (-2,9)	-1,0 (-1,4)

Tableau I : Taux d'incidence et de mortalité standardisés monde par localisation tumorale. Etat en 2012 et évolution 1980-2012 d'après les registres des cancers du réseau Francim et Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F et al (10,12)

Pour le foie et le pancréas, les données de mortalité ne sont pas indiquées par manque de fiabilité des taux d'incidence entre 2009 et 2012

^a Taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale en cas par 100 000 personnes-année.

^b Les valeurs entre parenthèses montrent le taux d'évolution entre 2005 et 2012.

^c Obtenus en sommant aux 117 localisations les hémopathies malignes et les autres localisations de tumeurs solides.

Si on oublie l'accroissement et le vieillissement de la population, les projections conduites par les études épidémiologiques sur chaque cancer présagent une incidence en légère diminution chez l'homme, en augmentation chez la femme liée à des accroissements de la fréquence des cancers du sein et du poumon. Globalement une diminution de la mortalité tous sexes confondus sera constatée (13).

1.3 Le plan cancer

Le plan cancer 2014-2019 est le troisième plan cancer mis en œuvre en France. Il poursuit les aménagements mis en place et tient compte des évolutions scientifiques, juridiques et administratives pour améliorer la prise en charge durant et après le cancer. Ce plan a pour but d'inclure l'ensemble du système de santé et la recherche pour combattre les inégalités et diminuer la mortalité des cancers. Un des objectifs de ce plan cancer est de réduire les inégalités sur le territoire français, pour que toutes les personnes malades jouissent du même accès, de la même qualité de traitement et des dernières innovations en termes de recherche. La prévention et le dépistage sont également des thèmes majeurs dans ce plan cancer pour favoriser le diagnostic précoce de cette maladie. Un autre critère de ce plan est la maîtrise d'une démarche intégrée de gestion des risques associés aux soins : prise en charge médicamenteuse avec les revues de morbi-mortalité (RMM) par exemple.

Avec les avancées en termes de traitement et de diagnostic, la mortalité par cancer a reculé. De plus en plus de personnes atteintes de cancer vivent avec cette maladie ou en guérissent. Ce troisième plan cancer va prendre en compte la continuité et la qualité de vie tout au long de la maladie et sa suite avec plusieurs objectifs : permettre une prise en charge personnalisée et intégrale de la pathologie, diminuer les effets secondaires des traitements et le risque de récurrence, soulager les répercussions sur la vie personnelle et professionnelle.

Les établissements de cancérologie vont déployer une politique de diffusion des outils du parcours (Programme Personnalisé de Soins (PPS) et programme personnalisé de l'après cancer (PPAC)) au malade et à l'ensemble des professionnels de santé engagés dans son suivi à domicile (médecin traitant, infirmier libéral, pharmacien) (12).

Le plan cancer a pour objectif d'accentuer les efforts pour diminuer la nocivité des traitements, par la recherche clinique et la médecine personnalisée. Les aboutissements de ce plan sont entre autres décrits dans l'objectif 8 : « systématiser la prévention et la prise en

charge des séquelles » et « généraliser une démarche de prévention après un diagnostic de cancer » (14).

1.4 Les thérapeutiques

De nombreuses méthodes permettent de traiter ou ralentir la progression d'un cancer. Ces méthodes sont utilisées seules ou en association.

- chirurgie
- chimiothérapie
- hormonothérapie
- immunothérapie
- radiothérapie

Le choix de la thérapeutique se fait par la méthode ou l'association de méthodes offrant le maximum de chances de guérison avec le moins de séquelles tant sur les plans physique, fonctionnel qu'esthétique. Le score de performance donne une idée fiable de l'état fonctionnel du malade. Les niveaux de performance sont déterminés par les échelles de Karnofsky et Zubrof (Tableau II) (15).

Échelle de Karnofsky	
Valeur	Niveau de la capacité fonctionnelle
100	Normal, aucune plainte, aucun signe de maladie
90	Capable de mener une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de maladie
80	Activité normale avec effort, certains signes ou symptômes de la maladie
70	Peut se soigner, incapable de mener une activité normale ou d'effectuer un travail actif
60	Requiert une assistance occasionnelle, mais est capable d'assurer la plupart des besoins
50	Requiert une aide considérable et des soins médicaux fréquents
40	Handicapé, nécessite une assistance et des soins spéciaux
30	Fortement handicapé, l'hospitalisation est indiquée bien que la mort ne soit pas imminente
20	Très malade, hospitalisation nécessaire, nécessité d'un traitement de soutien actif
10	Moribond, mort imminente
0	Décès
Echelle de Zubrod (Eastern Cooperative Oncology Group)	
Niveau de performance	Définition
0	Asymptomatique
1	Symptomatique ; totalement ambulatoire
2	Symptomatique ; au lit <50% de la journée
3	Symptomatique ; au lit > 50% de la journée
4	Alité

Tableau II : Echelles de performance de Karnofsky et Zubrod donnant l'état fonctionnel du patient d'après Goldman L, Schafer AI, Masson PL, 2013 (15)

C'est au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) que sera déterminé le traitement employé propre au profil du malade. Siègent à cette réunion des professionnels de santé de différentes disciplines : oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens, psychiatres, infirmiers spécialisés. Le pharmacien d'officine n'a pas de rôle à ce stade. Ce choix se fera en fonction du type de tumeur, de sa localisation, de sa taille, d'attaques ou non ganglionnaires et de la présence éventuelle de métastases.

L'objectif des RCP est d'optimiser le parcours diagnostique et thérapeutique et d'augmenter la qualité de vie du malade.

En complément des traitements anticancéreux classiques des soins de support existent. Ces soins sont encadrés et présentés dans un Programme Personnalisé de Soins (PPS), remis à tous les malades dès le début de leur prise en charge, à la suite de l'annonce de la maladie. Ce programme comporte un volet soins avec le calendrier prévisionnel des soins : plan de traitement, bilans prévus et un volet social, ainsi que les contacts utiles. Le PPS permet une meilleure organisation de la prise en charge avec les médecins et autres professionnels de ville. En plus de ces programmes, sont associés les Programmes personnalisés de l'après cancer (PPAC), qui englobent les risques de récurrence de cancer, les effets secondaires de la maladie et des traitements, les soins de support (12,16).

1.4.1 La chirurgie

La chirurgie est définie par l'ablation au niveau local d'une tumeur, de ganglions lymphatiques assaillis par des cellules cancéreuses ou de métastases. Au fil du temps de nombreuses améliorations techniques ont permis d'opérer des malades plus fragiles. La chirurgie peut être utilisée seule ou en association à d'autres méthodes (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie ou curiethérapie) et permet de meilleurs résultats (17).

Avant l'opération, le chirurgien se pose plusieurs questions :

- le patient est-il opérable : sa condition physique permet-elle une intervention chirurgicale avec un risque de mort quasiment nul ?
- le cancer est-il résecable ?

Les domaines de la chirurgie dans le traitement des cancers sont vastes qu'il s'agisse de biopsie dans une lésion suspecte, d'une ablation de tumeurs et de tissus adjacents aux interventions de reconstruction ou de soins palliatifs (15).

En premier lieu, la chirurgie peut être utilisée comme moyen de diagnostic. Elle permet de confirmer le cancer, de préciser son type et son stade à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire (18). Le diagnostic a un rôle important dans le processus thérapeutique. Il nécessite le prélèvement de tissus grâce à plusieurs méthodes : la ponction à l'aiguille, le prélèvement par voie endoscopique, la biopsie chirurgicale (17). Cette méthode est de plus

en plus remplacée par des examens d'imagerie médicales (IRM, scanner), moins invasifs (19).

La chirurgie est surtout utilisée comme moyen de traitement à but curatif. Le but est la guérison en enlevant complètement la tumeur et ses ramifications. L'exérèse se fera avec une marge de sécurité autour de la tumeur. Cette marge est une partie qui entoure la tumeur et que l'on considère saine. Celle-ci sera ensuite analysée dans le but de vérifier qu'il n'y subsiste aucune cellule cancéreuse. Dans le cas où il y a encore présence de cellules cancéreuses on procédera à une seconde intervention pour enlever toutes les cellules posant problème, ou des traitements supplémentaires seront mis en place (radiothérapie, chimiothérapie) (19). Selon le type de cancer et son emplacement la dimension de la marge de sécurité change. Lorsque le cancer est trop volumineux ou situé dans une zone difficile, une chimiothérapie ou radiothérapie néo-adjuvante précède la chirurgie pour diminuer le volume tumoral avant l'opération. Le but est que la chirurgie soit plus esthétique et moins mutilante. Quelquefois, à la suite de la chirurgie, une radiothérapie est prescrite pour réduire le risque de récurrence locale (20).

La chirurgie réparatrice permet quant à elle de conserver une fonction ou de restituer un aspect esthétique. La reconstruction se fait soit au moment de l'intervention (reconstruction immédiate), soit après le traitement (reconstruction secondaire). L'assurance maladie prend en charge cette intervention (20).

La chirurgie peut être aussi pratiquée à but préventif ou prophylactique et à but palliatif pour soulager les symptômes (21).

1.4.2 La chimiothérapie

1.4.2.1 Principes

La chimiothérapie est un traitement majeur du cancer. Plusieurs classes médicamenteuses sont utilisées. Parmi ces médicaments on peut distinguer les cytotoxiques, qui peuvent provoquer la mort des cellules par leur action sur le métabolisme cellulaire entraînant l'altération de l'ADN et, plus récemment, les thérapies ciblées qui permettent de cibler plus spécifiquement les cellules cancéreuses.

Les cures de chimiothérapie allient des périodes de traitement (un à quelques jours) et de repos. La cure correspond à la période où le traitement est administré au patient. Le temps séparant la fin d'une cure du début de la cure suivante est appelé intercure. Ce temps où le patient ne reçoit pas de traitement est défini par la durée de reconstitution des cellules saines notamment des précurseurs hématopoïétiques. Le cycle quant à lui correspond à l'ensemble de la cure et de l'intercure (22).

L'administration se fait classiquement par voie IV (intraveineuse) en hospitalisation complète, en ambulatoire ou en hospitalisation à domicile. Mais, en raison de la toxicité, pour l'endothélium vasculaire, de la majorité des médicaments et de la durée des traitements, des mesures sont prises pour protéger le capital veineux. C'est pour cela que la voie centrale est privilégiée (cathéter veineux périphérique ou central, cathéter central inséré par voie périphérique, chambre à cathéter implantable).

Depuis quelques années, les chimiothérapies par voie orale se développent de plus en plus, qu'il s'agisse des thérapies ciblées ou des traitements cytotoxiques. Une bonne éducation thérapeutique du patient est nécessaire pour cette voie d'administration en raison du risque d'inobservance, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses (12,22).

Les doses de chimiothérapie sont déterminées en fonction de la surface corporelle ou dans certains cas en fonction du poids. Quel que soit le mode de calcul des doses, les dosages théoriques obtenus à partir des protocoles de chimiothérapie doivent être modifiés en fonction de la tolérance individuelle et des fonctions physiologiques du patient.

1.4.2.2 La chimiothérapie conventionnelle ou « cytotoxique »

La chimiothérapie « conventionnelle », « cytotoxique » ou « à large spectre » est un des traitements les plus utilisés contre le cancer. Il s'agit de médicaments dont le mécanisme d'action essentiel altère la multiplication cellulaire en ciblant l'ADN et les microtubules. Cette cytotoxicité n'est pas spécifique des cellules cancéreuses, mais touche également les cellules non malades en phase de division. L'atteinte des tissus normaux est une limite à l'utilisation des chimiothérapies (22).

Les agents cytotoxiques ont été classés selon leur mode d'action *in vitro*. On distingue donc : les agents alkylants, les antimétabolites, les agents antimicrotubules, les inhibiteurs des topoisomérases I et II, les vinca-alcaloïdes (23).

1.4.2.3 Les thérapies ciblées

Ces médicaments ont une action spécifique sur le fonctionnement ou la croissance de cellules tumorales. Dans les thérapies ciblées on retrouve principalement deux classes pharmacothérapeutiques : les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux. L'emploi de ces médicaments découle de l'expression de la cible moléculaire dans la tumeur (12).

1.4.3 L'hormonothérapie

Le traitement par hormonothérapie est un traitement systémique des cancers hormonodépendants. Il s'agit surtout des cancers de la prostate, du sein et de l'endomètre. L'objectif de ce type de traitement est d'inhiber l'activité ou la production d'hormones pouvant entraîner la prolifération d'une tumeur (12,24).

L'hormonothérapie suppressive empêche la production d'hormones. Elle est effectuée par chirurgie (ovariectomie, pulpectomie, orchidectomie), par radiothérapie ou par des traitements médicamenteux. L'hormonothérapie additive bloque par compétition les récepteurs hormonaux. Un rétrocontrôle négatif va aussi entraîner un freinage hypophysaire. (25).

1.4.4 L'immunothérapie

A l'inverse des pathogènes, les tumeurs proviennent du soi et donc ne constituent pas un danger pour le système immunitaire. L'immunothérapie permet de rétablir une réponse immunitaire pour éradiquer les cellules tumorales et éviter leur dissémination. Les dernières recherches en immunothérapie ne se sont pas cantonnées à essayer d'activer le système immunitaire contre les cellules tumorales, mais aussi à prendre en compte le microenvironnement immunosuppresseur provoqué par la tumeur. Il existe plusieurs types d'approches, en administrant au malade des anticorps monoclonaux visant à rétablir la fonction des lymphocytes T (checkpoint inhibitors) ou en stimulant les défenses immunitaires du patient (cytokines) ou encore en transférant des cellules immunologiques guidées contre les cellules cancéreuses, par greffe de cellules souches sanguines (26,27) ou encore la modification de lymphocytes T.

1.4.5 La radiothérapie

Cette technique de traitement des cancers va être amplement approfondie dans la section suivante.

2 Les Modalités de la radiothérapie

2.1 Introduction et principe physique

Dès le début du vingtième siècle, avec la découverte du radium et des rayons X, la radiothérapie s'est développée pour soigner le cancer. La radiothérapie est l'utilisation thérapeutique de rayons ionisants, à tous les stades du cancer que ce soit de manière prophylactique, curative ou palliative (12). Elle a pour but l'inactivation des cellules cancéreuses, en épargnant le plus possible les tissus sains avoisinants.

Les cancers habituellement traités par cette technique sont les cancers du sein, les cancers gynécologiques (endomètre, col de l'utérus), les cancers urogénitaux (prostate, vessie), les cancers des voies aérodigestives supérieures, les cancers digestifs, les cancers du poumon, les lymphomes et les tumeurs cérébrales y-compris pédiatriques (28).

La radiothérapie peut être utilisée selon diverses modalités :

- Radiothérapie curative : le but est la guérison en détruisant la totalité des cellules cancéreuses
 - o Radiothérapie néoadjuvante : Elle est pratiquée avant le traitement principal. Le but est de diminuer la taille de la tumeur pour pouvoir pratiquer une chirurgie moins étendue.
 - o Radiothérapie adjuvante : Elle intervient quant à elle après le traitement principal, pour augmenter son efficacité.
 - o Radiothérapie peropératoire : Elle permet pendant l'opération d'exposer directement la zone à fort potentiel de récurrence à une dose unique élevée de rayons tout en épargnant les tissus sains. Elle permet de remplacer en une seule irradiation une trentaine de séances classiques de radiothérapie réalisées après chirurgie.

- Radio-chimiothérapie concomitante : La radiothérapie est utilisée simultanément à la chimiothérapie. Contrairement, à la radio-chimiothérapie séquentielle où la radiothérapie est mise en place seule à la suite de l'administration de la chimiothérapie seule (29).
- Radiothérapie palliative : Elle ne permet pas d'obtenir la guérison, l'objectif est de prolonger la survie, soulager les symptômes liés à la tumeur et d'améliorer la qualité de vie.
- Radiothérapie symptomatique : Elle soulage un symptôme gênant pour le malade, elle peut être pratiquée à tous les stades de la maladie. Elle peut être associée à un traitement curatif ou palliatif pour soulager la douleur ou consolider des lésions osseuses (15).

La curiethérapie ou radiothérapie interne consiste à placer directement contre la tumeur ou à l'intérieur de celle-ci une source radioactive. Cette technique, par rapport à la radiothérapie externe, permet de délivrer une dose locale importante, tout en entraînant une dose de rayonnement plus faible pour les tissus sains avoisinants (30).

Les effets sur l'organisme des rayonnements ionisants résultent des ionisations/excitations dans les tissus cibles aboutissant à la production d'électrons secondaires responsables des effets biologiques. Les radiations utilisées fréquemment en radiothérapie externe sont les photons X (rayonnement électromagnétique de haute énergie) qui ont la capacité de traverser profondément les tissus, en épargnant leur surface, et les électrons utilisés pour traiter les lésions superficielles mais disposant d'un parcours limité en profondeur (Tableau III).

Ces radiations sont produites par des accélérateurs linéaires mais elles peuvent également être issues de sources radioactives (césium, cobalt, iridium, iode) (4).

Matériel		Localisation
Rayon X de basse énergie (50 à 250keV)		Tumeurs cutanées ++
Accélérateurs linéaires	Rayon X (4 à 6 MeV)	Tumeurs malignes superficielles et tumeurs profondes (thorax, abdomen, pelvis)
	Rayon X (10 à 25MeV)	
	Electrons	Tumeurs superficielles (cutanées/sous-cutanées)

Tableau III : Matériel utilisé en fonction des localisations de tumeurs (4)

Il est aussi possible d'utiliser des neutrons, protons et des ions (carbone, néon, hélium...). L'hadronthérapie ainsi définie utilise des particules beaucoup plus lourdes et éventuellement chargées – qui engendrent des propriétés balistiques et/ou biologiques avantageuses. Il s'agit de techniques coûteuses et peu accessibles, réservées à des tumeurs résistantes aux rayonnements conventionnels, inopérables, non métastatiques ou situées à proximité d'organes critiques.

2.2 Effets des rayons sur les tissus

Les effets biologiques dépendent de la dose délivrée à un volume donné, elle se mesure en Gray (Gy). Un Gray représente un transfert d'énergie d'un Joule (J) à un kilogramme (Kg) de matière.

Les effets au niveau cellulaire et moléculaire des radiations ionisantes sont dus à la production d'espèces réactives de l'oxygène qui se recombinaient rapidement au niveau des lipides, glucides, protéines et des acides nucléiques des tissus cibles. L'ADN cellulaire subit des lésions élémentaires fortement létales pour la cellule (31) (cassure simple ou double brin, modification de bases) par des effets directs ou indirects (Figure 2) (32).

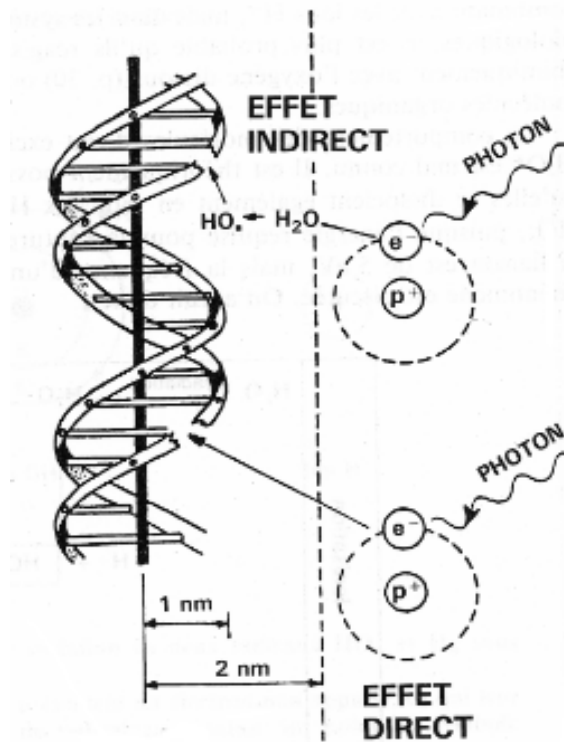


Figure 2 : Lésions de l'ADN simple ou double brin induites par les effets directs et indirects des rayonnements ionisants d'après Fourquet, 2011 (31)

Le destin cellulaire est influencé par la dose physique, la complexité et la distribution des lésions élémentaires de l'ADN et leur réparabilité. Plusieurs mécanismes de mort cellulaire radioinduite ont été décrits :

- Une mort cellulaire différée engagée par une perte des capacités prolifératives (mort mitotique) (4)
- Une mort cellulaire programmée (apoptose)
- Une sénescence
- Une autophagie

Les rayons ionisants ont une action sur les tissus tumoraux mais aussi sur les tissus sains. C'est ce qui explique principalement les effets secondaires de la radiothérapie. L'aptitude de réparation des altérations est plus importante dans les tissus sains que dans les tissus tumoraux ce qui justifie leur bénéfice clinique (32).

2.3 La radiothérapie externe

Le traitement des tumeurs par irradiation externe est en pleine évolution depuis quelques années avec l'apparition de nouvelles techniques, comme l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI), la tomothérapie, l'arthérapie dynamique, la radiothérapie stéréotaxique, la protonthérapie permettant de délivrer de fortes doses avec une bonne délimitation du volume tumoral et des tissus sains à préserver (33).

2.3.1 Les doses de radioactivité

La dose de radiothérapie dépend des caractéristiques tumorales (stade, volume lésionnel en place, histologie) et l'état général du patient. Cette dose peut être modulée selon divers paramètres temporels : dose par fraction, le nombre de fractions journalières ou hebdomadaires, le nombre de séances.

La dose totale par fractionnement en radiothérapie externe est habituellement de 1,8 à 2,2 Gray (Gy), une fraction par jour, cinq jours par semaine, pendant trois à huit semaines chez l'adulte. Ceci permet un meilleur ratio efficacité/tolérance par réparation des lésions sublétales au sein des cellules qui ont survécu à la première irradiation (12).

Il existe l'hyperfractionnement qui correspond à des fractions quotidiennes de 0,7 à 1,5 Gy toutes les six à huit heures. L'hyperfractionnement permet d'optimiser la protection des

tissus sains et de diminuer les séquelles tardives. L'hypofractionnement au contraire délivre une dose par séance élevée mais avec un faible nombre de séances. Ce mode de fractionnement expose à un risque d'effets secondaires tardifs important et est réservé aux radiothérapies palliatives ou curatives mais sur de petits volumes tumoraux (stéréotaxie) car l'effet voulu est plus précoce mais il y a des effets secondaires tardifs importants (4).

Le facteur limitant à la radiothérapie est la tolérance des tissus sains à l'irradiation. Ainsi des recommandations de doses limites ont été établies pour chaque tissu : 70Gy pour la peau (risque de dermatite), 15Gy pour les reins (risque d'insuffisance rénale), 20Gy pour les poumons (risque de pneumopathie radiques), 45Gy pour la moelle épinière (risque de myélite radiques), 55 Gy pour le tronc cérébral (risque de radionécrose), 40Gy pour le cœur si large volume irradié (risque de myo/péricardite – insuffisance coronarienne). Pour les cancers ORL, au delà de 40Gy, il y'a un risque de diminution chronique de sécrétion salivaire mais il est généralement indispensable de donner une dose plus importante. De même, le danger de cystite et de rectite radiques est présent à plus de 65Gy (34).

2.3.2 Procédure et déroulement d'une séance

Le traitement par radiothérapie est déterminé par 2 principes :

- Dispenser une dose suffisante pour obtenir une stérilisation tumorale ;
- En diminuant le plus possible la dose en périphérie du volume cible pour le respect des organes à risque (OAR).

La radiothérapie externe se déroule suivant deux étapes, la simulation et le traitement. Durant l'étape de simulation, le patient sera installé dans sa future position de traitement puis bénéficie d'un scanner. Il est nécessaire que les séances de radiothérapie soient reproductibles, des contentions sont donc réalisées. Sur le scanner, le volume cible ainsi que les organes à risque seront délinées. Le volume cible correspond à la tumeur mais aussi aux extensions possibles et aux aires ganglionnaires.

L'étape de simulation peut durer entre 30 minutes et une heure et elle est identique quelle que soit la technique de radiothérapie utilisée. Au besoin, une fusion avec d'autres techniques d'imagerie est réalisée : imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positons (TEP) sont pratiquées (33).

Enfin les médecins réalisent une dosimétrie permettant de prédire la répartition de la dose dans le corps (4) (Figure 3).

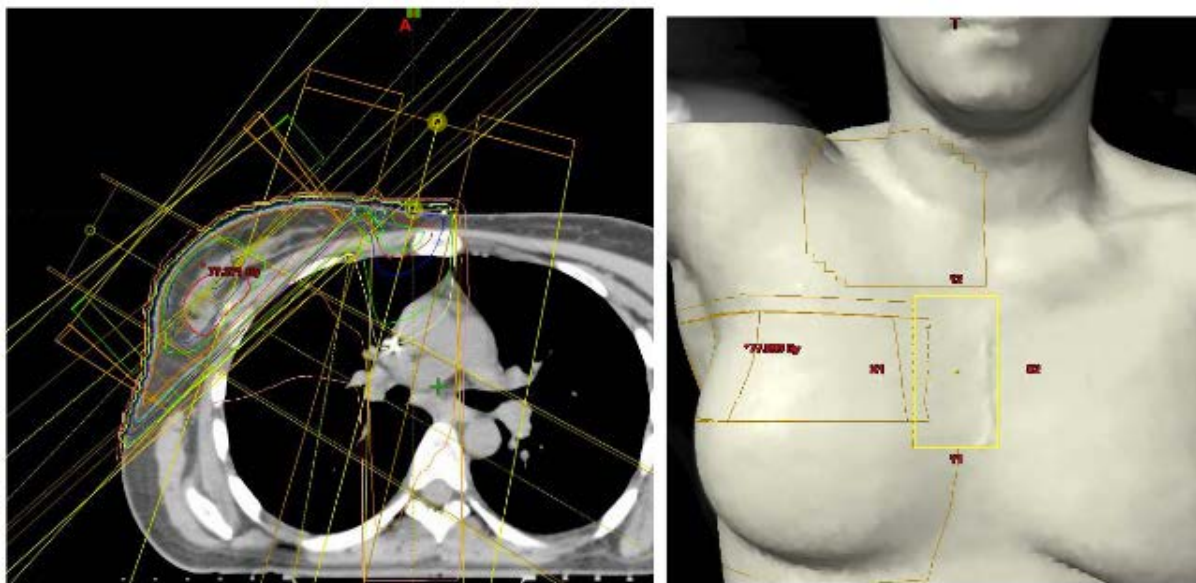


Figure 3 : Reconstruction tridimensionnelle des volumes cibles et dosimétrie prévisionnelle pour établir le programme des séances de radiothérapie d'après Fourquet, 2011 (31)

Le traitement débute lorsque la dosimétrie est validée par le radiothérapeute. Une consultation hebdomadaire est réalisée avec un radiothérapeute pour faire une mise au point du traitement et la surveillance des possibles effets indésirables (35).

2.3.3 Techniques et méthodes

Habituellement le traitement est constitué de 15 à 40 séances de radiothérapie dispensées sur 3 à 8 semaines, une séance d'irradiation corporelle totale (ICT) peut s'étendre jusqu'à 30 minutes (12), davantage pour les irradiations stéréotaxiques ou encore une application de curiethérapie de débit de dose pulsée (PDR).

2.3.3.1 Radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie conformationnelle, technique la plus ordinairement utilisée aujourd'hui, vient de l'anglais « *to conform* » elle permet une meilleure adaptation des doses distribuées à la forme exacte du volume cible. Les complications dépendantes de l'irradiation des tissus sains ont été diminuées. Un collimateur multilames sur le trajet des faisceaux d'irradiation permet de « sculpter » dans ses dimensions latérales le faisceau (36). Des logiciels

reproduisent en 3D la forme des faisceaux d'irradiation et les doses délivrées aux organes adjacents (37).

Pour l'ajustement en profondeur, l'énergie de faisceaux d'électrons et de photons peut être mixée afin d'améliorer la distribution de dose.

2.3.3.2 Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

La radiothérapie par modulation d'intensité permet d'élever la dose distribuée tout en protégeant davantage les tissus sains proches. Avec cette technique, les lames du collimateur bougent durant le traitement (Figure 4). Cette technique permet de corriger les anomalies de surface et les hétérogénéités pour avoir dans un plan perpendiculaire à l'axe du faisceau une dispersion de dose homogène (36,38).



Figure 4 : Visualisation d'un champ modulé par rapport à un champ classique permettant de corriger les anomalies de surface d'après Fourquet, 2011 (31)

2.3.3.3 Les autres techniques

Depuis peu, de nouvelles techniques plus précises ont vu le jour. Nous allons ici les énumérer brièvement.

La radiothérapie stéréotaxique utilise de fins faisceaux de photons délivrés à forte dose. Des appareils dédiés à cet usage éventuellement associés à des mesures de limitation des mouvements et de repositionnement assurent toute la précision requise pour ces techniques de haute technicité dévolues aux tumeurs de faible volume (39).

Le système de radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® utilise un bras robotisé, un accélérateur miniaturisé, une table à 6 degrés de liberté et un système d'imagerie permettant de « tracker » la tumeur (40).

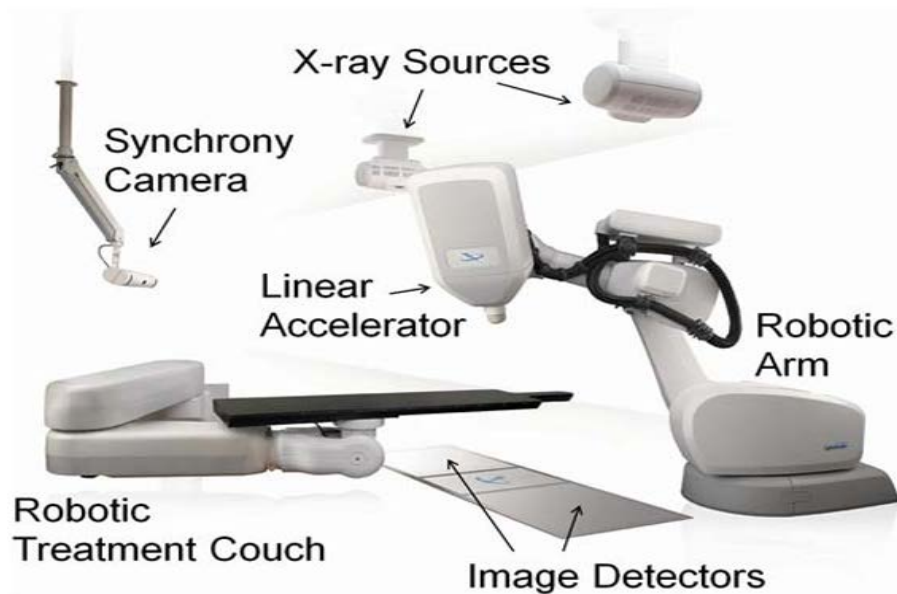


Figure 5: Cyberknife, technologie robotique guidée par l'image d'après Martin A, Coltart D, Plowman P, 2011 (43)

La tomothérapie est une technique de RCMI rotationnelle guidée par l'image employant un accélérateur linéaire et un scanner (accélérateur linéaire qui tourne « en spirale » autour du patient alors que la table bouge longitudinalement) (41,42).

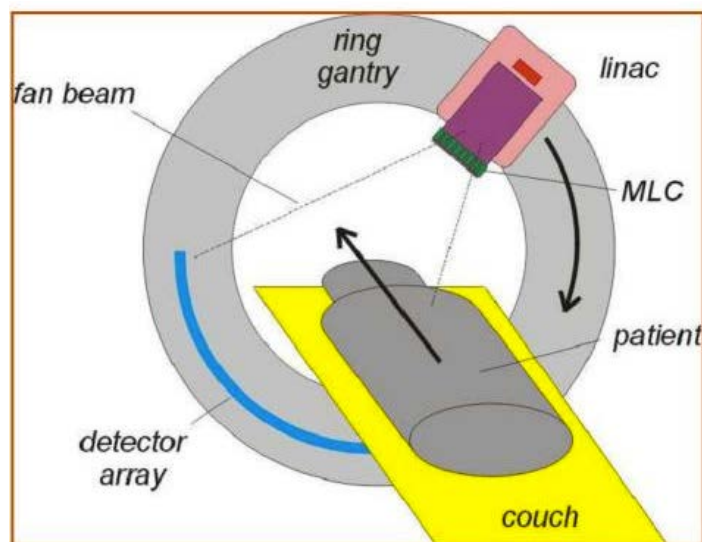


Figure 6 : Schéma d'une unité de tomothérapie avec un accélérateur de particules tournant autour du patient d'après Yartsev S, Kron T, Van Dyk J, 2007 (41)

L'arthérapie dynamique est une technique associant une rotation synchrone du bras de l'accélérateur avec un déplacement dynamique des lames et une variation du débit de dose. Par rapport à la RCMI (faisceau fixe), l'arthérapie dynamique permet d'effectuer des séances plus courtes (trois minutes) (43).



Figure 7 : Représentation d'un appareil de modulation d'intensité par arthérapie d'après ICL, 2016

2.4 La curiethérapie

La curiethérapie repose sur la mise en place d'une source radioactive scellée au contact direct de la tumeur temporairement (quelques minutes à quelques jours) ou définitivement. Au niveau de la zone à traiter la dose est très forte avec un gradient très rapide en périphérie. Les effets secondaires sont donc réduits. La curiethérapie est limitée à quelques indications. Les sources radioactives tel que le césium 137 ou l'iode 125 sont utilisées.

Les sources radioactives sont placées selon différentes géométries à l'intérieur ou au contact des tissus malades :

- curiethérapie endocavitaire : la source radioactive est placée dans un applicateur positionné dans une cavité naturelle du corps (col de l'utérus, vagin) au contact de la zone à traiter
- curiethérapie interstitielle : la source radioactive est insérée dans des tubes vecteurs implantés dans la tumeur (sein, langue, peau, prostate, lèvre...) (12,44).

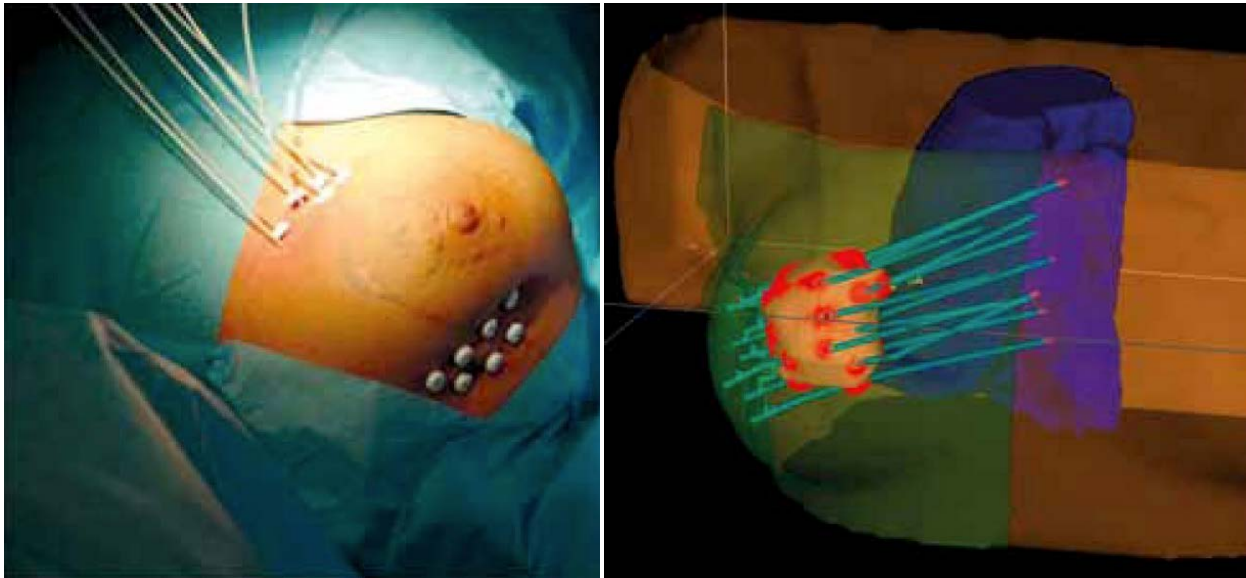


Figure 8 : Curiethérapie interstitielle contre le cancer du sein et exemple de plan de traitement 3D indiquant la cible, les applicateurs et les organes critiques (44)

L'application se fait sous anesthésie locale ou générale ou pendant la chirurgie, et la vérification du positionnement se fait par imagerie.

Jusqu'à 2 Gy par heure, la curiethérapie est dite à bas débit de dose. C'est le cas par exemple, pour la prise en charge des tumeurs de la prostate avec des grains d'iode 125 implantés définitivement.

La curiethérapie à bas débit pulsé est définie par le mouvement millimètre par millimètre de la source radioactive (iridium 192) dans le tube vecteur pendant des séances courtes. Le traitement se déroule 2 à 5 jours de suite. Cette technique et la curiethérapie à bas débit de dose nécessitent une hospitalisation dans une chambre radioprotégée.

La curiethérapie à haut débit de dose c'est à dire supérieure à 12 Gy par heure, utilise des billes de césium 137 introduites provisoirement durant quelques minutes mais réitérés plusieurs fois (12).

Débit de dose	Sources radioactives	Exemples d'organes traités	Hospitalisation
Curiethérapie à bas débit de dose	Iode 125 Implants permanents	Prostate	Un à deux jours pour mise en place des implants
Curiethérapie à bas débit pulsé	Iridium 192	Col de l'utérus Utérus Vagin Prostate Sein ORL Anus	En chambre protégée quelques jours
Curiethérapie à haut débit de dose	Iridium 192 Implants temporaires	Vagin	Traitement ambulatoire
		Œsophage Bronches Prostate	Hospitalisation courte pour séances de quelques minutes dans une salle de traitement protégée

Tableau IV : Débits de dose et sources radioactives utilisés suivant la localisation d'après e-cancer, 2016

2.5 La radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) aussi appelée radiothérapie métabolique consiste à irradier des cellules tumorales disséminées dans l'organisme. Cette irradiation se fait grâce à un médicament radiopharmaceutique composé d'une molécule vectrice et d'un radionucléide, dont les caractéristiques biologiques permettent un ciblage sélectif des cellules tumorales. La RIV permet à l'aide d'un vecteur sélectif de soigner simultanément des régions ou des métastases disséminées.

Les radionucléides utilisés se décomposent par émission de particules fortement énergétiques. On utilise des radionucléides émetteurs de particules β^- et dernièrement des émetteurs de particules α . Ils ont l'intérêt de diffuser des radiations de forte énergie et de peu pénétrer dans les tissus. L'action est ciblée et limite l'attaque des tissus sains avoisinants.

L'irradiation est continue en RIV à un débit s'abaissant de manière exponentielle lors de la décroissance du radionucléide employé. La durée d'irradiation est fonction du médicament radiopharmaceutique (de quelques heures à quelques jours). Les indications sont nombreuses qu'il s'agisse de l'iode 131 contre les pathologies thyroïdiennes ou du chlorure de strontium (Metastron®) contre les douleurs des métastases osseuses (12).

Récemment une autre technique : la radio-immunothérapie (RIT) s'est développée. Cette thérapeutique de RIV se définit par l'utilisation d'anticorps monoclonaux radiomarqués émettant *in situ* des doses de radiation ciblant spécifiquement les cellules tumorales. La tolérance et l'efficacité de cette méthode sont particulièrement bonnes, car seules les cellules représentant l'antigène sont ciblées, la toxicité sur les cellules saines est très faible. La RIT est une alternative avantageuse dans le traitement de quelques formes de lymphomes non hodgkiniens. Elle traite sélectivement les cellules cancéreuses de taille réduite difficilement accessible par radiothérapie externe (45,46).

La radiothérapie interne sélective (RIS) ou radioembolisation est l'administration intra-artérielle de microsphères marquées par un radionucléide envoyant des rayonnements ionisants d'intensité forte. Cette thérapie est utilisée dans le traitement des tumeurs primaires et secondaires du foie non résécables (12,47).

2.6 Les conséquences de la radiothérapie

Les progrès technologiques et informatiques ont permis une progression remarquable des techniques de radiothérapie permettant de réduire la dose délivrée aux organes à risque (OAR).

Cependant les risques d'effets indésirables sont toujours présents avec une probabilité et une sévérité croissantes avec la dose et le volume irradié, car les tissus sains sont nécessairement traversés par les faisceaux. Leur prise en charge fait partie inhérente des soins de support en oncologie. L'ensemble des professionnels de santé doit être informé des différents effets indésirables de la radiothérapie pour pouvoir au mieux conseiller et orienter le patient. De même une collaboration étroite est nécessaire entre ces différents acteurs.

3 Les effets indésirables de la radiothérapie

3.1 Les effets indésirables de la radiothérapie

3.1.1 Les facteurs favorisant

Les effets indésirables de la radiothérapie touchent l'ensemble des tissus situés dans le champ d'irradiation.

On différencie les effets précoces des effets tardifs. Les effets aigus surviennent pendant le traitement et dans les 12 semaines qui suivent, tandis que les effets tardifs apparaissent dès 3 mois après la fin de l'irradiation et sans limitation dans le temps. Ces effets sont fonction du type de tissus :

- les effets précoces, généralement transitoires, touchent les tissus à renouvellement rapide.
- les effets tardifs (séquelles) concernent quant à eux les tissus à renouvellement lent. Ils sont liés à la dose par fraction et au temps entre chaque fraction (définissant le fractionnement) et de la dose totale reçue en fin de traitement.

Le risque de toxicité peut être dû à plusieurs déterminants liés au patient (âge, comorbidité, poids, tabagisme) et au traitement (traitements concomitants, volume irradié, dose totale et dose par fraction).

3.1.2 Information et prise en charge du patient par l'équipe médicale

Le suivi du patient par l'équipe soignante se fait régulièrement au cours du traitement pour surveiller l'efficacité de celui-ci et pour prévenir/traiter les possibles effets indésirables. Il se poursuit également une fois le traitement terminé, pour prévenir d'éventuels effets indésirables tardifs ou une rechute. Ces effets indésirables sont de mieux en mieux maîtrisés mais ils restent éprouvants pour les patients affaiblis psychologiquement.

Une étude de 2012 a montré que même si il y a une bonne connaissance des effets secondaires associés au diagnostic et au traitement, le niveau d'information et de soutien est

insuffisant. Cette étude révèle que le manque d'informations peut entraîner chez le patient des tourments inutiles (48).

L'oncologue radiothérapeute explique le déroulement du traitement et les possibles effets indésirables, qu'ils apparaissent de manière aiguë ou retardée. Il est essentiel de respecter les conseils dispensés par l'équipe médicale. L'équipe de soignants suit le patient tout au long de ses séances de radiothérapie en lui donnant des conseils sur les mesures de prévention et la gestion des effets indésirables. Durant le traitement, le patient voit le radiothérapeute en consultation hebdomadaire pour contrôler d'éventuels effets aigus.

Le médecin traitant, le pharmacien, l'infirmière à domicile doivent aussi évoquer avec le patient les effets indésirables possibles pour le rassurer sur ses traitements. Par rapport au médecin spécialiste, ils vont s'intéresser aux effets qui peuvent être pris en charge par le patient, ceux où le patient sera le principal participant (mesures hygiéno-diététiques). En cas de couplage chimio-radiothérapie, il y a une surveillance des complications d'irradiation mais également de chimiothérapie.

3.1.3 Le rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine de par sa proximité, sa disponibilité et ses compétences a un rôle important dans la prévention, la détection et le traitement des effets indésirables potentiels. Le pharmacien de ville aura surtout à gérer les effets indésirables se manifestant au domicile du patient. Le pharmacien formé à l'éducation thérapeutique du patient (ETP) peut accompagner le patient en l'aidant à mieux comprendre sa maladie et son traitement, le rendant ainsi plus impliqué dans la gestion de son traitement. Les effets indésirables ont une fréquence et une gravité variable avec un impact sur la qualité de vie des malades. Les programmes d'ETP ont démontré qu'ils aidaient à améliorer la qualité de vie et à réduire les effets indésirables éprouvés par le malade (12,49).

Le pharmacien peut accompagner le patient en le renseignant sur les causes de survenue des effets indésirables et les facteurs de risques inhérents. Il est important d'expliquer qu'il existe des traitements de soutien pouvant être prescrits par le médecin spécialiste.

Le pharmacien peut être une aide pour la gestion et la prévention des effets indésirables. Il peut aider le patient grâce à des conseils hygiéno-diététiques et environnementaux. Le pharmacien d'officine peut également proposer des thérapies complémentaires, avec

l'accord de l'oncologue, comme par exemple l'homéopathie. Cependant le pharmacien doit bien préciser que l'homéopathie est un soin de support, pouvant être éventuellement pris en supplément et non un traitement de remplacement aux thérapeutiques anticancéreuses (50). La phytothérapie doit être utilisée avec beaucoup de prudence car de nombreuses interactions entre les plantes et les anticancéreux sont possibles. Il est important que le patient informe son oncologue de tout traitement pris en complément.

Si le pharmacien n'a pas les moyens de trouver des solutions pour le patient par exemple sur des aspects psychologiques, il peut l'orienter vers des associations, des groupes de parole, des espaces de rencontre et d'information ou encore vers un psychologue ou un psychiatre.

3.1.4 Le cas des sur-irradiations

Dans cette thèse, sont développés les effets secondaires possibles de la radiothérapie lors d'une utilisation normale dans les conditions recommandées. Des cas de sur-irradiation ont été rapportés. L'accident de radiothérapie du centre hospitalier d'Epinal est l'épisode de surexposition le plus grave rencontré en France.

Le service de radiothérapie du centre hospitalier Jean-Monnet a dû interrompre les traitements après la révélation d'un accident et de problèmes liés à la pratique des traitements par radiothérapie ayant abouti à la surirradiation de patients entre 1987 et 2006.

Entre mai 2004 et août 2005, 24 patients ayant un cancer de la prostate ont été surexposés lors de leur traitement par radiothérapie à l'hôpital d'Epinal. Ils ont reçu un excédent de dose de 20 à 30% dû à des erreurs de manipulation du logiciel de planification de traitement. Ils présentaient des cystites et des rectites importantes ayant entraîné des colostomies ou des urétérostomie, avec des douleurs résistantes aux traitements morphiniques ou des incontinences anales ou vésicales (51).

Entre 2000 et octobre 2006, 409 patients ont reçu des doses supplémentaires de 8 à 10% lors de séances de contrôle de positionnement. Ces doses n'ont jamais été prises en compte dans la dosimétrie totale du malade. Un taux élevé de rectite de grade 2-3 a été mentionné par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS).

Egalement entre 1989 et 2000, une erreur de calcul d'un logiciel de planification a entraîné des temps d'irradiation faiblement plus long. La chronologie des événements est rappelée dans la (Figure 9).

Les taux de rectites radiques de grade supérieur ou égal à 2 étaient inhabituellement importants par rapport à ceux décrits généralement chez les malades traités pour un cancer de la prostate dans la littérature (30 et 19% respectivement en 2004 et 2005).

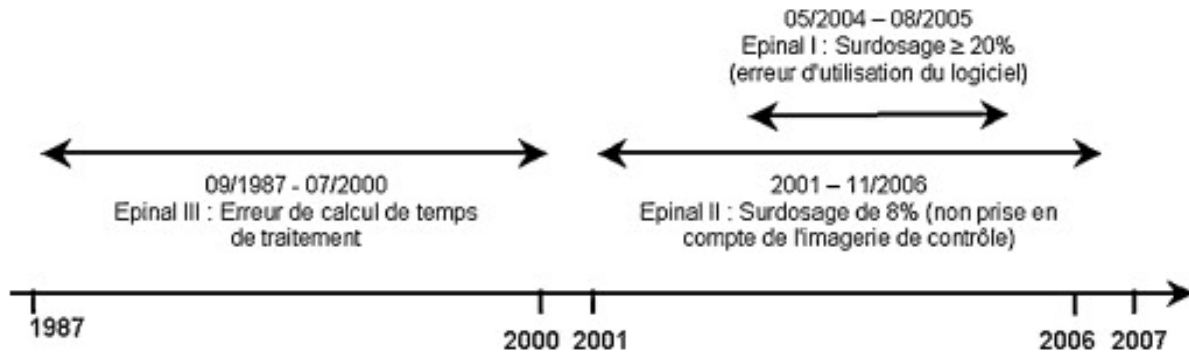


Figure 9 : Chronologie des différents problèmes survenus à l'hôpital d'Epinal au service de radiothérapie (1)

Suite à des erreurs persistantes et à la suspension de l'activité des deux radiothérapeutes et du physicien, les traitements ont été interrompus. Pendant la période de fermeture du service, de nombreuses actions ont été menées comme des formations, des mises à niveau de l'équipement et une sécurisation des actions.

L'institut de cancérologie de Lorraine a coordonné la reprise des traitements. Et la reprise de l'activité à Epinal s'est faite avec des procédures thérapeutiques, techniques et organisationnelles identiques à celles de l'ICL.

Les équipements ont été remis à niveau ou remplacés, le système informatique de contrôle des paramètres « maison » a été changé par un système homologué de dernière génération, l'imagerie a été entièrement numérisée. Une harmonisation des pratiques et des matériels en adaptant celles d'Epinal sur le modèle déjà mis en place à Nancy a été pratiquée. La reprise d'activité à Epinal s'est faite avec une qualité et sécurité idéale après avis positif de l'autorité de sûreté nucléaire (1).

Des recommandations ont été données par l'IRSN pour renforcer les bonnes pratiques de radiothérapie. Un renforcement des contrôles de la dosimétrie, l'utilisation uniquement de logiciels validés et verrouillés, la réservation des techniques innovantes et des protocoles d'essais cliniques aux établissements disposant des ressources nécessaires ont été par exemple proposés. Une meilleure codification des suivis des patients en cours et après le traitement doit être mise en place. De plus, au niveau national la mise en place de

démarches de radio-vigilance permet une meilleure perception des effets secondaires à moyen et long terme (52).

Le protocole de surveillance de la cohorte Epopa a été mis en place par l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris en 2008. A partir d'une étude clinique sur les patients surirradiés à Epinal, ce protocole a pour objectif la mise en place des outils diagnostique et pronostiques des complications de la radiothérapie.

3.2 Prise en charge des effets indésirables

Les malades seront d'autant plus aptes à suivre leur traitement qu'ils ne seront (in)formés sur les effets secondaires de la radiothérapie. L'objectif est d'améliorer le confort des patients mais aussi d'éviter les interruptions de traitement dues à des effets secondaires trop pénibles. Nous allons donc détailler les nombreux effets indésirables du traitement par radiothérapie et les moyens disponibles pour leur prise en charge.

Les bonnes pratiques en soins oncologiques de support s'appuient avant l'irradiation sur l'information du patient par le médecin et le manipulateur en radiothérapie avec éventuellement la mise en place de mesures préventives et la conformité des contraintes de doses pour les organes à risque lors de la prescription du traitement. Durant le traitement des consultations hebdomadaires permettent une bonne évaluation d'éventuels effets indésirables. Un suivi annuel est obligatoire jusqu'à au moins cinq ans après le traitement par radiothérapie.

L'exposition des tissus aux rayons ionisants a des effets précoces et tardifs d'intensité et de gravité variables. Le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) a développé un système de cotation des effets secondaires. Le grade 1 concerne des effets légers diagnostiqués seulement à l'examen clinique et ne suscitent pas de traitement. Le grade 2 ou modérés sont des effets qui interagissent avec les activités instrumentales de la vie du patient et ne nécessitent qu'un traitement symptomatique éventuellement. Le grade 3 ou sévère est constitué d'effets ayant une influence sur la qualité de vie du patient et pouvant nécessiter une hospitalisation ou un geste endoscopique. Le grade 4 entraîne une mise en jeu du pronostic vital avec une hospitalisation longue et une opération chirurgicale. Enfin le grade 5 entraîne des complications létales (53).

La surveillance du malade après l'irradiation se fait sur deux points. Tout d'abord l'observation d'absence de reprise évolutive du cancer et deuxièmement le diagnostic et le traitement des effets secondaires tardifs de la radiothérapie.

Les complications retardées apparaissant au minimum trois mois une fois l'irradiation terminée, elles sont à l'origine de séquelles potentiellement invalidantes. Cependant l'amélioration des techniques de radiothérapie a fait reculer leur incidence. Ces effets secondaires peuvent pour certains être évitables mais pour d'autres non, c'est pour cela qu'une bonne connaissance de leur prise en charge est nécessaire. L'information des patients sur les complications tardives est prioritaire, notamment pour les personnes jeunes, nécessitant une longue surveillance clinique.

Dans le cas d'effets secondaires inhabituels une exposition en Cellule de retour d'expérience (CREX) et/ ou Revue de Morbidité Mortalité (RMM) est faite avec un contrôle de la balistique et de la dosimétrie de l'irradiation.

3.2.1 Effets généraux

3.2.1.1 Anxiété / dépression

L'annonce du cancer ainsi que le traitement de radiothérapie est source d'appréhension et de peur pour le patient. Les symptômes les plus courants sont des tremblements, une sensation de bouche sèche, une angoisse pouvant conduire jusqu'à la dépression (perte d'envies, irritabilité, pleurs, ...). La dépression est généralement sous-diagnostiquée et sous-traitée, bien que son dépistage soit aisé et que de nombreux traitements existent (54).

L'écoute est le principal moyen de prévention contre l'anxiété et la dépression. L'oncologue et les infirmiers devront évaluer le niveau d'anxiété et de dépression des patients. Aussi le pharmacien doit instaurer un climat de confiance pour que le patient puisse éventuellement communiquer avec lui de ses différents problèmes et états d'âme. Le pharmacien pourra ainsi proposer des solutions en l'orientant vers d'autres professionnels de santé adaptés (psychologues, psychiatres) ou vers des associations ou groupes de parole. En cas de besoin le psychiatre pourra proposer des antidépresseurs ou des anxiolytiques pour soulager le patient. Il sera important de redire au patient que l'arrêt de ces médicaments doit être progressif (55).

Dans tous les cas, avant la prise de médicaments, l'équipe soignante doit évaluer le contexte d'apparition, s'entretenir avec le patient afin d'obtenir des informations supplémentaires tout en le rassurant. Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être mises en place comme, pratiquer une activité sportive, avoir un sommeil régulier ou une bonne alimentation. Si l'anxiété ne diminue pas spontanément ou grâce à des mesures hygiéno-diététiques, les benzodiazépines sont les plus fréquemment prescrites. Les antidépresseurs et anxiolytiques ne doivent pas être prescrits au long cours car ils peuvent engendrer des dépendances. Le pharmacien, lors de la délivrance des médicaments, doit surtout prévenir les personnes âgées du risque de chute et de troubles de la mémoire liés à ces médicaments. En alternative aux benzodiazépines l'hydroxyzine peut être prescrite. De plus en cas d'inefficacité des benzodiazépines ou si d'autres troubles complètent l'état anxieux, des neuroleptiques (cyamémazine, lévomépromazine, halopéridol) sont prescrits (56).

Le pharmacien peut proposer en alternative aux antidépresseurs des médicaments homéopathiques ou des compléments alimentaires, en informant l'oncologue. Le magnésium et les oméga 3 baisseraient l'anxiété. Selon les homéopathes, les souches suivantes en 15CH seraient bénéfiques : *Aconitum napellus*, *Argentum nitricum* ou *Ambra grisea*.

3.2.1.2 Fatigue

La fatigue est une plainte souvent formulée par les patients souffrant d'un cancer, notamment durant et après la radiothérapie externe ou la curiethérapie. Dans l'étude de Hickok, Roscoe, Morrow *et al* (57) sur 160 personnes traitées par radiothérapie, au bout de 5 semaines seulement 13% des patients n'avaient pas ressenti de fatigue. Cette fatigue ne doit pas être prise à la légère car elle peut être la base d'une impression de détresse et d'impuissance pour le malade, qui impacte directement la qualité de vie de celui-ci (58). Dans tous les cas, même en absence de plainte, il est recommandé de dépister un état de fatigue.

Le pharmacien, en contact avec le patient, peut détecter des signes significatifs de cette fatigue. Elle peut être le signe annonciateur d'autres problèmes pathologiques comme une dénutrition ou une anémie. Dans le cas d'un traitement par radiothérapie, l'anémie est provoquée par plusieurs phénomènes dont une carence martiale absolue (saignements et apports pauvres) ou fonctionnelle (suite à la tumeur ou à l'irradiation qui engendre une inflammation) (59,60).

Une fatigue physique et morale est régulièrement présente à l'annonce du diagnostic de cancer et lors du traitement. Cette fatigue est due à de nombreux facteurs variant d'un individu à l'autre. Elle peut par exemple résulter de l'angoisse des examens et des traitements à venir, des traitements associés (chirurgie, chimiothérapie), des trajets pour se présenter aux séances de radiothérapie, des effets secondaires de la radiothérapie. Cette fatigue induite par le traitement se manifeste après les premières séances ou dans les jours qui suivent.

La fatigue dépend de nombreux éléments et elle peut se présenter sous diverses formes. La discerner n'est pas toujours facile. L'entretien ouvert avec le patient, régulièrement au cours de son traitement, est une solution pour diagnostiquer cette fatigue, la prévenir et contrôler son évolution. Une bonne communication pluridisciplinaire est indispensable pour son dépistage et le traitement des manifestations associées (59).

Pour prévenir la fatigue, le pharmacien peut conseiller au patient de privilégier une activité physique à raison de trente minutes par jour, cette activité peut être la marche, la natation ou le vélo. Il est aussi important de prévenir la dénutrition ainsi que tout trouble psychologique. Si besoin le patient pourra être orienté vers un psychologue, un diététicien ou un kinésithérapeute. Le malade ainsi que son entourage, bien informé pourront adapter et anticiper leurs modes de vie pour diminuer cet effet indésirable. Celui-ci devra ainsi adapter son rythme de vie en privilégiant les activités prioritaires. Le conseil principal pour limiter la fatigue est bien évidemment le repos (61). Il est recommandé de se coucher et se lever à des heures fixes. Il est préférable d'éviter de consommer des excitants comme le thé et le café le soir (62).

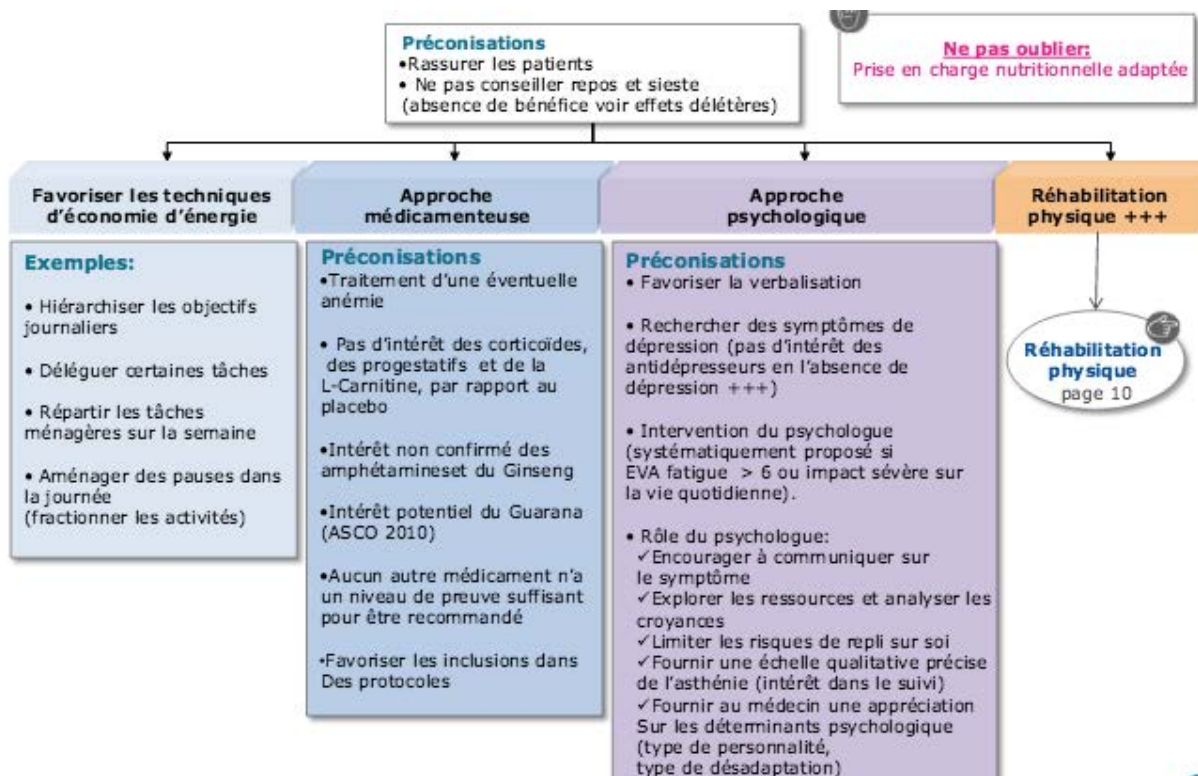


Figure 10 : Prise en charge symptomatique de la fatigue de manière médicamenteuse, psychologique et physique (62)

3.2.1.3 Troubles du sommeil

Comme nous l'avons vu précédemment, l'annonce de cancer et les différents traitements peuvent être sources d'anxiété, de stress, d'anxiété. Les troubles du sommeil peuvent être une difficulté à s'endormir, des réveils durant la nuit, des réveils tôt le matin et l'impossibilité de se rendormir. Pour lutter contre ces troubles des conseils simples similaires à ceux vus pour l'anxiété peuvent être donnés. Si ces difficultés au niveau du sommeil persistent malgré les conseils hygiéno-diététiques, les techniques de relaxation ou l'hypnose, des médicaments hypnotiques pourront être prescrits par le médecin. Cependant lors de la délivrance il faudra rassurer le patient et lui rappeler qu'il s'agit d'un traitement de courte durée. Avec une prise unique au coucher, l'hydroxyzine 12,5mg à 50mg induit le moins d'effets secondaires. Des benzodiazépines peuvent être envisagées contre les insomnies d'endormissement (zolpidem) ou contre les réveils nocturnes (zopiclone, alprazolam, bromazépam). Des neuroleptiques (cyamémazine, alimémazine) sont aussi prescrits (56).

3.2.1.4 *Troubles sexuels*

Durant la radiothérapie les patients peuvent avoir des rapports sexuels. Le traitement par radiothérapie ne modifie pas en soi directement le désir sexuel (sauf en cas d'hormonothérapie concomitantes et d'irradiations associées à une baisse de production des hormones sexuelles). Suivant les individus, la transformation de la représentation du corps due à la maladie, aux traitements et les effets secondaires peuvent atténuer le désir et la capacité physique du malade. La modification du désir sexuel résulte de l'anxiété et du stress physique et mental provoqué par la maladie. Une écoute du patient par les différents professionnels de santé est nécessaire.

3.2.1.5 *Dermites*

3.2.1.5.1 *Précoces*

La toxicité cutanée de l'irradiation est la plus connue des complications de la radiothérapie. L'expérience de la toxicité cutanée provoquée par les rayonnements ionisants a commencé dès les débuts de la radioactivité. Déjà en 1900 suite à l'exposition à du radium, Pierre Curie et Henri Becquerel retraçaient la manifestation d'un érythème cutané. La radiodermite survient chez plus de 90% des malades traités par radiothérapie. Leur fréquence et leur sévérité ont diminué avec l'utilisation des hautes énergies. Ces réactions surviennent plus souvent lors d'irradiation des seins, du cou et de la tête. Elles peuvent avoir un réel impact sur la qualité de vie des patients atteints de cancer et même avoir pour conséquence un arrêt du traitement par radiothérapie (63,64).

La radiodermite regroupe les réactions au niveau cutané des radiations de radiothérapie. Ces réactions peuvent être de plusieurs types. Elles peuvent apparaître au bout de quelques jours ou quelques mois après le traitement (radiodermite aiguë) ou elles peuvent être chroniques est apparaitre au bout de quelques mois à quelques années.

Les réactions aiguës apparaissent habituellement trois à quatre semaines après la fin du traitement et diminuent en deux à trois semaines sans séquelles. Ces réactions se retrouvent surtout avec les tissus à renouvellement rapide (épiderme). L'ADN est altéré par les radicaux libres occasionnés dans les kératinocytes touchés par les rayons. Ceci contribue à une libération de cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines 1 et 6 et

le TGF β , ayant pour conséquences une vasodilatation, une infiltration interstitielle, une prolifération leucocytaire et un arrêt du développement des kératinocytes (64).

Les effets sont un érythème, une dermatite sèche desquamative, des œdèmes, puis à terme une surinfection, des saignements et finalement une nécrose. Une pigmentation cutanée définitive, généralement modérée peut succéder à cette épithélite. Les patients présentent une fibrose de la peau, avec présence ou non d'œdème, surtout au niveau de la cicatrice s'il y a eu une chirurgie préalable. Un simple massage peut l'assouplir ou un drainage lymphatique par un kinésithérapeute. Ces effets apparaissent à partir de 10 à 20 Gy et se retrouvent le plus souvent dans les zones de superposition tissulaire (plis, replis cutanée).

Les radiodermites sont classées d'après la classification internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) en plusieurs grades de 1 à 5 (Tableau V).




Grades	Symptômes	Evolution possible	Exemple
Grade 0	Pas de changement cutanée		
Grade I	Erythème folliculaire ou modéré, dépilation, desquamation sèche ou diminution de la sudation	Apparaît dans les jours qui suivent l'irradiation jusqu'à trois semaines après. Régresse rapidement	 1
Grade II	Erythème brillant, rouge vif ou desquamation suintante non confluyente au niveau des plis cutanés ou des sillons, ou œdème modéré	L'apparition se fait dans les trois semaines. L'interruption de traitement par radiothérapie peut être proposée	 2
Grade III	Desquamation suintante (autre qu'aux plis cutanés) ou œdème prenant le godet ou saignement induit par petit traumatisme ou abrasion	L'apparition se fait dans les 4 semaines après le début du traitement. Radiodermite douloureuse avec ré-épithélisation lente pouvant entraîner une dyschromie et une alopecie	 3
Grade IV	Ulcération, hémorragie, nécrose	Radiodermite très douloureuse	 4
Grade V	Décès		

Tableau V : Classification CTCAE des radiodermites d'après Karp J-C, Roux F, Curé H , 2011 et Modesto A, Faivre J-C, Granel-Brocard F *et al*, 2012 (64,65)

L'intensité des effets cutanés est variable d'une personne à une autre en fonction de plusieurs facteurs (Tableau VI).

Facteurs extrinsèques	Facteurs intrinsèques
La dose délivrée : dose totale et dose hebdomadaire	Caractères phénotypiques et génotypiques des patients : immunodépression, dénutrition, diabète, tabac, obésité
La topographie : plis cutanés, reliefs marqués	Médicaments associés : chimiothérapie, thérapie ciblée, amiodarone, statines
Le volume irradié	Maladies associées : sclérodermie, lupus

Tableau VI : Facteurs privilégiant les radiodermites d'après Modesto A, Faivre J-C, Granel-Brocard F *et al*, 2012

Les radiodermites sont surtout traitées dans les services de radiothérapie à l'hôpital. Il existe une grande diversité de traitements utilisés praticiens-dépendants. Cette grande diversité de traitements est la conséquence d'absence d'études contrôlées ou assez informatives.

Au départ lors des radiodermites de « grade I », la brûlure s'apparente à un petit érythème, une rougeur équivalente à un érythème solaire. L'application d'une crème type Biafine® (Trolamine) est le traitement de référence. Elle est la seule à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en traitement de l'érythème secondaire à des traitements par radiothérapie. Elle est à appliquer deux à trois fois par jour, en massant pour bien faire pénétrer. Même si elle ne dispose pas d'AMM, des études de phase III randomisées ont démontré que la crème au *Calendula officinalis* est efficace contre les radiodermites. D'autres crèmes émoullientes comme la vaseline, Dexeryl®, Cérat de Galien peuvent être prescrites (64,66).

L'acide hyaluronique (lalugel®) est un constituant essentiel de la matrice extracellulaire de la peau. Il peut être utilisé dès le grade I de la radiodermite. L'étude de Russi, Moretto Rampino *et al* (67) a montré que les radiodermites aiguës étaient plus élevées dans une population ne recevant pas un traitement par acide hyaluronique que dans une population le recevant ($P < 0,01$ de 3 à 7 semaines).

La Biafine® est une crème allergisante, il faut arrêter l'application si l'érythème radique se transforme en érythème prurigineux ou si des vésicules surviennent. Une prescription de crème à base de corticoïdes est faite, bien qu'aucun rationnel scientifique solide n'ait à ce jour été décrit. Les dermocorticoïdes doivent être prescrits durant une courte période et être

stoppés en cas d'effraction cutanée pour éviter une surinfection. Dans le cas d'une surinfection de la peau sans atteinte systémique, une antibiothérapie locale contre la flore cutanée est indiquée. On pourra par exemple utiliser Fucidine® crème ou pommade (acide fucidique) deux fois par jour pendant une semaine en continuant les séances de radiothérapie.

En cas de desquamation plus sévère si le traitement est continué, l'arrêt de toute crème ou pommade est recommandé. En cas de dermite suintante de grade II ou plus, des antiseptiques asséchants sont prescrits, pour obtenir un assèchement des lésions, avant de poursuivre le traitement par des crèmes hydratantes apaisantes. Les asséchants colorés comme l'éosine aqueuse sont à proscrire car ils dissimulent la lésion et sont photosensibilisants (68).

Des pansements hydrocolloïdes et hydrogels peuvent être appliqués sur les zones touchées pour favoriser la cicatrisation grâce au maintien d'un environnement humide. Ces pansements peuvent être maintenus pendant 24 heures. Des antalgiques doivent être aussi prescrits en cas de douleurs secondaires à la radiodermite.

En cas de dermite de grade III, une interruption de traitement est à discuter, la plaie doit être systématiquement nettoyée avec du sérum physiologique et des pansements hydrocellulaires sont utilisés. Enfin dans le cas de dermite de grade IV, le traitement est systématiquement suspendu et une prise en charge individuelle est requise avec éventuellement un parage chirurgical. (69).

	Dermo-épidermite sèche		Dermo-épidermite exsudative			
Description	Erythème léger	Erythème intense	Petites zones de suintements	Suintements par plaques	Suintements sur tout le champ	Ulcération, nécrose
Classification	<u>Grade I</u>	<u>Grade II</u>	<u>Grade III</u>		<u>Grade IV</u>	
				Discuter de l'arrêt de la radiothérapie	ARRET DE LA RADIOTHERAPIE	
Produits utilisés (sauf patients sous oxygène)	Crèmes émoullientes et/ou dermo-corticoïdes	Crème émoullientes topiques et/ou dermocorticoïdes et/ou pansement hydro-colloïde hydro cellulaire mince non adhésif	Topique et/ou asséchant	Nettoyage de la plaie au sérum physiologique Pansement hydrocellulaire non adhésif		
				Topique et/ou asséchant	Topique et/ ou asséchant et choix du pansement le plus approprié en fonction de la plaie	Prise en charge spécifique par équipe spécialisée (service des grands brûlés)
Fréquence des soins	Au minimum 1 fois par jour : après les séances et le soir au coucher			1 fois par jour	1 à 2 fois par jour	

Tableau VII : Tableau récapitulatif des traitements curatifs selon les grades de radiodermite d'après le référentiel AFSOS (69)

Il est important de rappeler au patient qu'il ne faut pas appliquer de produit dans les heures qui précèdent une séance de radiothérapie. Le risque de réaction n'est présent qu'au niveau de la zone traitée, cependant aucune molécule n'a prouvé d'effet radioprotecteur (66).

Le médecin et le pharmacien doivent donner au patient des conseils pour réduire l'apparition des érythèmes et modérer leur intensité.

- Il sera tout d'abord recommandé une bonne hygiène avec un savon gras, doux, un savon syndet. La toilette doit être faite doucement, sans frotter directement la zone traitée. De même les bains et douches trop chauds sont déconseillés.
- Il faut proscrire toute automédication, notamment dans les traitements dirigés vers les seins, les huiles essentielles à base de niaouli, de lavande ou d'arbre à thé, qui ont des effets perturbateurs hormonaux
- Il sera important d'informer le patient de ne pas avoir recours au rasoir manuel, à des produits alcoolisés (après rasage ou déodorant).

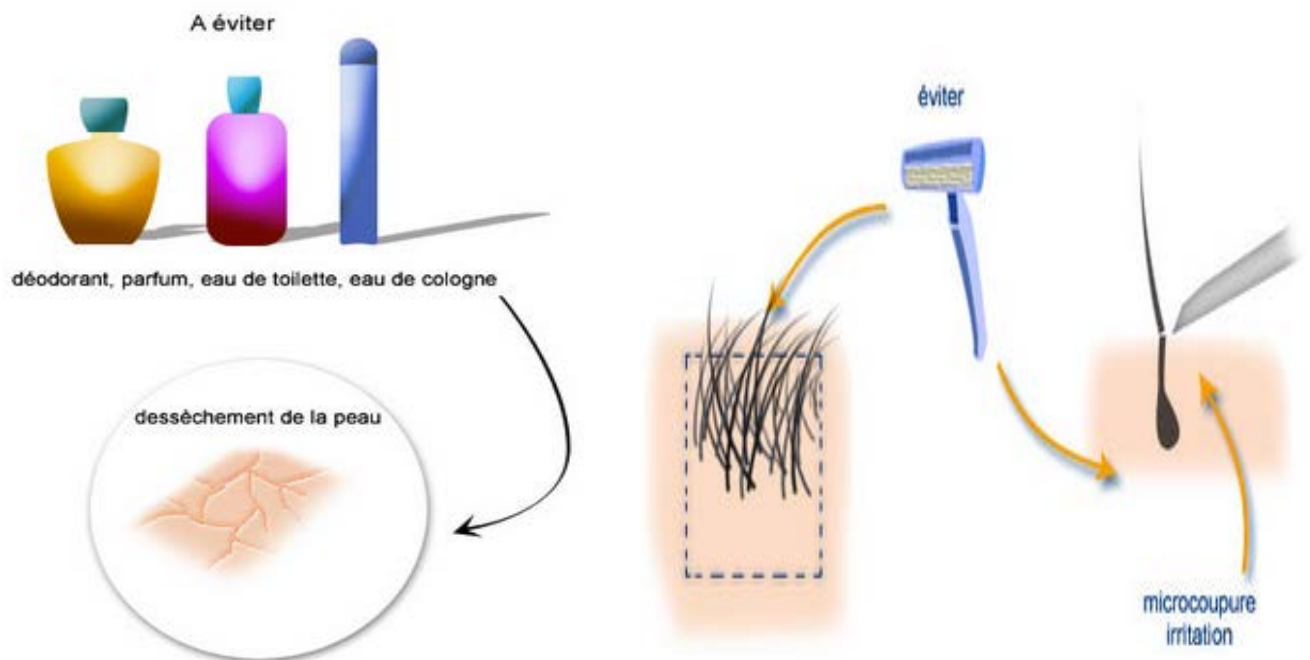


Figure 11 : Gestes à éviter au cours d'un traitement par radiothérapie (70)

- Les vêtements larges et doux au contact de la peau sont à privilégier aux vêtements synthétiques ou serrés. Pour les traitements du cancer du sein un soutien gorge sans baleines est conseillé.
- On pourra aussi recommander de ne pas exposer la zone cutanée traitée au soleil au cours du traitement et dans l'année suivante. Il est important de dire au patient de ne prendre aucun médicament sans l'avis de l'oncologue, d'autant plus que certains médicaments sont photosensibilisants et peuvent accentuer les effets secondaires de la radiothérapie.

Les homéopathes conseillent en préventif *Apis mellifica 15CH*, *Belladonna 9CH*, *Hypericum perforatum 15CH*, *Radium bromatum 15CH*, *Fluoricum acidum 15CH* à la posologie de cinq granules trois fois par jour. L'homéopathie ne peut en aucun cas se substituer aux traitements conventionnels, c'est une aide supplémentaire dans la prise en charge pluridisciplinaire de cette pathologie. Un des atouts majeurs de l'homéopathie est qu'il n'y a pas d'interactions avec les traitements conventionnels. Cependant aucune étude clinique n'a montré l'efficacité de ce traitement. En traitement curatif de ces atteintes cutanées, les homéopathes suggèrent différents traitements en fonction du grade de radiodermite, toujours à la posologie de cinq granules trois fois par jour (Tableau VIII) (65).

Grade	Souche homéopathique	Effet
Grade I	<i>ARSENICUM ALBUM 9CH</i>	Eczéma avec peau épaissie, sèche, desquamation, prurit, aspect de peau de pachyderme
	<i>RHUS TOXICODENDRON 9CH</i>	Inflammation cutanée avec vésicules
Grade II	<i>BELLADONNA 9CH</i>	
	<i>GRAPHITES 15CH</i>	Desquamation surtout au niveau des plis, prurit
Grade III	<i>GRAPHITES 15CH</i>	
	<i>NITRICUM ACIDUM 9CH</i>	Fissure douloureuse, ulcération avec sécrétions corrosives
Grade IV	<i>NITRICUM ACIDUM 9CH</i>	
	<i>KREOSOTUM 9CH</i>	Altération de l'état général, prurit, ulcération, sensation de brûlure

Tableau VIII : Traitement homéopathique à proposer en fonction du grade de radiodermite d'après Karp J-C, Roux F, Curé H, 2011 (65)

3.2.1.5.2 Tardifs

La radiodermite chronique quant à elle touche les cellules à renouvellement lent comme le derme et le tissu conjonctif. Elle n'est pas toujours dépendante de l'intensité de la radiodermite aigue. Elle apparaît plusieurs mois ou plusieurs années après la fin de la radiothérapie et s'amplifie progressivement. Les réactions tardives sont induites par une inflammation puis une fibrose voire une nécrose. Les radiodermites chroniques ont un grand polymorphisme clinique, on peut observer des télangiectasies, une atrophie cutanée, une dyschromie, une fibrose et enfin éventuellement une nécrose à cicatrisation lente (71).

Ces réactions évoluent dans le temps. D'abord la phase de constitution est asymptomatique ou présente une inflammation locale chronique avec œdème, prurit ou érythème. Ensuite apparaît la phase séquellaire organisée caractérisée par un état non inflammatoire avec une peau prurigineuse sèche, dépilée. Finalement en dernier lieu pourra se développer une poïkilodermie avec atrophie des tissus sous cutanées sclérosés (72).

Des télangiectasies peuvent se manifester de nombreuses années après la fin du traitement (Figure 12). Ce sont des petits vaisseaux superficiels dilatés. Ces télangiectasies sont plus visibles si la zone irradiée a été exposée au soleil. C'est pour cela que le pharmacien doit rappeler au patient d'éviter de s'exposer au soleil dans l'année suivant le traitement et d'appliquer une crème solaire d'indice élevé. Pour le traitement à court terme des télangiectasies l'électrocoagulation ou le laser vasculaire (colorant pulsé) sont utilisés (73). L'efficacité du traitement par laser vasculaire a été démontrée dans une étude de 1991 (74).

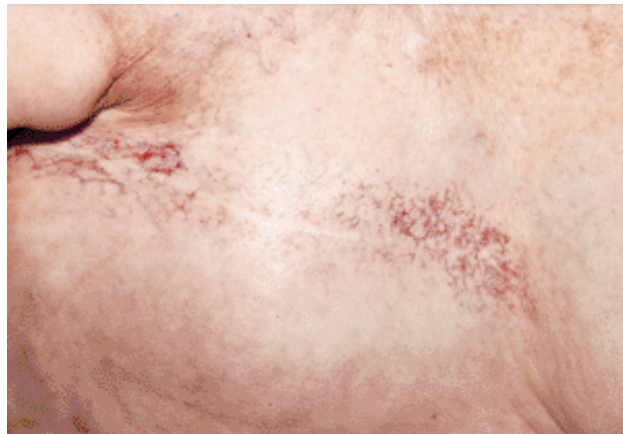


Figure 12 : Télangiectasies cutanée après irradiation du thorax

Dans les tumeurs ORL, la dose totale dépasse 60 Gy entraînant une fibrose radique d'installation progressive (Figure 13). Dans le cas de fibroses radio-induites anciennes la pentoxifylline associée à la vitamine E peut être utilisée pour réduire ces phénomènes (72). Dans des études réalisées par Delanian *et al* (75,76), il a été démontré qu'au bout de six mois de traitement associant la pentoxifylline à la vitamine E, la régression superficielle était de 60% par rapport au groupe placebo.



Figure 13 : Fibrose suite à une radiothérapie de membre

Les radionécroses requièrent un traitement par chirurgie (Figure 14). Une excision de toute la partie endommagée est pratiquée. La plupart du temps des lambeaux sont utilisés pour le revêtement de la zone excisée par des tissus vascularisés (69).



Figure 14 : Radionécrose cutanée thoracique suite à une radiothérapie du sein droit

C'est le respect des recommandations de dose sur les OAR qui permet de contrôler le risque d'effets tardifs chez les patients ne présentant pas de radiosensibilité individuelle exacerbée.

3.2.1.6 Perte de cheveux ou de poils

L'alopecie après radiothérapie est moins connue que l'alopecie chimio-induite. Elle se traduit par une chute des cheveux, des cils, des sourcils et des poils de manière générale dans le volume irradié et à partir d'une dose de 20 Gy. Cette alopecie débute deux à trois semaines après le début de traitement. Elle est souvent réversible. Lorsqu'elle est réversible les

cheveux repoussent 8 semaines après la fin du traitement et mettent plusieurs mois pour avoir à nouveau leur aspect initial. La couleur des cheveux peut aussi changer (4).

Aucune étude scientifique n'a prouvé l'efficacité d'un traitement préventif, cependant le pharmacien d'officine peut donner des conseils pour limiter au maximum la chute des cheveux. Parmi les conseils qui ont montré une efficacité pour plusieurs patients, on peut recommander d'éviter de se sécher les cheveux à l'aide d'un sèche-cheveux ou d'utiliser par exemple un fer à lisser. Il semble préférable, de manière empirique, d'utiliser des shampoings doux pour apaiser la sensibilité capillaire lors de la chute des cheveux (77). Des accessoires pourront être présentés comme des foulards, des chapeaux ou une perruque. Il existe diverses perruques en cheveux naturels ou artificiels. Il est préférable d'acheter sa perruque avant la chute des cheveux pour pouvoir en choisir une ayant la couleur la plus proche de sa couleur. Concernant l'entretien, le mieux est de laver la perruque une à deux fois par semaine et de la laisser sécher à distance d'une source de chaleur (78).

Avec une ordonnance, les prothèses capillaires sont remboursées à hauteur de 125 euros (base LPPR), une fois par an. Cependant il est nécessaire de transmettre à la Sécurité sociale une demande d'entente préalable sauf si l'achat se fait en pharmacie. Les prix sont variables en fonction du type de perruque. Plusieurs mutuelles prennent en charge une partie complémentaire. Les personnes sous CMU ou AME n'ont pas besoin d'avancer le tiers-payant dans le cas où elles présentent un justificatif. Il est préférable de se rendre chez un revendeur de perruques qui a adhéré à la charte de vente qui a pour but de soutenir une démarche qualité concernant notamment l'accueil et le service après vente. Cette charte a été créée par l'Institut National contre le Cancer (INCa). Sur le site de l'INCa, une liste des revendeurs de prothèses capillaires est disponible et mise régulièrement à jour (78).

3.2.1.7 Réaction inflammatoire

Un œdème (augmentation de volume de la région irradiée) peut apparaître lors de la radiothérapie. Il est généralement modéré, peut se poursuivre après le traitement et disparaît dans l'année qui suit.

3.2.1.8 Effets sur les lignées sanguines

Le traitement par radiothérapie n'a pas d'effet sur les cellules du sang qu'il s'agisse des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes sous réserve du volume de moelle hématopoïétique irradié.

3.2.2 Spécifiques de la zone traitée

3.2.2.1 Radiothérapie céphalique

3.2.2.1.1 Œdème cérébral

Les irradiations au niveau du cerveau peuvent entraîner des œdèmes cérébraux provoqués par une détérioration de la barrière hématoencéphalique. Les signes d'un œdème cérébral sont des nausées et vomissements, une diplopie et des vertiges. Cet œdème peut aller jusqu'à l'hypertension intracrânienne. L'irradiation peut être effectuée avec la prise de corticoïdes (1 à 2 mg/kg/j de méthylprednisone), cette dose doit être augmentée s'il y a présence de céphalées (79). Le pharmacien d'officine peut également conseiller un traitement par homéopathie, bien qu'aucune étude n'ait démontré une efficacité. *APIS MELLIFICA 15CH*, 5 granules 2 à 4 fois par jour contre les œdèmes cérébraux, céphalées, méningisme et *NATRUM SULFURICUM 15CH*, 5 granules le matin, contre les œdèmes cérébraux, céphalées, dépression.

Une encéphalopathie aiguë se déclare au cours de la première semaine et même dans les heures qui suivent la séance d'irradiation. La personne présente une somnolence, des nausées, des vomissements, une dysarthrie, des céphalées. Ces symptômes se résolvent rapidement avec un traitement par corticoïdes. Cependant quelquefois l'évolution peut être très sévère du fait d'un engagement cérébral (métastases nombreuses). Cette complication est rare ou est légère car elle survient à des doses de plus de 3Gy sur des volumes importants et de grandes doses par fraction. On conseille donc systématiquement en prévention des corticoïdes (minimum 16mg de dexaméthasone) 48 à 72 heures avant la première séance et de réduire à 2 Gy la dose par fraction pour les tumeurs importantes (80,81).

3.2.2.1.2 Troubles cognitifs

Le facteur limitant de la radiothérapie dirigée vers le cerveau est la menace d'endommager les fonctions intellectuelles. Les troubles cognitifs après une radiothérapie cérébrale sont mal connus bien qu'il s'agit du principal effet tardif grevant la qualité de vie des survivants.

D'autres complications dites semi-retardées car elles apparaissent deux semaines à six mois après la radiothérapie peuvent se manifester. Ce sont des complications non graves et réversibles habituellement :

- Un syndrome de somnolence peut se manifester avec des durées d'endormissement jusqu'à 20 heures par jour avec des nausées, des céphalées, une anorexie et éventuellement de la fièvre et un œdème papillaire. On remarque aussi des troubles de la mémoire et de l'attention. Ce syndrome de somnolence évolue de manière positive en 3 à 6 semaines
- Une pseudo progression tumorale. L'accroissement des déficits focaux préalables est complété par des céphalées et un ralentissement psychomoteur simulant la récurrence tumorale. Ces effets apparaissent 2 mois après la radiothérapie et disparaissent en quelques semaines à 6 mois. Une aggravation clinique dans les deux mois qui suivent la radiothérapie doit donc être prise avec précaution, ce n'est pas forcément un échappement thérapeutique. Pour ces deux complications une corticothérapie à titre préventif est préconisée
- Des troubles cognitifs transitoires sont constatés dans les six premiers mois de la radiothérapie. Ils peuvent être associés au syndrome de somnolence. Ils régressent généralement au bout d'une année. Les troubles cognitifs sont faibles et concernent l'attention et la mémoire récente
- Une rhombencéphalopathie subaiguë est constatée lors d'une irradiation du tronc cérébral. Une ataxie, une diplopie, un nystagmus et une dysarthrie peuvent la révéler. Bien que dans de rares cas la rhombencéphalopathie peut conduire à la mort, son évolution est favorable naturellement ou sous corticothérapie en 8 semaines
- Enfin des myélopathies semi-retardées, lorsque la moelle cervicale est irradiée, sont possibles 2 à 4 mois après le traitement. Les manifestations cliniques sont un signe de Lhermitte isolé durant quelques mois (81).

3.2.2.1.3 Otites séreuses

Si des bourdonnements d'oreilles, des acouphènes ou un écoulement par l'oreille apparaissent suite à la radiothérapie, cela peut être le signe d'otites séreuses. La cause

d'une otite séreuse est un trouble de la perméabilité tubaire de la trompe d'Eustache en cas d'irradiation de l'oreille externe et moyenne. Le traitement de l'otite séreuse est contesté et difficile, de nombreuses études démontrent des otorrhées et des perforations tympaniques à la suite de la pose d'un aérateur transtympanique. Certaines personnes préconisent donc un traitement conservateur avec observation ou aide prothétique auditive (82).

3.2.2.1.4 Problèmes tardifs

Communément on relève les leucoencéphalopathies, les radionécroses, les atrophies cérébrales et les effets cérébrovasculaires comme complications tardives de l'irradiation du cerveau. Ces complications surviennent des mois voire des années après la fin de la radiothérapie.

Les leucoencéphalopathies apparaissent après association de chimiothérapie intrathécale et de radiothérapie de la totalité de l'encéphale (à partir de doses faibles 25 à 30 Gy). On observe un abaissement lent des fonctions cognitives avec troubles de la mémoire et de la personnalité, confusion et démence. Ces effets secondaires sont dus à une altération diffuse de la substance blanche.

Les radionécroses peuvent apparaître dans 25% des cas après une irradiation stéréotaxique. Elles dépendent de la dose totale d'irradiation, de la dose par fraction et du volume irradié. Les symptômes sont proches de ceux du cancer initial. Le traitement le plus efficace est l'exérèse du foyer de nécrose s'il est abordable de manière chirurgicale et des corticoïdes pour supprimer l'œdème qui accompagne les radionécroses. D'autres pistes thérapeutiques sont en cours d'essais (83).

Les atrophies cérébrales dépendent de la dose par fraction, de la dose totale, des volumes irradiés mais aussi de l'âge. Elles sont définies par un élargissement des sillons corticaux avec une dilatation ventriculaire entraînant une diminution des fonctions cognitives.

Des sténoses des vaisseaux cérébraux de moyen et gros calibres peuvent se manifester après une athérosclérose accélérée. Ces sténoses (syndrome de moyamoya) peuvent entraîner des accidents vasculaires cérébraux (83).

3.2.2.2 Radiothérapie dirigée vers la sphère ORL

Au niveau de la sphère ORL, la radiothérapie peut entraîner de nombreuses complications comme des asialies, des mucites, des dysgueusies, et bien d'autres effets secondaires. Ces complications peuvent être favorisées par les associations à la chimiothérapie, les changements des protocoles (radiothérapie accélérée) ou le terrain (diabète, artérite). C'est pour cela qu'il est nécessaire, avant toute radiothérapie, d'effectuer une remise en état de la bouche. Les buts sont avant tout la prévention des complications et la conservation d'une bonne qualité de vie pour le malade (réhabilitation de phonétique, masticatoire) (4,84).

3.2.2.2.1 Dents et gencives

Lors d'un traitement par radiothérapie, les dents et les gencives sont affaiblies et plus sujettes aux inflammations. La radiothérapie concernant les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) ne peut être commencée qu'après traitement par les dentistes de tous les foyers infectieux dentaires (extraction voire édentation). Entre l'extraction et l'irradiation, idéalement il est préférable d'attendre trois semaines si le risque de ostéoradionécrose est important. Les dents de pronostic incertain sont enlevées, cela concerne les atteintes parodontales, les pathologies périapicales, les caries jusqu'à la pulpe. Les dents saines vont être laissées en place (85). Durant le traitement il est préférable de ne pas effectuer d'acte chirurgical. Si c'est nécessaire, le médecin doit prescrire une antibioprophylaxie (3g d'amoxicilline une heure avant ou 600mg de clindamycine). Une fois la chirurgie réalisée le patient devra prendre 250mg d'amoxicilline trois fois par jour pendant cinq jours. Suite à la radiothérapie, pendant les deux années suivantes un contrôle tous les mois est nécessaire puis tous les trimestres. L'hygiène dentaire doit être stricte avec au moins deux brossages quotidiens (84).

Suite aux irradiations les problèmes dentaires sont fréquents. Pour lutter contre ces problèmes des « gouttières fluorées » sont effectuées avant l'irradiation pour débiter le traitement directement après (pendant l'irradiation on n'applique pas de gel fluoré). Ces « gouttières fluorées » sont des applicateurs, propres à la dentition du patient et permettent la pose de gel de fluor directement au contact des dents. Quelques fois des extractions dentaires sont nécessaires, une antibiothérapie active sur les anaérobies (exemple : Augmentin®) est prescrite avant et après le geste chirurgical (63).

Un gel fluoré est appliqué sur les dents restantes grâce à des gouttières. Ce gel fluoré permet une prévention des caries favorisées par l'asialie radique. Une gouttière de fluoration devra être portée cinq minutes par jour à vie si la dose moyenne d'irradiation est supérieure à 30 Gy, dans le cas contraire pendant 2 ans (Figure 15). Les professionnels de santé devront bien insister sur l'intérêt des applications fluorées car un arrêt est observé chez plus de 3 patients sur 4 à 6 mois après l'irradiation par lassitude ou manque d'informations (4,86).

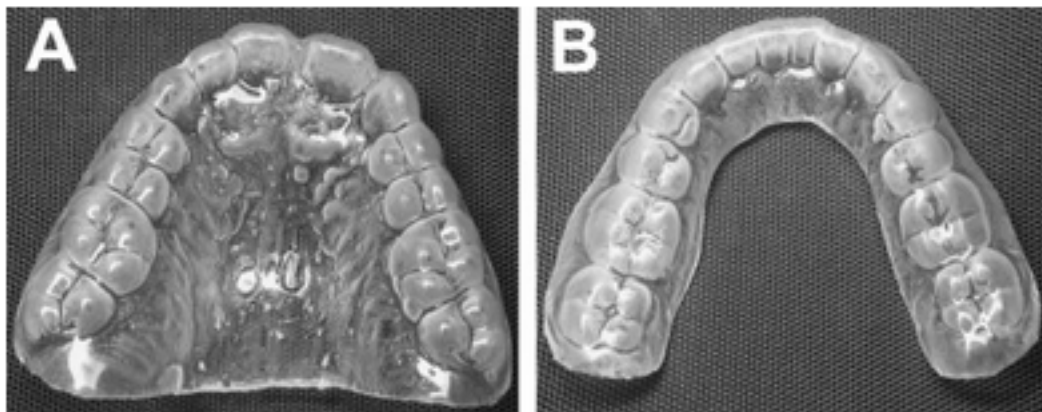


Figure 15 : Gouttières de fluoration (86)

Si ces précautions ne sont pas prises, le patient pourra présenter des caries 4 à 6 mois après la radiothérapie. Les causes des caries sont un changement de la flore buccale dû à une baisse de salive et de pH, une diminution des immunoprotéines salivaires, un pouvoir tampon moins important de la salive.

Plusieurs mois après le début de la radiothérapie, peut apparaître au niveau des articulations temporo-mandibulaires une limitation de l'ouverture buccale, un trismus. Cette limitation est liée à un affinement du cartilage, une raréfaction du liquide synovial et une toxicité musculaire lorsque les muscles masticateurs se trouvent dans les champs d'irradiation. Il faut être cependant prudent car d'autres facteurs comme une infection, une infiltration tumorale ou une carence alimentaire (magnésium) peuvent aussi être à l'origine de limitations de l'ouverture buccale. Les complications sont nombreuses (dénutrition, mauvaise hygiène buccale, trouble de la phonation) et altèrent considérablement la qualité de vie du patient. Le seul moyen de prévention est de réaliser quotidiennement des mouvements des muscles masticateurs auprès d'un kinésithérapeute (87).

Des nécroses muqueuses, situées au niveau de la lésion, peuvent apparaître un à deux ans après le traitement par radiothérapie. Au niveau du rebord interne de mandibule ou sillon glosso-amygdalien, des douleurs, un trismus et une dysphagie sont les conséquences de

ces nécroses. Les douleurs sont le signe d'une surinfection locale qui doit être traitée par une antibiothérapie, des anti-inflammatoires et des antidouleurs. Une surveillance de la cicatrisation de ses nécroses est primordiale. Des risques d'hémorragie et même de rupture carotidienne sont possibles en cas de nécrose au niveau du carrefour pharyngo-laryngé. En cas de poursuite de la nécrose muqueuse, bien qu'un traitement ait été instauré, il faudra soupçonner une poursuite du cancer (63).

L'ostéo-radionécrose est une des complications les plus graves des traitements par radiothérapie (Figure 16). On la retrouve principalement après curiethérapie des carcinomes épidermoïdes de la langue ou de la cavité buccale. Le tissu osseux mandibulaire ou maxillaire ne peut plus cicatriser correctement, le potentiel de régénération osseux est bas. L'ostéo-radionécrose peut survenir de nombreuses années après la radiothérapie. Le facteur pouvant privilégier cet état est le traumatisme (prothèse dentaire inadaptée, brossage iatrogène, extraction dentaire après le traitement). Tout d'abord une nécrose de la muqueuse gingivale dénude l'os mandibulaire puis une lyse osseuse radiologique survient. L'ostéonécrose se caractérise généralement par une douleur et l'exposition osseuse. La plupart des ostéo-radionécroses, après éradication d'un séquestre osseux, ont une évolution défavorable avec un risque de fracture de la mandibule et une création d'un orostome est possible (84,88). Le pharmacien pourra inciter le patient à éviter tous les produits irritants (tabac, alcool) et à avoir une bonne hygiène bucco-dentaire. L'oxygénothérapie hyperbare est controversée et lorsque le diagnostic est précoce une chirurgie avec débridement, curetage et séquestrectomie est réalisée. Si l'ostéo-radionécrose est plus importante une chirurgie interruptrice avec possibilité de reconstruction est pratiquée (89).



Figure 16 : Ostéoradionécrosis de la mandibule d'après Scully C, Porter S, 2001 (2)

3.2.2.2.2 Mucite

La mucite est une inflammation des muqueuses buccales ou digestives suite à un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie. Les muqueuses ont un affaiblissement de leur capacité de régénération cellulaire, ce qui entraîne la mucite. Ces manifestations démarrent le plus souvent à partir de deux semaines de radiothérapie et la cicatrisation se fait en huit semaines si le traitement radiothérapique est arrêté.

Au départ durant la phase d'initialisation, les cellules de l'épithélium basal et de la sous muqueuse sont touchées. Ce processus va induire d'autres lésions (amplification). La mucite est constituée d'aires érythémateuses qui se transforment avec des ulcérations en nécrose (Figure 17). La mucite peut entraîner des douleurs avec une sensation de brûlure, une dysphagie, une altération du goût, un assèchement de la bouche. Ces changements peuvent au niveau nutritionnel provoquer des problèmes d'alimentation. Les problèmes salivaires qu'elle engendre, peuvent également entraîner des caries et des déchaussements des dents. La mucite peut aussi favoriser les infections bactériennes et mycosiques.

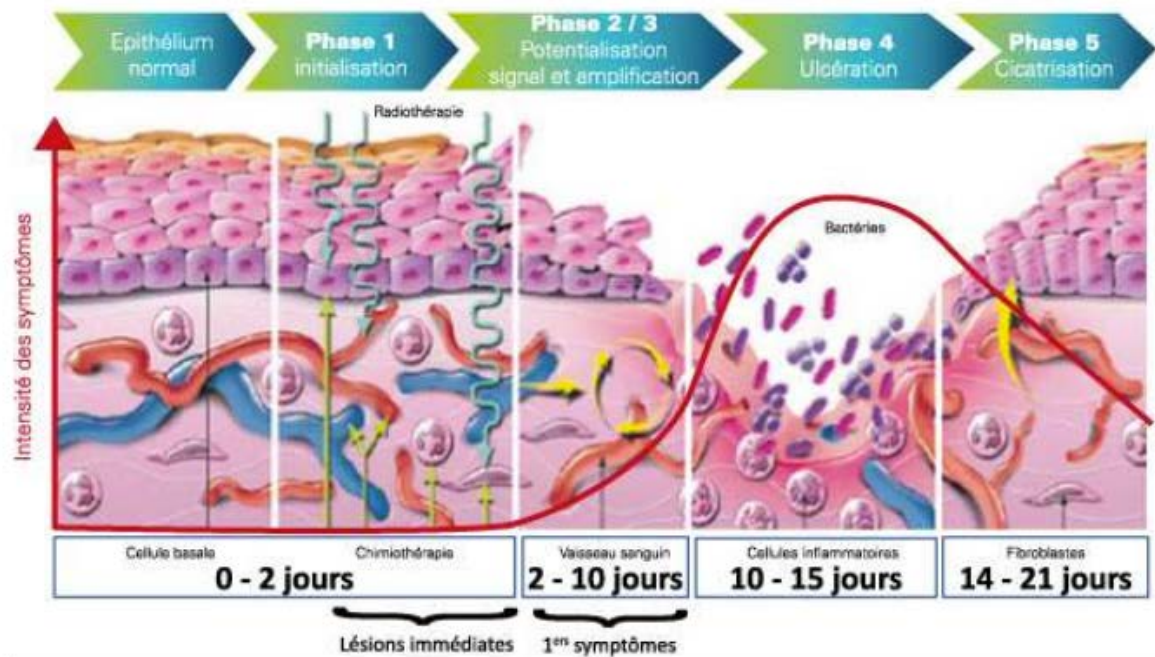


Figure 17 : Physiopathologie des mucites survenant suite à une radiothérapie d'après GPIC, 2011(90)

Certains facteurs peuvent favoriser le risque de mucite. Il peut s'agir d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, d'une parodontopathie chronique, l'altération de la fabrication de salive, ainsi que le tabac associé à la radiothérapie (91).

Les mucites sont gradées de zéro à quatre. Ces grades sont définis par le RTOG (Tableau IX)






Grades	Symptômes	Alimentation	Exemples
Grade 0	Pas de mucite	Normale	
Grade I	Enanthème diffus (douleurs)	Normale. Difficulté à avaler légère	
Grade II	Grade I + plaques pseudo membraneuses de moins de 1,5cm non confluentes	Alimentation solide possible	
Grade III	Grade I et II, plaques pseudomembraneuses de plus de 1,5cm confluentes	Alimentation liquide uniquement	
Grade IV	Grade I + II + III + lésions muqueuses hémorragiques. Douleurs sévères	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire	

Tableau IIX : Différents grades de mucite d'après Plançon M, Debrabant R, Boulot P and al, 2016 (92)

Avant tout traitement il est important d'effectuer une remise en état préalable de l'état dentaire et d'avoir une bonne hygiène dentaire et buccale. Les soins bucco-dentaires ont été recommandés par de nombreux auteurs pour réduire la survenue et la gravité des mucites (93,94). Le médecin et le pharmacien pourront expliquer au patient les signes cliniques caractéristiques d'une mucite ainsi que le sensibiliser aux règles d'hygiène bucco-dentaire. Le pharmacien peut par exemple conseiller d'effectuer un brossage des dents après chaque repas avec une brosse à dent souple voire très souple (brosse chirurgicale 7/100^{ème} ou

13/100^{ème}) et ne pas utiliser de brosse à dents électrique. Il est aussi important de rappeler de laver régulièrement les prothèses dentaires et de s'humidifier régulièrement la bouche.

Compte tenu de l'absence de données concluantes sur le choix d'un produit par rapport à un autre, des bains de bouche type bicarbonate de sodium 1,4% doivent être systématiquement prescrits au patient en prévention d'une mucite. Ils sont à administrer régulièrement 4 à 6 heures après les repas, au minimum 6 fois par jour, dès le début du traitement et jusqu'à 10 jours après. Les bains de bouche antifongiques et antiseptiques sont à bannir en préventif.

Plusieurs études (dont 2 études référencées par le réseau Cochrane) ont également démontré l'efficacité du laser de basse énergie dans le traitement préventif et curatif des mucites (Figure 18). Cette technique utilise une source de lumière monochromatique faite de photons à haute densité, en application simple et atraumatique (4,91,93).

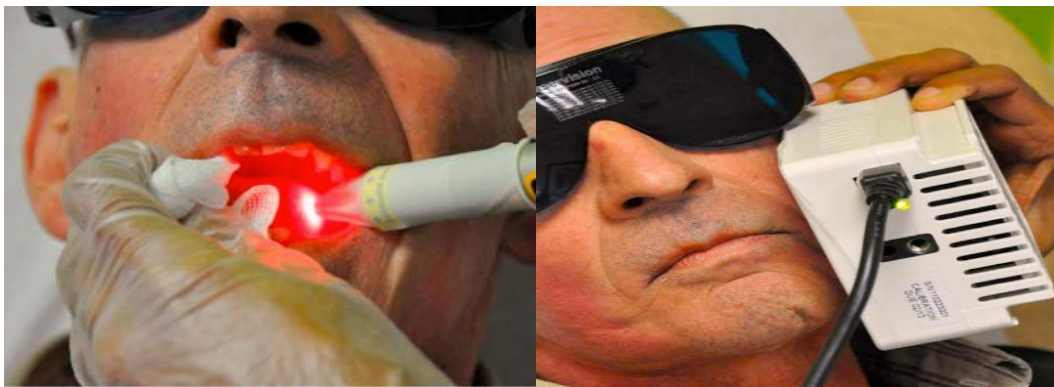


Figure 18 : Laser de basse énergie intra et extrabuccal (91)

La cryothérapie est aussi recommandée par la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) chez les patients recevant une radiothérapie (95).

Le traitement essentiel de cette pathologie repose sur les bains de bouche. La posologie est de 4 à 6 fois par jour. Il est nécessaire d'agiter le flacon avant utilisation, garder le produit en bouche quelques minutes et recracher, à distance des repas. Ces bains de bouche sont constitués de bicarbonate de sodium 1,4%.

Des antifongiques sont utilisés pour éviter une surinfection microbienne et candidosique qui peut s'ajouter à la mucite. Elle est plus habituelle et grave si la totalité de la cavité buccale est dans le champ, s'il y a une co-thérapie chimio-radiothérapie, si la radiothérapie est accélérée et si le patient est séropositif pour le VIH. L'utilisation d'antibiotiques ou

d'antiviraux n'est pas recommandée en prophylaxie en absence de neutropénie, ils sont uniquement recommandés en cas d'infection. On utilise surtout l'amphotéricine B (Fungizone®) et la nystatine (Mycostatine®), qui sont avalés pour traiter des candidoses digestives possibles. Il ne faut pas mélanger ces suspensions buvables avec du bicarbonate sous peine d'une diminution d'efficacité. Et donc un bain de bouche à base de bicarbonate ne doit pas être fait directement après un antifongique local.

Du fluconazole 50mg/j peut aussi être prescrit chez les patients n'aimant pas le goût de la préparation précédente, en cas d'absence d'insuffisance hépatique ou de traitement par anti-vitamines K (AVK). Le fluconazole est conseillé uniquement en thérapeutique ou en prophylaxie chez les personnes à haut risque de mucite, par exemple diabétique ou sous stéroïdes. Une étude non randomisée menée par Nicolatou-Calitis *et al* en 2006 a démontré que le traitement par fluconazole diminue le risque de mucite (14% des personnes touchées contre 44% sans traitement) (94).

Eventuellement en cas de douleurs plus importantes de la lidocaïne 1% pour applications locales ou de la lidocaïne visqueuse 2% peuvent être prescrites. Cependant la prescription de lidocaïne doit être faite avec prudence de part son action anesthésiante des muqueuses qui provoquent des fausses routes et des morsures. Le médecin pourra en cas de douleur liée à l'inflammation locale proposer des corticoïdes (méthylprednisolone) sous forme de bain de bouche. En cas de douleurs importantes des antalgiques de palier I à III pourront être prescrits en fonction du grade de la mucite. Ces traitements sont décrits dans les référentiels de l'AFSOS (95).

Le bleu de méthylène en applications sur les inflammations et du sucralfate (Ulcars®) en suspension buvable (4 sachets par jour en gargarismes) sont aussi des traitements qui peuvent être utilisés. Dans les formes étendues jusqu'à la muqueuse pharyngée, le sucralfate est particulièrement indiqué car l'avaler ne pose pas de problème (4,63).

L'alimentation devra bien sûr être ajustée en privilégiant les formes semi-liquides ou mixées. Pour contrôler la douleur qui peut être importante, des antalgiques (fonction du grade de la mucite) doivent être co-prescrits pour pouvoir continuer une alimentation *per os*. Le pharmacien peut donner des conseils alimentaires pour diminuer les douleurs et faciliter l'alimentation, comme éviter les plats brûlants, préférer les aliments hachés ou mixés (viandes, légumes, fruits), éviter tout ce qui est acide, épicé et utiliser une paille pour boire. Dans le cas où l'alimentation par voie normale *per os* est impossible due à une exposition longue aux radiations, la nutrition artificielle doit être envisagée à l'aide d'une SNG ou d'une gastrostomie, d'autant plus si le patient est dénutri, c'est à dire que son IMC (indice de

masse corporelle) est inférieur à 18,5 ou si sa perte de poids est supérieure à 10% de son poids (96).

Dans le cas de mucites graves une hospitalisation est parfois nécessaire afin d'administrer par voie intraveineuse des antalgiques et de permettre une alimentation parentérale le temps que les lésions inflammatoires guérissent.

La prise en charge médicamenteuse des mucites est résumée dans le (Tableau X) :





 <p>Grade 1</p> <ul style="list-style-type: none">•Antalgiques niveaux I et II•Glaces•Bains de bouche : bicarbonate de sodium	 <p>Grade 2</p> <ul style="list-style-type: none">•Antalgiques niveau II-III•Tamponnement avec sucralfate (non recommandé pour cancers des VADS)•Bain de bouche :<ul style="list-style-type: none">•méthylprednisolone + lidocaïne 1%,•badigeonnage avec compresse de lidocaïne visqueuse 2% ou crème buccale lidocaïne 1 ou 2%
 <p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none">•Antalgiques niveaux III• Bains de bouche<ul style="list-style-type: none">• sucralfate• méthylprednisolone + procaïne•badigeonnage avec lidocaïne visqueuse 2%•Traitement parentérale : antiinfectieux en cas de surinfection, corticoïdesDiscussion alimentatio artificielle	 <p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none">•Même traitement que grade 3 en augmentant la fréquence des soins locaux•Réunion RCP

Tableau X : Prise en charge médicamenteuse des mucites suivant leur grade d'après l'AFSOS (95)

En complément un traitement homéopathique peut être proposé contre les mucites à raison de cinq granules trois à cinq fois par jour, même si aucune étude n'a montré une efficacité (65) :

- *KALIUM BICHROMICUM 9CH* : Aphtes buccaux, profonds et ulcérés, à bords réguliers et fond jaunâtre
- *MERCURIUS CORROSIVUS 9CH* : Aphtes nombreux, gingivites et stomatites aiguës ulcéreuses pouvant aller jusqu'à un saignement et une douleur brûlante intense.

3.2.2.2.3 Xérostomie

Suite à l'irradiation des glandes salivaires une xérostomie (sécheresse buccale) peut survenir par une atrophie des cellules sécrétoires. L'hyposialie post radiothérapie est proportionnelle au volume glandulaire soumis aux rayons et à la dose délivrée. Elle est passagère pour des doses en dessous de 50 Gy et définitive après cette dose. Le flux salivaire moins important conduit à une transformation du pH de la salive. Ces variations ont pour conséquence une susceptibilité plus importante aux infections comme *Candida albicans*, nécessitant la prescription de bains de bouche au bicarbonate de sodium à 1,4% en préventif. Elle incite également l'apparition de caries et entraîne une modification du goût (84).

La xérostomie est caractérisée par une sécheresse buccale avec une élocution difficile et une dysphagie, une dysphonie, une irritation importante des muqueuses et une altération du goût.

Pour lutter contre la xérostomie, la prévention est la priorité. L'amifostine administré par voie IV dans les trente minutes précédant chaque séance d'irradiation réduirait de manière importante sa fréquence. Une étude sur deux ans a montré que 19% des personnes sous amifostine et traitées par radiothérapie ont présenté une xérostomie de grade II ou plus contre 36% dans une population témoin (97). Mais ce médicament est difficile d'emploi (injection IV et risque d'hypotension) et coûteux. Des conseils simples peuvent aussi être donnés par l'oncologue ou le pharmacien :

- se brosser les dents trois fois par jour avec une brosse souple
- boire fréquemment au moins deux litres par jour
- des substances amères ou acides ainsi que des chewing-gums sans sucre peuvent être utilisés
- protéger ses lèvres avec un corps gras
- éviter les plats chauds et épicés pouvant irriter les muqueuses

Des médicaments sialologues (cholérétiques ou parasymphomimétiques) ou des substituts salivaires constituent le traitement de cette hyposialie.

Les sialologues vont stimuler le tissu fonctionnel résiduel des glandes salivaires. La pilocarpine (administrée à la posologie de un à deux comprimés avant les repas) est faiblement prescrite de part son efficacité transitoire, ses effets cardiaques et sa mauvaise tolérance digestive. Une étude sur 162 personnes a montré que 42% des personnes ont vu

un effet positif sous pilocarpine mais avec de nombreux effets secondaires (98). L'anétholtrithione (Sulfarlem S25®) peut également être utilisé mais son efficacité est faible. Les substituts salivaires type Aequasyl/artisial, le gel BioXtra® ou la salive source de carboxyméthyl cellulose ou de mucine et xanthangum sont employés (99). Suivant le produit la posologie est de 6 à 10 fois par jour (86,100).

La xérostomie apparaît souvent avec des mycoses, entraînant l'administration de bains de bouche antifongiques plusieurs semaines après la fin de l'irradiation. Elle peut aussi se développer de nombreux mois après la fin du traitement, sa prise en charge est identique à celle de la phase aiguë.

3.2.2.2.4 Dysgueusie / Dysphagie

Une altération du goût s'observe suite à une radiothérapie de la tête et du cou, entraînant une perte d'appétit. La cause est une altération des glandes salivaires et des papilles gustatives de la langue. L'effet de l'irradiation est rapide en une à deux semaines de traitement. Une amélioration est observée en trois à six mois, même si une détérioration peut se poursuivre. Les saveurs les plus touchées sont le salé et la saveur amère, d'autres aliments peuvent donner la sensation d'avoir un goût métallique (viande). Plusieurs suggestions peuvent être amenées aux patients qui n'ont plus l'envie de manger. On peut conseiller de fractionner le plus possible les repas, réduire les boissons durant les repas, privilégier les aliments les plus aimés et de prendre les repas dans le calme.

La difficulté à avaler est principalement due à la diminution de salive, à de possibles inflammations des voies digestives (pharyngite, oesophagite). Cet effet secondaire se déclare vers deux semaines de traitement.

La douleur à la mastication et la déglutition due à la xérostomie, ajoutée à l'anorexie attribuée à la dysgueusie entraînent une dénutrition et un amaigrissement. L'estimation de l'état nutritionnel du patient est nécessaire surtout pour les cancers des VADS. Elle doit être réalisée avant, pendant et après le traitement par radiothérapie. Au cours des consultations le médecin doit faire un examen clinique, vérifier le poids du patient, estimer le pourcentage d'amaigrissement éventuel. Le poids du malade est confronté, à l'aide de tables, au poids idéal et à son poids habituel, ainsi qu'à la rapidité de cette perte de poids. Pour suivre l'état nutritionnel du patient, la mesure de l'albuminémie, de la pré-albumine et de la transferrine

est indiquée. La progression de la courbe pondérale est suffisante en général pour le suivi des malades (4,101).

Pour lutter contre cet amaigrissement l'alimentation doit être adaptée aux gênes de mastication et de déglutition. Les aliments pourront être mixés et fractionnés au cours de la journée. Les aliments trop chauds ou trop épicés devront également être proscrits (102).

3.2.2.2.5 Larynx radique

Lors des consultations de surveillance, il faut vérifier que le patient ne présente pas de dysphonie ni de dyspnée laryngée. Le traitement repose sur une corticothérapie courte. Si cette dyspnée perdure une trachéotomie est nécessaire (63).

3.2.2.3 Radiothérapie dirigée vers le thorax

3.2.2.3.1 Complications mammaires

La radiothérapie mammaire a fréquemment comme effet indésirable une épithélite cutanée pouvant évoluer de l'érythème simple à la desquamation. Les brûlures sont apaisées par une crème Biafine®, substituée par un antiseptique asséchant si apparaît une pré-desquamation.

On peut observer aussi des œdèmes mammaires douloureux. Il faut surtout faire attention qu'il n'y ait pas de surinfection mycosique en cas de volume mammaire imposant et chez les femmes âgées. La prudence est de mise surtout dans le sillon sous-mammaire, nécessitant une surveillance régulière tout au long du traitement.

Une modification de l'apparence du sein suite à la radiothérapie peut apparaître. On observe une modification de taille, forme et de fermeté du sein. Une étude anglaise conduite au Royal Marsden a montré que l'utilisation de la RCMI réduisait considérablement ces modifications (modifications observées chez 40% des patients traités par RCMI contre 58% par radiothérapie bidimensionnelle) (103).

3.2.2.3.2 Œsophagite

Dans le cas de cancers broncho-pulmonaires ou œsophagiens, les irradiations thoraciques entraînent rarement des problèmes cutanés. La toxicité fréquente lors des radiothérapies thoraciques (surtout cancers pulmonaires et œsophagiens) est une œsophagite. L'œsophagite radique aiguë correspond à l'ensemble des manifestations œsophagiennes (dysphagie, odynophagie) apparaissant dans les trois premiers mois de la radiothérapie. Les différents facteurs de risque sont le sexe féminin, l'âge, l'IMC, une dysphagie présente avant traitement, le stade tumoral et ganglionnaire, la radiothérapie accélérée et la dose délivrée (104).

La sévérité de cet effet secondaire est classée selon l'échelle du RTOG (Tableau XI)

Grades	Symptômes	Alimentation
Grade 0	Asymptomatique	
Grade I	Dysphagie ou odynophagie légère	Nécessite éventuellement un anesthésique local ou un analgésique non opioïde. Régime alimentaire allégé
Grade II	Dysphagie ou odynophagie modérée	Nécessite un analgésique opioïde. Alimentation liquide ou mixée
Grade III	Dysphagie ou odynophagie sévère avec déshydratation ou amaigrissement	Possibilité d'alimentation par sonde nasogastrique ou IV
Grade IV	Obstruction complète, fistule ou perforation, ulcération	Intervention chirurgicale urgente
Grade V	Décès	

Tableau XI : Classification des œsophagites d'après Challand T, Thureau S, Dubray B *et al*, 2012 (104)

Pour limiter ces effets, des conseils simples peuvent être donnés comme ne pas manger trop chaud et éviter tous les aliments acides et irritants (vinaigrette, épices, ..)

Le traitement médicamenteux a pour but de soulager les symptômes. Il repose sur des pansements gastriques, éventuellement des inhibiteurs de la pompe à protons, notamment pour les reflux gastro-œsophagiens associés. Pour combattre l'odynophagie, de la lidocaïne en gel peut être utilisée. Le traitement peut être complété par des antalgiques suivant le grade de l'œsophagite et du sucralfate améliorant la cicatrisation (63).

Une nutrition artificielle, entérale ou parentérale peut être nécessaire. Cependant il est rare que l'œsophagite aiguë empêche l'alimentation ou même entraîne une interruption du traitement par radiothérapie. Cet arrêt n'est pas une bonne chose car durant cette période l'œsophage peut se rétablir mais la tumeur peut à nouveau se développer. Dans les cas les plus graves une prise en charge chirurgicale est nécessaire.

Les effets secondaires tardifs sur l'œsophage sont rares, ils sont la conséquence d'une altération de la paroi musculaire. Une sténose fibreuse peut être une complication de l'oesophagite radique et obliger des dilatations itératives si les problèmes fonctionnels sont importants. Autrement, de simples conseils diététiques sont satisfaisants. Exceptionnellement, des perforations oesophagiennes sont aussi observées (105).

3.2.2.3.3 Complications pulmonaires

Les complications pulmonaires sont rares, mais une pneumopathie radique aiguë peut se développer suite à la radiothérapie. Huit semaines après la radiothérapie, une opacité rétractile est visible à la radiologie, elle est limitée dans le champ d'irradiation, reproduisant le dessin des faisceaux. Des anomalies en dehors du champ sont également probables. Elles se manifestent par une toux sèche, une fièvre, une sensation d'inconfort thoracique et quelquefois une dyspnée d'effort. Elles se présentent 6 semaines à 6 mois après la fin du traitement. Le traitement se résume à une corticothérapie (1mg/kg) pendant 2 à 4 semaines et diminution progressive en 3 à 12 semaines et une oxygénothérapie si besoin (106). Dans les formes les plus importantes, un syndrome de détresse respiratoire aiguë peut se manifester avec quelquefois un tableau d'infections souvent fatales (107).

Les formes tardives des effets secondaires de la radiothérapie au niveau pulmonaire sont surtout exprimées par une insuffisance respiratoire. La pneumopathie radique est une réaction inflammatoire qui va être lentement succédée par une fibrose pulmonaire. D'un point de vue histologique, la fibrose pulmonaire est une multiplication de fibroblastes, un amas de collagène et une destruction de l'architecture du poumon entraînant une réduction de la capacité de transfert de l'oxygène. Le traitement repose sur des bronchodilatateurs et des corticoïdes, oraux ou inhalés en fonction de la sévérité des symptômes et si nécessaire une oxygénothérapie au long cours (63).

3.2.2.3.4 Complications cardiaques

Tous les tissus cardiaques peuvent être endommagés par les rayons ionisants. Les complications cardiaques post-radiques précoces sont des atteintes valvulaires. Chez les personnes possédant un pacemaker, un avis préalable du cardiologue est nécessaire en cas d'irradiation directe. La radiothérapie risque d'endommager cet appareil, durant la séance une surveillance cardiaque par électrocardiogramme est nécessaire. Les risques de développer une complication cardiaque suite à une radiothérapie sont liés à l'âge (patient jeune), au tabac, à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant le développement de la radiothérapie conformationnelle avec asservissement respiratoire a considérablement réduit les effets précoces (108).

Des péricardites aiguës peuvent apparaître avec des douleurs thoraciques, de la fièvre et quelquefois des anomalies du segment ST à l'électrocardiogramme. Elles guérissent généralement spontanément mais peuvent obliger la prise de corticoïdes et du repos. La Revue médicale suisse recommande, avant de débiter le traitement, une échocardiographie de référence et un suivi médical régulier au long cours. Pour des doses supérieures à 35 Gy un screening par électrocardiographie, 5 ans après la radiothérapie, et une recherche de maladies coronariennes sont également recommandés (109).

Selon les homéopathes, dans le cas d'irradiation de l'aire cardiaque, des traitements homéopathiques complémentaires sont possibles, après avis de l'oncologue

- *Aurum metallicum* 30CH : Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et œdèmes, angor, artériosclérose des gros vaisseaux, cardiomégalie
- *Causticum* 30CH : Cicatrisation musculaire rétractile
- *Naja tripudians* 15CH : Valvulopathie, bradycardie, troubles du rythme, douleur cardiaque, palpitations (65).

Les conséquences tardives au niveau cardiaque sont des atteintes valvulaires, péricardiques et coronaires.

Les atteintes valvulaires sont dans la majorité des cas asymptomatiques (71% des cas). Le traitement est le même que celui conseillé à la population générale avec en plus une prophylaxie de l'endocardite lors des gestes invasifs

Les péricardites chroniques apparaissent 10 à 20 ans après l'irradiation. Elles représentent 9% des péricardites chroniques constrictives. Elles touchent 1 à 5% des irradiés pour le

cancer du poumon ou du sein et 5 à 10% des irradiés pour lymphome. Les symptômes sont une douleur thoracique avec dyspnée. Un drainage péricardique et même une péricardectomie peuvent être réalisés en plus du traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque (108).

Les coronaropathies sont la source essentielle de mortalité suite à une radiothérapie (surtout cancer du sein et maladie de Hodgkin). Elles surviennent habituellement 5 à 6 ans après la radiothérapie. Les symptômes sont ceux de l'angor classique. L'angioplastie est le traitement de prédilection de coronaropathies post-radiques.

3.2.2.4 Radiothérapie dirigée vers l'abdomen

3.2.2.4.1 Troubles digestifs

Cinquante à quatre-vingt pour cent des patients traités au niveau épigastrique présentent des nausées et vomissements. Les nausées et vomissements survenant de manière inconstante vont inciter les patients traités par radiothérapie à l'arrêter ou à la repousser. De même, les vomissements peuvent provoquer une baisse d'alimentation entraînant dans de rares cas des hospitalisations. Comme pour les effets cutanées la gravité et l'incidence dépendent de la technique de radiothérapie, du site et du volume irradié, des doses mais aussi du patient en fonction de son sexe, âge, traitements associés, ...

Ces effets se manifestent dès la première semaine et peuvent se poursuivre durant toute la durée du traitement. Les nausées apparaissent beaucoup le soir ou le lendemain de la séance. Elles ne perdurent pas plus de quelques jours et ne provoquent pas toujours de vomissements.

Suivant la partie du corps irradiée, plusieurs zones de risque ont été créées : haut, moyen, faible et très faible risque émétogène (Tableau XII). Les conseils de prévention pour le bon usage des antiémétiques dépendent des protocoles de radiothérapie mis en place (110).

Niveau de risque	Zone irradiée	Recommandations antiémétiques	MASCC : niveau de confiance scientifique/ niveau de consensus	ESMO : niveau de preuve/grade de recommandation
Haut (> 90 %)	Irradiation corporelle totale, irradiation lymphoïde totale	Prévention avec des antagonistes des récepteurs 5-HT3 + DEX	Haut/haut (pour l'ajout de DEX : modéré/haut)	II/B (pour l'ajout de DEX : III/C)
Moyen (60–90 %)	Partie supérieure de l'abdomen, demi-corps, partie supérieure du corps	Prévention avec des antagonistes des récepteurs 5-HT3 + DEX en option	Haut/haut (pour l'ajout de DEX : modéré/haut)	II/A (pour l'ajout de DEX : II/B)
Faible (30–60 %)	Crâne, craniospinal, tête et cou, région thoracique inférieure, pelvis	Prévention ou « rescue » avec des antagonistes des récepteurs 5-HT3	Modéré/haut (pour « rescue » : faible/haut)	III/B (pour « rescue » : IV/C)
Très faible (< 30 %)	Extrémités, sein	« Rescue » par antagonistes des récepteurs à la dopamine ou des antagonistes des récepteurs 5-HT3	Faible/haut	IV/D

^a En cas de radiochimiothérapie concomitante, la prévention antiémétique repose sur les recommandations antiémétiques associées à la chimiothérapie dans la catégorie de risque correspondante, à moins que le risque émétogène ne soit plus important avec la radiothérapie qu'avec la chimiothérapie.

Tableau XII : Niveau de risque émétogène suivant les zones irradiées et nouvelles recommandations MASCC/ESMO pour les vomissements radio-induits d'après Rey J-B, Launay-Vacher V, Scotté F *et al*, 2012 (110)

En cas de risque élevé, un traitement à base d'antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (Ondansétron, Granisétron) et de la dexaméthasone avant et 24 heures après la radiothérapie sont recommandés. En cas de risque intermédiaire, les antagonistes des récepteurs 5-HT3 seront aussi conseillés mais la dexaméthasone pourra être administrée si besoin avant la session de radiothérapie. Pour les risques faibles il y aura éventuellement un traitement prophylactique avec des antagonistes des récepteurs 5-HT3 et pour les risques très faibles, si besoin, des sétrons ou des antagonistes des récepteurs dopaminergiques (Métoclopramide) (111). La dexaméthasone n'a pas été formellement étudiée mais les experts conviennent d'une activité (112).

Des conseils simples peuvent être donnés à l'officine pour prévenir ces effets, comme éviter les aliments à odeurs fortes, préférer les repas froids ou tièdes pour limiter les odeurs, faire un repas dans le calme, ne pas se coucher directement après un repas. De plus il est conseillé de boire de l'eau tout au long de la journée en cas de vomissements. Suite à des vomissements, il vaut mieux se rincer la bouche et attendre deux heures avant un repas. Le jour de la séance faire un repas léger ou des petits repas sans aliments riches (frits, gras) et ne pas manger deux heures avant et après la séance. En cas de vomissements fréquents, les médicaments antiémétiques sous la forme de suppositoires sont plus adaptés. En complément, les homéopathes recommandent *Nux vomica 9CH* ou *Ipeca 7Ch* par exemple à la posologie de cinq granules trois fois par jour.

De manière chronique après l'irradiation des douleurs abdominales à type de spasmes ou de diarrhées chroniques peuvent apparaître. Un régime alimentaire adapté et éventuellement un traitement symptomatique sont suffisants. Le grêle radique est limité, il est défini par une sténose d'une anse. Le patient présente alors un syndrome occlusif. Le traitement le plus préférable est l'excision chirurgicale de l'anse.

3.2.2.4.2 Colite radique

La colite radique se déclare par des épisodes de colite et la plupart du temps de diarrhées, dont la gravité est proportionnelle à la quantité de fibres ingurgitée. Un régime alimentaire devra être mis en place et si nécessaire le médecin pourra prescrire des antispasmodiques et des anti-diarrhéiques (113).

3.2.2.4.3 Iléite radique

L'iléite radique précoce est caractérisée par des troubles du transit (diarrhées), des douleurs abdominales, un météorisme, et même éventuellement un tableau sub-occlusif. L'iléite radique peut surtout se manifester dès 30 à 40 Gy. La principale mesure préventive est un régime alimentaire sans résidus et sans laitages. Des protecteurs de la muqueuse intestinale (diosmectite (Smecta®), sucralfate Ulcar®) pourront être administrés. La diarrhée doit être prise en charge le plus tôt possible, car elle peut entraîner des pertes liquidiennes importantes aboutissant à une déshydratation. La prise en charge repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et la prise de médicaments anti-diarrhéiques. Le loperamide (Imodium®) et l'oxyde de loperamide (Arestal®) sont des ralentisseurs du transit, ils sont utilisés généralement en première intention. Sinon des anti-sécrétoires comme le racécadotril (Tiorfan®) peuvent également être utilisés. En cas de spasmes (phloroglucinol (Spasfon®), trimébutine (Débridat®)) seront des traitements médicamenteux efficaces.

Les conseils hygiéno-diététiques sont de boire beaucoup d'eau au moins 2 litres par jour pour éviter la déshydratation liée à la diarrhée. Les aliments à privilégier et à éviter sont résumés dans le tableau suivant (Tableau XIII). Il faut préférer les aliments pauvres en fibres, le riz, les pâtes, les biscottes et carottes, et au contraire éviter les fruits, les légumes, le lait, le café et les produits glacés (63).

Aliments	Activité
A préférer	
Les aliments pauvres en fibres : riz, pâtes, biscottes, carottes	Totalement absorbés par l'organisme (selles moins abondantes)
Les boissons riches en sucre mais non gazeuses	Apport de glucose et d'eau
A éviter	
Les fruits et les légumes crus	Peu absorbés (augmentation des selles)
Les plats épicés et l'alcool	Irritent le tube digestif
Le café	Accélère le transit

Tableau XIII : Conseils alimentaires contre la diarrhée

Cependant si ces complications persévèrent, un arrêt de la radiothérapie et une mise au repos de l'intestin seront nécessaires grâce à une alimentation parentérale. Des corticoïdes, des antiseptiques et des pansements intestinaux seront ajoutés (114).

3.2.2.5 Radiothérapie dirigée vers le bassin ou le pelvis

3.2.2.5.1 Problèmes de vessie

La cystite radique est une conséquence directe de la radiothérapie. On le remarque surtout chez les malades traités :

- pour les femmes, contre un cancer du col ou du corps de l'utérus (radiothérapie externe ou curiethérapie)
- pour les hommes, contre un cancer de la prostate, de la vessie, du canal anal ou du rectum.

Les premiers signes de la cystite radique accompagnée d'un érythème muqueux transitoire se présentent au début de la radiothérapie. Ils se traduisent par une pollakiurie, des impériosités mictionnelles, des brûlures mictionnelles, une hématurie. Cependant quelques fois l'hématurie est la seule manifestation. Ces signes peuvent se manifester dès 30 Gy en 3 à 4 semaines et peuvent survenir très rapidement comme tardivement (plus de dix ans après la fin du traitement). La clinique est souvent suffisante pour affirmer le diagnostic, mais dans des situations plus complexes (maladies neurologiques) une évaluation par cystoscopie ou un bilan urodynamique est préconisé.

L'absence d'infection urinaire doit être vérifiée dans un premier temps. Le pharmacien ne devra pas oublier de rappeler au patient de boire beaucoup d'eau. Des traitements symptomatiques par des désinfectants urinaires, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie rectale peuvent être adoptés, même si l'efficacité n'a pas été démontrée (115). Contre les pollakiuries et les impériosités mictionnelles un traitement par anticholinergiques est mis en place. De plus en cas d'hématurie macroscopique, la mise en place d'une sonde urinaire à double courant est nécessaire.

D'autres méthodes sont également pratiquées : les instillations endovésicales de diméthylsulfoxyde ou d'alun de potassium, la coagulation endoscopique, le traitement par oxygène hyperbare (53,115).

L'incidence des effets à long terme des irradiations des organes génitaux urinaires est de 12%. Cependant cette incidence est certainement inférieure à la réalité car une partie de ces complications comme les sténoses urétérales ou les fistules apparaissent tardivement.

Les sténoses de l'urètre sont rares (3 à 7%). Elles apparaissent entre 12 et 18 mois après la fin du traitement. Il peut ne pas y avoir de signes cliniques spécifiques. Sinon le patient peut développer des signes urinaires liés à l'obstruction comme une dysurie, une pollakiurie ou encore une rétention urinaire. Le traitement est une urétrotomie endoscopique (53).

Dans la phase chronique, on observe une altération des fibres lisses du détrusor et la formation d'une fibrose. A travers les couches musculaires, de larges dépôts de collagène se forment. Une endocardite oblitérante et une ischémie de la paroi vésicale sont responsables d'hématuries ou de fistules pouvant apparaître 10 ans après la fin de la radiothérapie. Les fistules radio-induites apparaissent habituellement dans les deux ans suivant le traitement. Si elles surviennent plus tard il faudra vérifier qu'il ne s'agit pas d'une récurrence tumorale. Les facteurs de risques d'une fistule sont des instillations de chimiothérapie endovésicales et de nombreuses résections de tumeurs de la vessie. On distingue les fistules vésicovaginales simples, souvent hautes, des fistules vésicovaginales complexes avec atteinte du trigone, du sphincter, du détrusor et ajoutées à une fistule vers le rectum. Le traitement par voie haute est une excision du trajet de la fistule avec une interposition de tissus sains ou d'épiploon. Pour la voie basse, on excise la fistule après l'avoir cathétérisée grâce à une sonde vésicale associée à une interposition de tissus sains et vascularisés (53).

Les cystites radiques tardives apparaissent au moins 3 mois après la radiothérapie jusqu'à plusieurs années après celle-ci. Elles ne sont pas nécessairement précédées d'une réaction précoce. Ces phénomènes ont comme manifestation clinique une pollakiurie, un trouble

mictionnel et une impériosité. Les cystites radiques tardives sont surtout caractérisées par des hématuries récidivantes pouvant s'aggraver en caillottage vésical avec rétention d'urine. Avant toute chose il est important de supprimer toute suspicion d'infection urinaire (ECBU) ou de récurrence tumorale. En cas d'hématurie une endoscopie vésicale est systématique pour confirmer le diagnostic. De plus un dosage des PSA, une créatininémie, une NFS-plaquettes hémostases sont réalisés. Le traitement est surtout symptomatique et a pour but l'arrêt des événements hématuriques. Des anticholinergiques contre la pollakiurie, des antalgiques contre la douleur, des alpha-bloquants pour la dysurie. Si le patient est sous anticoagulant il doit en parler à son médecin et un arrêt peut être envisagé. Pour réduire les saignements, de l'acide tranexamique (Exacyl®) peut être prescrit. Contre l'hématurie des lavages vésicaux, des installations vésicales ou une oxygénothérapie hyperbare peuvent être pratiqués.

3.2.2.5.2 Rein

Les effets nocifs pour le rein apparaissent dès 12 à 20 Gy, ce qui en fait l'organe le plus radiosensible du système urogénital. Les effets secondaires au niveau du rein sont rares. Les signes cliniques de la néphrite apparaissent 6 à 12 mois après la fin de la radiothérapie. Ils sont caractérisés par un œdème, une hypertension, une anémie, une urémie et une insuffisance rénale. L'élément avec la plus mauvaise prévision est l'hypertension artérielle. Cette hypertension peut être traitée grâce à des médicaments antihypertenseurs ou une néphrectomie en cas de lésions unilatérales. En cas d'insuffisance rénale une hémodialyse, éventuellement une transplantation rénale, sont préconisées (53).

3.2.2.5.3 Rectite radique

La rectite radique précoce apparaît dans les cas d'irradiations abdominales et pelviennes. Cette complication est fréquente, elle se rencontre en cas d'irradiation du sigmoïde ou du rectum. Les symptômes de la rectite radique sont des douleurs locales, des selles répétées, occasionnellement liquides et la production de glaires. Les traitements locaux sont des corticoïdes (mousse intratéciale). Des poussées hémorroïdaires peuvent se manifester durant la rectite radique (63).

Des traitements complémentaires homéopathiques peuvent également être proposés (65) :

- *Mercurius corrosivus 9CH* (3 à 5 granules toutes les demi-heures) : Inflammation muqueuse avec douleurs, infection urinaire, inflammation intestinale avec besoin impérieux anal ou vésical

- *Phosphorus 15CH* : Congestion localisée cutanée, saignements

3.2.2.5.4 Problèmes gynécologiques

Les troubles de la fonction sexuelle sont nombreux, ils dépendent du type, du stade et du traitement utilisé pour le soigner. Comme nous l'avons vu précédemment, le contexte personnel et familial est lui aussi très important dans l'image que se fait de lui-même le patient suite au cancer. Une prise en charge globale précoce est nécessaire (116).

Chez la femme, une dyspareunie est fréquente (40 à 50% des patients). Une douleur vive est ressentie par la patiente lors de la pénétration. Cette douleur est variable, il peut s'agir d'une simple gêne à une douleur importante, rendant insupportable le rapport sexuel et entraînant une peur par anticipation lors de nouvelles tentatives.

Une dermite périnéale sévère peut se manifester rapidement dans le cas d'une radiothérapie dirigée vers le canal anal, le bas du rectum, la vulve ou le vagin. Ce phénomène est temporaire mais peut se poursuivre trois à six mois. Des soins usuels : Biafine® sur la périnée, antiseptique asséchant dans les plis et sur les ulcérations sont prescrits. Des bains de siège à base de solution de savon alcalin sont ajoutés.

Ainsi, lors d'une radiothérapie du bassin, les muqueuses génitales peuvent être irritées et sont susceptibles de saigner. L'irritation des muqueuses peut provoquer des douleurs lors des rapports sexuels, qui sont donc à éviter dans ce cas. Le médecin peut conseiller des produits pour réduire les irritations localisées comme des gels, crèmes et lubrifiants locaux.

Une importante sécheresse vaginale due à une perte de l'épithélium vaginal peut aussi apparaître à la suite des traitements (surtout curiethérapie).

La toxicité à long terme de la radiothérapie au niveau du vagin est caractérisée par une sécheresse et un prurit, facilitant les infections fongiques. Une hypoxie chronique ainsi qu'une atrophie des muqueuses peuvent se manifester suite à des lésions capillaires avec diminution du diamètre des petits vaisseaux vaginaux. Les effets secondaires sur le vagin se manifestent le plus souvent 6 à 12 mois après le traitement.

Dans certains cas exceptionnels, des ulcérations, des fistules (rectovaginales, vésicovaginales ou uréthrovaginales) et même des nécroses vaginales sont possibles. Plus souvent des télangiectasies et des saignements sous-muqueux se produisent (117).

3.2.2.5.5 Fertilité et dysfonction érectile

Sous radiothérapie, il est absolument contre-indiqué de démarrer une grossesse. Les rayons peuvent entraîner des malformations du fœtus. En cas de grossesse lors de l'annonce de cancer ou avant le début des traitements, une discussion sur la poursuite de la grossesse et le timing de la radiothérapie doit être engagée.

Le traitement par radiothérapie a des effets néfastes sur la fertilité féminine. A partir de doses faibles un risque de ménopause précoce est possible, lié à une irradiation des ovaires.

Chez l'homme, des altérations de la spermatogenèse dépendent de la dose délivrée :

- des doses inférieures à 0,8 Gy provoquent une oligospermie
- des doses entre 0,8 et 2 Gy une azospermie temporaire
- des doses supérieures à 2 Gy une azospermie définitive (118).

Pour combattre l'infertilité produite par la radiothérapie, chez les femmes jeunes, une conservation d'ovocytes peut être pratiquée. C'est-à-dire que l'on va faire un prélèvement d'ovocytes et les congeler avant le traitement. Pour les hommes atteints d'une maladie de Hodgkin, d'un cancer des testicules ou nécessitant une irradiation du corps entier ou de l'abdomen (lymphome) une congélation du sperme avant irradiation peut être faite. La conservation du sperme se fait au CECOS (Centre d'étude et de conservation du sperme).

Chez les hommes, des dysfonctions érectiles sont susceptibles d'apparaître à la suite d'une radiothérapie. Les causes sont une fibrose des corps caverneux et une altération vasculaire. Il est nécessaire d'expliquer au patient qu'après un traitement par radiothérapie ou curiethérapie, plus de 50% des hommes présentent des troubles de l'érection, de l'orgasme et de l'éjaculation. Les dysfonctions érectiles se manifestent rapidement durant la radiothérapie et leur prévalence s'accroît progressivement pendant les trois ans qui suivent le traitement. Les facteurs de risques principaux sont l'âge et le diabète. Au contraire si avant la radiothérapie le patient présentait des érections durant la nuit, c'est un facteur de bon pronostic. Pour ce qui est des traitements par curiethérapie de la prostate grâce à des implants

d'iode 125 et de palladium 103, leurs conséquences sexuelles sont équivalentes à celles de la radiothérapie.

La poursuite des traitements est essentielle mais le professionnel de santé devra également tenir compte de cet aspect important dans la vie du patient en prenant en charge après le traitement les dysfonctions érectiles. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V (iPDE5) sont prescrits le plus tôt possible. Les médicaments par voie *per os* (sildénafil, tadalafil, vardénafil) sont utilisés à la demande ou en continu mais ne sont pas remboursés. Il est aussi important de vérifier dans le cadre de ces prescriptions que le patient n'a pas certains problèmes cardiaques. En cas d'inefficacité de ces traitements une analyse d'un déficit en testostérone doit être faite. Ce déficit peut empêcher l'activité des iPDE5 (115). Avant de prononcer un insuccès, le patient devra prendre au moins six comprimés. Des injections intracaverneuses (alprostadil (Edex®) et (Caverject®)) sont elles, utilisées à la demande. Les injections sont plus efficaces que les formes *per os*, remboursées par la sécurité sociale dans cette indication mais plus contraignantes. Eventuellement en alternative aux injections, un vacuum peut être utilisé mais cette technique est abandonnée dans les premiers mois chez 50% des patients. Des implants pénien sont aussi une bonne réponse au problème de dysfonctions érectiles, peu proposés par les médecins (119,120).

3.2.2.5.6 Ménopause

Un arrêt des règles et la ménopause peuvent se mettre en place chez les femmes non ménopausées traitées par radiothérapie. La radiothérapie dirigée vers le bassin entraîne un dysfonctionnement des ovaires. Après traitement par radiothérapie, le risque de voir apparaître une ménopause précoce est fonction de l'âge et de la dose. Pour éviter cet effet secondaire, une transposition ovarienne de manière chirurgicale peut être pratiquée. Cette technique permet d'écarter au maximum les ovaires des radiations (121).

Suivant le cancer traité, l'oncologue peut prescrire un traitement hormonal substitutif pour réduire les effets secondaires propre à la ménopause.

Chez les patientes jeunes, un acte chirurgical qui consiste à déplacer les ovaires avant le traitement pour conserver leur activité peut être pratiqué. C'est la transposition des ovaires.

3.2.2.5.7 Rétrécissement du vagin

Une diminution de la taille perçue du vagin est possible notamment après un cancer de l'utérus. La femme doit elle-même pratiquer des dilatations vaginales. C'est-à-dire qu'il faut qu'elle introduise dans son vagin des dilateurs de taille progressive grandissante quelques minutes par jour, 2 ou 3 fois par semaine. Ceci peut être complété par des anesthésiques locaux ou des lubrifiants. Des groupes psycho-éducatifs peuvent être proposés dans ce cas car beaucoup de femmes sont défectives vis à vis de cette technique. Cette défiance est due à de nombreux facteurs : peur d'une éventuelle douleur, sensation de malaise, renseignements faibles, convictions religieuses ou spirituelles.

3.2.2.6 Moelle épinière / Nerfs

La myélite radique touche la moelle épinière et apparaît quand les cellules gliales et les neurones sont affectés mais également la vascularisation. Cette complication est rare mais redoutée ; elle est observée 10 à 24 mois après l'irradiation. Elle débute par des paresthésies distales qui se traduisent par des picotements ou des brûlures. Des hypoesthésies touchant la sensibilité superficielle jointes à une faiblesse musculaire asymétrique sont aussi possibles. Suite à ces problèmes apparaissent une hémiparésie de la face et une diminution de la sensibilité profonde. La sensibilité superficielle est amoindrie du côté non atteint. Souvent la myélite radique ne guérit pas spontanément et peut même s'aggraver en paralysie.

Dans certains cas exceptionnels des complications vasculaires intramédullaires post-radiothérapie ont été observées. Ce sont des hématomes médullaires et des malformations artérioveineuses apparaissant 10 ans après la radiothérapie (87).

La plexite radique est un phénomène rare qui apparaît dans un délai de 6 mois à 20 ans après l'irradiation mammaire. Il s'agit d'une inflammation du plexus brachial situé au niveau du creux axillaire irradié à plus de 50 Gy. Les signes cliniques de cet effet secondaire sont des douleurs de l'épaule et du bras, ainsi qu'une perte de sensibilité et de motricité du bras. Sur une radiographie du thorax il faut rechercher les signes de fracture des premières côtes. Un déficit neuromusculaire peut s'ajouter aux plexites radiques. Une prise en charge symptomatique à l'aide d'antalgiques, de clonazépam (Rivotril®), d'Hexaquine® peut être mise en place. La kinésithérapie douce est conseillée. Également on peut recommander au patient d'éviter le port de charges lourdes et les mouvements amples du membre supérieur,

susceptibles de provoquer des décompensations neurologiques brutales. Des études récentes ont permis de mettre en évidence la réversibilité du processus fibrotique par la voie antioxydante, particulièrement avec l'association pentoxifylline-tocophérol (4).

3.2.2.7 Artères

On observe des lésions artérielles oblitérantes isolées situées dans le champ d'irradiation. Les lésions au niveau des artères peuvent apparaître dans tous les territoires exposés à l'irradiation. Il peut s'agir de troubles des artères intracérébrales, de l'artère sous-clavière, de la carotide interne, des artères coronaires, des artères digestives ou encore des artères rénales ou des membres inférieurs.

La radiothérapie peut donc entraîner des dommages au niveau des vaisseaux de gros calibre comme les artères rénales bien que ces structures sont relativement radiorésistantes. Elle peut aussi entraîner la multiplication de fibroblastes, un amas de collagène dans l'intima ou l'atteinte des vasa vasorum (122). La dilation endoluminale des sténoses est un traitement qui aboutit à des bons résultats, chez 5 patients sur 11 d'après une étude (123).

Egalement en cas d'irradiation du sein gauche, une sténose des artères coronaires est possible. En cas d'irradiation des artères coronaires, un risque d'infarctus du myocarde peut arriver.

Les atteintes en fonction des localisations sont ainsi nombreuses : crises co-mitiales, accidents vasculaires cérébraux, claudication intermittente ou impuissance (124).

3.2.2.8 Ostéoporose

Chez l'enfant, les irradiations peuvent inhiber ou modifier la croissance de l'os épiphysaire. Les signes cliniques peuvent être une scoliose, une épiphysiolyse de la tête fémorale une nécrose ou encore des problèmes de la croissance craniofaciale. Tandis que chez l'adulte des fractures et des nécroses sont observées, conséquences d'ostéoporose, de fibrose médullaire et de cytotoxicité sur les cellules osseuses. Des facteurs favorisent les effets tardifs comme l'atteinte osseuse par la tumeur ou une infection associée (ostéoradionécrose mandibulaire) (125).

L'ostéoporose provoque une fragilisation de l'os, ajoutée à des micro-fractures des travées osseuses. Devant une dégradation osseuse, il faut vérifier qu'il ne s'agit pas d'une évolution métastatique, d'une récurrence avec extension tumorale osseuse ou également d'un sarcome osseux induit par radiothérapie.

Les fractures du pelvis après irradiation surviennent dans 2,7 à 34% des cas. La plupart des personnes touchées par ces fractures ont reçu des doses de 40 à 60 Gy et sont ménopausées. Les fractures peuvent surgir un à deux ans après les séances de radiothérapie. L'attitude à adopter est le repos et l'utilisation d'antalgiques. Des oestrogènes, du calcium ou des biphosphonates peuvent également être prescrits (126).

Le traitement des nécroses osseuses suite à une radiothérapie dépend de nombreux facteurs. Quelquefois des antibiotiques peuvent être utilisés, en particulier dans les cas des ostéoradionécroses. La chirurgie est utilisée en cas d'échec thérapeutique.

Chez l'enfant, une technique d'irradiation ajustée à l'anatomie des plateaux de croissance épiphysaire permet de limiter le risque d'effets secondaires tardifs. Les scoliozes asymptomatiques modérées sont traitées par physiothérapie et des exercices physiques. Des corsets sont aussi utilisés pour corriger les courbures de la colonne supérieures à vingt degrés ou les douleurs dorsales. Dans les cas d'inégalité de longueur des membres inférieurs, suite à des irradiations du bassin, des talonnettes sont utilisées.

En complément, des traitements par homéopathie peuvent être proposés au patient (65). Bien qu'aucune étude n'en ait montré l'efficacité, *SILICEA 15CH* (1 dose par semaine pendant 4 mois) est proposé contre les douleurs osseuses rachidiennes, l'ostéonécrose, l'ostéoporose et *SYMPHYTUM OFFICINALIS 9CH* (5 granules toutes les 6h) contre les douleurs osseuses, les fractures osseuses, le retard de consolidation, l'ostéoporose.

3.2.2.9 Cancer secondaire

Le délai de survenue entre l'irradiation et l'apparition d'un cancer radio-induit est long (plusieurs années). De nombreux facteurs peuvent influencer le risque de survenue de cancer secondaire à la radiothérapie, l'âge au moment du premier traitement par radiothérapie, le type de premier cancer, la génétique, la technique choisie, la dose et le fractionnement de la radiothérapie (127).

La méthode utilisée pour évaluer la proportion de cancers secondaires à l'irradiation compare le risque de développer un cancer par rapport à une absence d'irradiation. Le risque relatif (RR) est le rapport de ces deux risques. Il est de 1,1 chez l'adulte et de 6 chez l'enfant (128).

Etude	Année	Siège cancer	Nombre Pts Rxt	Âge moyen	Dose tumeur approximative (Gy)	Suivi moyen (années)	RR	Commentaires
Kleiner man et al	1995	Col utérin	49 828	48	60	10,7	1,11 sans Rxt	Surtout cancer vessie rectum
Brenner et al	2000	Prostate	51 584	71	60	4,2	1,04 sans Rxt	Surtout cancer vessie et rectum
Boice et al	1985	Sein	11 691	59	50	5,4	1,20 sans Rxt	Rôle de l'âge surtout cancer poumon
Dores et al	2002	Hodgkin	32 591	37	30	9	2,3 pop générale	RR diminue après 30 ans
Travis et al	1997	Testicule (séminome)	7476	30	20	9,8	1,44 pop générale	Surtout estomac pancréas poumon

Pts : patients ; Rxt : radiothérapie, RR : risque relatif ; pop générale : population générale

Tableau XIV: Risque relatif de deuxième cancer primitif par rapport à une population non irradiée ou par rapport à la population générale d'après Doyen J, Courdi A, Gérard J-P, 2010 (128)

Les cancers secondaires sont exceptionnels après traitement par radiothérapie. Ils se développent surtout après traitement de la maladie de Hodgkin. Le risque est très mince (par exemple le risque de développer un cancer bronchique suite à la radiothérapie est de 2 tandis qu'il est à plus de 100 pour le tabac). Ces cancers apparaissent 10 à 25 ans après le traitement. Tous les organes peuvent être touchés par le cancer sous l'effet des irradiations.

Toutefois le risque de développer un cancer du sein chez la jeune femme ayant reçu des irradiations au niveau des glandes mammaires avant vingt ans est très important. Cela

concerne les femmes traitées par irradiation médiastinale pour la maladie de Hodgkin, lymphome ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le cas du conditionnement d'une transplantation médullaire allogénique. Chez ces femmes, un examen des seins régulier et approfondi est important. Une mammographie systématique est indiquée 5 à 7 ans après l'irradiation (mais pas avant vingt ans) puis tous les ans.

Le risque de développer un second cancer est très faible par rapport au bénéfice produit par la radiothérapie dans le traitement des cancers, cependant l'augmentation du taux de guérison et l'élévation de l'espérance de vie fait augmenter leur incidence malgré l'apport des nouvelles techniques de radiothérapie.

Deuxième partie

Enquête : Patients traités à l'hôpital
par radiothérapie, évaluation des
effets indésirables en consultation
hebdomadaire

1 Contexte et objectifs

Les effets secondaires de la radiothérapie ont un impact psychologique certain, surtout s'ils n'ont pas été rappelés en début de traitement avec toutes les informations nécessaires : délai d'apparition, intensité et traitement possible.

De son côté, le patient peut recevoir des informations fausses ou incomplètes de la part de son entourage ou internet et craindre d'autant plus son traitement par radiothérapie. Les effets secondaires comme nous les avons détaillés dans la partie I, sont nombreux. Les dermatites, la perte d'appétit, les mucites, l'hyposialie, les nausées et vomissements sont autant de nouveautés pour lui qui peuvent engendrer anxiété et remise en question du caractère curatif de la radiothérapie.

Une consultation hebdomadaire avec le radiothérapeute est prévue à la suite d'une séance de radiothérapie. Elle s'inscrit dans le processus clinique de radiothérapie (Figure 19). L'intérêt de ces consultations est de tenter de repérer les attentes des patients, de les renseigner sur les questions qu'ils se posent, de détecter d'éventuels effets secondaires et de trouver un traitement adapté.

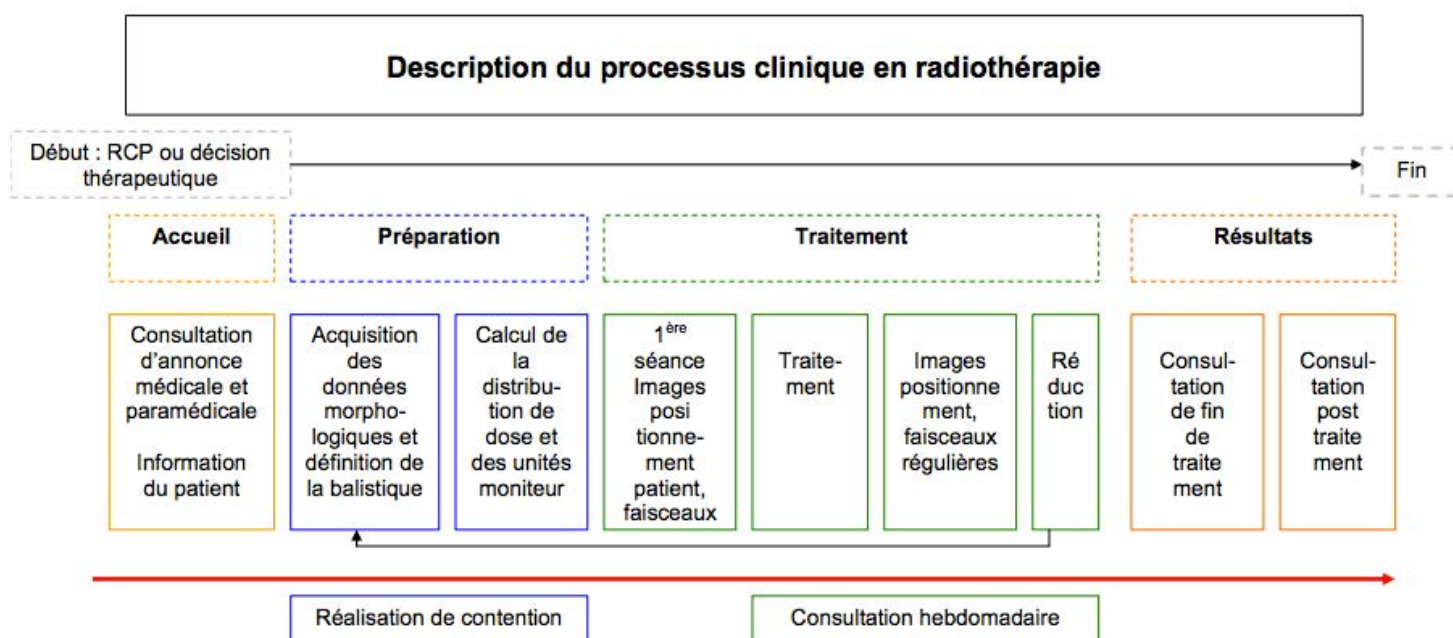


Figure 19 : Chaîne de traitement en radiothérapie (HAS, Lafont M, 2014)

La prise en charge des effets indésirables est primordiale. Ces effets peuvent être ressentis de manière très angoissante et avoir une répercussion importante sur la qualité de vie des

patients. De plus, si ces effets ne sont pas bien gérés, c'est l'efficacité du traitement qui est remise en cause. L'information et une bonne prise en charge sont les principaux éléments à un bon traitement. Ceci est la tâche de l'ensemble des professionnels de santé que cela soit à l'hôpital ou en dehors (pharmacien, médecin traitant, etc. ...)

L'objectif de ce travail est de mieux connaître les effets indésirables chez des patients traités par radiothérapie et de voir comment ils évaluent la prise en charge de ces effets.

Quel type de population est touché ? Quel est le degré de connaissance des patients concernant la radiothérapie ? Ont-ils été informés des effets secondaires par un professionnel de santé ? Quelle proportion de patients souffre d'effets indésirables ? Quels sont les effets indésirables les plus fréquents ? Quels traitements ont éventuellement été prescrits et par qui ? Comment les patients perçoivent-ils ces effets ? Le pharmacien d'officine a-t-il été sollicité par les patients sous radiothérapie ? Quelle a été son aide ?

2 Méthodologie

2.1 Type d'étude

Pour réaliser cette enquête, une étude descriptive a été menée.

2.2 Population cible

La population cible est constituée par les patients suivant les consultations de suivi hebdomadaire en cours de traitement dans le service de radiothérapie.

2.3 Cadre spatio-temporel

L'enquête s'est déroulée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), anciennement Centre Alexis Vautrin situé à Vandoeuvre-les-Nancy en Meurthe-et-Moselle (54), où j'effectuais mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année Officine. Elle s'est plus précisément déroulée lors des consultations de suivi de radiothérapie.

3.2.1 Période

L'enquête s'est déroulée du 21/04/2015 au 11/06/2015 durant une à deux matinées par semaine, lors de consultations avec les internes ou le médecin.

3.2.2 Lieu

L'ICL est un établissement privé a but non lucratif, membre d'UNICANCER. L'établissement est spécialisé notamment dans les traitements standards ou particuliers des cancers mammaires, gynécologiques, prostatiques, ORL, bronchiques, digestifs, urologiques mais aussi les sarcomes, les mélanomes et les tumeurs du système nerveux central. Il est le seul établissement hospitalier de Lorraine dont la totalité de l'activité médicale et paramédicale est consacrée au diagnostic et au traitement du cancer. L'institut est équipé de 8 appareils de radiothérapie (dont un Cyberknife®, deux appareil de Tomothérapie, deux appareils d'arthérapie dynamique).

Les consultations de radiothérapie sont réalisées au plateau technique de radiothérapie, juste à côté des salles de traitement. Les patients viennent une fois par semaine à la suite de leur séance. Ce sont en général les internes qui font ces consultations, sauf pour la première et la dernière consultation.

2.3 Elaboration et réalisation de l'enquête

2.3.1 Echantillon

L'échantillon de patients était constitué de 50 personnes. L'ensemble des patients en consultation de radiothérapie a répondu au questionnaire, mis à part les patients dont l'état psychologique ne le permettait pas ainsi que les personnes ne souhaitant pas être importunées par une enquête.

2.3.2 Outils

Pour réaliser cette enquête, un questionnaire par administration indirecte a été utilisé. L'enquêteur est présent lors des questions au patient. Il pose les questions et note lui-même

les réponses fournies par les patients. Cette méthode permet d'avoir des informations plus détaillées (questions plus longues ou complexes) et une meilleure adhésion des personnes interrogées.

3.2.3 Mise en place du questionnaire

Le questionnaire a été élaboré en suivant trois grandes interrogations.

Pour commencer, une présentation du patient avec son âge, son sexe, la localisation de son cancer, ses connaissances en radiothérapie, le stade du traitement a été faite.

Ensuite un questionnement sur les effets indésirables a été mené. Dans ce questionnement, ont été abordés la prise en charge préventive des effets, le suivi de l'information du patient quant à ses effets, l'affectation des informations sur le patient, les effets indésirables observés, la répercussion sur la qualité de vie, le ressenti des patients.

Puis ont été évoquées les questions de l'officine, de la présence d'un conseil pharmaceutique des effets indésirables et du bénéfice de ce conseil.

Enfin les patients ont donné leur avis sur la prise en charge globale des effets secondaires à la radiothérapie.

Le questionnaire est en annexe 1.

3 Résultats

3.1 Questionnaire

3.1.1 Description des patients

L'ensemble de l'échantillon (N = 50 patients) a répondu au questionnaire.

3.1.1.1 Le sexe

Les femmes représentent 54% (n=27) des répondants contre 46% (n=23) d'hommes (Figure 20). Le sex-ratio était de 0,85.

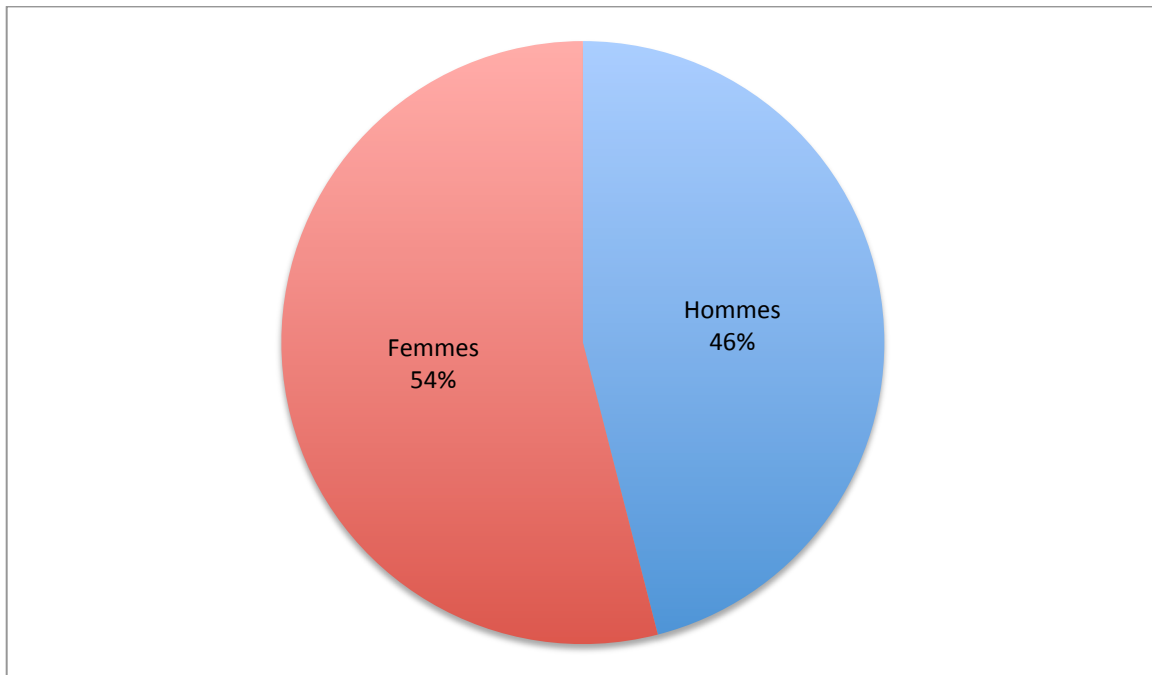


Figure 20 : Répartition du sexe des patients (n=50)

3.1.1.2 L'âge

L'âge moyen des patients questionnés est de 56 ans et les âges extrêmes sont 28 ans et 87 ans. La répartition par tranche d'âge est exposée (Figure 21).

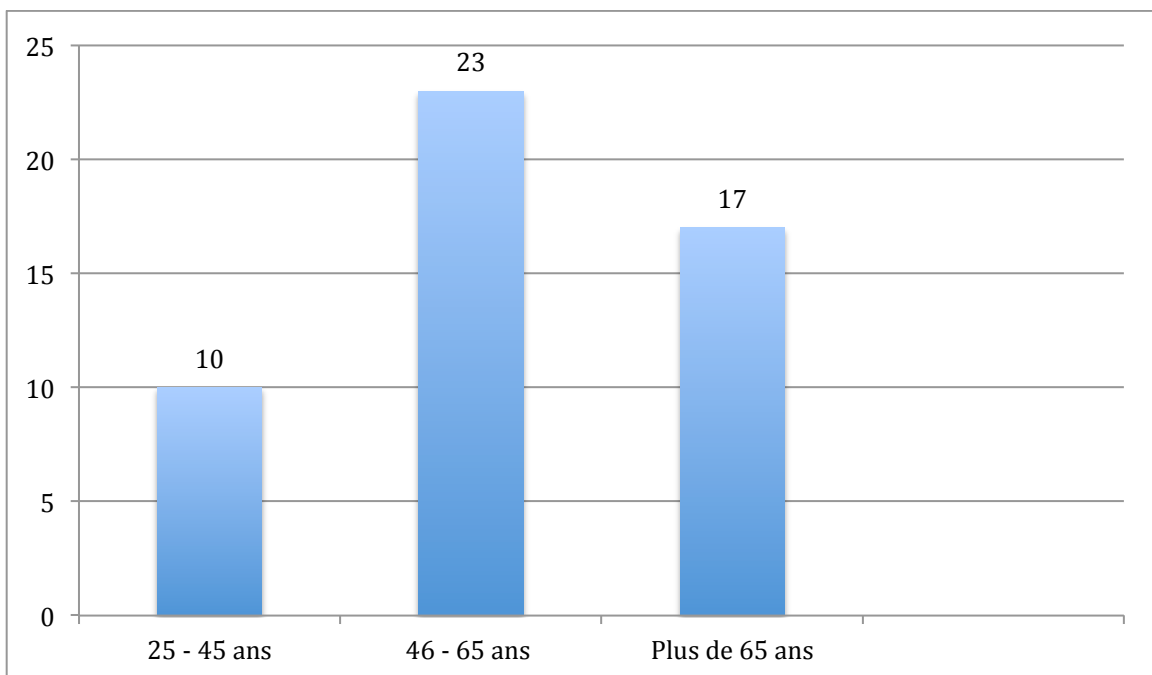


Figure 21 : Répartition de l'âge des patients

3.1.1.3 Le type de cancer

Les cancers les plus observés sont les cancers des voies aérodigestives supérieures à 36 % (n=16) et du sein à 30 % (n=15). Les autres cancers ont été observés à la même fréquence (n=4). L'ensemble de la répartition des cancers aperçus est visualisable dans la Figure 22. Dans cette enquête les hommes présentent principalement le cancer des VADS (52%) et le cancer des poumons (17%) tandis que, les femmes sont surtout atteintes d'un cancer du sein (56%).

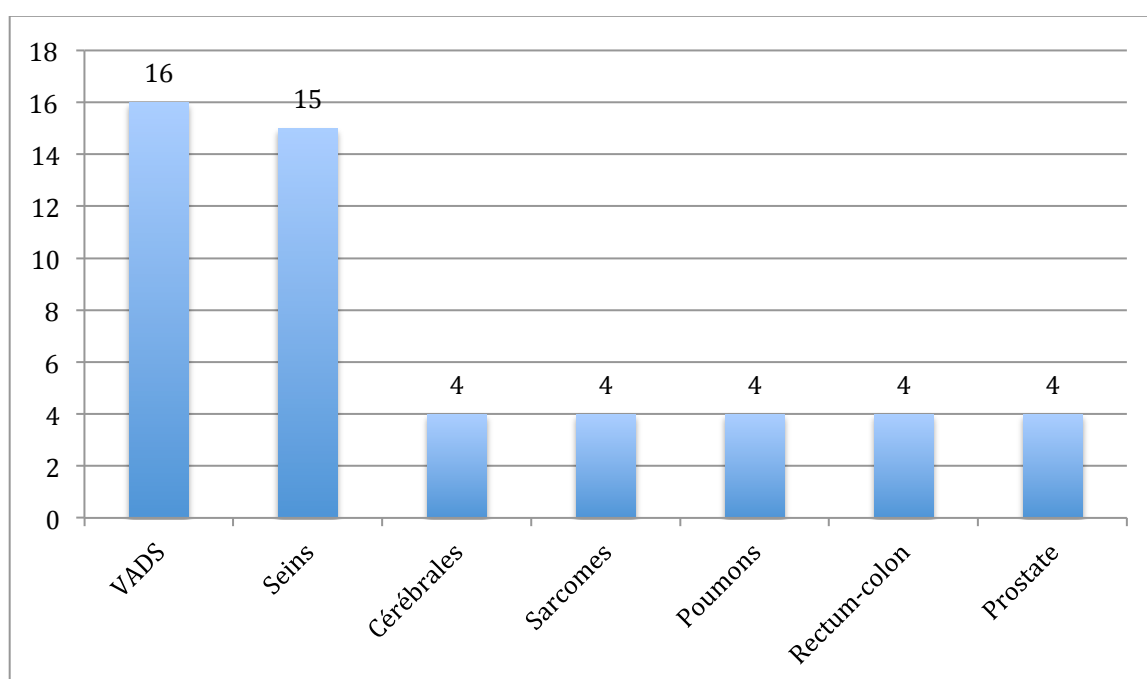


Figure 22 : Répartition des patients suivant la localisation de leur cancer

3.1.1.4 Le traitement par radiothérapie

La question suivante a été la connaissance et l'information des patients concernant le principe de la radiothérapie. Durant l'enquête il a été demandé aux patients s'ils pouvaient expliquer en quelques mots simples en quoi consistait leur traitement et comment ils pouvaient expliquer la radiothérapie.

Les réponses des patients ont été séparées en trois catégories :

- les patients ne sachant pas répondre à la question
- les réponses très approximatives

- les personnes sachant les principes du traitement par radiothérapie.

Sur les cinquante personnes de l'échantillon, 26 (52%) n'ont pas répondu à la question, 19 (38%) ont répondu de manière approximative et 5 (10%) ont su expliquer clairement leur traitement.

Concernant l'avancée des séances de radiothérapie, 8 personnes (16%) n'avaient pas commencé ou en étaient à leurs premières séances de radiothérapie, 2 (4%) avaient terminé ou en étaient à leurs dernières séances, tandis que la majorité des patients étaient au milieu de traitement 42 (80%). Le nombre de séances déjà effectuées par chaque patient est décrit dans la Figure 23.

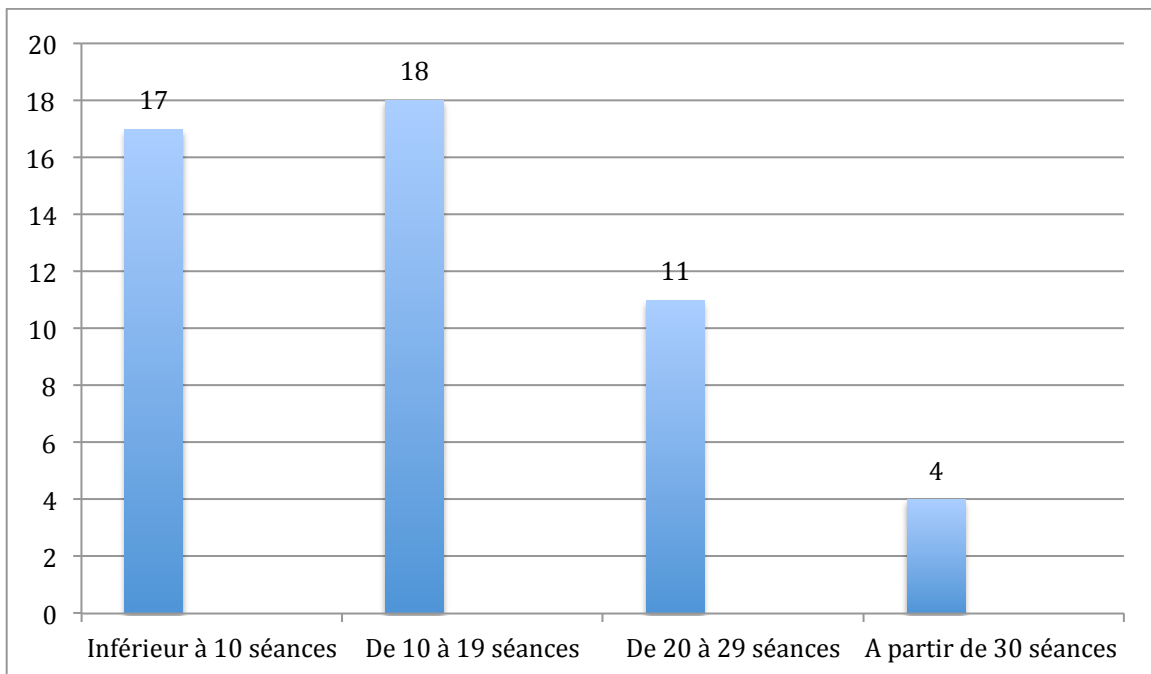


Figure 23 : Nombre de séances de radiothérapie déjà effectuées pour chaque patient

Comme nous l'avons vu dans la première partie, les techniques de radiothérapie ont beaucoup progressé et évolué au cours de ces dernières années et de nombreuses techniques existent aujourd'hui. Sur l'ensemble de l'échantillon, 25 personnes ne connaissaient pas la technique de radiothérapie utilisée pour leur traitement. Douze personnes avaient reçu un traitement par radiothérapie conformationnelle. D'après le questionnaire, 6 patients avaient été traités par tomothérapie, 3 par Arcthérapie dynamique et 4 par Cyberknife®.

Pour 96% des patients, il s'agissait de leur premier traitement par radiothérapie.

3.1.2 Information des patients sur les effets indésirables de la radiothérapie

3.1.2.1 Prévention des effets indésirables

Quarante pour cent des personnes interrogées ont déclaré avoir eu un traitement en prévention des effets indésirables de la radiothérapie.

Parmi ces personnes, plus de la moitié est traitée par radiothérapie conformationnelle. Selon le sexe, il n'y a pas de différence concernant la prévention de ces effets secondaires. Concernant le type de cancer, les personnes ayant un cancer du sein sont 53% à recevoir un traitement préventif des effets secondaires de la radiothérapie. Pour le cancer de la prostate, le cancer des poumons et les sarcomes ils sont 50%. Tandis que pour les cancers des VADS, 38% des personnes interrogées seulement ont reçu un traitement préventif.

Les personnes atteintes d'un cancer du sein et qui ont reçu un traitement préventif, ont été 63 % à se voir prescrire du laluset® contre les radiodermites. 13% ont également eu une prescription d'un antiseptique asséchant. Vingt-cinq pourcent se sont vus prescrire du Gaviscon® et de l'Inexium® et 12% ont reçu du paracétamol.

Des bains de bouche bicarbonatés ont été prescrits chez 67% des personnes présentant des cancers des VADS. 17% ont également reçu une ordonnance pour du laluset®. Enfin, chez 33% des patients présentant un cancer des VADS, un traitement préventif à base de Gaviscon et d'Inexium® a été prescrit.

Pour les cancers du poumon et les cancers de la prostate les patients ont tous reçu un traitement constitué de Gaviscon® et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

3.1.2.2 Délivrance et origine de l'information

Quatre-vingt douze pour cent des patients interrogés ont témoigné avoir été informés par au moins un professionnel de santé des effets indésirables possibles de la radiothérapie.

Parmi les personnes qui ont déclaré ne pas avoir reçu d'informations de la part d'un professionnel de santé (n=4), 3 ont déclaré n'avoir reçu d'informations d'aucune personne et

une a déclaré avoir reçu des informations d'un guérisseur « coupeur de feu ». La totalité de ces personnes avait plus de 65 ans.

Pourtant une information systématique est donnée aux patients au sein de l'ICL.

Chez les personnes informées des effets secondaires possibles de la radiothérapie, toutes ont été informées par le radiothérapeute. Le spécialiste dans 58% des cas a été le seul à informer le patient, dans 21% des cas le médecin traitant a également participé à l'information des patients. Le pharmacien d'officine a lui aussi donné une information complémentaire au spécialiste dans 13% des cas. Les résultats sont tous présentés dans la Figure 24.

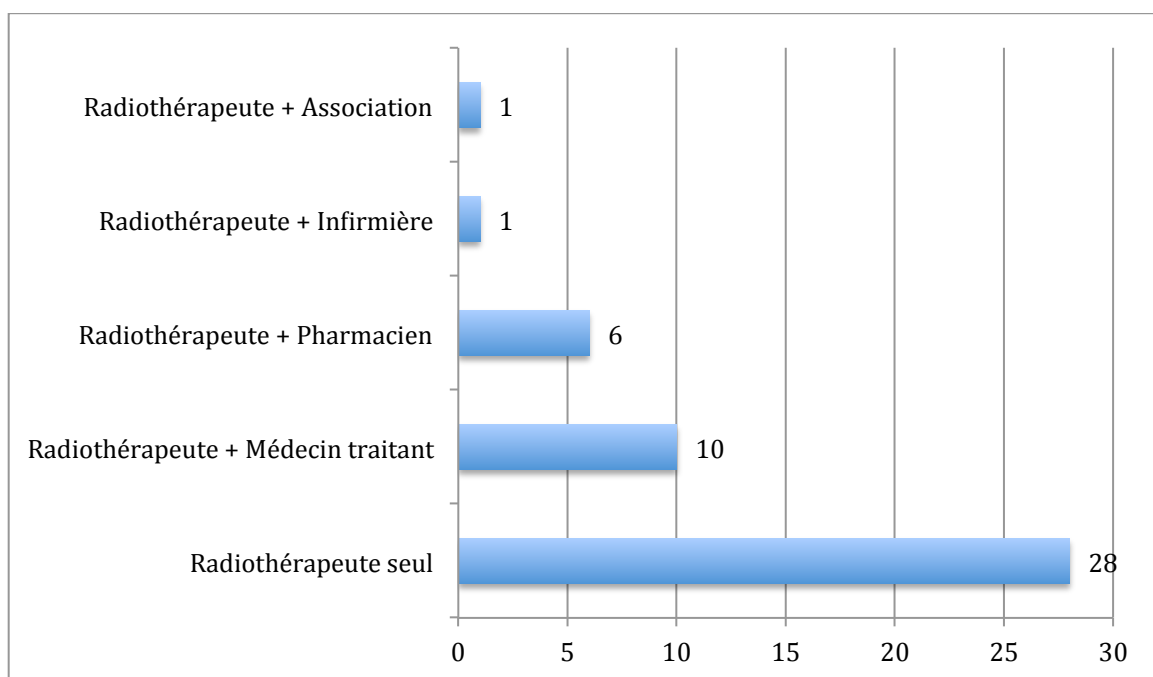


Figure 24 : Répartition des professionnels ayant informé les patients sur les effets indésirables de la radiothérapie

Suite à ces réponses, nous avons cherché à estimer l'effet psychologique d'une information quant aux effets secondaires possibles de leur traitement par radiothérapie. 48 patients ont répondu à cette question. La plupart des personnes (48%) ont trouvé une satisfaction d'être bien informées pour pouvoir bien gérer les éventuels effets secondaires. Pour 30% des patients ayant répondu, cette information a été source d'angoisses, 9% ont même ressenti une envie de refuser le traitement. De même, 9% des patients n'ont ressenti aucun effet psychologique et 4% ont trouvé que les effets n'étaient pas importants à côté des effets d'autres traitements qu'ils avaient suivis précédemment (chimiothérapie). Les résultats sur

les effets psychologiques engendrés par la connaissance des effets secondaires possibles de la radiothérapie sont présentés dans la (Figure 25).

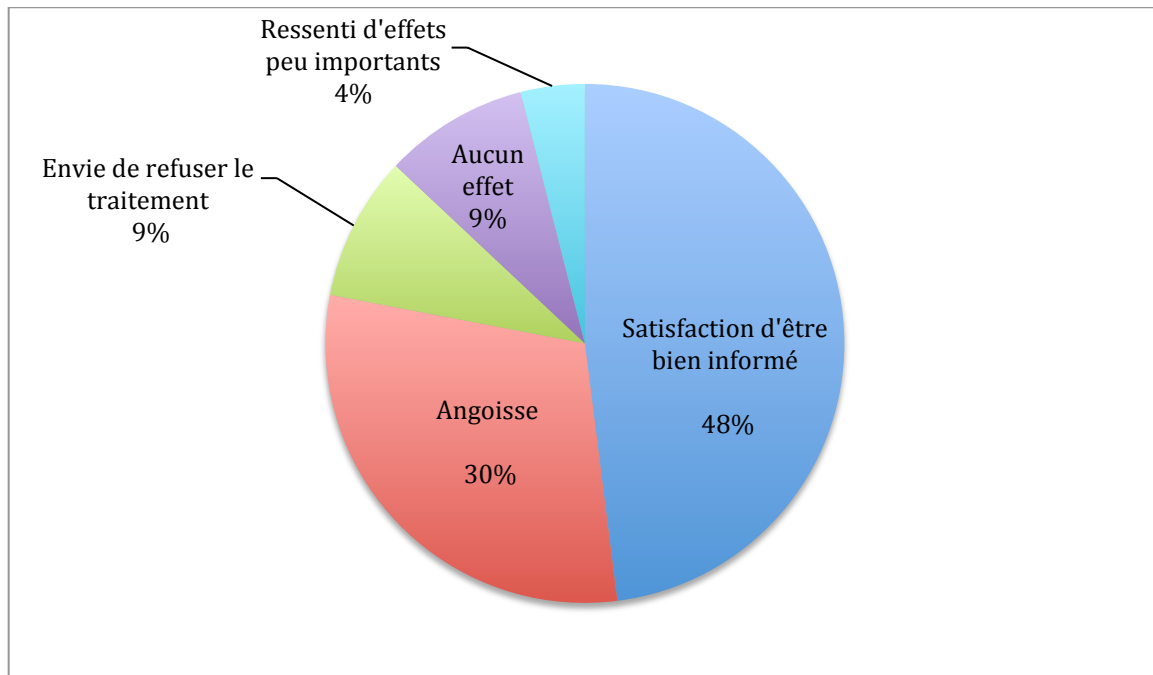


Figure 25 : Effets sur le patient de la connaissance d'effets indésirables

Chez les hommes le sentiment prédominant est celui de satisfaction dans 60% des cas, tandis que chez les femmes ce sentiment de satisfaction est présent à 38% au même niveau que celui d'angoisse. L'âge quant à lui n'a pas d'influence particulière sur le type de sentiment ressenti.

3.1.2.3 Effets indésirables observés

Sur les 50 patients de notre enquête 36 ont présenté des effets indésirables soit 72%.

Ainsi 14 personnes (28%) ont déclaré ne pas présenter d'effets secondaires pour l'instant. Sur ces 14 personnes, 13 ont effectué lors du questionnaire moins de 10 séances de radiothérapie.

Chez les personnes présentant des effets indésirables, les plus fréquemment rapportés ont été les radiodermites, les problèmes buccaux et la douleur. Le tableau XV présente l'ensemble des effets relatés par les patients.

Effets secondaires	N Nombre de réponses	Pourcentage
Dermite	25	70%
Difficultés à avaler / gêne buccale (Mucite, Hyposialie)	10	28%
Douleurs	6	17%
Maux de tête	5	14%
Diarrhée	4	11%
Toux	4	11%
Nausées/ Vomissements	3	8%
Anxiété/ Fatigue	2	6%
Rectorragie	1	3%
Perte de poils	1	3%
Voix enrouée	1	3%

Tableau XV: Effets indésirables majeurs rencontrés par les patients

Tous cancers confondus, ce sont les radiodermites qui ont été les plus constatées à hauteur de 70%. Chez les femmes touchées par un cancer du sein, les radiodermites sont très importantes : 92% d'entre elles constatent une radiodermite. Les personnes présentant un cancer ORL ont à 86% des difficultés à avaler, des mucites ou des hyposialies. Les maux de tête et nausées se retrouvent principalement dans les cancers cérébraux et des VADS. Et pour ce qui est des diarrhées elles sont retrouvées à 75% dans les cancers du rectum et de la prostate.

Les patients lors de l'enquête se sont plaints en moyenne de deux effets indésirables et au maximum un patient a eu quatre effets indésirables. Il n'y a pas de lien avec le type de cancer ou la méthode de radiothérapie utilisée.

La répercussion sur la qualité de vie des malades a été ressentie par 24 personnes soit 67%. Principalement, les personnes ne ressentant pas une répercussion des effets indésirables de la radiothérapie sur leur vie ont été celles se plaignant uniquement de radiodermites (83%).

3.1.2.4 Traitements proposés

Sur les 36 personnes présentant un effet secondaire 35 déclarent avoir reçu un traitement pour pallier ces effets (95%).

Le traitement a été prescrit par un radiothérapeute pour 97% des patients et pour 3% il s'agit de médicaments pris en automédication.

Les traitements des différents effets indésirables ont été :

- Radiodermites : prescription de Ialuset® crème dans 100% des cas avec éventuellement ajout d'un antiseptique asséchant dans 20% des cas
- Difficultés à avaler / Gênes buccales / Mucites / Hyposialies : de l'Inexium® et du Gaviscon®, des bains de bouche bicarbonatés ou à base de fungizone, de l'Artisial® ont été prescrits
- Douleur : suivant la douleur, du paracétamol, du tramadol ou de la morphine
- Diarrhée: dans 100% des cas l'association Smecta®, l'opéramide a été préconisée
- Nausées / Vomissements : principalement Primperan® a été prescrit
- Anxiété : Lexomil® a été donné

On a cherché à savoir comment le patient se sentait face à ces effets indésirables qui, comme on l'a vu précédemment, ont pour la grande majorité des sujets interrogés une répercussion sur leur qualité de vie. Chez 42% des patients interrogés, un sentiment d'angoisse prédomine face à ces effets indésirables tandis que 28% ne ressentent aucun sentiment particulier. Les différents ressentis sont détaillés dans la Figure 26.

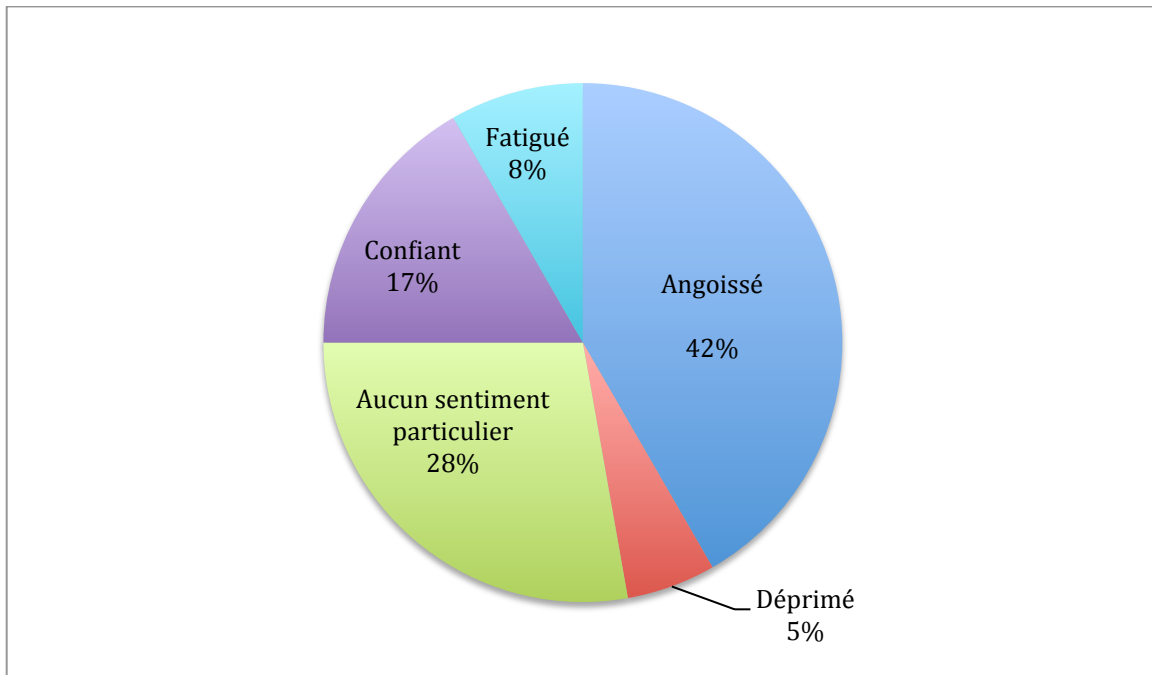


Figure 26 : Ressenti du patient face aux effets indésirables

Les personnes ayant déclaré n'avoir aucun sentiment particulier ont aussi répondu pour 60% d'entre elles que ces effets n'avaient pas de répercussion sur leur qualité de vie. Et 67% des personnes se disant angoissées ont répondu éprouver plus de trois effets secondaires différents.

3.1.3 A l'officine

Parmi notre échantillon (N = 50 patients) 15 ont déclaré avoir demandé des conseils à leur pharmacien d'officine sur la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie soit 30%. Quarante-trois pour cent des hommes ont demandé l'avis de leur pharmacien contre 22% pour les femmes.

Sur ces 15 personnes, 40% (n=6) des malades ont demandé à leur pharmacien un complément d'informations concernant l'utilisation d'un médicament contre un effet secondaire, 20% (n=3) ont demandé conseil simplement pour être rassurés vis-à-vis d'un effet ressenti ou d'un médicament prescrit. Un peu plus de 6% (n=1) ont demandé des informations quant aux mesures hygiéno-diététiques pour les difficultés à avaler et les gênes buccales (éviter les aliments irritants pour le tube digestif, préférer les aliments froids, lactés, lisses, peu salés ou peu sucrés, les aliments mixés crémeux et onctueux). Un peu plus de 6% également (n=1) ont demandé des informations concernant des problèmes d'hyposialie,

le pharmacien leur ayant expliqué qu'il existait des médicaments type Artisial® mais qu'il fallait tout d'abord en parler à leur spécialiste.

D'un autre côté, 20% (n=3) des sujets interrogés ont jugé que le conseil du pharmacien ne leur avait été d'aucune aide et un peu plus de 6% (n=1) ont même expliqué qu'ils avaient reçu une information contradictoire avec celle de l'hôpital. Ces résultats sont résumés dans la Figure 27.

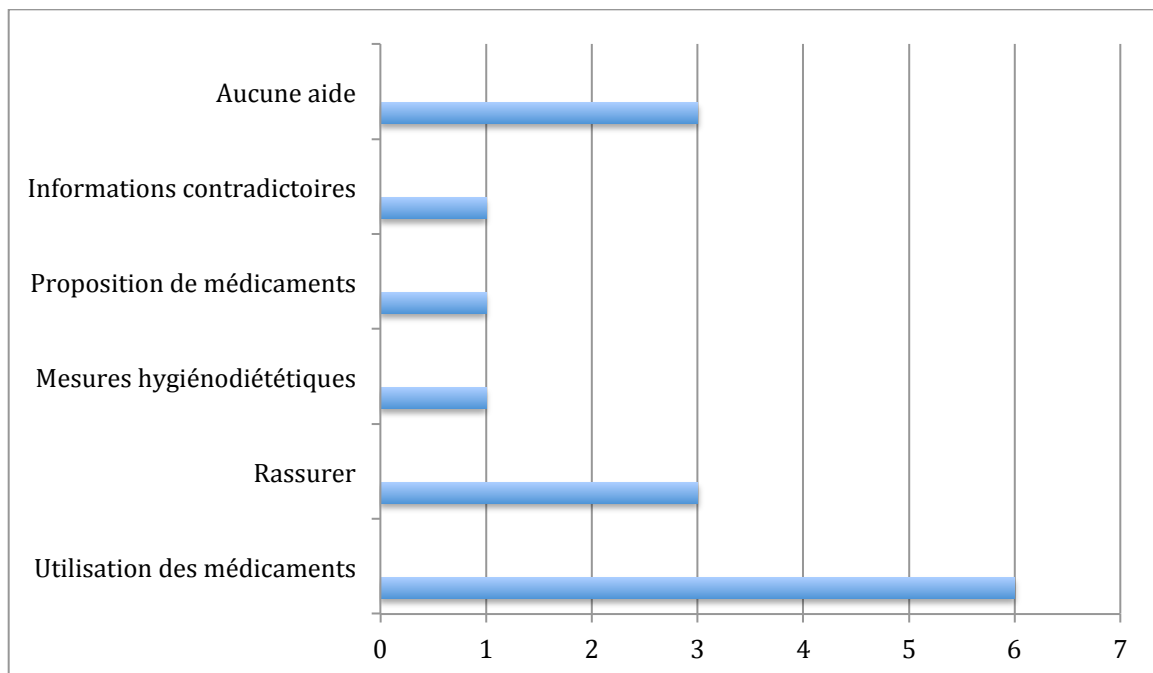


Figure 27 : Conseils reçus auprès du pharmacien d'officine

3.1.4 Ressenti global

On a demandé à l'ensemble de notre échantillon ce qu'il pense de la prise en charge des effets secondaires d'une manière générale. Chez 56% (n=28) des personnes de l'échantillon, la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie est excellente, elle est bonne chez 40% (n=20) des personnes interrogées. Les résultats sont représentés dans la Figure 28.

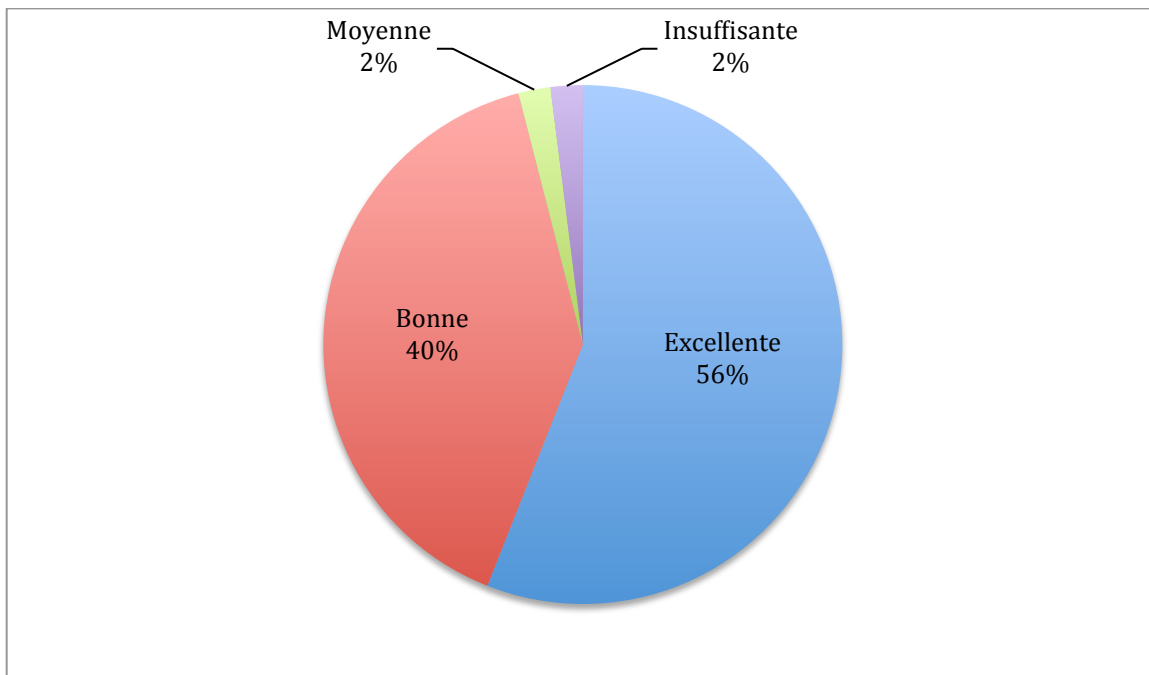


Figure 28 : Avis des patients de l'échantillon sur la prise en charge des effets secondaires

Il a été aussi demandé aux patients comment ils jugeaient leur prise en charge. 98% des patients l'ont jugée bonne, seule une personne ne l'a pas trouvée satisfaisante.

4 Discussion

L'intérêt de notre enquête était de déterminer quels étaient les effets secondaires de la radiothérapie, en fonction des caractéristiques de chaque patient, du type de cancer, du nombre de séances de radiothérapie déjà effectuées. Et quel rôle les professionnels de santé jouaient dans leur prise en charge.

Ce questionnaire a permis de mettre en lumière les effets secondaires ressentis, dans quelle mesure les professionnels de santé ont été réactifs vis-à-vis de la gestion de ces effets et de déterminer si les patients sont satisfaits de cette prise en charge.

La population de notre échantillon est en moyenne âgée de 56 ans, ce qui est inférieur à la moyenne nationale qui oscille autour de 67 ans. Les patients jeunes (<45 ans) sont tout de même nombreux car ils représentent 1/5 de notre échantillon. Les femmes représentent plus de la majorité de notre population (54%), ceci s'explique car le traitement du cancer du sein est important dans l'établissement (30% de la population totale et 56% des femmes). Les cancers des voies aérodigestives supérieures sont les cancers les plus traités (36%), avec

notamment 52% des types de cancer chez les hommes. Chez l'homme notamment, les cancers les plus observés lors de notre enquête ont été les cancers des voies aérodigestives supérieures, de la prostate et du rectum, ce qui correspond aux données de l'Institut national du Cancer.

Cinquante-deux pour cent des personnes interrogées n'ont pas su expliquer même de manière simple, le principe de la radiothérapie. Ce qui montre que la moitié des patients connaissent le nom de la technique par laquelle ils sont traités mais ne savent pas de quelle manière. Une explication claire et explicite doit être donnée à chaque patient sur les modalités de la radiothérapie (centrage, repérage des zones à traiter, contrôle des doses). Il est aussi important de prononcer et de répéter le nom de l'appareil utilisé pour effectuer le traitement, pour qu'il puisse se familiariser avec le vocabulaire technique utilisé par les soignants « nommer le réel, c'est l'appivoiser » (129).

Près de 1/3 des personnes de notre enquête ont effectué moins de 10 séances de radiothérapie au moment où nous leur avons posé la question, cet élément est important pour la suite de notre étude. Le traitement par radiothérapie est une nouveauté pour la quasi-totalité des patients (96%) la nécessité d'information et de dialogue de la part des professionnels de santé en est d'autant plus importante.

Quarante pour cent des patients ont eu un traitement préventif des effets secondaires de la radiothérapie. Aucune différence significative n'a été observée suivant qu'il s'agissait d'hommes ou de femmes. Cependant la plupart des personnes prises en charge de manière préventive ont été celles qui souffraient d'un cancer du sein (une sur deux). Dans plus de la moitié des cas, on a cherché à éviter les radiodermes avec des prescriptions de laluset® et éventuellement un antiseptique asséchant. Concernant les cancers des VADS dans 67% des cas des bains de bouche bicarbonatés sont prescrits afin d'éviter les mucites. Et quelque soit le type de cancer, le duo Gaviscon® et IPP sont régulièrement prescrit. Ceci rejoint les données nationales qui montrent que les problèmes cutanés, digestifs et les mucites sont les effets secondaires les plus fréquents.

Plus de 9 patients sur 10 disent avoir été informés par au moins un professionnel de santé des effets secondaires possibles de la radiothérapie. Malgré tout 1 personne sur 10 expliquent ne pas avoir reçu d'informations de la part d'un spécialiste. La totalité de ces personnes sont âgées de plus de 65 ans. Il est possible que cette donnée ait été biaisée du fait de l'âge des patients qui peuvent ne plus s'en souvenir. L'information fait partie intégrante du Plan Personnalisé de Soins du patient, elle est mise en place systématiquement pour la plupart des patients. Des améliorations sont toujours à apporter notamment pour les personnes âgées. Une personne a expliqué qu'un guérisseur de « feu

de bouche » lui a donné des conseils. Même si l'on peut être ouvert, il faut faire très attention aux informations possiblement erronées données par ces guérisseurs.

Le médecin spécialiste radiothérapeute est la principale source d'informations, il a informé la totalité des patients expliquant avoir reçu une information et dans la moitié des cas il a été le seul à donner cette information. Les patients ont aussi reçu des informations de la part de leur médecin traitant une fois sur cinq et de leur pharmacien un peu plus d'une fois sur dix. Ayant demandé un peu plus de détails pour ces derniers, ils ont expliqué que c'était auprès d'un pharmacien qu'ils connaissaient de longue date et auquel ils se livraient souvent. Ceci expose qu'une relation de confiance est un point primordial pour une bonne transmission des informations. De plus l'information par les associations est très peu véhiculée, dans cette étude uniquement 2% de notre échantillon a reçu des informations de cette manière. Face à la connaissance des effets secondaires possibles de la radiothérapie, la moitié des patients s'est sentie satisfaite d'avoir été bien informée et confiante (surtout des hommes pour 60% des cas). En effet une étude de Rainey en 1985 avait déjà montré qu'une information préalable des patients permettait de réduire l'anxiété et la perturbation de l'humeur générale (130). Cependant certains patients ont éprouvé plus d'angoisses après avoir été informés (38% des femmes par exemple). Il s'agit principalement de patients préférant être informés progressivement tout au long de leur traitement. La connaissance des effets secondaires a des répercussions différentes suivant les individus mais l'information reste toujours bénéfique si elle est ajustée au profil de chaque patient.

Une grande majorité des sujets de l'enquête ont ressenti des effets secondaires. Seules 28% des personnes interrogées n'ont rien ressenti. Parmi ces personnes quasi-toutes avaient effectué moins de 10 séances de radiothérapie. Ces résultats sont cohérents avec les données de l'Institut national du cancer qui détermine que la majorité des effets secondaires surviennent à partir de deux semaines de radiothérapie. Les effets les plus fréquemment rencontrés alors, sont les radiodermites (70%), les différents problèmes buccaux (28%) et la douleur (17%). Les radiodermites atteignent même 9 patientes sur 10 dans les cas de cancer du sein. En effet les problèmes cutanés fréquents que peut engendrer la radiothérapie ont été largement exposés dans de nombreuses études. Cependant les résultats que nous avons obtenus sont soumis à un biais de déclaration, ne nous permettant pas de déterminer avec certitude l'incidence des effets secondaires dans notre échantillon. La question de notre enquête était de décrire les différents effets secondaires ressentis suite à la radiothérapie, en moyenne les patients en ont décrit deux, il se peut que leurs réponses n'aient pas été exhaustives, qu'ils n'aient décrit les principaux effets. 67% des personnes interrogées ont affirmé qu'elles avaient eu une répercussion sur leur qualité de vie. Une

grande partie (83%) des personnes ne se plaignant d'aucune répercussion sont celles expliquant ne présentant qu'une radiodermite. L'accroissement du nombre d'effets secondaires semble être angoissante et c'est surtout l'accumulation de ces effets qui pose problème.

Pour la quasi-totalité des patients (95%) un traitement a été instauré suite à l'apparition d'un effet indésirable. Dans la quasi-totalité des cas, c'est le radiothérapeute qui l'a instauré. Cependant chez 3% de la population de notre étude, un traitement a été pris par automédication. Là encore, un manque d'informations semble être la principale raison. Il est important d'expliquer au patient qu'aucun médicament ne doit être pris sans en parler à son médecin. Concernant les différents traitements, laluset® a été le traitement donné dans tous les cas de radiodermes, il a été accompagné dans 1/5 des fois par un antiseptique asséchant. La prise en charge des radiodermes suivant les établissements de santé est cependant très hétérogène et ne fait pour l'instant l'objet d'aucun consensus. La douleur peut être importante et peut nécessiter des antalgiques de pallier III. Les différents problèmes buccaux, qu'il s'agisse de mucite, hyposialie ou œsophagite, sont traités respectivement avec des bains de bouche bicarbonatés ou fungizone, Artisial® ou l'association Inexium® / Gaviscon®.

Ces résultats coïncident avec les conseils de traitements retrouvés dans la littérature et développés dans la première partie.

Face à ces effets, 42% des sujets malades ont ressenti une certaine angoisse, une inquiétude et seulement 17% se sont sentis confiants. La plupart des personnes (67%) ayant un sentiment d'inquiétude ont décrit plus de trois effets secondaires au traitement. Cela rejoint ce que nous avons conclu précédemment : plus les personnes développent d'effets secondaires, plus cela a une répercussion sur leur qualité de vie et plus ils se sentent angoissés. La gravité des effets indésirables ne semble pas avoir eu d'influence, il s'agit plutôt de leur nombre. Parallèlement, les patients déclarant ne pas ressentir de sentiment particulier ont été 60% à ne pas ressentir d'effets sur leur qualité de vie. Chez les personnes présentant des effets secondaires, notamment celles qui en ont plusieurs, des prises en charge adaptées regroupant un traitement médicamenteux, des conseils, une information et un soutien psychosocial sont primordiaux.

Trente pour cent des personnes de l'étude ont sollicité leur pharmacien d'officine par rapport à la gestion d'effets indésirables et leur traitement. Il s'agissait plutôt des hommes. La plupart (40%) ont demandé une aide au pharmacien par rapport à l'utilisation d'un médicament contre ces effets et 20% ont cherché à être rassurés. Les patients qui ont demandé conseil à

leur pharmacien l'ont fait car ils entretiennent avec ce dernier une relation de confiance. Mais 20% ont déclaré n'avoir pas reçu d'aide supplémentaire de la part du pharmacien pourtant le pharmacien de part sa formation est capable de fournir des informations satisfaisantes en plus de la délivrance des médicaments. La nature des questions posées serait un point à éclaircir dans une enquête complémentaire.

Le ressenti global des patients vis à vis de la prise en charge des effets indésirables est globalement bon, 56% la trouve excellente et 40% la juge de bonne qualité. De plus, la quasi-totalité de l'échantillon juge la prise en charge tout à fait satisfaisante.

5 Conclusion

Malgré les progrès constants dans le domaine de la radiothérapie, les effets secondaires sont fréquents voire obligatoires à partir d'un certain niveau de dose, une bonne prise en charge est primordiale. Le médecin radiothérapeute est la principale source d'informations, il est accompagné plus rarement par le médecin traitant (non formé) et le pharmacien d'officine mais de manière moins spontanée. Cependant certains patients ont déclaré ne pas avoir été prévenus d'effets secondaires possibles, surtout les personnes âgées qui ont pu ne pas s'en souvenir. Une documentation papier pourrait être mise en place dans ces cas pour résoudre ce problème. L'information apporte plus de confiance par rapport au traitement, il faut toutefois bien l'adapter à chaque patient. Les consultations hebdomadaires de radiothérapie permettent un bon suivi des patients tout au long de leur traitement. Elles permettent de compléter l'information quant aux effets secondaires possibles, de donner des traitements adaptés et laissent au patient la possibilité de poser des questions. Une meilleure prise en charge entraîne indéniablement une meilleure qualité de vie pour le patient, ainsi plus apte à recevoir son traitement. En cas d'effets indésirables un traitement est toujours donné pour pallier à ces effets et un traitement peut aussi être prescrit en préventif. Les radiodermites et les problèmes buccaux sont très fréquents mais relativement bien pris en charge.

Le pharmacien d'officine est rarement sollicité par les patients pour les aider par rapport à ce problème. Il est pourtant un professionnel de santé tout à fait capable de répondre à ces besoins. Tout d'abord de par son rôle de spécialiste du médicament, il est en première ligne pour expliquer les traitements médicamenteux mis en place pour pallier les effets indésirables de la radiothérapie (posologie, effets indésirables, modalités de prise). Et en

qualité de professionnel de proximité, il connaît le patient depuis longtemps et peut le conseiller d'autant plus. Cependant notre enquête a aussi révélé que certains patients qui s'étaient confiés à leur pharmacien n'avaient pas reçu l'aide souhaitée. Pour améliorer l'aide des pharmaciens envers les patients, il serait peut-être souhaitable de favoriser les échanges ville-hôpital.

En attendant des améliorations dans ce sens, les progrès concernant la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie sont considérables. A l'heure actuelle quasiment tous les patients se disent satisfaits de leur prise en charge.

6 Proposition formulaire relais ville-hôpital

Le pharmacien d'officine est rarement sollicité dans la prise en charge des effets indésirables de la radiothérapie. Pourtant il jouit d'une forte confiance auprès des patients et, étant un acteur de proximité, il est un soutien important en dehors de l'hôpital concernant l'information et l'orientation des patients. La réalisation de cette enquête a abouti au constat que le relais ville-hôpital n'était pas suffisant. L'insuffisance d'information et la communication difficile entre les professionnels à l'hôpital et en ville peuvent engendrer une moins bonne prise en charge.

C'est dans cette optique qu'a été réalisée une proposition de formulaire pour une meilleure organisation de la prise en charge entre l'hôpital et l'officine. La majorité des personnes traitées par radiothérapie présentent des effets secondaires au traitement. Une information, de tous les professionnels de santé, adaptée et rapide sur la méthode utilisée et ces effets est importante. Ceci s'inscrit dans les recommandations du Plan Cancer à propos du partage de l'information entre les professionnels de santé.

Le choix des effets secondaires à la radiothérapie s'est fait sur 2 critères : leur fréquence d'apparition et la possibilité pour pharmacien d'officine de prendre en charge et conseiller les patients sur ces effets. La diffusion de cette information doit être discutée pour trouver le moyen le plus performant. Elle pourrait être transmise par exemple, par l'intermédiaire du dossier patient, ou être remise directement au patient qui le donnerait à son pharmacien, ou par envoi e-mail, ...

Le document d'information (Annexe 2) donne les coordonnées du radiothérapeute en cas de question du pharmacien d'officine. Le type de traitement par radiothérapie, la zone irradiée, la dose délivrée et le nombre de séances sont indiqués. Ce document permet de résumer les effets secondaires rencontrés par le patient et les traitements mis en place pour y remédier. Les évolutions sont indiquées également. Les effets indésirables les plus fréquents liés à la radiothérapie, les principales recommandations de leur prise en charge ambulatoire (conseils hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux) sont cités.

Le relais ville-hôpital est à accentuer pour les pharmaciens d'officine. L'enquête a mis en lumière que certains patients qui avaient demandé conseil à leur pharmacien n'avaient pas eu l'aide souhaitée. Une transmission au pharmacien d'officine de la technique de radiothérapie utilisée et des effets secondaires constatés à l'hôpital pourrait l'aider à mieux répondre aux attentes du patient. La transmission est primordiale, chaque cancer étant différent les traitements le sont aussi.

Une enquête supplémentaire serait à réaliser pour évaluer cette proposition de formulaire sur le terrain. Il serait également intéressant de voir la répercussion de ce formulaire sur la prise en charge des patients sous radiothérapie. Et éventuellement dans le cas de résultats positifs de l'étendre à d'autres professionnels de santé comme les médecins traitants ou les infirmières.

CONCLUSION

La radiothérapie est une technique majeure dans le traitement du cancer. S'il est vrai que de nombreux effets secondaires existent, l'amélioration des techniques les a rendus moins fréquents. En particulier la radiothérapie conformationnelle a permis d'augmenter la dose d'irradiation et de diminuer le volume de tissus sains touchés.

Les soins de support, l'information, le suivi régulier des patients par l'ensemble des professionnels de santé sont nécessaires pour une bonne prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie. La capacité de reconnaissance de ces complications et la connaissance des moyens et traitements pour leur prise en charge est indispensable, le but étant d'améliorer la qualité de vie des patients et leur réinsertion dans la vie courante. Le pharmacien est peu sollicité concernant la question des effets secondaires de la radiothérapie. Pourtant il a un rôle à jouer concernant les soins de support dédiés aux effets indésirables, étant le spécialiste du médicament. Le pharmacien doit pouvoir répondre aux interrogations des patients sur les médicaments contre les effets indésirables en apportant le plus d'informations possible. Une meilleure communication ville-hôpital et des formations pour actualiser ses connaissances seraient souhaitables pour pouvoir permettre une prise en charge idéale du patient et de ses proches.

La grande majorité des patients sont satisfaits de la prise en charge de leurs effets secondaires. Les consultations hebdomadaires de radiothérapie sont un bon moyen de suivre le patient et de pouvoir discuter avec lui. Mais des améliorations sur l'information concernant la radiothérapie en elle-même et les traitements sont toujours nécessaires surtout chez les personnes âgées. Les actions du gouvernement vont dans ce sens notamment avec le troisième Plan Cancer qui a pour but d'améliorer la qualité de vie des malades, de réduire les effets secondaires des traitements et diminuer les risques de récurrences.

La coordination des soins entre les différents professionnels de santé en ville et à l'hôpital sont à renforcer. Pour une amélioration de la prise en charge des patients, une meilleure transmission de l'information en impliquant tous les professionnels de santé à travailler ensemble est primordiale.

ANNEXES

Annexe 1

PATIENT TRAITÉ PAR RADIOTHERAPIE A L'HOPITAL

LE PATIENT

1) Age : ans

Sexe : Homme Femme

2) Quelle est la localisation de votre cancer?

.....
.....

3) Connaissez vous le principe de la radiothérapie ?
Pouvez-vous l'expliquer en quelques mots ?

.....
.....
.....
.....

4) Où en êtes vous dans votre traitement par radiothérapie ?

- Je n'ai pas encore commencé ou je suis au début du traitement
 Je suis au milieu de mon traitement
 J'ai terminé

5) Combien avez vous déjà fait de séances de radiothérapie ?

.....
.....

6) Par quelle technique (matériel) êtes vous traité ?

.....
.....

7) Est ce votre premier traitement de radiothérapie ?

Oui Non

LES EFFETS INDESIRABLES

1) Avez vous eu des traitements en prévention des effets indésirables de la radiothérapie ?

Oui Non

2) Si oui lesquels ?

.....
.....
.....

3) Avez vous été informé par les professionnels de santé des effets secondaires possibles de la radiothérapie ?

Oui Non

4) Si oui, qui vous a informé ?

- Radiothérapeute
 Médecin traitant
 Pharmacien
 Infirmière
 Autres, précisez

.....

5) Qu'est-ce que la connaissance de ces effets a provoqué chez vous ?

- Angoisse
 Envie de refuser le traitement
 Satisfaction d'être bien informé
 Autres, précisez

.....

Annexe 1

1) Avez vous ressenti des effets secondaires suite à votre radiothérapie ?

Oui Non

2) Si oui, lesquels ?

.....
.....
.....

3) Ces effets indésirables ont-ils eu une répercussion sur votre vie ?

Oui Non

4) Avez vous eu un traitement pour pallier à ces effets ?

Oui Non

5) Si oui, quel traitement a été prescrit ?

.....
.....
.....

6) Qui vous a prescrit ce traitement ?

- Radiothérapeute
- Médecin traitant
- Automédication
- Autres, précisez

.....

7) Comment vous êtes-vous senti face à ces effets indésirables ?

- Angoissé
- Déprimé
- Aucun sentiment particulier
- Confiant
- Autre

A L'OFFICINE

1) Avez vous demandé des conseils à votre pharmacien d'officine par rapport à ce problème ?

Oui Non

2) Si oui, vous a-t-il aidé ? Précisez de quelle manière ?

.....
.....

CONCLUSION

1) Que pensez vous que la prise en charge des effets secondaires ?

- Excellente
- Bonne
- Moyenne
- Insuffisante

2) Etes vous satisfait de cette prise en charge ?

Oui
 Non, précisez.....

Annexe 2

Coordonnées du radiothérapeute :

Nom : Dr
 Mail :
 N° tél :

Patient :

Nom et prénom :
 Date de naissance :
 Zone irradiée :
 Technique de radiothérapie utilisée :
 Dosage et nombre de séances :

Les effets indésirables déjà constatés sont :
 Traitement(s) prescrit(s) à l'hôpital :

 Evolution de ces effets :

Cette fiche résume les principaux effets secondaires possibles et propose les conseils pouvant être prodigués

Radiodermite :

Traitement préventif :	Traitement curatif :
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avoir une bonne hygiène avec un syndets. Faire sa toilette doucement sans trop frotter la zone traitée ➤ Ne pas utiliser de produits alcoolisés (déodorant, après rasage) ➤ Porter des vêtements amples en coton plutôt que des vêtements serrés ou synthétiques ➤ Préférer des soutiens-gorges sans armatures 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Poursuite des soins locaux d'hygiène ➤ Utilisation de Biafine® ou autres crèmes émollientes : Dexeryl®, Calendula, Cerat de Galien... ➤ Suivant le grade éventuellement : acide hyaluronique / dermocorticoïdes / pansements hydrogels / asséchants

Mucites :

Traitements préventifs :	Traitements curatifs :
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bonne hygiène bucco-dentaire : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Brossage des dents 3 fois par jour avec brosse à dent souple ✓ Bains de bouche 3 à 6 fois par jour avec bicarbonate de sodium 1,4% ➤ Laser basse énergie ou cryothérapie peuvent aussi être conseillés ➤ Pas de traitement antifongique ou antiseptique en préventif 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Intensifier l'hygiène bucco-dentaire : brossages réguliers / bains de bouches (bicarbonate de sodium / sucralfate / méthylprednisolone / antifongique) ➤ Prise en charge de la douleur associée : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Antalgiques adapté (pallier et voie d'administration) ✓ Anesthésique local : lidocaïne ➤ Adapter l'alimentation (forme) / Eviter aliments trop épicés, acides, ...

Annexe 2

Xérostomie :

Traitements préventifs :	Traitements curatifs :
<ul style="list-style-type: none">➤ Injection d'amifostine en IV dans les 30 minutes précédant la radiothérapie➤ Conseils hygiéno-diététiques<ul style="list-style-type: none">✓ Se brosser les dents 3 fois par jour avec brosse à dent souple✓ Utiliser substances amères ou acides ou chewing-gum sans sucre✓ Boire fréquemment de l'eau (2L/jour)	<ul style="list-style-type: none">➤ Médicament sialagogue : Sulfarlem S25®➤ Substituts salivaires : Artiisal, Aequasyl

Nausées / Vomissements :

Traitements préventifs :	Traitements curatifs :
<ul style="list-style-type: none">➤ Préférer les repas froids, sans odeurs fortes, dans le calme➤ En cas de vomissements, boire beaucoup d'eau	<ul style="list-style-type: none">➤ Antagonistes dopaminergiques (doméridone, métoclopramide ...) si vomissements faibles➤ Sétrons (odansétron, granisétron)➤ +/- dexaméthasone

Diarrhée :

Traitements préventifs :	Traitements curatifs :
<ul style="list-style-type: none">➤ Mesures hygiéno-diététiques :<ul style="list-style-type: none">✓ Préférer les aliments pauvres en fibres✓ Eviter les fruits, légumes crus, les laitages	<ul style="list-style-type: none">➤ Boire beaucoup d'eau pour éviter la déshydratation➤ Lopéramide 4mg puis 2mg à chaque selle liquide

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Marchesi V, Aigle D, Peiffert D, Noel A, Simon J-M. [Securitization of the bi-site radiotherapy activity as part of the resumption of treatments in the Hospital of Epinal by the team of Alexis Vautrin Nancy Cancer Center]. *Cancer Radiother.* déc 2009;13(8):740-3.
2. Scully C, Porter S. Oral cancer. *West J Med.* mai 2001;174(5):348-51.
3. Les cancers en France - Edition 2015 - Faits et chiffres.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/142167/1769928/file/Les%20cancers%20en%20France%20-%20Edition%202015%20-%20Faits%20et%20chiffres.pdf>
4. Zelek L, Khayat D. *Guide pratique de cancérologie.* Paris: MIMI éditions : Masson; 2000.
5. Aktipis CA, Boddy AM, Jansen G, Hibner U, Hochberg ME, Maley CC, et al. Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. juill 2015 [cité 12 oct 2016];370(1673). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581024/>
6. Généralités sur les tumeurs [Internet]. Université médicale virtuelle francophone. [cité 27 sept 2016]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_7/site/html/3.html
7. Xing Y, Zhao S, Zhou BP, Mi J. Metabolic reprogramming of the tumour microenvironment. *FEBS J.* oct 2015;282(20):3892-8.
8. Katenkamp D. [Histological classification of soft tissue tumors and staging according to the TNM system]. *Pathologe.* févr 2011;32(1):8-13.
9. InVS > Cancers > Surveillance épidémiologique des cancers en France > Principaux acteurs et partenaires institutionnels [Internet]. [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr//surveillance/cancers/acteurs.htm>
10. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
11. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique.* avr 2014;62(2):95-108.
12. Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F, Limat S. *Pharmacie clinique pratique en oncologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
13. Hill C. [The frequency of cancer in France]. *Rev Prat.* oct 2013;63(8):1106-10.

14. Plan_cancer_2014-2019-PNRT.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/content/download/123552/1485522/file/Plan_cancer_2014-2019-PNRT.pdf
15. Goldman L, Schafer AI, Masson PL. Cecil medicine oncologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.
16. Programme personnalisé de soins - Ref : OUTPPS10 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 1 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Programme-personnalise-de-soins>
17. Chirurgie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.be/les-cancers/traitements/la-chirurgie>
18. Pocard M, Nemeth J, Bibeau F. Couple chirurgien-anatomopathologiste : divorce impossible. Journal de Chirurgie Viscérale. févr 2012;149(1):1-2.
19. Types et objectifs - Chirurgie | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Types-et-objectifs>
20. Chirurgie [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.icl-lorraine.fr/index.php/soigner/chirurgie>
21. Chirurgie dans le traitement du cancer - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 3 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/surgery/?region=qc>
22. Chauvergne J, Hoerni B. Chimiothérapie anticancéreuse. Paris: Masson; 2001.
23. Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. Actualités Pharmaceutiques. nov 2014;53(540):16-24.
24. Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. L'hormonothérapie anticancéreuse. Actualités Pharmaceutiques. nov 2014;53(540):25-9.
25. Turpin A, Bonneterre J. Cancérologie module 10. Paris: Vernazobres-Gregory; 2013.
26. Garaude J. Mobiliser l'immunité innée dans le traitement des cancers. médecine/sciences. nov 2013;29(11):985-90.
27. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. La Revue de Médecine Interne. oct 2016;37(10):694-700.
28. GUIRAD09.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/63213/569013/file/GUIRAD09.pdf>
29. Fietkau R. Concomitant radiochemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. sept 2001;33 Suppl 1:S65-76.

30. Vicens RA, Rodriguez J, Sheplan L, Mayo C, Mayo L, Jensen C. Brachytherapy in pelvic malignancies: a review for radiologists. *Abdom Imaging*. oct 2015;40(7):2645-59.
31. Radiothérapie - fourquet_radiotherapie_ic.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: http://curie.fr/sites/default/files/fourquet_radiotherapie_ic.pdf
32. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 31 janv 2016]. Disponible sur: http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/1-principes-radiotherapie.aspx#.Vq4_QHvdM9I
33. Valette P-J, Cotton F, Giammarile F. La délimitation des volumes cibles en radiothérapie : application des techniques d'imagerie. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2009;13(6-7):581-7.
34. Mazon JJ, Baillet F. Partie I : Cancérologie générale ; Chapitre 5 : Bases de la radiothérapie [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.5.html>
35. Le Journal de L'Institut Curie - Trim. 57, mars 2004 - jic57-radiotherapie.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://curie.fr/sites/default/files/jic57-radiotherapie.pdf>
36. Rosenwald JC, Gaboriaud G, Pontvert D. La radiothérapie conformationnelle: Principes et classification. *Cancer/Radiothérapie*. sept 1999;3(5):367-77.
37. SFRO_Livret Radiotherapie-2016-V2.indd - file [Internet]. [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.sfro.fr/index.php/documents/livrets-sfro/23-livret-radiotherapie/file>
38. Maingon P, Marchesi V, Créhange G. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. *Bulletin du Cancer*. juill 2010;97(7):759-68.
39. Maingon P, Lisbona A. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques : les prérequis. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):383-6.
40. Martin AGR, Coltart DJ, Plowman PN. CyberKnife radiosurgery for an intracardiac metastasis. *BMJ Case Rep* [Internet]. mars 2011 [cité 3 nov 2016];2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3062820/>
41. Autret A, Choupeaux D, Le Mée M. Contrôle de position quotidien par imagerie embarquée en tomothérapie et de la délégation aux manipulateurs en électroradiologie médicale. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2016;20(6-7):608-10.
42. Yartsev S, Kron T, Van Dyk J. Tomotherapy as a tool in image-guided radiation therapy (IGRT): theoretical and technological aspects. *Biomed Imaging Interv J* [Internet]. janv 2007 [cité 3 nov 2016];3(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097641/>

43. Pointreau Y, Vogin G, Liem X, Berges O, Riou O, Louvel G, et al. Innovations en radiothérapie. *Oncologie*. janv 2012;14(1):17-20.
44. Skowronek J, Chicheł A. Brachytherapy in breast cancer: an effective alternative. *Prz Menopauzalny*. mars 2014;13(1):48-55.
45. Vuillez J-P. Radioimmunothérapie : quelques réflexions sur le rationnel et les mécanismes d'action. *Médecine Nucléaire*. août 2009;33(8):465-8.
46. Goldenberg DM. Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies. *J Nucl Med*. janv 2002;43(5):693-713.
47. Wiele CV de, Maes A, Brugman E, D'Asseler Y, Spiegeleer BD, Mees G, et al. SIRT of liver metastases: physiological and pathophysiological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2012;39(10):1646-55.
48. Pedersen B, Koktved DP, Nielsen LL. Living with side effects from cancer treatment – a challenge to target information. *Scand J Caring Sci*. sept 2013;27(3):715-23.
49. Pérol D, Toutenu P, Lefranc A, Régnier V, Chvetzoff G, Saltel P, et al. [Therapeutic education in oncology: involving patient in the management of cancer]. *Bull Cancer*. mars 2007;94(3):267-74.
50. Bagot J-L. Cancer et homéopathie: rester en forme et mieux supporter les traitements. Kandern (Allemagne): Unimedica; 2016.
51. Peiffert D, Simon J-M, Eschwege F. L'accident d'Épinal : passé, présent, avenir. *Cancer/Radiothérapie*. nov 2007;11(6-7):309-12.
52. Les conclusions de l'IRSN [Internet]. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/accidents-sanitaires/accident-radiotherapie-epinal/Pages/conclusions-irsna.aspx?dId=e6402735-fe76-44e9-afcf-667a35f99206&dwId=b2c05ae9-d92c-4bd1-bef2-79487456e086#.WJ-ejRzdN_s
53. de la Taille A, Zerbib M. Complications urologiques de la radiothérapie. *Annales d'Urologie*. déc 2003;37(6):345-57.
54. Jouniaux-Delbez N, Delgadillo D, Taillibert S. Dépression, anxiété, fatigue et troubles cognitifs : leur contribution à la qualité de vie des patients atteints de tumeurs cérébrales — Revue de la littérature. *Psycho Oncologie*. juin 2010;4(2):116-22.
55. Rhondali W, Chirac A, Celles L, Filbet M. Dépression et cancer en phase avancée : concordance entre différentes stratégies de dépistage. *Bulletin du Cancer*. févr 2014;101(2):137-43.
56. Psycho-oncologie : anxiété et troubles anxieux en cancérologie - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 8 févr 2017].

Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/anxiete-troubles-anxieux-cancerologie/>

57. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Mustian K, Okunieff P, Bole CW. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer*. oct 2005;104(8):1772-8.
58. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2014;11(10):597-609.
59. Dilhuydy J m., Dilhuydy M s., Ouhtatou F, Laporte C, Nguyen T v. f., Vendrely V. Fatigue et radiothérapie Revue de la littérature. *Cancer / Radiothérapie*. janv 2001;5(Supplement 1):131s-138s.
60. Grellier N, Deray G, Yousfi A, Khodari W, Bouaita R, Belkacemi Y. Carence martiale fonctionnelle, inflammation et fatigue après radiothérapie. *Bulletin du Cancer*. sept 2015;102(9):780-5.
61. Fatigue et cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/cancer-et-fatigue/>
62. Diapositive 1 - PRA-SOS-1012FATIGUE.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012FATIGUE.pdf>
63. Espié M. Le suivi du patient cancéreux. Paris: J. Libbey Eurotext; 2001.
64. Modesto A, Faivre J-C, Granel-Brocard F, Tao Y-G, Pointreau Y. Évaluation et prise en charge de la toxicité cutanée en cours de radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5-6):456-61.
65. Karp J-C, Roux F, Curé H. Traitements de support homéopathiques en cancérologie Thérapeutique homéopathique. Paris: CEDH; 2011.
66. Microsoft Word - Trolamine.doc - trolamine.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/trolamine.pdf>
67. Liguori V, Guillemain C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. févr 1997;42(2):155-61.
68. Sánchez Sánchez E, Cerón Márquez VJ, Vela Ruiz S, Muñoz Guerrero MJ. [NURSING CARE PROTOCOL ON MANAGEMENT OF RADIODERMITIS]. *Rev Enferm*. janv 2016;39(1):38-47.
69. Toxicité cutanée radio-induite - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/toxicite-cutanee-radio-induite/>

70. En prévention, pendant le traitement [Internet]. Radiodermite. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.radiodermite.com/prevention-pendant-traitement/>
71. 292-Radiodermite-13b - radiodermite-p.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com/pdf/radiodermite-p.pdf>
72. Clavère P, Bonnafoux-Clavère A, Bonnetblanc J-M. Réactions cutanées induites par la radiothérapie. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. janv 2008;135(1):1-4.
73. Lanigan S w., Joannides T. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for carcinoma of the breast. *British Journal of Dermatology*. janv 2003;148(1):77-9.
74. Ahmad M, Mirza S, Foo IT. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for breast carcinoma. *Br J Plast Surg*. avr 1999;52(3):236-7.
75. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix J-L. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol*. juill 2003;21(13):2545-50.
76. Hamama S, Gilbert-Sirieix M, Vozenin M-C, Delanian S. Radiation-induced enteropathy: Molecular basis of pentoxifylline–vitamin E anti-fibrotic effect involved TGF- β 1 cascade inhibition. *Radiotherapy and Oncology*. déc 2012;105(3):305-12.
77. Conseils - Prendre soin des cheveux et de la peau | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Prendre-soin-des-cheveux-et-de-la-peau/Conseils>
78. pharmacies.fr LM des. Autour du cancer du sein - Le Moniteur des Pharmacies n° 2815 du 30/01/2010 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 6 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2815/autour-du-cancer-du-sein.html>
79. Microsoft Word - REFERENTIEL ANOCEF META CEREBRALES DE MELANOME.docx - referentiel-anocef-meta-cerebrales-de-melanome-de5a28d65e7991728ee21168d163cbc0.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/referentiel-anocef-meta-cerebrales-de-melanome-de5a28d65e7991728ee21168d163cbc0.pdf>
80. Lacy J, Saadati H, Yu JB. Complications of brain tumors and their treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. août 2012;26(4):779-96.
81. Ricard D, De Greslan T, Soussain C, Bounolleau P, Sallansonnet-Froment M, Delmas J-M, et al. Complications neurologiques des traitements des tumeurs cérébrales. *Revue Neurologique*. juin 2008;164(6–7):575-87.

82. M'hamed RB, Zgolli C, Mezri S, Akkari K, Benzarti S, Chebbi M. L'otite séreuse chez l'adulte : démarche diagnostique et thérapeutique. /data/revues/18797261/v129i4sS/S187972611200397X/ [Internet]. sept 2012 [cité 8 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/751185>
83. Haberer S, Assouline A, Mazon J-J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):263-8.
84. Rouers M, Truntzer P, Dubourg S, Guihard S, Antoni D, Noël G. État dentaire des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie*. mai 2015;19(3):205-10.
85. untitled - recommandations_foyers_infectieux_1.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_1.pdf
86. Thariat J, de Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Marcy P-Y, Guevara N, et al. Dent et irradiation : prévention et traitement des complications dentaires de la radiothérapie y compris l'ostéoradionécrose. *Cancer/Radiothérapie*. avr 2010;14(2):137-44.
87. Pointreau Y, Lizée T, Bensadoun R-J, Boisselier P, Racadot S, Thariat J, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dose de tolérance des tissus sains : glandes salivaires et mandibule. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2016;20(6-7):445-51.
88. Raoul G, Maes J-M, Pasquier D, Nicola J, Ferri J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *EMC - Stomatologie*. déc 2005;1(4):255-76.
89. Radiothérapie et soins bucco dentaires - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/radiotherapie/>
90. PROCEDURE PREVENTION ET TRAITEMENT DES MUCITES BUCCALES CHIMIO ET/OU RADIO INDUITES [Internet]. [cité 8 déc 2016]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/15749354-Procedure-prevention-et-traitement-des-mucites-buccales-chimio-et-ou-radio-induites.html>
91. Caillot É, Denis F. Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5-6):358-63.
92. Plançon M, Debrabant R, Boulot P, Labrosse-Canat H, Farsi F. Prévention et prise en charge des mucites et candidoses radio- et/ou chimio-induites. *Hématologie*. mai 2016;22(3):197-205.
93. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. sept 2016;273(9):2285-93.

94. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2016;100:147-66.
95. Mucites et candidoses - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>
96. Rosine D, Antoun S. Mucite et épithéliite radio- et chimio-induite. *Journal Européen des Urgences.* mars 2007;20(1):43-4.
97. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* nov 2005;63(4):985-90.
98. Spivakovsky S, Spivakovsky Y. Parasympathomimetic drugs for dry mouth due to radiotherapy. *Evid Based Dent.* 2016;17(3):79.
99. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* mai 2014;117(5):595-607.
100. Guinand N, Dulguerov P, Giger R. Xérostomie radio-induite: prévention, traitement, perspectives. *Revue médicale suisse.* 2007;3(127):2225-9.
101. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 10 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/nutrition-chez-patient-adulte-atteint-de-cancer/>
102. Deneufbourg J-M, Lupo A. Evaluation des troubles salivaires et gustatifs après radiothérapie de cancers de la tête et du cou. *Revue Médicale de Liège [Internet].* sept 1986 [cité 8 déc 2016];XLI(17). Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/183070>
103. Bourgier C, Fenoglietto P, Lemanski C, Ducteil A, Charissoux M, Draghici R, et al. Techniques d'irradiation du cancer du sein en 2016 : intérêt et indications de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2016;20(6-7):572-5.
104. Challand T, Thureau S, Dubray B, Giraud P. Toxicité œsophagienne de la radiothérapie : clinique, facteurs de risque et prise en charge. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2012;16(5-6):364-71.
105. Pavy J, Bosset J. Effets tardifs des radiations sur l'œsophage. *Cancer/Radiothérapie.* déc 1997;1(6):732-4.

106. Oncolor:Pneumopathie radique - Oncologik - OncoLogiK [Internet]. [cité 10 févr 2017]. Disponible sur:
http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Pneumopathie_radique
107. Ortholan C, Mornex F. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le poumon. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):312-8.
108. Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2011;15(6-7):495-503.
109. Netgen. Suivi cardiologique d'un patient oncologique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 10 févr 2017]. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-251/Suivi-cardiologique-d-un-patient-oncologique>
110. Rey J-B, Launay-Vacher V, Scotté F, Krakowski I, Aapro M. Mise à jour des recommandations de la MASCC et de l'ESMO pour la prévention des nausées et vomissements chimio- et radio-induits: résultats de la conférence de consensus de Pérouse. *Oncologie*. mai 2012;14(5):329-42.
111. Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP, Moreau P. *Précis d'hématologie et d'oncologie*. Springer Science & Business Media; 2011. 1042 p.
112. http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO-Anti%C3%A9m%C3%A9tiques_MA-2228_Guide_complémentaire_du_CEPO.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.maisonneuve-rosemont.org/doc/2228%20Guide%20compl%C3%A9mentaire%20du%20CEPO.pdf>
113. Couic-Marinier F, Pillon F. Prise en charge d'une colite radique. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2015;54(550):11-3.
114. Harb AH, Abou Fadel C, Sharara AI. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(5):383.
115. Effets secondaires urologiques radio-induits précoces et tardifs - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 10 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/effets-secondaires-urologiques-radio-induits-precoces-tardifs/>
116. Hannoun-Levi JM. Traitement du cancer du sein et de l'utérus : impact physiologique et psychologique sur la fonction sexuelle. *Cancer/Radiothérapie*. mai 2005;9(3):175-82.
117. Magné N, Chargari C, Pointreau Y, Haie-Meder C. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le vagin. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):369-72.
118. Poirot C, Sitbon L, Fortin A, Berthaut I, Jaudi S, Anastacio A, et al. Fertilité et cancer. *La Presse Médicale*. nov 2013;42(11):1513-20.

119. Droupy S. Dysfonctions sexuelles après irradiation pour cancer de la prostate. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2010;14(6-7):504-9.
120. Huyghe E, Bachaud J-M, Achard J-L, Bossi A, Droupy S. Dysfonctions sexuelles après curiethérapie et radiothérapie externe de la prostate pour cancer de la prostate localisé. *Progrès en Urologie*. déc 2009;19:S173-6.
121. Gross E, Champetier C, Pointreau Y, Zaccariotto A, Dubergé T, Guerder C, et al. Tolérance à l'irradiation des tissus sains : les ovaires. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):373-5.
122. Bali L, Silhol F, Kateb A, Vaisse B. La sténose radique de l'artère rénale : une complication inhabituelle de la radiothérapie. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. juin 2009;58(3):183-6.
123. Fakhouri F, La Batide Alanore A, Rérolle JP, Guéry B, Raynaud A, Plouin PF. Presentation and revascularization outcomes in patients with radiation-induced renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis*. août 2001;38(2):302-9.
124. Veysier-Belot C, Sapoval M. Angioplastie des lésions artérielles induites par la radiothérapie. *Sang Thrombose Vaisseaux*. déc 1995;7(10):691-6.
125. Ramuz O, Bourhis J, Mornex F. [Late effects of radiations on mature and growing bone]. *Cancer Radiother*. 1997;1(6):801-9.
126. Botton E, Saraux A, Malhaire J-P, Mansourbakht T, Jousse S, Le Goff P, et al. Ostéolyse pseudotumorale postfracturaire : revue de la littérature à propos d'un cas. *Revue du Rhumatisme*. mai 2004;71(5):397-401.
127. Microsoft PowerPoint - 2_bey_RNS 08-02-2013 [Mode de compatibilité] - 2_bey_RNS_8_fevrier_2013.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alpesmed/evenements/rns/pdf/vendredi/2_bey_RNS_8_fevrier_2013.pdf
128. Doyen J, Courdi A, Gérard J-P. Deuxième cancer primitif survenant après radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. juill 2010;14(4-5):255-62.
129. 1501.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/1501.pdf>
130. Rainey LC. Effects of preparatory patient education for radiation oncology patients. *Cancer*. sept 1985;56(5):1056-61.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 mai 2017

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : THIRION Anaïs</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p><u>PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER ET TRAITES PAR RADIOTHERAPIE</u></p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. JL MERLIN, PU, PH Directeur : M. Alexandre HARLE, Maître de conférence, PH Juges : M. Guillaume VOGIN, MD, PhD Mme Sandra RICHARDET, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 27/4/2017</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">   Pr Jean-Louis MERLIN M. HARLE Dr Alexandre HARLE <small>Service de Biopathologie - Unité Biologie RPPS 10100347144 - ADEL 542 INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex T. 03.83.59.85.68 - F. 03.83.59.85.68</small> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 2.05.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS  FACULTE DE PHARMACIE </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 15 MAI 2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT  </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 9827</p>

N° d'identification :

TITRE

Prise en charge des effets indésirables chez les patients atteints de cancer et traités par radiothérapie

Thèse soutenue le 29 mai 2017

Par Anaïs THIRION

RESUME :

Le cancer est une maladie de plus en plus courante avec l'allongement de la durée de vie. Aujourd'hui, la prise en charge de cette maladie comprend le traitement à proprement parler mais aussi les conséquences de la maladie et des effets indésirables induits par ces traitements. Dans cette thèse, nous évoquerons les modalités de la radiothérapie, ainsi que les différents effets secondaires pouvant survenir suite à cette technique.

Tous les professionnels de santé, qu'il s'agisse du radiothérapeute à l'hôpital, du médecin, de l'infirmière ou du pharmacien, accompagnent le patient. Ils ont un rôle d'information et de soutien au quotidien et sur la gestion des effets indésirables de la radiothérapie. Le pharmacien d'officine de par sa proximité, ses compétences et sa disponibilité est en première ligne dans la prévention, la détection et l'explication des effets indésirables potentiels.

Les effets secondaires peuvent être très divers, ils peuvent être généraux ou spécifiques de la zone traitée. Ils peuvent aussi survenir rapidement après le traitement (à partir de quelques jours) ou plus tardivement (plusieurs mois voire plusieurs années). Le pharmacien d'officine doit connaître les différents effets indésirables afin de pouvoir y remédier ou d'orienter les patients. Il est question dans cette thèse de proposer différentes prises en charge à mettre en place suivant les effets observés.

Nous avons aussi mené une enquête auprès des patients traités par radiothérapie à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, afin d'évaluer la population traitée par radiothérapie, de voir les différents effets secondaires dont les patients se plaignaient et de constater quelle était la prise en charge face à ces désagréments. Cette enquête a révélé que les effets secondaires étaient fréquents malgré les progrès constants en radiothérapie. Le médecin radiothérapeute est la principale source d'information, le pharmacien d'officine quant à lui est rarement sollicité par les patients, malgré son rôle de spécialiste du médicament. Cette enquête a démontré la satisfaction des patients vis-à-vis de l'accès aux soins de supports dédiés aux effets indésirables et la nécessité d'améliorer le relais ville-hôpital. Nous avons donc proposé un formulaire ville-hôpital pour une meilleure organisation de la prise en charge entre l'hôpital et l'officine.

MOTS CLES : Oncologie, radiothérapie, effets secondaires

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr HARLE Alexandre	Biologie des tumeurs Institut de Cancérologie de Lorraine	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---

