

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE DES EFFETS
INDESIRABLES DES TRAITEMENTS
ANTICANCEREUX (chirurgie, radiothérapie,
chimiothérapie et hormonothérapie).**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 19 FEVRIER 2016

par

Adeline COTTE

née le 1^{er} février 1991, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD..... Président du jury
M. Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités..... Directeur de thèse
Mme Jeanne MOREAU, Maître de Conférences des Universités Juge
Mme Sophie LAUNAY-FERRAND, Docteur en Pharmacie..... Juge
Mme Agathe BRUNET, Docteur en Pharmacie Membre invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE DES EFFETS
INDESIRABLES DES TRAITEMENTS
ANTICANCEREUX (chirurgie, radiothérapie,
chimiothérapie et hormonothérapie).**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 19 FEVRIER 2016

par

Adeline COTTE

née le 1^{er} février 1991, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD..... Président du jury
M. Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités..... Directeur de thèse
Mme Jeanne MOREAU, Maître de Conférences des Universités Juge
Mme Sophie LAUNAY-FERRAND, Docteur en Pharmacie..... Juge
Mme Agathe BRUNET, Docteur en Pharmacie Membre invité



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES** :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

SAINT-MARCOUX Franck

TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET
BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES
ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET
BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE ET
PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

GRIMAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE
DU MEDICAMENT

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016)	BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016)	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Remerciements

A mon président de jury,

Monsieur BUXERAUD Jacques

Professeur émérite à la Faculté de Pharmacie de Limoges, Chimie Organique et Thérapeutique.

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Pour le partage de votre passion pour la Chimie Thérapeutique (professeur passionné et passionnant) ainsi que pour l'amour que vous portez à la belle profession qu'est celle de pharmacien d'officine.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Sincères remerciements.

A mon directeur de thèse,

Monsieur COMBY Francis

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges, Chimie Organique et Thérapeutique.

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.

Sincères remerciements.

A mes juges,

Madame MOREAU Jeanne

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges, Microbiologie et Parasitologie

Pour votre gentillesse et votre disponibilité avec les étudiants.

Pour avoir accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Madame LAUNAY-FERRAND Sophie, Docteur en Pharmacie, pharmacien titulaire, maître de stage.

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail mais également et surtout pour les moments passés à vos côtés. Toujours souriante, disponible, à mon écoute, d'une pédagogie indéniable et soucieuse de mon bien-être, vous avez su instaurer une ambiance des plus favorables me permettant de m'épanouir dans votre officine durant ces trois (presque quatre) dernières années. C'est avec beaucoup d'émotion que je prends mon envol vers d'autres horizons. Vous avez été et serez toujours pour moi un véritable modèle de réussite professionnelle mais également d'intégrité, de courage et surtout d'humanité. J'espère un jour réussir à donner autant que vous avez su m'apporter.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma plus grande gratitude.
Sincères remerciements.

Madame BRUNET Agathe, Docteur en Pharmacie, pharmacien assistant.

Pour la patience dont tu as su faire preuve tout au long de mon apprentissage. Pour m'avoir communiqué ta rigueur. Pour tous ces bons moments ensemble. Je ne te souhaite rien d'autre que le meilleur pour le futur. Vifs remerciements.

Je remercie également,

L'ensemble des professionnels ayant exercé au sein de la pharmacie Labussière (Limoges 87), pour tout le savoir que vous m'avez communiqué, mais aussi pour tous les fabuleux moments partagés ensemble. A Audrey, Béatrice, Benoit, Carole, Clara, Corine, Judite, Jean-Bernard, Marie-Laure, Marielle, Marjorie, Nelly, Sabrina, Sébastien et Simon. Sachez que je n'oublierai jamais cette expérience professionnelle qui fut, avant tout, pour moi, une aventure humaine.

L'ensemble de l'équipe officinale de la pharmacie des Tournesols (Ardentes 36). Vifs remerciements à M. et Mme Roux pour m'avoir accueillie dans leur officine dès mon plus jeune âge et pour m'avoir confortée dans mon orientation professionnelle.

A M. Olivan, pour m'avoir toujours encouragée dans mon orientation.

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Je souhaite à tout individu d'avoir la chance de s'éveiller, de grandir et de murir auprès de parents comme vous. Un havre de paix, un nid d'amour, un berceau d'équilibre, une école de vie, voilà ce que vous êtes. Tout. Merci pour votre soutien sans relâche et votre amour à outrance. Pendant ces six années, je ne vous ai pas toujours rendue la vie facile mais cela ne vous a pas empêché de toujours répondre présents quand j'en avais besoin. Des remerciements qui ne sont pas seulement pour ces six dernières années de fac mais pour mes 25 années de vie. Je sais que, par cet écrit, vous êtes fiers de moi, mais sachez qu'en réalité, c'est de vous que vous devez être fiers. Car la personne que je suis aujourd'hui n'est que le résultat de votre éducation, de vos valeurs et de votre amour. Parce que « l'essentiel, c'est qu'on s'aime », une chose est sûre, et ne l'oubliez jamais, « Je vous aime ».

A ma sœur, ma protégée,

Pour ton soutien et ta participation active pendant mes phases de révisions durant ces années. Merci. Pour tous les bons moments passés toutes les deux et ceux à venir. Pour tout ton amour. Je suis tellement fière de la femme que tu es devenue. Simplement parce que tu es l'unique et l'irremplaçable. Je t'aime.

A Jordan, merci de prendre soin et de veiller sur ma sœur au quotidien. Profites. Je l'écris noir sur blanc, tu es le beau-frère parfait.

A ma famille de sang, Papy, Mamy, Tantes (marraine), Oncles, Cousins, Cousines, Cousins par alliance et Cousines par alliance. Tous mes remerciements pour votre soutien inébranlable durant ces six années. Pour votre compréhension. Pour avoir fait de chez vous mes refuges lors de mes vacances afin de me procurer un réel dépaysement. Pour votre amour à distance.

A ma famille de cœur, Famille Estève, Famille Labergère, Famille Paulaeck. Merci pour votre soutien durant ces années. Merci pour votre amitié et votre amour. Même si ensemble nous avons dû faire face à de douloureux évènements, quand je pense à vous, c'est toujours de délicieux moments qui me viennent à l'esprit.

A mes amours d'ami(e)s de longue date : Adeline, Andréa, Estelle, Fabien, Hélène, Laura, Lise, Lisa, Lucie, Lucile, Manon, Romain. Parce que certaines personnes n'ont fait que passer dans ma vie, vous, vous avez su la marquer et y demeurer. « La véritable amitié, ce n'est pas d'être inséparables, c'est d'être séparés et que rien ne change. ». Merci d'être qui vous êtes.

A Anne-Sophie et Maxime. Merci de nous prouver au quotidien que le grand amour, l'amour avec un grand A, existe encore. C'est avec une vive émotion que j'accepte d'être le témoin de votre union. Dans quelques mois, vous allez vous promettre l'un à l'autre. Moi, je vous promets mon respect, mon soutien, ma bonne humeur et toute mon amitié pour les années à venir.

A Edouard. A notre précieuse amitié. Merci de veiller sur moi. Saches que même si je pars loin, tes conseils me seront toujours aussi indispensables.

A Marie, mon coup d'éclair. A jamais. Une amitié tout simplement indescriptible ; à moins que tu aies un autre néologisme ?

A mes ami(e)s de fac, Alexandre D., Alexandre Q., Elise, Emilie, Florian, Guillaume (alias Jandeaux), Jean-Baptiste, Julien (alias Rifieu), Justin, Laetitia, Margaux, Olivier (alias Olive), Sandra, Sébastien et toutes les autres personnes ayant croisé mon chemin... Merci pour tous les supers moments partagés ensemble, toutes ces soirées, ces fous rires, ces vacances ensemble, ces repas de promo, ce stage hospitalier, ces snaps à foisons ... Que de beaux souvenirs en votre compagnie.

A Anne, Carole, Emeline, Marjorie. Les filles, merci pour tous ces intenses moments partagés. C'est grâce aux gens comme vous que ces six années de fac sont passées si vite ... Vous êtes des petits joyaux. Ne changez surtout rien.

A Elodie. Parce que où tu étais, j'étais, et où j'étais, tu étais. Merci de m'avoir (sup)portée dans des moments où, même moi, j'en étais incapable. A toutes ces heures BU passées ensemble mais aussi sur les pistes de danse, devant la télé à regarder « l'amour est dans le pré », à boire des cafés en refaisant le monde, à considérer les banquettes du MacDo comme des divans de psychologues, à se balader dans les bois... Parce qu'à tes côtés, ma vie paraissait si légère. Tu as été ma mère quand il s'agissait de se soucier de mon bien être, ma sœur quand il s'agissait d'être complice et rire à en avoir mal au ventre, ma meilleure amie quand il s'agissait d'avoir besoin d'une confidente et d'assécher mes larmes, ma grand-mère quand il s'agissait de me faire des bons petits plats, ma professeur quand il s'agissait de me réexpliquer des choses que je n'avais pas comprises,... Parce que tu as su et sais m'écouter mais surtout comprendre et respecter mes silences. Tu l'as bien compris, tu as tout simplement été mon tout pendant ces six années ... Car jamais aucun mot ne pourra être à la hauteur de ce qu'on a vécu ensemble. C'est pourquoi, je dirai tout simplement : Merci. Prends soin de toi et sois heureuse.

A Charles. Mon binôme de TP. Une lourde mission t'était alors confiée : me supporter. Pendant 5 ans. Bien que ceci n'ait pas été sans cris ou prises de tête, il faut le dire, tu as su relever le défi. Avec brio. Puisque l'amitié, c'est pouvoir tout se dire et savoir pardonner. A

toutes ces heures passées au téléphone. Tu m'as aidée à grandir et voir le monde d'une autre façon. Parce que chaque amitié est unique et que je suis fière de la nôtre qui repose sur l'honnêteté. Merci. Restes toi.

A mes ami(e)s « limougeauds », Bertrand, Charlotte, Emmanuelle, Florence, Jonathan, Julien, Lionel, Marine, Marina. Merci pour tous les instants passés ensemble. J'en garderai un excellent souvenir.

A Claire. Car notre rencontre a marqué un véritable tournant dans ma vie limougeaude. Une amitié si fusionnelle que ta présence à mes côtés est rapidement devenue essentielle. Merci pour tous ces fous rires, au travail, mais aussi en dehors. A toutes ces soirées. A toutes ces balades. A toutes ces heures de courses. A tous ces repas partagés. A notre si forte et belle amitié. Continue d'insuffler le bonheur autour de toi comme tu as toujours su si bien le faire. Je quitte Limoges mais une chose est sûre, tu ne quitteras pas mon cœur. Tu vas me manquer.

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

A tous ceux qui nous ont quittés trop tôt,
Papy, Mamy, Bruno,
A toi mon ami, mon petit frère, notre ange, Geoffrey,

A jamais dans mon cœur.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Liste des abréviations.....	13
INTRODUCTION	17
1.LE CANCER ET LES TRAITEMENTS	18
1.1. Définition	19
1.1.1. De la physiologie à la pathologie.....	19
1.1.2. Classification des tumeurs	30
1.2. Epidémiologie et facteurs de risques	35
1.2.1. Epidémiologie	35
1.2.2. Facteurs de risques	36
1.3. Les différentes thérapeutiques.....	38
1.3.1. La chirurgie	38
1.3.2. La radiothérapie.....	45
1.3.3. Les traitements médicamenteux	49
2.LES EFFETS INDESIRABLES	78
2.1. Rappels d'anatomie et de physiologie.....	79
2.2. Les effets indésirables liés à la chirurgie.....	88
2.3. Les effets indésirables liés à la radiothérapie.....	92
2.3.1. Les effets indésirables immédiats	93
2.3.2. Les effets indésirables retardés	102
2.4. Les effets indésirables liés à la chimiothérapie	108
2.4.1. Les effets indésirables immédiats et à court terme.....	108
2.4.2. Les effets indésirables à long terme.....	127
2.5. Les effets indésirables liés à l'hormonothérapie.....	131
3.LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES	134
3.1. La douleur	135
3.2. Les troubles digestifs	143
3.3. Les troubles sanguins	165
3.4. Les troubles cutané-muqueux.....	173
3.5. Les atteintes des phanères.....	187
3.6. La fatigue.....	196
3.7. Les troubles psychiques	201
3.8. Les troubles sexuels	206
3.9. Les troubles divers.....	209
CONCLUSION	215
Références bibliographiques	216
Table des annexes	230
Annexes	231
Table des figures.....	243
Table des tableaux	245

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : ALanine Amino Transférase

ALD : Affection Longue Durée

AME : Aide Médicale de l'Etat

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Ara-c : cytosine arabinoside

ARN : Acide RiboNucléique

ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BRCA1 : BReast Cancer 1 (cancer du sein 1)

CH : Centésimale Hahnemannienne

cm : centimètre

CMU : Couverture Maladie Universelle

CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

CO₂ : dioxyde de carbone

COOH : carboxyle

COX-2 : CycloOXygénase-2

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CYP : CYtochrome P

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMO : Densité Minérale Osseuse

ECG : ElectroCardioGramme

EGF : Epidermal Growth Factor (facteur de croissance épidermique)

EPO : ErythroPOïétine

ex : exemple

FdUMP : 5-Fluoro-2'-déoxyUridine-MonoPhosphate

FdUTP : 5-Fluoro-2'-déoxyUridine-TriPhosphate

fig : figure

FSH : Follicle Stimulating Hormone

FUTP : FluoroUridine-TriPhosphate

G-CSF : Granocyte Colony Stimulating Factor

GABA : acide gamma aminobutyrique

Gy : gray

h : heure

H₃PO₄ : acide phosphorique

HER-2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2

HMG-CoA : 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-Coenzyme A

HP/HC : HyperProtéique/HyperCalorique

HTA : HyperTension Artérielle

IASP : International Association for the Study of Pain

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IL-2 : InterLeukine-2

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

inj : injectable

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : IntraVeineuse

L : Litre

LH : Luteinizing Hormone

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LP : Libération Prolongée

mg : milligramme

m : mètre

min : minute

mL : milliLitre

mm³ : millimètre cube

mmol : millimole

N : azote

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NH₂ : amino

NK : Natural Killer

O : oxygène

O₂ : dioxygène

OH : hydroxyle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

P : Phosphore

PEG : PolyEthylène Glycol

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

S : Soufre

sem : semaine

SH : sulfhydryl

SNC : Système Nerveux Central

SNG : Sonde Naso-Gastrique

SNP : Système Nerveux Périphérique

SOR : Standard, Options et Recommandations

tab : tableau

TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNM : Tumor Nodes Metastasis

VVC : Voie Veineuse Centrale

VVP : Voie Veineuse Périphérique

5-FU : 5-FluoroUracil

% : pourcentage

°C : degré Celsius

Introduction

Professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine possède de multiples rôles. Parmi eux, sont retrouvés la dispensation, le conseil et l'écoute. De plus, il est également chargé de participer aux actions de santé publique, de dépistage et de prévention. De ce fait, il exercera une action majeure quant à la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer et de son entourage.

Le cancer est, depuis quelques années, la première cause de mortalité en France. De multiples réseaux ont été mis en place dans le but d'optimiser la prise en charge du malade et de permettre une coordination des soins entre les différents professionnels de santé (hôpital-ville). Dans cette thèse, sera traitée la prise en charge officinale des effets indésirables liés aux divers traitements de cette pathologie.

D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), un effet indésirable médicamenteux peut être défini comme étant une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ». Or, tous les traitements anticancéreux, médicamenteux ou non, sont susceptibles d'induire des troubles.

En outre, ces derniers temps, diverses recherches ont permis de mettre au point de nombreux traitements. C'est pourquoi, dans un premier temps, un rappel, concernant le cancer et les différents traitements possibles, sera fait. Dans une seconde partie, les effets indésirables liés à la chirurgie, à la radiothérapie, à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie seront détaillés. Puis, dans la dernière partie, la prise en charge de ces effets indésirables sera abordée.

1.^{ère} Partie :

Le cancer et les traitements

Ces dernières années, de nombreuses recherches ont été effectuées pour lutter contre le cancer. Pour comprendre les thérapeutiques mises en place, il sera présenté dans un premier temps la physiologie humaine ainsi que les mécanismes qui régissent la formation du cancer. Dans une deuxième partie, seront présentés les divers traitements auxquels le patient pourra être amené à avoir recours.

1.1. Définition

Le cancer est une pathologie qui est définie par la prolifération incontrôlée des cellules. Ce défaut de prolifération résulte de diverses perturbations que rencontrent les mécanismes de régulation assurant normalement le développement harmonieux de notre organisme. La multiplication des cellules alors anarchique et incontrôlée donne naissance à des tumeurs. Celles-ci, en se développant, envahissent puis détruisent les zones qui les entourent (organes).

1.1.1. De la physiologie à la pathologie

Dans le corps humain trois niveaux d'organisation sont représentés ayant des fonctions différentes : les organes (le cœur, les poumons etc.), les tissus qui composent les organes (les muscles, les glandes, etc.) et structurent le corps (le squelette, la peau) et enfin les cellules correspondant à la plus petite unité qui forment les tissus. [1]

1.1.1.1. La cellule et l'information génétique [1]

Bien que chaque cellule soit autonome, elles échangent les unes avec les autres afin de fournir une architecture et des fonctions propres à chaque organe ou système.

Leur structure (fig.1) comprend :

- une enveloppe, dite membrane plasmique, sur laquelle des récepteurs sont présents dans le but d'assurer la communication avec l'environnement,
- deux grands compartiments cellulaires :
 - o le cytoplasme : il s'agit du corps de la cellule. Ce dernier renferme différents organites qui sont essentiels au maintien en vie de la cellule.

C'est, par exemple, à ce niveau qu'a lieu la fabrication, l'assemblage ainsi que la transformation et la sécrétion des protéines,

- le noyau contenant l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) qui comprend toute l'information génétique. C'est cette information (code) génétique qui est à l'origine de l'unicité de chacun.

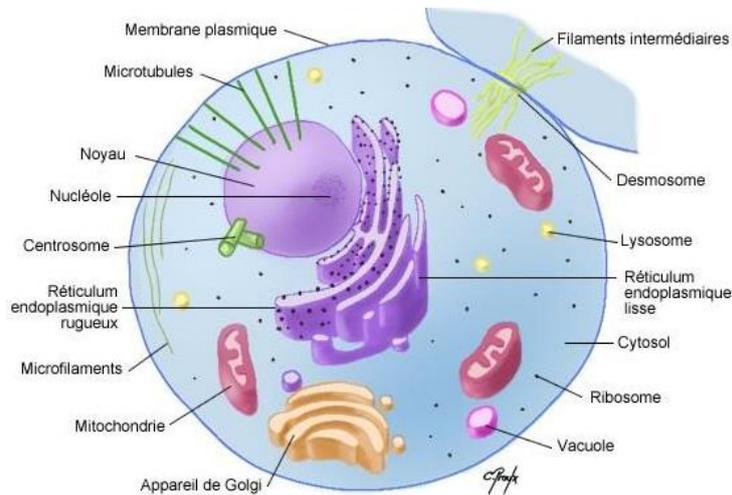


Figure 1 : Cellule humaine [2].

1.1.1.2. La structure de l'ADN [3] [4] [5]

Dans le noyau, il est mis en évidence des taches noires en forme de bâtonnets (X). Il s'agit des chromosomes. Chaque noyau possède 46 chromosomes formant 23 paires différentes. L'agrandissement de ces bâtonnets (fig.2) permet de mettre en évidence l'association du filament d'ADN sous forme compactée avec des protéines (histones). Le filament d'ADN est constitué de deux brins complémentaires qui sont reliés grâce à des bases et qui donnent la double hélice. L'ADN peut ensuite être divisé en plusieurs unités fonctionnelles : les gènes (fig.3). Les gènes ont pour rôle de transmettre les propriétés d'une cellule (structure, forme, fonction...) à une autre.

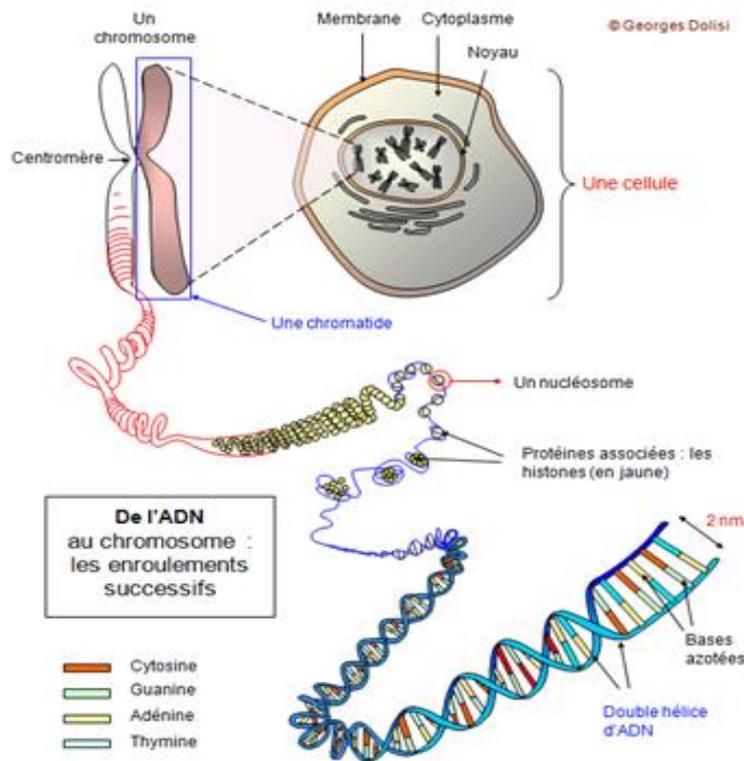


Figure 2 : Localisation de l'ADN dans une cellule [3].

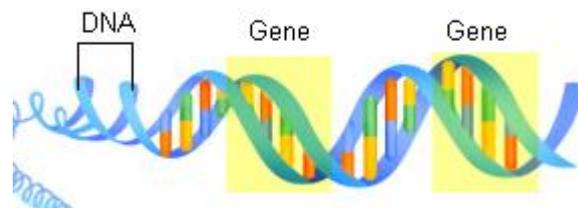


Figure 3 : L'ADN porteur des gènes [4].

Les gènes sont une succession de molécules particulières : les bases nucléiques. C'est l'ordre de ces bases ; l'adénine, la thymine, la guanine, la cytosine ; qui déterminera le message que contient le gène. L'association de trois bases donne naissance à un codon qui correspond à un acide aminé. L'association des acides aminés donne naissance aux protéines [5]. La molécule d'ADN possède trois structures [6] :

- primaire (fig. 4) : il s'agit d'une suite, formée par des liaisons covalentes entre un sucre associé à une base nucléique alors nommé désoxyribonucléoside¹ et un phosphate aboutissant à la formation d'une chaîne,

¹ Un « nucléoside » correspond à l'association d'une base avec un sucre tandis qu'un « nucléotide » correspond à l'association d'une base avec un sucre et un phosphate.

- secondaire (fig.4) : il s'agit du double brin constitué par des ponts lâches (liaisons hydrogènes) entre deux chaînes,
- tertiaire (fig. 5) : il s'agit de l'enroulement la molécule sur elle-même.

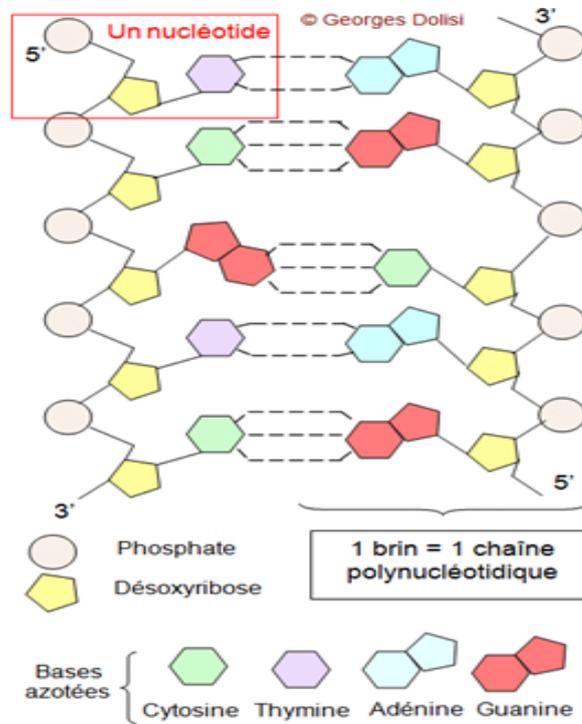


Figure 4 : Liaisons covalentes (traits pleins) et hydrogènes (traits en pointillés) entre les différents constituants de l'ADN [3].

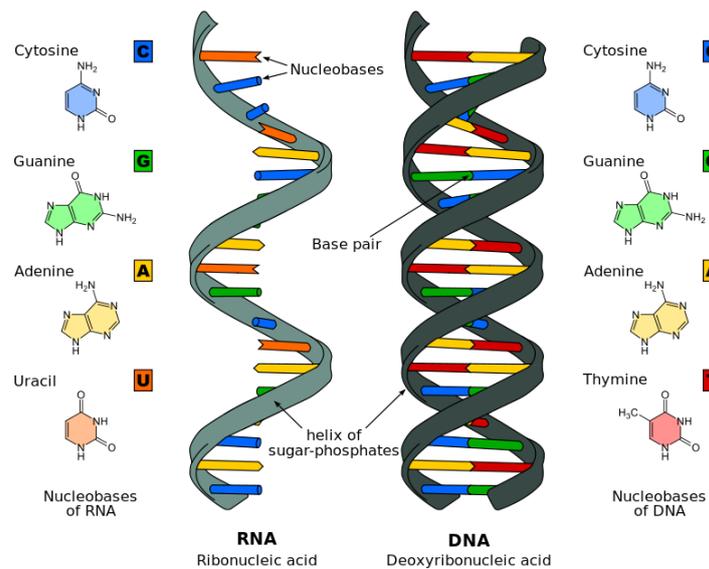


Figure 5 : Structure tertiaire de l'ADN [7].

Le squelette de l'ADN est constitué de désoxyribonucléotides. Chaque désoxyribonucléotide correspond à une base nucléique, un résidu désoxyribose (sucre) et un groupe phosphate. Quatre désoxyribonucléotides, chacun se rapportant à quatre bases nucléiques différentes (adénine, guanine, thymine, cytosine), sont retrouvés dans cette molécule élémentaire (tab.1). Les liaisons hydrogènes, constituées pour former la structure secondaire, se font par complémentarité : l'adénine établira deux liaisons hydrogènes avec la thymine tandis que la cytosine formera trois liaisons avec la guanine.

L'ARN (Acide RiboNucléique) ayant plusieurs fonctions, comme notamment la réplication de l'ADN, est également composé de quatre ribonucléotides différents correspondant aussi à quatre bases nucléiques différentes : l'adénine, la guanine, l'uracile (qui remplace la thymine et se liera donc à l'adénosine) et la cytosine (tab.1).

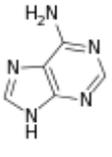
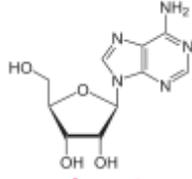
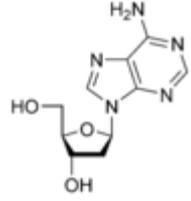
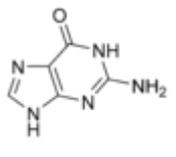
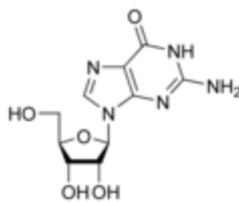
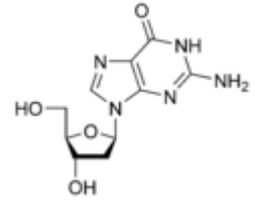
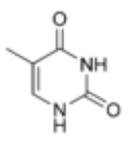
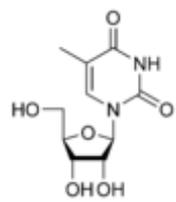
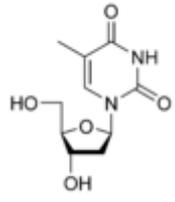
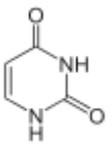
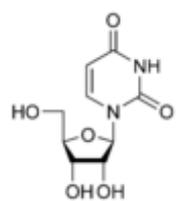
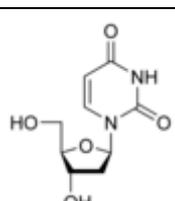
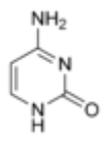
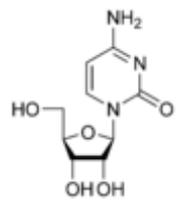
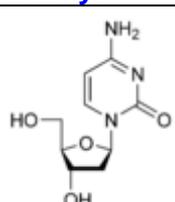
Types de bases nucléiques	Bases nucléiques	Ribonucléosides	Désoxyribonucléosides
BASES PURIQUES	 Adénine	 Adénosine	 Désoxyadénosine
	 Guanine	 Guanosine	 Désoxyguanosine
	 Thyminine	 Ribothymidine	 Thymidine
BASES PYRIMIDIQUES	 Uracile	 Uridine	 Désoxyuridine
	 Cytosine	 Cytidine	 Désoxycytidine

Tableau 1 : Les ribonucléosides et les désoxyribonucléosides de l'ADN et de l'ARN en fonction des familles formées par les bases nucléiques.

Une cellule cancéreuse est une cellule qui va subir une modification de la structure d'un gène donc de l'ADN. Ce désordre peut arriver suite à une agression ou un dommage. Plusieurs étapes dans ce processus de cancérogenèse seront alors mises en évidence : l'altération du gène, le stade de lésion précancéreuse, le stade de lésion cancéreuse et l'évolution de la lésion cancéreuse (voir 1.1.1.6.).

1.1.1.3. La différenciation et la multiplication cellulaire [8]

Dans notre organisme, chaque cellule possède un rôle propre et des fonctions plus ou moins différentes même si elles résultent d'une même cellule mère. Ceci est possible grâce à la différenciation et à la multiplication cellulaire.

La différenciation cellulaire est le mécanisme qui permet à la cellule d'avoir ses fonctions propres. Une fois engagée dans ce processus, le retour en arrière est impossible.

La multiplication cellulaire, appelée aussi mitose, est le processus qui permet la pérennité de notre organisme. C'est grâce à cela qu'à partir d'une cellule mère, nous pouvons obtenir deux cellules filles identiques en tout point entre elles mais également à la cellule mère. Cette multiplication est indispensable, que ce soit en début de vie pour permettre la croissance du corps humain par la formation des différents tissus mais aussi après pour réparer ou remplacer des cellules vieillissantes.

1.1.1.4. La mort cellulaire [8]

Pour assurer le maintien en bonne santé de l'individu, il existe un équilibre entre la prolifération et la mort cellulaire. Deux procédés de mort cellulaire peuvent alors être distingués :

- l'apoptose, appelée aussi la mort cellulaire programmée : mécanisme naturel où la cellule se désagrège quand elle est considérée comme trop vieille et trop altérée pour pouvoir effectuer sa fonction,
- la nécrose, mort cellulaire accidentelle : cela fait suite à une agression par un agent extérieur (bactéries, virus, certains toxiques ...).

1.1.1.5. Le cycle cellulaire [8] [9]

Physiologiquement, le cycle cellulaire est divisé en quatre phases obligatoires et deux facultatives (fig. 6).

Les phases obligatoires sont :

- phase G1 : il s'agit du moment de la croissance cellulaire où la cellule augmente sa taille,

- phase S, appelée aussi phase de synthèse : afin d'assurer la conservation du code génétique pour les deux cellules filles, les brins d'ADN vont être reproduits à l'identique. Il s'agit donc de la phase de duplication de l'ADN,
- phase G2 : phase de croissance cellulaire,
- phase M, appelée aussi phase de mitose : correspondant à la division cellulaire aboutissant à l'apparition de deux cellules filles.

Les phases facultatives sont la phase G0 (entre la phase M et G1), correspondant à un stade de quiescence où la cellule reste au repos, et la phase A, apoptose, qui survient à tout moment du cycle lorsqu'une cellule est altérée [8].

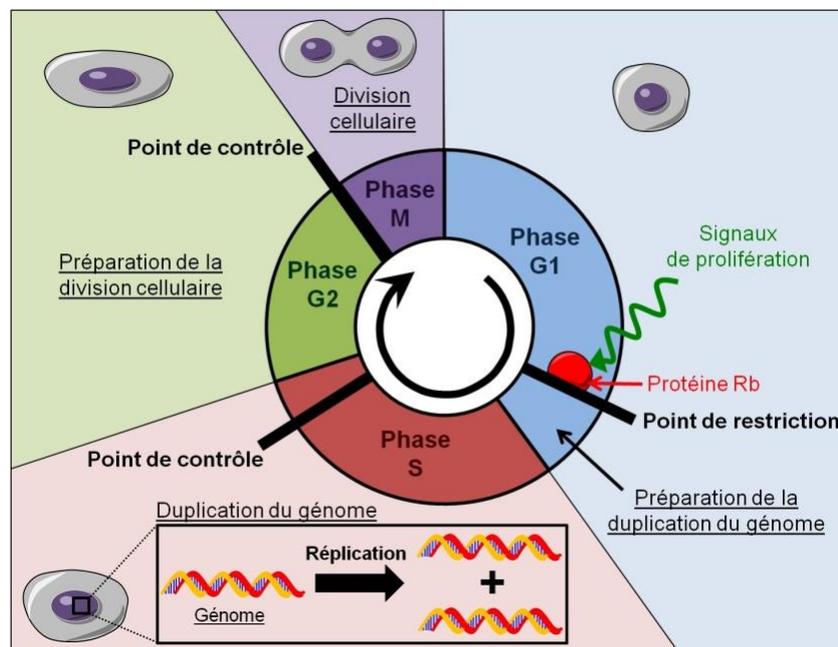


Figure 6 : Cycle cellulaire [9].

Ce cycle cellulaire responsable de la prolifération cellulaire est dépendant de signaux extérieurs tels que les facteurs de croissance (l'EGF, par exemple, pour les cellules épithéliales). Une fois qu'un cycle est fini si la cellule est de nouveau exposée à des signaux de prolifération elle recommence. Cependant, il existe des points de contrôle qui déterminent si la cellule peut continuer sa multiplication ou pas. Par exemple, le point de restriction, premier point de contrôle, permet de mettre en route le cycle. C'est alors la protéine Rb qui, en fonction de l'expression du gène de prolifération, va décider d'entamer un nouveau cycle ou pas. Les autres points de contrôle permettront d'évaluer la viabilité de l'ADN et de réparer les erreurs si elles existent [9].

1.1.1.6. La cancérogenèse ou oncogenèse [8] [10] [11]

La cancérogenèse correspond à l'ensemble des processus aboutissant à la formation du cancer (fig. 7).

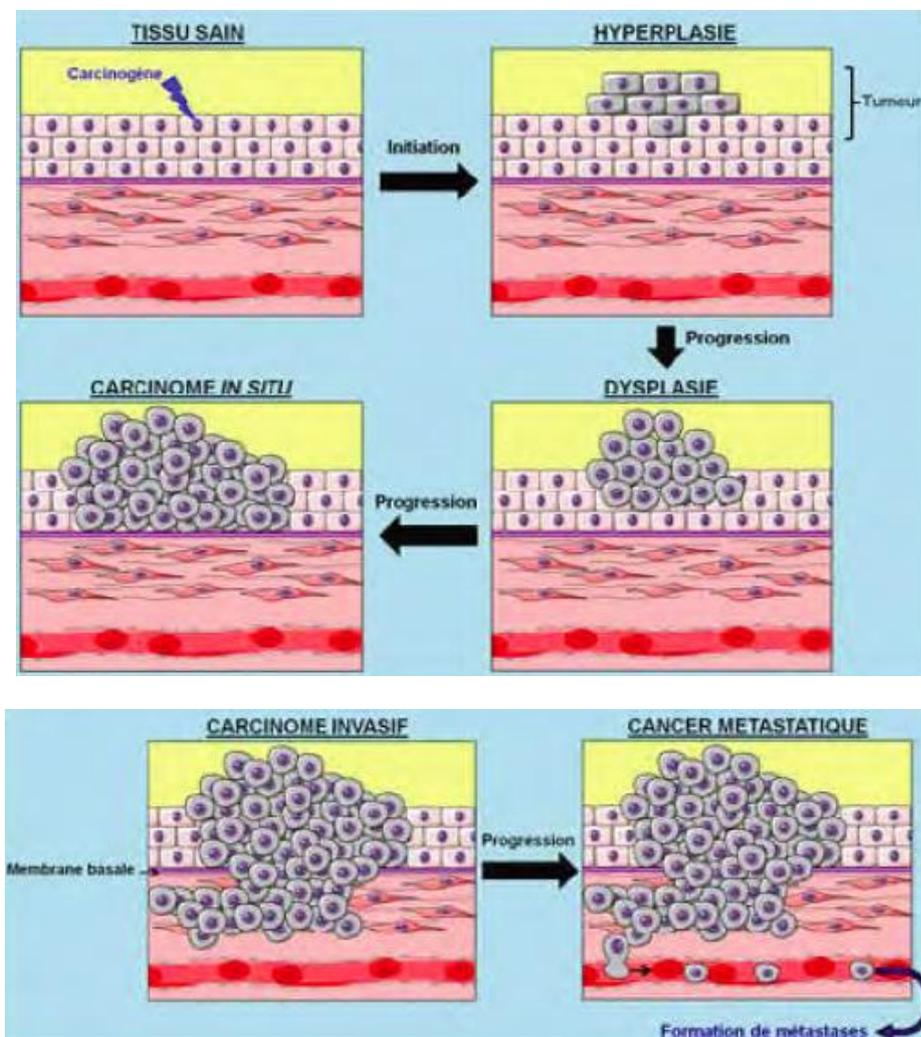


Figure 7 : Les différentes étapes de la cancérogenèse [10].

1.1.1.6.1. L'altération du gène de la cellule

Une cellule, qu'importe le tissu auquel elle appartient, devient tumorale lorsque qu'un gène de celle-ci est altéré. Cette anomalie peut résulter de l'exposition à des agents carcinogènes (goudrons de la cigarette, alcool, rayonnement ultraviolet ...) ou d'une mutation génétique. Il est alors question d'une étape primordiale dans l'initiation de la cancérogenèse. La mutation génétique peut être dite constitutionnelle, c'est-à-dire qu'elle fait partie de l'individu depuis sa naissance. C'est le cas de la mutation du gène BRCA1 dans le cancer du sein. Il s'agit de

facteurs prédisposant. A ce stade-là, seul le matériel génétique et la capacité de prolifération de la cellule sont perturbés mais ses fonctions ne sont pas encore atteintes.

1.1.1.6.2. Le stade précancéreux (hyperplasie puis dysplasie)

Seules, des modifications mineures sont constatées. La cellule ne possède pas de propriétés cancéreuses à proprement parler, même si son aspect est modifié. La prolifération de ces cellules modifiées et leur accumulation sont à l'origine de l'hyperplasie évoluant en dysplasie lorsque de réelles modifications morphologiques sont révélées.

1.1.1.6.3. Le stade cancéreux

A ce stade-là, les cellules vont obtenir des attributs différents.

- Anomalie de forme et de fonction : cellules grosses, irrégulières. La cellule consacre toute son énergie, non plus à sa fonction principale mais à se multiplier.
- Immortalité : la cellule devient immortelle car le processus d'apoptose est endommagé.
- Prolifération (promotion) anarchique : les cellules cancéreuses ne répondent plus au cycle cellulaire normal et elles prolifèrent de façon autonome. Les signaux régulateurs de la multiplication cellulaire et de l'apoptose assurant normalement un équilibre entre les deux sont perturbés. Ceci est le résultat d'une activation des oncogènes² et d'une inhibition des gènes suppresseurs de tumeur. Les points de contrôle du cycle cellulaire sont également détournés au profit de la cellule atteinte. Les cellules se multiplient alors sans cesse et donnent naissance à des cellules filles immortelles (fig. 8).

² Oncogènes : gènes altérés dont l'expression contribue à l'apparition d'un cancer

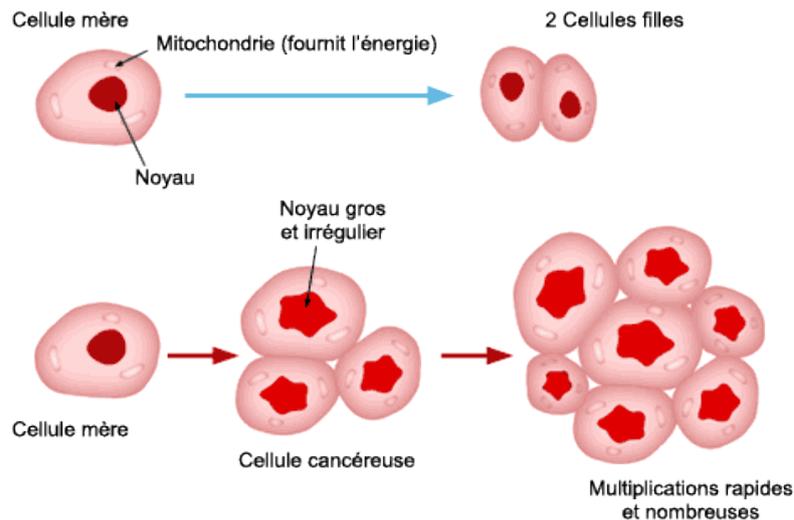


Figure 8 : La multiplication cellulaire d'une cellule saine et d'une cellule cancéreuse [12].

1.1.1.6.4. L'évolution de la lésion cancéreuse

Une cellule tumorale, caractérisée par une perte du contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, et des anomalies de réparation de l'ADN..., va alors perdurer et se multiplier rapidement et ceci dans un organe où, habituellement, elle n'aurait pas été viable. Cette prolifération anarchique se fait aux dépens des cellules environnantes. Afin d'assurer leur survie, les cellules cancéreuses sécrètent des substances formant des vaisseaux sanguins autour d'elles. Il s'agit de la néo-angiogenèse. Ainsi, les cellules cancéreuses ont à leur disposition les nutriments essentiels à leur survie. Un regroupement de cellules va alors avoir lieu. Leur aspect est différent d'une cellule normale (noyau plus gros, reflet de l'activité intense, et possible taille plus grande). C'est lorsque cette prolifération donne place à un regroupement d'une centaine de milliers de cellules que nous parlons de tumeur. En résumé, une tumeur est une masse de cellules cancéreuses qui pourra ensuite être qualifiée de maligne ou bénigne. La tumeur maligne est considérée comme dangereuse car les cellules cancéreuses ne restent plus groupées mais elles s'étendent vers les cellules avoisinantes ainsi que les tissus adjacents et elles les détruisent. Il s'agit de la progression. Le fonctionnement de l'organisme est alors mis en danger. Pour les cellules du sang (ex : leucémies), les tumeurs n'existent pas car les cellules du sang se déplacent librement dans le sang. Toutefois, dans ce cas, les cellules cancéreuses n'assurent plus les fonctions vitales habituelles.

Le carcinome, ou sarcome « in situ », définit le fait que la tumeur reste localisée au sein du tissu dans lequel elle est initialement apparue. Chaque type de cancer aura ses

caractéristiques propres. En effet, un cancer du sein est une maladie différente d'un cancer du poumon. Les vitesses de développement ainsi que les traitements seront différents. Et même pour un seul organe, divers cancers peuvent être mis en évidence (plusieurs formes différentes de cancers du sein ou du poumon).

A un stade plus avancé, la tumeur envahit et détruit les tissus adjacents. Le cancer est alors qualifié de localement avancé ou invasif.

Une métastase correspond à un foyer secondaire. La cellule cancéreuse peut se défaire de la tumeur et se déplacer via le sang ou les vaisseaux lymphatiques avoisinants vers une autre partie du corps (extension loco-régionale) où elle pourra recréer une nouvelle tumeur constituant la métastase. Ainsi, une métastase du cancer du sein située au colon sera faite de cellules de cancer du sein. Cette notion est très importante notamment pour comprendre les thérapeutiques mises en place. En effet, si une métastase d'un cancer de la prostate se situe dans l'os, les thérapeutiques mises en place pour neutraliser cette métastase seront des thérapeutiques visant à traiter un cancer de la prostate et non de l'os.

De plus, il semblerait que le microenvironnement présent autour des cellules cancéreuses intervienne dans le développement de la pathologie. En effet, les cellules atteintes sont capables d'interagir avec les cellules environnantes par l'intermédiaire de substances telles que des facteurs inflammatoires. Cela serait à l'origine d'un rassemblement de cellules saines autour de la tumeur qui seront ensuite à leur tour atteintes. Les cellules cancéreuses sont également en interaction avec, par exemple, les cellules endothéliales qui permettent la vascularisation ou avec les fibroblastes qui permettent l'implantation de nouvelles cellules cancéreuses.

1.1.2. Classification des tumeurs [8]

La classification d'un cancer est très importante. En effet, cela permet de prévoir le pronostic, d'adapter les thérapeutiques à la situation clinique et de comparer les résultats thérapeutiques entre des groupes de malades à peu près homogènes. Ainsi, les médecins vont chercher à qualifier cette tumeur. Deux types de classifications seront décrites : la classification par organes et la classification en fonction du stade évolutif.

1.1.2.1. Classification par organes, types et caractéristiques microscopiques

Il existe différents types de cancers selon le type de la cellule dans laquelle a eu lieu la première modification. Plusieurs niveaux d'étude sont alors mis en place. Ils sont représentés dans l'organigramme suivant (fig. 9).

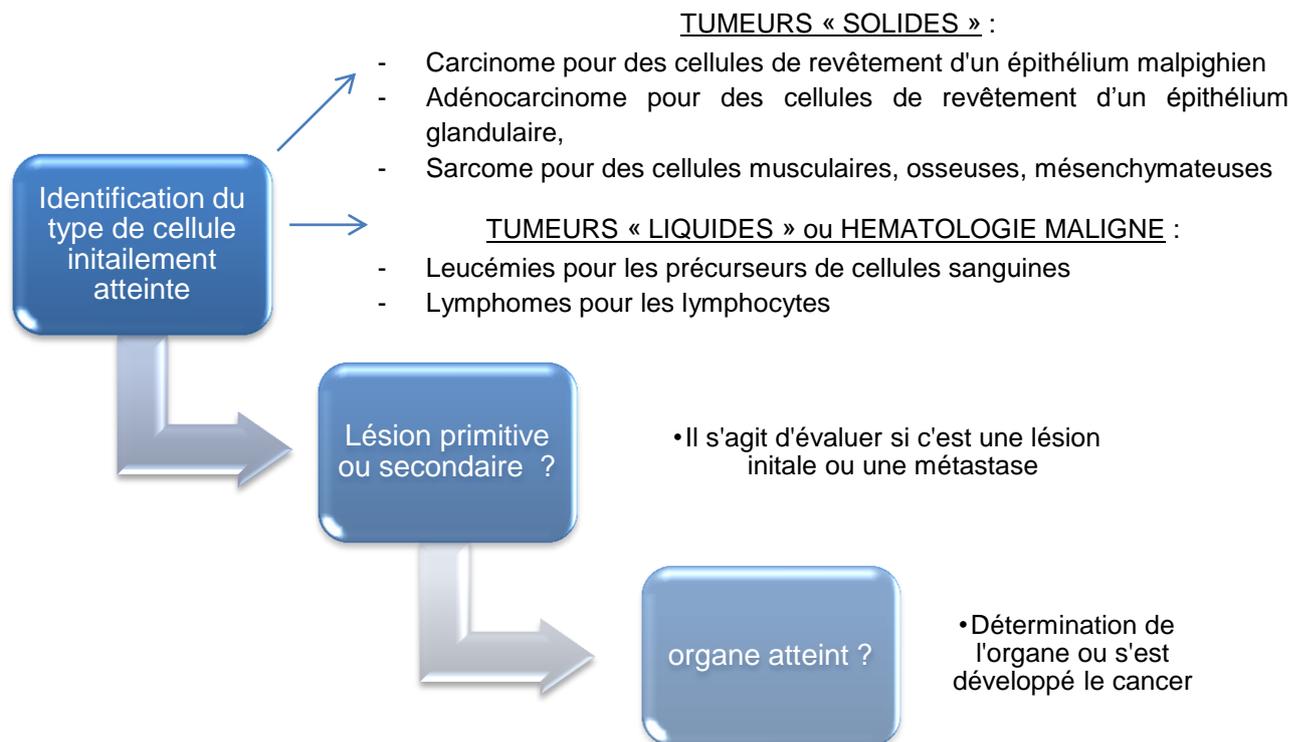


Figure 9 : Arbre décisionnel de classification des différents cancers.

C'est ainsi qu'il est possible de classer les différents cancers comme dans le tableau suivant (tab. 2).

Tumeurs solides	Tumeurs liquides ou hématologie maligne
<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du sein - Cancer du poumon - Cancer de la tête et du cou - Tumeurs primitives cérébrales - Mélanome cutané - Cancer du testicule - Cancer de la vessie - Cancer de la prostate - Cancer du rein - Cancer du col utérin - Cancer du corps utérin - Cancer de l’ovaire - Sarcomes des tissus mous de l’adulte - Tumeurs osseuses malignes - Cancer de la thyroïde - Cancer du pancréas - Cancer du foie et des voies biliaires - Cancer colorectal - Cancer de l’estomac - Cancer de l’œsophage 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie lymphoïde chronique - Lymphome malin non hodgkinien - Maladie de Hodgkin - Myélome multiple ou maladie de Kahler - Leucémie myéloïde chronique - Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) - Leucémie aigue

Tableau 2 : Classification des différents cancers [13].

La mise en évidence de certains marqueurs microscopiques, tels que la présence ou l’absence du récepteur HER-2 dans le cancer du sein, est nécessaire quand elle possible car elle permet d’orienter la thérapeutique choisie.

1.1.2.2. Classification en fonction du stade évolutif du cancer [14] [15] [16]

Actuellement, la classification utilisée pour décrire le stade évolutif du cancer est la classification internationale TNM (Tumor Nodes Metastasis). A chaque type de cancers, une classification différente existe.

Elle peut être décrite de la façon suivante :

- La lettre T désigne tumor et concerne donc la taille de la tumeur primitive (tab. 3).

T	Description
T x	la tumeur primitive ne peut être étudiée
T 0	il n'y a pas de tumeur primitive
T 1	atteinte très limitée,
T 2	atteinte plus importante (en général, la taille dépasse 2 cm)
T 3	atteinte des tissus conjonctifs voisins (fixité),
T 4	atteinte des organes voisins.

Tableau 3 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre T [15].

- Le N, signifiant node, ganglion en français, correspond à l'envahissement ou non des ganglions lymphatiques régionaux (tab. 4).

N	Description
N x	il n'est pas possible de statuer sur les ganglions,
N 0	la recherche de ganglions satellites est négative,
N 1	atteinte minime ganglionnaire des ganglions proximaux,
N 2	atteinte majeure ganglionnaire des ganglions proximaux,
N 3	atteinte des ganglions au delà des ganglions proximaux.

Tableau 4 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre N [15].

- Le M (metastasis) décrit la présence ou l'absence de métastases (tab. 5).

N	Description
M x	il n'y a pas d'éléments permettant de statuer sur les métastases,
M 0	il n'y a pas de métastases à distance,
M 1	il existe une (ou des) métastase(s) à distance

Tableau 5 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre M [15].

La localisation de la métastase est définie par des suffixes : pul (poumon), oss (os), hep (foie), bra (cerveau), lym (ganglion à distance), pleu (plèvre), per (péritoine), ski (peau), oth (autre site).

La classification est souvent précédée d'un préfixe qui désigne la façon dont a été mise en évidence la pathologie. Nous retrouvons alors le « c » en cas d'évaluation purement clinique et/ou radiologique (c-TNM), le « p » pour une mise en évidence après un traitement chirurgical ou après un examen anatomopathologique (p-TNM) et le préfixe « r » qui est employé lorsqu'il s'agit d'une récurrence (r-TNM).

Deux autres critères peuvent être utilisés.

- Le G (grading) décrit le classement histologique des tumeurs épithéliomateuses (tab. 6).

G	Description
G x	pas de précision sur le grade histologique
G 1	tumeur bien différenciée,
G 2	tumeur moyennement différenciée,
G 3	tumeur peu ou indifférenciée.

Tableau 6 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre G [15].

- Le S décrit les marqueurs sériques.

Suite à cette classification, d'autres classifications se succèdent comme les différents stades de pronostic, ce qui permet d'ajuster la thérapeutique choisie.

Un exemple de classification détaillée peut être consulté en annexe 1 [15].

1.2. Epidémiologie et facteurs de risques

1.2.1. Epidémiologie [17] [18]

L'épidémiologie est la science qui étudie la répartition, la fréquence ainsi que l'évolution des maladies dans une population [8]. De ce fait, les facteurs influant sur la santé sont étudiés. Ses objectifs sont la surveillance, l'investigation, la recherche et l'évaluation. C'est ainsi qu'ont été estimés en France métropolitaine environ 355 000³ nouveaux cas de cancer en 2012, les personnes de 65 ans étant les plus touchées. 148 000⁴ décès dus au cancer ont été répertoriés la même année. Le cancer du sein, chez la femme, et le cancer de la prostate, chez l'homme, sont les plus fréquents [17].

Ci-dessous (fig. 10, 11, 12), sont détaillés sous forme de schéma, l'incidence ainsi que l'évolution et le profil de mortalité liés aux différents cancers. Ces éléments sont déterminés sur l'année 2014, en France, pour une population de 63 937 000 habitants avec 554 000 décès.

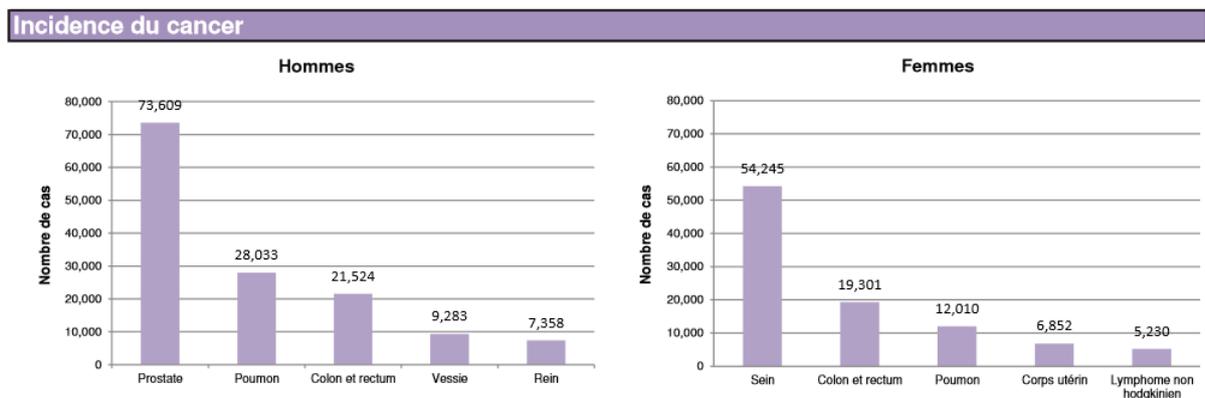


Figure 10 : Incidence du cancer en 2014 en France d'après l'OMS [18].

³ 200 000 hommes et 155 000 femmes.

⁴ 85 000 hommes et 63 000 femmes.

Évolution de la mortalité par cancer standardisée selon l'âge

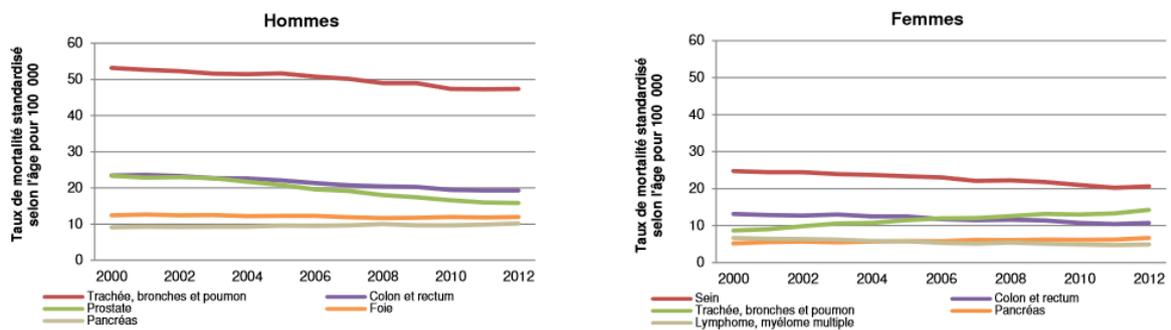


Figure 11 : Evolution de la mortalité par cancer standardisé selon l'âge en 2014 d'après l'OMS [18].

Profil de mortalité par cancer

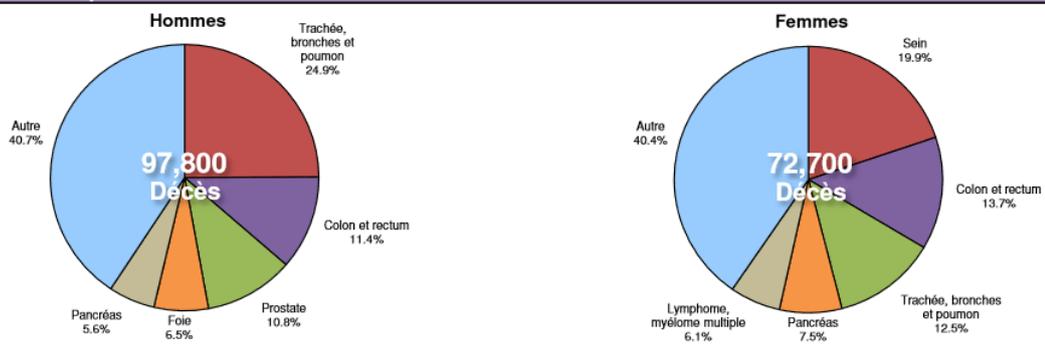


Figure 12 : Profils de mortalité par cancer en 2014 selon l'OMS [18].

1.2.2. Facteurs de risques

Les raisons pour lesquelles une personne développera un cancer sont inconnues. Toutefois, il semblerait que des facteurs de risque puissent être répertoriés.

D'après l'OMS, nous définissons un facteur de risque comme « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. Les facteurs de risque les plus importants sont, par exemple, le déficit pondéral, les rapports sexuels non protégés, l'hypertension artérielle, la consommation de tabac ou d'alcool, l'eau non potable, l'insuffisance de l'hygiène ou de l'assainissement ».

Pour la survenue d'un cancer, il existe des facteurs de risques (tab. 7) externes (environnement, professions, mode de vie ...) et internes (mutations héréditaires, hormones, dérèglement du système immunitaire ...). Il est également possible de faire le lien entre des causes connues de cancers et des localisations dans des tissus et des organes (tab. 8).

Facteurs de risque pour les adultes

	Hommes	Femmes	Total
Tabagisme actuel (2011)	39.1%	32.1%	35.5%
Consommation totale d'alcool par habitant, en litres d'alcool pur (2010)	17.8	7.1	12.2
Activité physique insuffisante (2010)	21.2%	31.2%	26.4%
Obésité (2014)	25.3%	26.1%	25.7%
Utilisation de combustibles solides à l'intérieur des habitations (2012)	-	-	0.0%

Tableau 7 : Certains facteurs de risque et leur pourcentage de survenue [18].

Tableau 8 : Facteurs dont la cancérogénicité pour l'homme est établie, et type d'exposition : professionnelle (P), médicale (M) ou générale (G). D'après Tomatis 1990.

FACTEURS D'EXPOSITION	EXPOSITION			LOCALISATION
	P	M	G	
Aflatoxines			+	Foie
Agents alkylants : busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, nitrosourées, thiotépa		+		Vessie, leucémie
Aluminium (production)	+			Poumon, vessie
Amiante, érionte et talc contenant des fibres asbestiformes	+			Poumon, plèvre, péritoine
Amines aromatiques: amino-4 biphényle auramine, benzidine, β-naphthylamine	+			Vessie
Arsenic (a)	+	+		Foie, poumon, peau, vessie
Benzène	+			Leucémie
Bis-chlorométhyle-éther et chlorométhyl-méthyle-éther	+			Poumon
Boissons alcoolisées			+	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, foie, sein
Caoutchouc (industrie)	+			Leucémie, vessie
Chique (bétel plus tabac)			+	Bouche
Chlomaphazine		+		Vessie
Chlorure de vinyle	+			Foie
Chrome (a)	+			Poumon
Contraceptifs oraux combinés (b)			+	Foie
Contraceptifs oraux séquentiels (b)			+	Endomètre
Fabrication de l'alcool isopropyl	+			Nez
Fonderie fer et acier	+			Poumon
Gaz moutarde	+			Poumon
<i>Helicobacter pylori</i>			+	Estomac

Légende : (a) certains composés ou états d'oxydation ; (b) association d'estrogènes et de progestatifs.

Tableau 8 : Différentes causes connues de cancer et localisations (tissus ou organes) concernés [19].

Ainsi, avec la mise en évidence de certains facteurs de risques, de multiples dépistages peuvent être conseillés afin d'enrayer ou de traiter au plus tôt cette pathologie (voir annexe 2 [20]).

1.3. Les différentes thérapeutiques [8] [11] [16] [21] [22]

Face à un cancer, différentes méthodes thérapeutiques personnalisées peuvent être mises en place. La chronologie des traitements est également personnalisable. On distingue les traitements adjuvants, utilisés après une chirurgie, des traitements néo-adjuvants, effectués avant la chirurgie. Les traitements concomitants, quant à eux, sont une association de deux protocoles mis en œuvre en même temps tandis que les traitements séquentiels sont considérés comme une association de deux thérapeutiques l'une après l'autre.

Afin de lutter contre ces cellules cancéreuses, plusieurs moyens pourront être employés : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et/ou les thérapies ciblées. La mise en place de ces différentes thérapeutiques n'aura lieu qu'après des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) qui ont pour objectif d'optimiser la prise en charge de la personne malade. Le choix de la stratégie thérapeutique entreprise sera dépendant de multiples facteurs tels que le type et le stade du cancer, l'âge du patient, son état général ...

1.3.1. La chirurgie

1.3.1.1. Définition

Il s'agit de l'un des traitements les plus anciens et les plus efficaces en cancérologie. Elle repose sur l'ablation complète de la tumeur, aussi bien macroscopiquement (tumeur visible) que microscopiquement (bords de la tumeur qui peuvent être envahis par des cellules cancéreuses). De ce fait, la chirurgie du cancer est parfois assez importante afin d'être sûr d'avoir éliminé toutes les cellules cancéreuses. Cela correspond aux marges de résections saines.

Avant d'effectuer cet acte, le chirurgien devra s'assurer de la résécabilité (fait que la tumeur soit extirpable sans causer de dommages irréversibles pour l'organisme).

Pour que la chirurgie soit mise en place, il ne faut pas qu'il y ait de métastases. En effet, les métastases sont le reflet d'un stade évolué de la maladie. Ainsi, la mettre en place en première intention n'est pas souhaitable. Elle sera envisageable après un traitement néo-adjuvant.

1.3.1.2. Les différentes chirurgies [23] [24] (fig.13)

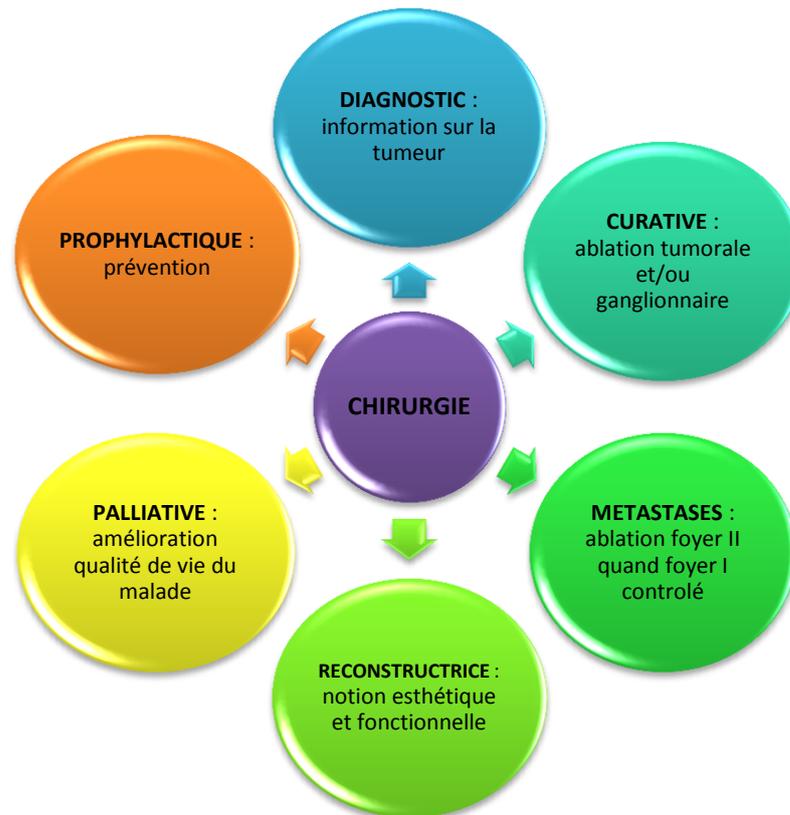


Figure 13 : Différentes chirurgies et leurs rôles.

1.3.1.2.1. La chirurgie de diagnostic

Le diagnostic d'un cancer peut être effectué grâce à des imageries telles que des scanners ou des IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Cependant, le recours à des chirurgies à visée diagnostique n'est pas rare. Le terme alors employé est la biopsie (fig.14). Il s'agit d'un prélèvement de fragment de tissu de l'organisme réalisé dans le but d'effectuer un examen microscopique voire, parfois, biochimique, immunologique, génétique ou bactériologique. La technique de biopsie est différente selon l'organe et le type de cancer. Il n'est pas rare que

cette dernière soit répétée afin de rejeter ou d'affirmer l'hypothèse d'un cancer. Cet acte chirurgical peut être réalisé sous anesthésie locale ou générale.

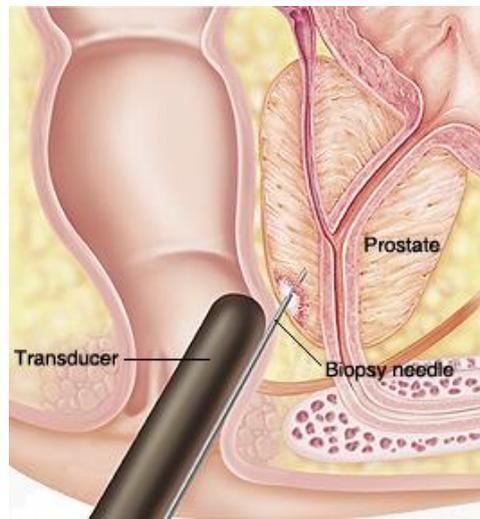


Figure 14 : Biopsie de la recherche de cancer de la prostate [25].

La laparoscopie, appelée plus couramment la coéloscopie, est également une méthode de diagnostic. Il s'agit d'une technique chirurgicale mini-invasive de diagnostic et d'intervention au niveau de la cavité abdominale, et de l'appareil digestif, en gynécologie (fig.15) et en urologie. Grâce à cette méthode, une tumeur colique peut être retirée en n'utilisant que de petites incisions, ce qui diminue la douleur post-opératoire et le temps d'hospitalisation permettant le retour à une activité normale plus rapide.

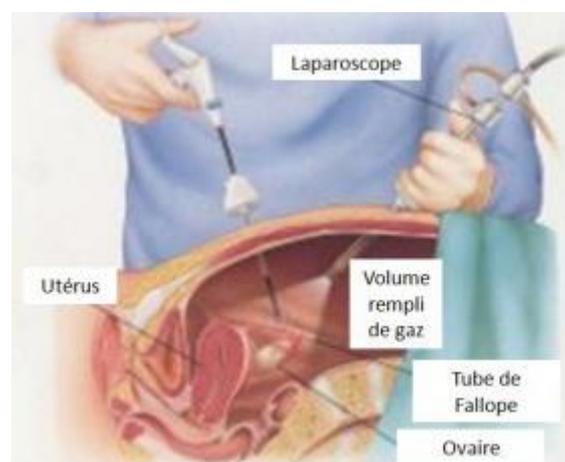


Figure 15 : Laparoscopie pour le diagnostic d'une endométriose [26].

1.3.1.2.2. La chirurgie curative

Son but est de retirer la tumeur du site dans lequel elle se loge. L'ablation complète de la tumeur se fait par le retrait de la tumeur primaire mais également d'une marge des tissus voisins sains (marge variant selon les cancers et la zone) et des ganglions lymphatiques irriguant la région, même s'ils ne paraissent pas atteints macroscopiquement. Cet acte permet de limiter le risque de persistance de quelques cellules cancéreuses qui entraînerait un risque de récurrence ou de propagation. Il s'agit alors d'exérèse large bloc.

La technique du ganglion sentinelle (fig. 16) peut être également employée. Elle est retrouvée dans certains cas de tumeur infiltrante (cancer du sein, par exemple) ou lorsque les médecins soupçonnent une micro-invasion. Pour cela, dans un premier temps, le chirurgien va injecter un colorant (bleu de patenté) ou/et un produit radioactif (inoffensif pour le malade) à proximité de la tumeur permettant de révéler les ganglions. Ces deux produits sont absorbés par les vaisseaux lymphatiques et ils vont pouvoir se mouvoir jusqu'aux premiers ganglions en amont de la tumeur. L'identification du ganglion marqué se fera grâce à la coloration, si c'est le bleu de patenté qui a été choisi. Si c'est le produit radioactif, une scintigraphie sera nécessaire. L'examen anatomopathologique immédiat permettra ensuite de savoir si les ganglions sont atteints par les cellules cancéreuses ou pas. S'il est retrouvé dans le ganglion sentinelle des cellules cancéreuses (ganglion positif), l'intervention d'un curage ganglionnaire sera alors discutée puisque cela voudra dire que le cancer s'est disséminé dans les voies lymphatiques. Si le premier ganglion n'est pas atteint (aucune cellule cancéreuse), cela signifiera que l'aire ganglionnaire à laquelle il appartient n'est pas atteinte. Le chirurgien ne prélèvera donc pas d'autre ganglion et le ganglion sentinelle (fig. 17) sera analysé plus en détail. Cependant, il arrive que l'analyse immédiate ne soit pas bonne. En effet, la recherche, complexe, de cellules cancéreuses (pouvant prendre une dizaine de jours) peut révéler la présence de cellules pathogènes. Dans ce cas, le chirurgien peut être amené à effectuer un autre curage axillaire réalisé alors dans un second temps. Il peut être distingué deux types de curages ganglionnaires (lymphadénectomie) : ceux de nécessité, lorsque les ganglions sont cliniquement atteints, et ceux de principe, dont le but est de connaître le potentiel évolutif et donc le pronostic de la maladie cancéreuse. Plus le nombre de ganglions positifs est grand, plus le pronostic est négatif [27].

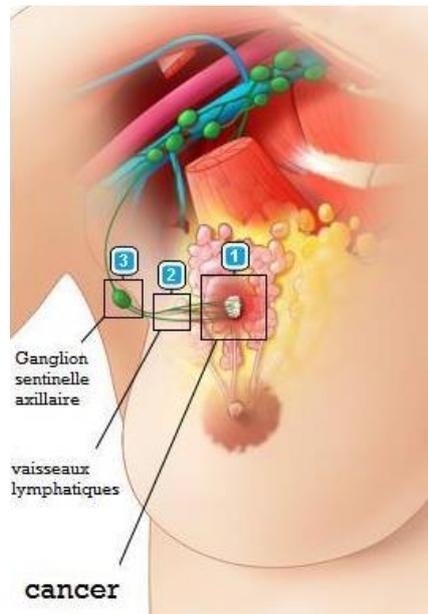


Figure 16 : Localisation des ganglions sentinelles [28].



Figure 17 : Biopsie de ganglions sentinelles [29].

Les limites de l'exérèse dans l'espace sont définies comme la distance entre la tumeur et la zone où aucune extension cancéreuse n'est statistiquement retrouvée. Le but est d'obtenir une exérèse satisfaisante tout en étant la moins délabrante possible. Cet acte opératoire consistera donc à retirer soit la partie de l'organe touchée (tumorectomie) ou la totalité de l'organe atteint. Cela permet de retirer des cellules cancéreuses de l'organisme mais également de réduire au maximum la taille de la tumeur avant de mettre en place d'éventuelles autres thérapeutiques. La pause d'un clip de repérage est faite si une radiothérapie post-opératoire est envisagée.

Toutefois, il est important de noter que cette méthode curative possède des limites. Même s'il s'agit d'une technique de survie importante, il est impossible d'affirmer que l'exérèse même totale de toutes les lésions tumorales n'a pas laissé des lésions non-visibles. C'est pourquoi, cette méthode est souvent couplée à une autre thérapeutique. Par exemple, pour

le cancer de la prostate, la prostatectomie radicale cherche à protéger les nerfs érecteurs et ceux de la continence urinaire. De ce fait, elle se retrouve limitée, ce qui oblige l'association d'une radiothérapie. De plus, il arrive que la chirurgie curative soit impossible, cela étant dépendant du type de tumeur⁵, de la localisation exacte au sein de l'organe ainsi que de la taille de la tumeur. Lorsque l'un de ces facteurs empêche la résection immédiate, un traitement préalable peut alors être mis en place (radiothérapie ou chimiothérapie) afin de réduire la taille de la tumeur et de la rendre ainsi opérable.

1.3.1.2.3. La chirurgie des métastases

Quand les métastases sont peu nombreuses et que la tumeur primitive est sous contrôle, l'intervention peut être envisageable. Il s'agit d'une métastasectomie dont le but est curatif. En outre, une récurrence de la tumeur primitive peut amener à une nouvelle intervention dite de rattrapage. Cela est souvent le cas des tumeurs de la sphère ORL, gynécologiques ou du sein. Auparavant, les foyers secondaires n'étaient pas opérés. Il a été montré que les métastases, qui se manifestent quelques temps après la chirurgie de la tumeur primaire, existaient déjà lorsque le diagnostic a été posé mais qu'elles étaient trop petites, ce qui explique que les moyens cliniques habituels n'avaient pas permis de les mettre en évidence. Dorénavant, il n'est pas rare que les métastases soient également retirées afin d'assurer la stabilité et la disparition de la tumeur primitive permettant une rémission clinique prolongée.

1.3.1.2.4. La chirurgie palliative

Il s'agit non plus de guérir le patient mais d'améliorer sa qualité de vie. Cela est mis en place dans les cancers avancés afin de soulager la douleur liée à la taille ou à la localisation de la tumeur (ex : chirurgie des métastases osseuses), pour faciliter le fonctionnement de l'organe atteint (ex : chirurgie de déviation qui peut être effectuée quand la tumeur devient un obstacle, que ce soit pour les voies respiratoires, le tube digestif, les voies urinaires ...) ou pour prévenir une complication propre à la tumeur (ex : chirurgie à visée hormonale se résumant en l'ablation d'une glande endocrine dont la sécrétion permet le développement du cancer). Cet acte opératoire se fait bien évidemment avec l'accord du malade et de sa famille.

⁵ Les leucémies ou les lymphomes qui se trouvent au niveau du sang ou de la lymphe ne sont pas traitables par cette méthode.

1.3.1.2.5. La chirurgie reconstructrice dite aussi plastique

Une exérèse importante, causée par une grande marge de résection, peut conduire au retrait partiel ou complet de l'organe, ce qui peut causer des conséquences psychique, esthétique (cancer du sein) mais également fonctionnelle (cancer du rectum). La chirurgie reconstructrice est envisageable, permettant de pallier ces désagréments. Cette chirurgie peut être effectuée en même temps que l'exérèse principale ou de façon retardée après la fin du traitement adjuvant. De plus, certaines reconstructions visent, non pas à corriger les séquelles d'une exérèse précédente mais à corriger celles des traitements adjuvants.

1.3.1.2.6. La chirurgie prophylactique

L'intervention a lieu avant l'apparition de la tumeur proprement dite. Elle est effectuée lorsque des éléments anormaux bénins sont mis en évidence mais dont on sait que le risque d'évolution vers un cancer est important (exemple : les polypes intestinaux et le cancer du côlon, les grains de beauté et le cancer de la peau, ...). Il s'agira donc de savoir évaluer un paramètre essentiel : le risque encouru par le patient de voir cette anomalie non-cancéreuse se développer en une tumeur cancéreuse en fonction des facteurs de risques.

1.3.1.3. Classification des résections

Il s'agit d'une classification du résultat de l'exérèse tumorale reflétant l'extension de la maladie. La lettre R est utilisée afin de désigner la résection.

- R2 = résidu macroscopique : la résection est incomplète. Le chirurgien n'a pas pu extraire complètement la tumeur dont il reste des morceaux visibles macroscopiquement.
- R1 = résidu microscopique : la résection a été complète mais l'examen anatomopathologique met en évidence la persistance de cellules cancéreuses.
- R0 : la résection est complète et l'examen anatomopathologique le confirme.

1.3.2. La radiothérapie [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36]

1.3.2.1. Définition

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers (seule la région de l'organisme dans laquelle se trouve la tumeur est exposée aux rayons) exploitant les rayonnements ionisants (rayons X, gamma et faisceaux de particules). Ces radiations sont capables de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. En effet, l'ionisation des acides nucléiques (ADN et ARN) va être responsable d'une altération des chromosomes perturbant alors l'activité cellulaire et rendant impossible la multiplication cellulaire. Les cellules saines peuvent également être touchées, entraînant des effets indésirables. Cependant, ces dernières, contrairement aux cellules cancéreuses, gardent leur capacité de réparation des lésions et peuvent ainsi se régénérer.

Cette technique, seule ou associée à la chirurgie, est l'un des traitements les plus fréquents des cancers pouvant entraîner une rémission nette à elle seule. L'association à la chimiothérapie est également envisageable. Il est important de comprendre que la radiothérapie et la chirurgie sont des traitements loco-régionaux et non systémiques, c'est-à-dire agissant sur l'ensemble du corps, comme la chimiothérapie. La mise en place de la radiothérapie dépendra du type de la tumeur, de sa localisation, de son stade ainsi que de l'état général du patient. Cette méthode peut être effectuée en ambulatoire (sans hospitalisation) puisque les séances sont de courte durée. La radiothérapie à visée curative, dont le but est la guérison, est différente de la radiothérapie à visée palliative où le but est de ralentir l'évolution de la maladie lorsque sa guérison n'est plus possible.

1.3.2.2. Les différentes radiothérapies

Le choix de l'appareil, le type de rayons utilisés et l'énergie dépend du type de cancer, de sa localisation et de son extension. Trois types de radiothérapies peuvent être différenciés :

- la radiothérapie externe dite aussi transcutanée,
- la radiothérapie interne ou curiethérapie,
- la radiothérapie métabolique.

1.3.2.2.1. La radiothérapie externe

Il s'agit de la plus connue et de la plus utilisée. Le générateur de rayonnement se situe à l'extérieur du corps. Les rayons sont administrés à travers la peau et les tissus sous-jacents pour ensuite délivrer la dose dans la zone touchée par la tumeur. L'irradiation est produite grâce à un « accélérateur de particules⁶ ». Cette technique d'une extrême précision va être capable, grâce à un réglage fin de l'énergie et de la position du faisceau, d'émettre des rayons dans l'organisme jusqu'à atteindre la tumeur. L'ADN va subir des transformations rendant la cellule incapable de se reproduire et entraînant sa mort.

Lors de la première séance de radiothérapie, appelée « centrage » ou « repérage », le radiothérapeute va définir avec une précision millimétrique la zone à traiter, la position que le patient devra adopter à chaque séance ainsi que le calcul de la dose totale de radiations nécessaires au traitement qui sera ensuite fractionnée sur un nombre de séances permettant de concilier efficacité et tolérance. Il arrive qu'il soit nécessaire de dessiner des repères à même la peau ou de fabriquer un masque spécial afin de cibler la zone qui devra être irradiée à chaque séance (étape du moulage). Pour ce faire, une séance de planification ou de simulation (15 minutes à 1 h) aura lieu. Le simulateur utilisé est un appareil capable de planifier précisément le traitement du patient en reproduisant les paramètres de l'irradiation prévue. Il ne s'agit en aucun cas d'un traitement. Cela permet de déterminer le rayonnement qui sera utilisé par la suite et le nombre de séances. En général, la radiothérapie est administrée à raison d'une séance de 15 à 30 minutes par jour pendant 4 à 5 jours consécutifs, chaque semaine, durant plusieurs semaines. Afin d'expliquer au patient le déroulement de ces séances, il faut lui dire que le déroulement est le même que pour une radiographie : il est la plupart du temps allongé et cela est indolore. Les expositions aux radiations ne durent que 1 à 2 minutes, le reste du temps correspondant à l'installation du patient (fig. 18).

⁶ Les particules peuvent être des électrons, des photons (rayon X) voire des protons. Les photons sont utilisés pour les tumeurs profondes tandis que les électrons sont employés pour les tumeurs superficielles.

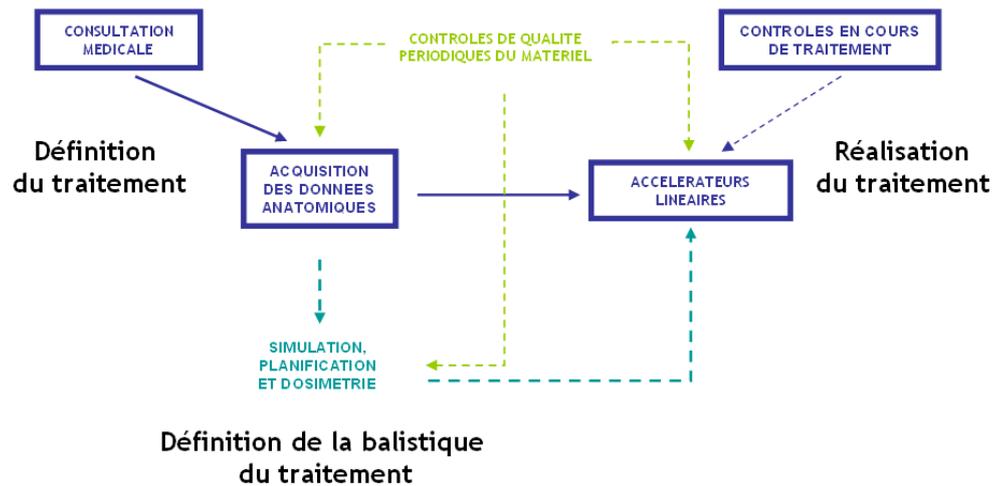


Figure 18 : Déroulement d'une radiothérapie [33].

Légende du schéma :

- en bleu-foncé : circuit du patient (avec les flèches bleu-foncé),
- en vert-clair et bleu-clair : tâches « transparentes » pour le patient, réalisées par le radiothérapeute, le radiophysicien et les techniciens,
- en vert-clair : contrôles de qualité périodiques réalisés sous la responsabilité du radiophysicien (les flèches indiquent que ces contrôles portent sur tous les appareils impliqués dans la planification et la réalisation du traitement),
- en bleu-clair : circuit des images dosimétriques et des caractéristiques techniques du traitement.

Pour être sûr que les radiations soit efficaces, des contrôles sont effectués avant et après les traitements. Cela peut être fait grâce à des radiographies, en début de séance, qui sont comparées aux images de référence par superposition. En fin de séance, il est déterminé, grâce à des capteurs, les rayonnements non absorbés par la tumeur mettant en évidence les rayonnements résiduels : plus c'est faible, plus l'irradiation de la tumeur a été efficace. Il est important que chaque séance soit identique (même position du patient, mêmes rayons utilisés).

1.3.2.2. La radiothérapie interne ou curiethérapie

La technique est différente : les rayonnements sont émis par une source qui est implantée directement dans le corps du patient.

La source, qui est une bille, une microsphère ou des fils composés d'iridium ou de césium radioactif, sera introduite au contact de la tumeur (dans des cavités naturelles comme le vagin, l'utérus ou l'œsophage) ou directement à l'intérieur de la tumeur (endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle), comme c'est le cas dans certains cancers de la prostate ou du

sein. Selon le type de curiethérapie envisagée, la source est introduite dans l'organisme à chaque séance ou, au contraire, laissée en place sur une durée déterminée. Dans le second cas, le malade est hospitalisé dans une chambre radio-protégée si la radiation peut être nuisible pour l'entourage.

Ces techniques se subdivisent en sous-techniques suivant leur débit de dose (bas débit et haut débit) et leur type de chargement (manuel ou différé). Il peut s'agir d'un traitement exclusif ou d'un complément d'une intervention chirurgicale. Employée principalement pour traiter les tumeurs de faible grosseur et aux contours précis, cette méthode est surtout indiquée pour les cancers gynécologiques (tab. 9).

Débit de dose	Sources radioactives utilisées	Exemples d'organes traités	Votre hospitalisation
Curiethérapie à bas débit de dose	Iode 125 Implants permanents	Prostate	Le plus souvent un à deux jours pour la mise en place des implants. Chambre protégée non nécessaire
	Césium 137 Implants temporaires	Col de l'utérus Utérus Vagin	En chambre protégée quelques jours
	Iridium 192 Implants temporaires	Sein ORL Anus Utérus Vagin	En chambre protégée quelques jours
Curiethérapie à bas débit pulsé	Iridium 192 Implants temporaires	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 de courte durée pour séances de quelques minutes réalisées dans une salle de traitement protégée

Tableau 9 : Exemples de curiethérapies [37].

1.3.2.2.3. La radiothérapie métabolique

Il s'agit de l'introduction, par voie orale ou intraveineuse, d'une substance radioactive capable de se fixer sur les cellules cancéreuses dans le but de les détruire. C'est une radiothérapie vectorielle. Contrairement aux deux précédentes techniques, ce traitement

n'est pas placé sous la responsabilité d'un radiothérapeute mais d'un médecin spécialisé en médecine nucléaire. Il est indiqué, par exemple, dans la maladie de Vaquez (globules rouges), certains cancers de la thyroïde ...

1.3.2.2.4. Les nouvelles techniques : la radiothérapie per-opératoire

Utilisée depuis les années 2010, cette technique permet de réaliser, dans un même temps, l'ablation et l'irradiation du cancer. Cette combinaison, durant l'anesthésie générale, de la chirurgie et de la radiothérapie ciblée (grâce à un générateur de rayon Y mobile) permet de réduire la durée de traitement. Cette nouvelle méthode est surtout utilisée dans le cancer du sein.

1.3.3. Les traitements médicamenteux

1.3.3.1. La chimiothérapie [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47]

Le nom chimiothérapie trouve son origine du grec *khêméia* (chimie) et de *thérapéia*, traitement, faisant référence à des traitements chimiques.

Ce mode de traitement est mis en place après des découvertes faites sur des produits utilisés pendant la seconde guerre mondiale (gaz moutarde). De nos jours, ce terme définit les antinéoplasiques ou les anticancéreux. La chimiothérapie anticancéreuse a recours à des médicaments capables de perturber le cycle cellulaire par une lyse (médicaments cytotoxiques) ou par l'arrêt de la prolifération (médicaments cytostatiques).

- Les médicaments cytotoxiques possèdent un index thérapeutique étroit. Les molécules sont capables de détecter les cellules à division rapide pour exercer ensuite leur action conduisant alors à l'apoptose de la cellule. Ceci explique que, pour certaines tumeurs solides, où les divisions cellulaires ne se font plus, les cellules sont insensibles à la chimiothérapie. Ceci est à l'origine de l'altération de certaines cellules saines ayant également des divisions rapides (cellules du cuir chevelu ou de l'épithélium intestinal, cellules sanguines ...), expliquant alors l'apparition de certains effets indésirables.

- Les médicaments cytostatiques aboutissent rarement à une réduction tumorale mais ils permettent un retard de la croissance tumorale. De ce fait, ils doivent être capables de renforcer ou de rendre plus sélective l'action des produits cytotoxiques.

Il faut également savoir que pour une même tumeur, la population cellulaire est très hétérogène. En effet, il peut être retrouvé des cellules au repos ainsi que des cellules engagées dans les différentes phases du cycle cellulaire. Certains médicaments ne sont actifs que sur une phase donnée (fig. 19). Ils sont dits phase-dépendants. D'autres sont capables d'exercer leur action sur les cellules pendant toute la durée du cycle cellulaire, ils sont qualifiés de cycle-dépendants. D'autres peuvent même être actifs durant les phases de repos. Ils sont appelés non cycle-dépendants.

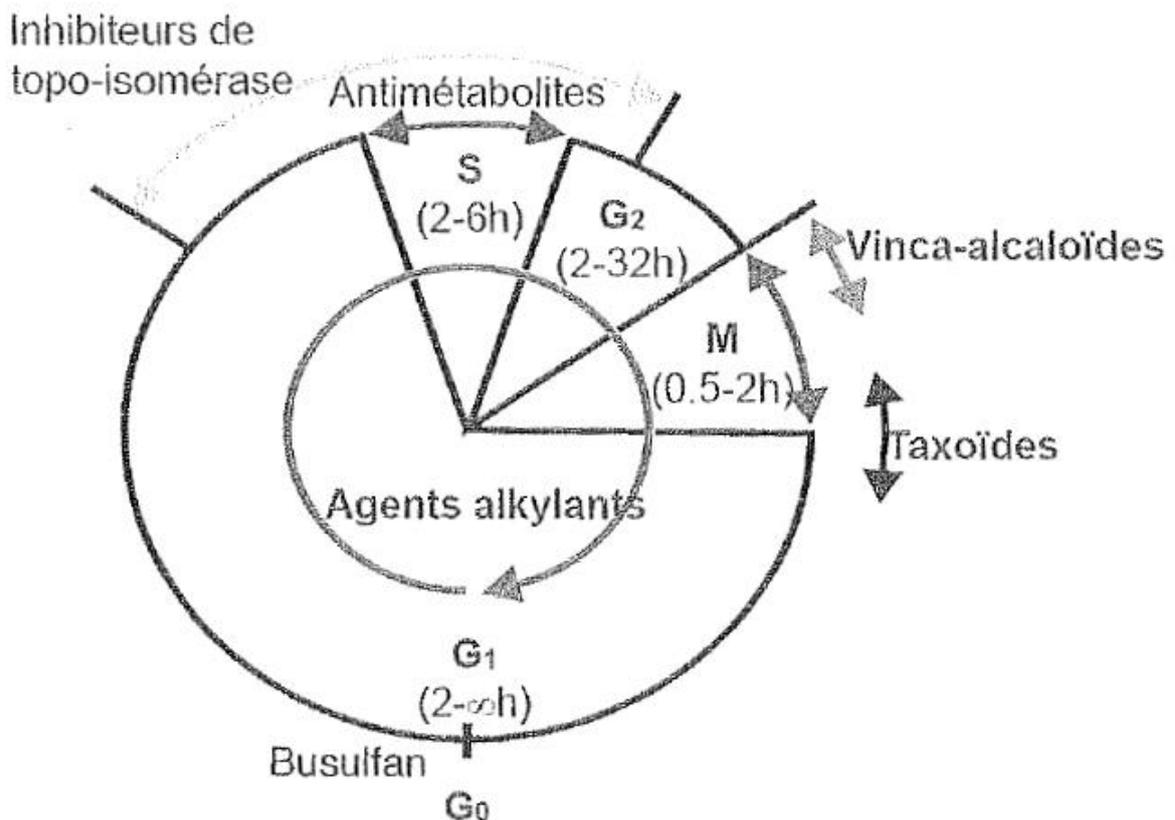


Figure 19 : Cycle cellulaire et les différentes thérapeutiques [40].

Il n'est donc pas rare que le choix d'une polychimiothérapie soit fait. Les buts sont :

- obtenir une association de plusieurs médicaments ayant un effet additif ou synergique,

- améliorer leur tolérance avec des molécules dont le profil de toxicité n'est pas totalement superposable,
- obtenir une action sur des cibles différentes,
- obtenir une action sur des phases différentes du cycle ou permettant de synchroniser les cellules dans une même phase.

Les protocoles, individualisés, mis en place vont reposer sur plusieurs critères :

- le type de cancers,
- le choix de la voie d'administration. Il en existe deux : la voie injectable (dont l'utilisation se fait grâce à une chambre implantable) ou la voie orale. Cette seconde méthode de prise est de plus en plus utilisée. Il s'agit, pour la plupart du temps, de molécules disponibles à l'officine. Cependant, la prise à domicile ne change en rien le suivi du traitement. Le praticien à l'origine de la prescription doit s'assurer que le patient est éligible à ce type de thérapeutique. Pour cela, il doit vérifier que le patient ait bien compris les enjeux de la thérapeutique mise en place, qu'il ait connaissance (ainsi que son entourage) des effets indésirables de la thérapeutique, mais aussi qu'il soit prêt psychologiquement à suivre un tel protocole [48],
- le dosage de chimiothérapie. Des « procédés de dosage » ont lieu à l'hôpital pour déterminer la dose à utiliser. En effet, une dose trop faible serait inefficace contre la tumeur, alors qu'une dose excessive entraînerait une toxicité intolérable pour le patient. La posologie est donc, calculée par rapport à la surface du corps du patient (tenant compte de sa taille et son poids).

Les différentes chimiothérapies sont classées en fonction de leur mode d'action. Sur la figure 20, les antinéoplasiques sont répertoriés dans différentes classes selon leurs cibles cellulaires et/ou leurs mécanismes d'action.

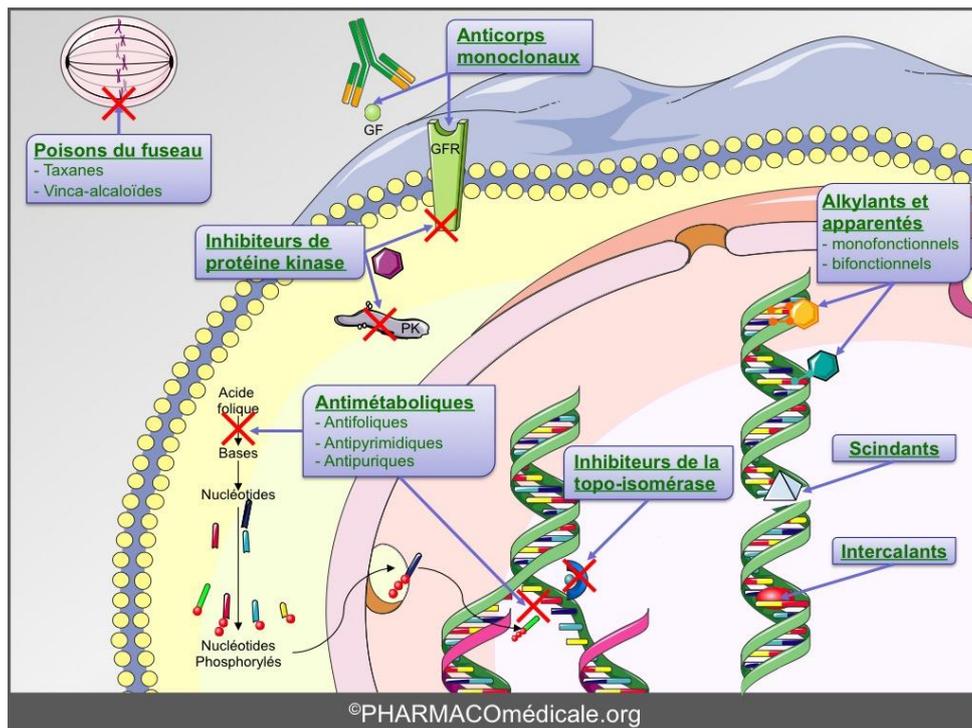


Figure 20 : Cibles d'action des traitements antinéoplasiques [39].

1.3.3.1.1. Les agents alkylants et apparentés

Les alkylants sont des agents qui vont être capables de détruire les cellules en s'attaquant directement à l'ADN. En effet, inactifs par eux même mais le devenant après métabolisation au niveau du cytochrome P450, ces médicaments ont pour commune propriété la capacité de former des radicaux alkyles (d'où leur nom). L'alkylation correspond à la formation de liaisons covalentes avec certains atomes, les groupes comme le sulfhydryl (SH), le phosphate (H_3PO_4), l'hydroxyle (OH), le carboxyle (COOH), l'amino (NH_2) et l'imidazole étant les plus sensibles. Or, ces groupes sont retrouvés au niveau des bases puriques et pyrimidiques. Des liaisons covalentes fortes vont donc être formées avec certains atomes riches en électrons (O, P, N, S) de l'ADN mais aussi de l'ARN. Ce mécanisme aura lieu essentiellement lors de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins d'ADN sont séparés puisqu'à ce moment précis, les cibles des agents alkylants seront exposées. La liaison des nucléotides, de la double hélice d'ADN (liaison intra ou inter brin), entraîne, pour la cellule, une incapacité à répliquer son ADN. Le blocage de la mitose en phase G_2 sera ensuite responsable de la mort cellulaire puisqu'il va bloquer tout le processus de réplication ou de transcription. On parle d'effet cytotoxique.

Il est distingué :

- Les agents monofonctionnels : ils ne possèdent qu'un seul groupement réactif et ne sont donc capables de former qu'une seule liaison chimique avec l'ADN. Ce sont la dacarbazine (Déticène®), le témozolomide (Temodal®) et la streptozocine (Zanosar®). Cependant, puisqu'il existe des enzymes capables de réparer l'ADN, ces médicaments ne sont pas toujours responsables d'un réel arrêt de la multiplication cellulaire mais ils peuvent favoriser la survenue d'ADN porteur d'anomalie. Cela peut être à l'origine de cancer dit « chimio-induit » (ex : leucémie chimio-induite).
- Les agents bifonctionnels : il y a deux groupements qui sont réactifs. Ces médicaments vont donc être capables de créer des liaisons entre différents secteurs de l'ADN voire même entre une molécule d'ADN et une protéine. Sont concernés, le cyclophosphamide (Endoxan®), l'ifosfamide (HoloXan®), le melphalan (Alkeran®), la procarbazine (Natulan®), le busulfan (Myléran®), le thiotépa (Tepadina®), la chlorméthine (Caryolysine®) ... [42].

Même si les alkylants possèdent le même mécanisme d'action, différentes classifications sont distinguées en fonction de leur structure. Les grandes familles d'agents alkylants sont :

- **Les moutardes azotées ou oxazophorines** (tab. 10 ; fig. 21)

Ces agents sont tous chimiquement liés au gaz de combat, gaz moutarde, utilisé durant la première guerre mondiale. Le cyclophosphamide (Endoxan®) est le chef de fil de cette classe. Qualifié de myélotoxique, il est parfois utilisé pour son rôle immunosuppresseur.

DCI	Spécialités
Cyclophosphamide	Endoxan®
Melphalan	Alkéran®
Chlorambucil	Chloraminophène®
Ifosfamide	HoloXan®
Chlorméthine	Caryolysine®

Tableau 10 : DCI et noms de spécialités de moutardes azotées.

- **Les nitroso-urées** (tab. 11)

Ils sont actifs sur de nombreux cancers grâce au mécanisme d'alkylation mais aussi probablement par un autre mécanisme encore inconnu. Une fois dans l'organisme, ces agents sont spontanément dégradés de façon non-enzymatique afin de donner des dérivés alkylants. D'autres métabolites comme les isocyanates organiques peuvent inactiver les enzymes de réparation de l'ADN.

DCI	Spécialités
Carmustine	Bicnu ® Gliadel®
Fotémustine	Muphoran ®
Streptozotocine	Zanosar ®
Lomustine ⁷	Belustine ®

Tableau 11 : DCI et noms de spécialités de nitroso-urées.

- **Les organo-platines ou sels de platine** (tab. 12)

Tous dispensés à l'hôpital, la voie d'administration sera l'intraveineuse lente. Il n'y a pas de métabolisation hépatique par le cytochrome P450 mais ils deviennent actifs après hydrolyse plasmatique. Ces agents forment des adduits⁸ (mono ou bi-fonctionnels) et ils inhibent la réplication de l'ADN. Ces molécules possèdent des profils pharmacocinétiques différents, ce qui explique leur différence de toxicité.

DCI	Spécialités
Cisplatine	Cisplatine®
Carboplatine	Carboplatine ®
Oxaliplatine	Eloxatine ®

Tableau 12 : DCI et noms de spécialités de sels de platine.

⁷ De par sa grande liposolubilité, la lomustine est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et elle pourra ainsi être utilisée dans le traitement des tumeurs cérébrales et méningées.

⁸ Les adduits sont le résultat de l'addition de deux unités moléculaires distinctes aboutissant à un produit unique qui contient tous les atomes initiaux mais liés différemment entre eux.

- **Les alkylsulfonates** (tab. 13)

DCI	Spécialités
Busulfan	Myléran®

Tableau 13 : DCI et nom de spécialité d'alkylsulfonate.

- **Les éthylèneimines, aziridines** (tab. 14)

La mitomycine peut, dans certaines classifications, se retrouver dans la catégorie « antibiotiques anticancéreux ».

DCI	Spécialités
Thiotepa	Tepadina®
Altrétamine	Hexastat ®
Mitomycine C	Amétycine®

Tableau 14 : DCI et noms de spécialités des éthylèneimines.

- **Les triazènes** (tab. 15)

DCI	Spécialités
Dacarbazine	Dacarbazine® Déticène®
Temozolomide	Temodal®

Tableau 15 : DCI et noms de spécialités des triazènes.

- **Les divers alkylants** (tab. 16)

DCI	Spécialités
Pipobroman	Vercyte®
Procarbazine	Natulan®
Estramustine	Estracyt®
Bendamustine	Levact®

Tableau 16 : DCI et noms de spécialités des alkylants divers.

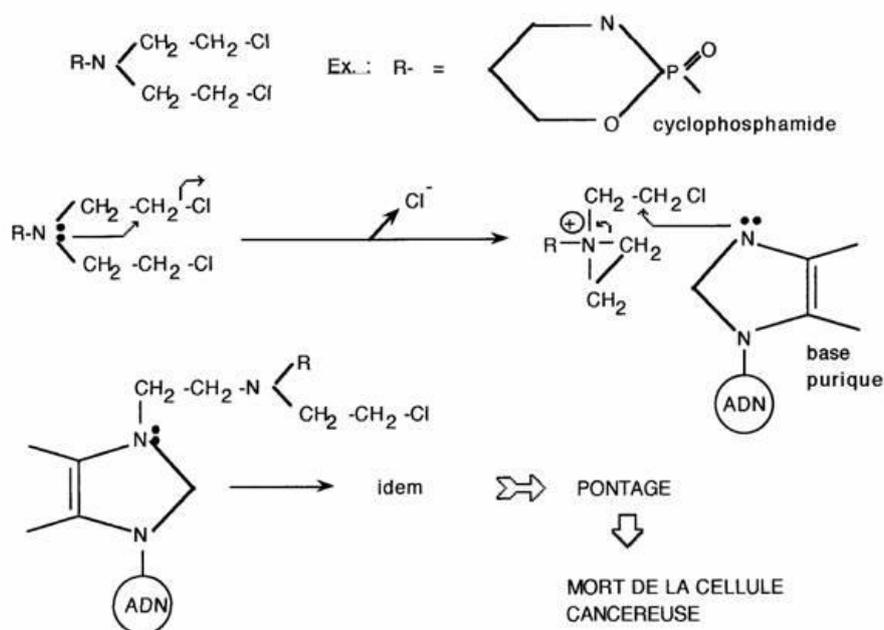


Figure 21 : Mécanisme d'action des moutardes azotés, exemple de Endoxan® [49].

1.3.3.1.2. Les inhibiteurs des topo-isomérases

L'action sur l'ADN a lieu par l'intermédiaire d'enzymes cellulaires : les topo-isomérases. En effet, ces antinéoplasiques vont enrayer l'action de la topo-isomérase I (active principalement sur l'ADN simple brin) ou de la topo-isomérase II (active sur l'ADN double brin). Ces enzymes sont normalement essentielles puisqu'elles assurent le maintien de la topologie de l'ADN (nombre de spires de la double hélice) et elles assurent le bon

déroulement de l'élongation, de la transcription et de la réplication de l'ADN en permettant notamment de « dénouer » l'enroulement très important de l'ADN (fig. 22).

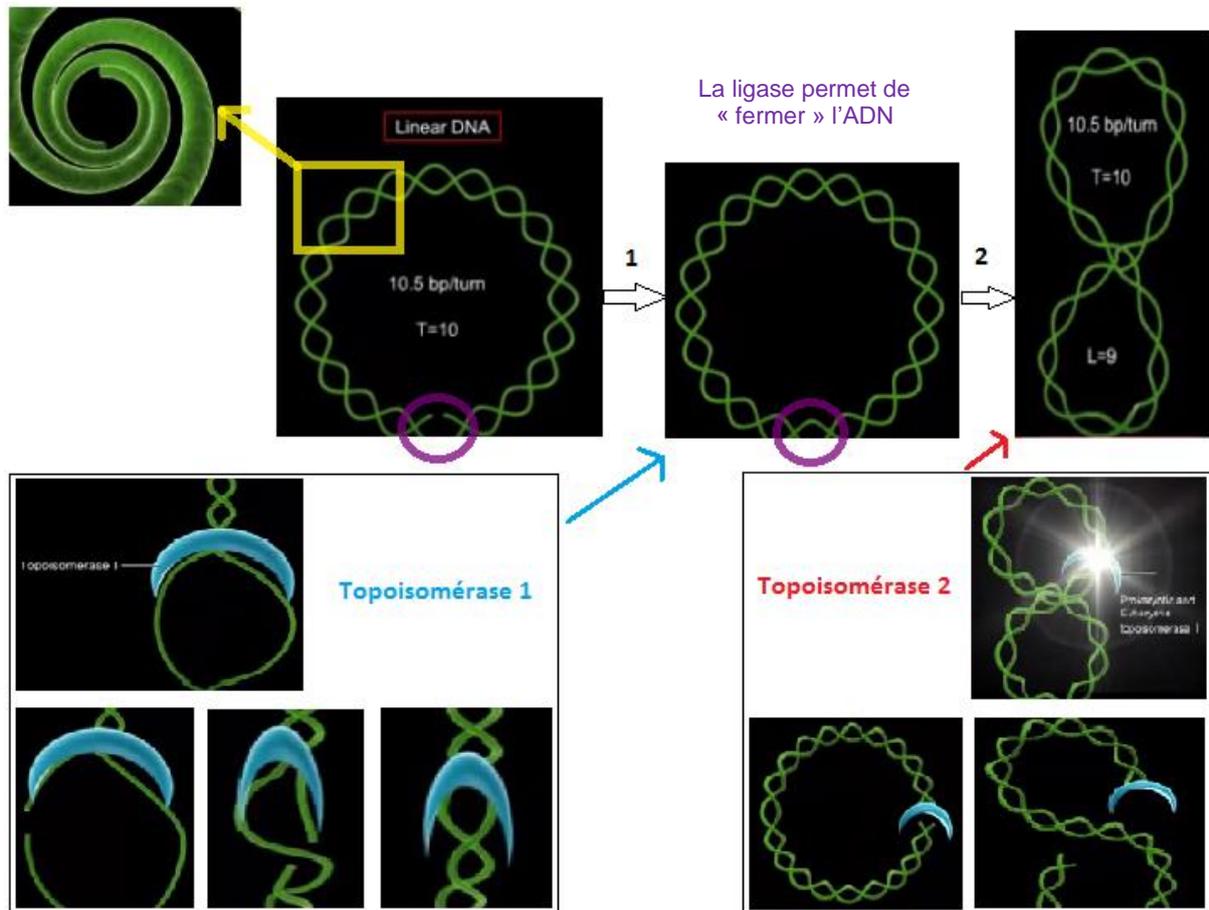


Figure 22 : Mécanisme d'action des topo-isomérases I et II [50].

Légende : La topo-isomérase I casse un brin de la molécule d'ADN afin de dérouler celui-ci puis elle referme le brin. La topo-isomérase II casse les deux brins de la molécule d'ADN, et déroule la molécule puis, elle ressoude les brins afin de refermer la molécule. Elles empêchent donc le surenroulement.

- **Les inhibiteurs de la topo-isomérase I** (tab.17)

DCI	Spécialités
Irinotécan	Campto®
Topotécan	Hycamtin®

Tableau 17 : DCI et noms de spécialités des inhibiteurs de la topo-isomérase I.

Dérivés de la camptothécine, ces deux molécules présentent moins de toxicité. En inhibant la topo-isomérase I, ces composés vont induire une cassure d'un brin de l'ADN. En effet, l'enzyme va conserver sa capacité de couper un brin d'ADN mais pas de ressouder le brin ensuite.

- **Les inhibiteurs de la topo-isomérase II : les épipodophyllotoxines** (tab. 18)

DCI	Spécialités
Etoposide	Celltop®, Etopophos®, Etoposide®

Tableau 18 : DCI et noms de spécialités des inhibiteurs de la topo-isomérase II.

L'étoposide va former un complexe avec l'ADN et la topo-isomérase II qui va provoquer la cassure de l'ADN. Mais ce complexe va inhiber l'activité ligase de la topo-isomérase II ne permettant pas à l'ADN de se ressouder. Les cellules seront alors bloquées en phase S tardive ou G2 initiale.

- **Les agents scindants** (tab. 19)

Les agents scindants sont responsables de cassures sur un ou les deux brins de l'ADN. L'information génétique devient alors endommagée et le cycle cellulaire se retrouve bloqué en G2. Cette molécule a également un rôle inhibiteur de topo-isomérase II. Cette molécule est classée dans la catégorie « antibiotiques anticancéreux » dans certaines classifications.

DCI	Spécialités
Bléomycine	Bléomycine®

Tableau 19 : DCI et nom de spécialité d'agent scindant.

- **Les agents intercalants (anthracyclines)** (tab. 20)

Les anthracyclines sont des molécules antibiotiques extraites du champignon *Streptococcus peucetius* variété *caesius*, à l'exception de l'idarubicine qui est un dérivé synthétique. Comme indiqué dans leur dénomination, les agents intercalants vont s'insérer entre deux

bases adjacentes et ils vont les éloigner. L'ADN devient déstructuré et sa synthèse s'en retrouve perturbée du fait qu'il n'est plus fonctionnel. La topo-isomérase II se retrouve là aussi inhibée. Il semblerait également que ces molécules soient à l'origine de radicaux libres toxiques.

DCI	Spécialités
Epirubicine	Epirubicine®
Idarubicine	Zavedos®
Daunorubicine	Cérubidine®
Doxorubicine	Myocet® Caelyx® (forme pégylée), Adriblastine ®
Farmorubicine	Farmorubicine ®
Mitoxantrone	Novantrone®
Pixantrone	Pixuvri®

Tableau 20 : DCI et noms de spécialités des agents intercalants.

1.3.3.1.3. Les antimétabolites

La division cellulaire va être perturbée lors de la phase S du cycle cellulaire. Les anti-métabolites vont agir soit par analogie structurale et s'incorporer à la place des nucléotides (composants élémentaires de l'ADN) ou bien ils vont agir en inhibant les voies enzymatiques impliquées dans la synthèse de ces bases, rendant le cycle cellulaire impossible. Il s'agit donc de faux substrats dans la synthèse d'ADN. Une meilleure efficacité est constatée s'ils sont administrés de manière prolongée (perfusion continue ou administration réitérée). Ces traitements peuvent être classés en trois groupes selon le type de cible qu'ils atteignent.

- Les anti-foliques

Les folates ont un rôle primordial dans la synthèse de l'adénine et de la guanine (bases puriques) ainsi que de la thymine (bases pyrimidiques), essentiels pour la synthèse d'ADN et la division cellulaire. Pour être actifs, ils doivent être métabolisés en tétrahydrofolate par

l'action d'une enzyme, la dihydrofolate réductase (fig. 23). Les anti-foliques (tab. 21) sont des analogues de l'acide folique⁹ qui inhibent son métabolisme, perturbant ainsi la synthèse de l'ADN.

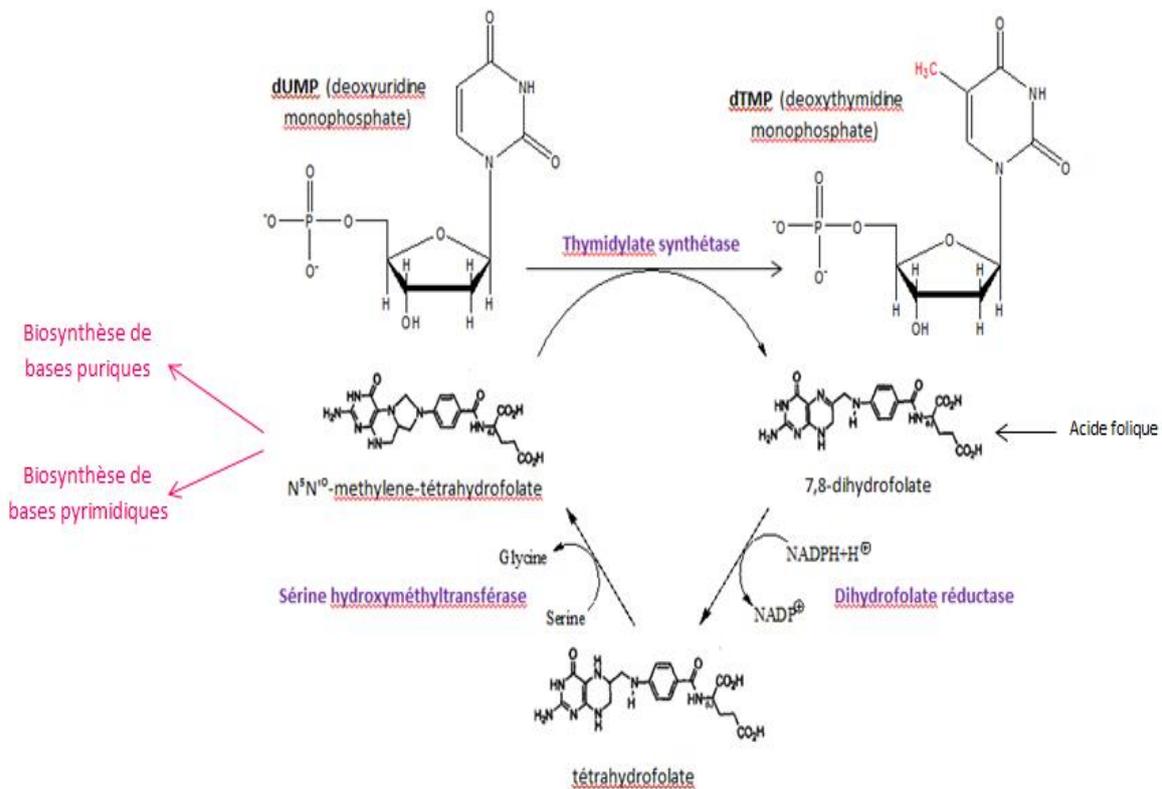


Figure 23 : Voie de synthèse du déoxythymidine monophosphate.

Le méthotrexate est le principal représentant de cette classe. Son effet cytotoxique est obtenu par inhibition de la dihydrofolate réductase. En effet, le méthotrexate possède une affinité supérieure aux folates pour cette enzyme entraînant une compétition qui a pour résultat une diminution de la production de tétrahydrofolate. Il en découle que l'antidote alors de ce médicament sera l'acide folique.

Le pemetrexed inhibe non seulement la dihydrofolate réductase mais aussi la thymidylate synthétase et une autre enzyme intervenant dans la synthèse des bases puriques et de la thymine. L'inhibition de la thymidylate synthétase est également retrouvée avec le ralitrexed.

⁹ Dite aussi vitamine B9, essentielle, cofacteur de certaines réactions chimiques en transférant un atome de carbone.

DCI	Spécialités
Méthotrexate	Methotrexate®
Pemetrexed	Alimta®
Ralitrexed	Tomudex®

Tableau 21 : DCI et noms de spécialités des anti-foliques.

- **Les anti-pyrimidiques**

Le but va être de remplacer une base pyrimidique (thymine, uracile, cytosine) afin de perturber la structure de l'ADN et donc le cycle cellulaire (tab. 22).

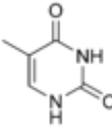
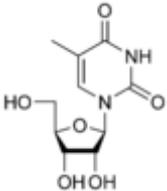
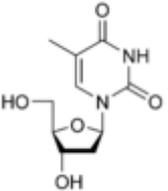
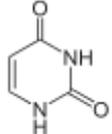
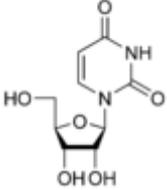
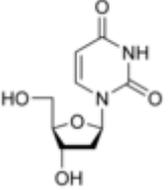
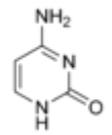
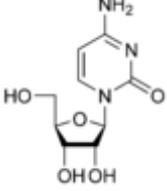
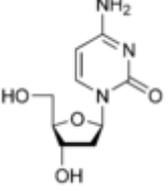
Bases nucléiques	Ribonucléosides	Désoxyribonucléosides
 Thymine	 Ribothymidine	 Thymidine
 Uracile	 Uridine	 Désoxyuridine
 Cytosine	 Cytidine	 Désoxycytidine

Tableau 22 : Différents états des bases pyrimidiques.

Le chef de file de cette famille est le 5-fluoro-uracil. Cette molécule va être capable de se substituer à l'uracile bloquant alors la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Dans l'organisme elle sera transformée en trois principaux métabolites (fig. 24) : 5-fluoro-2'-désoxyuridine-monophosphate (FdUMP), 5-fluoro-2'-désoxyuridine-triphosphate (FdUTP) et en fluorouridine-triphosphate (FUTP). Le FdUMP est un métabolite ayant double fonction : tout d'abord

l'inhibition de la thymidylate synthétase, ayant alors la même finalité que les anti-foliques avec un blocage de la synthèse des bases puriques et de la thymidine mais aussi, après triphosphorylation, altération de la chaîne d'ADN et de ses fonctions après y avoir été incorporé de façon erronée.

Le capécitabine est une prodrogue du 5-fluoro-uracil exerçant donc la même toxicité que celui-ci.

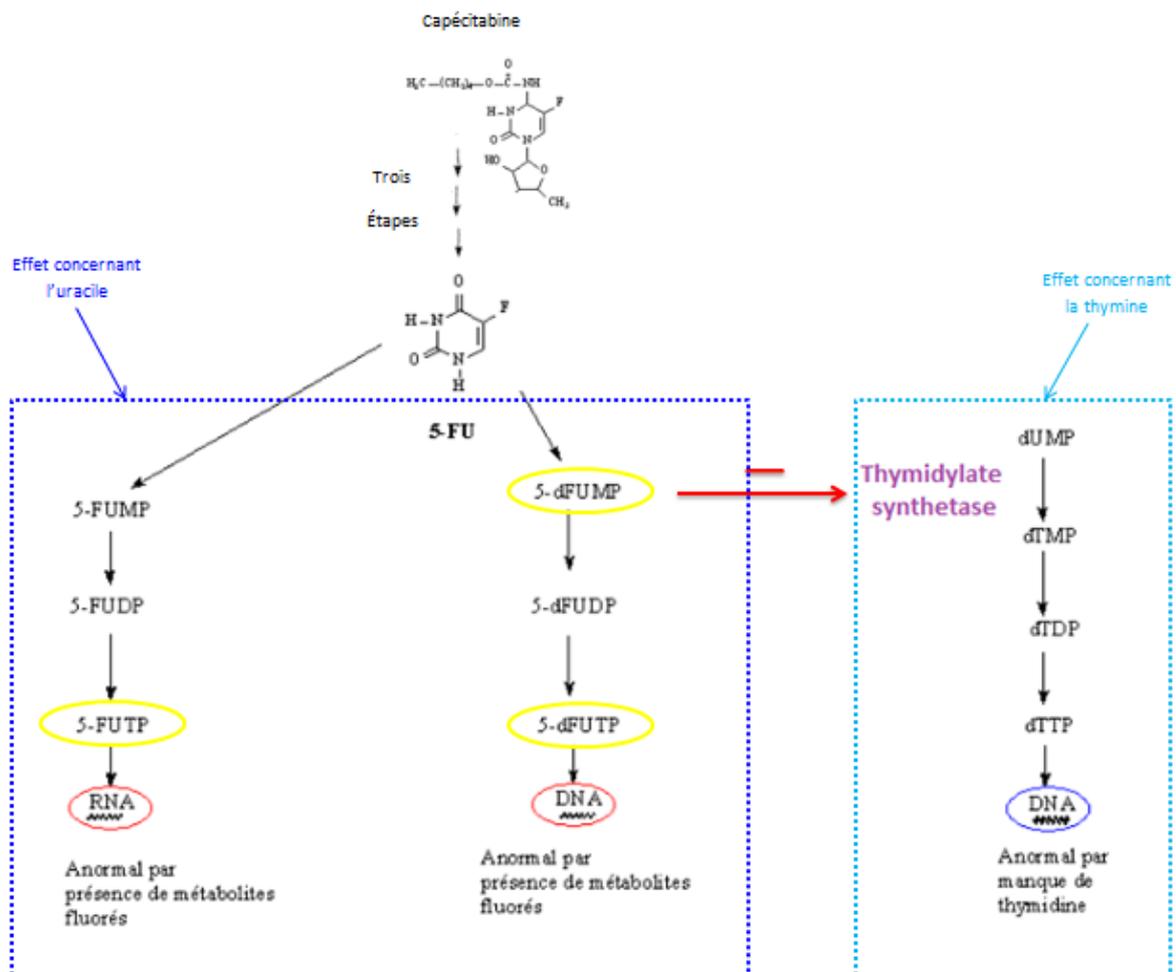


Figure 24 : Différentes zones d'action des anti-pyrimidiques (métabolisme et effets du 5-FU) [51].

Légende : d = désoxy, U = uridine, FU = fluoro-uracil, MP = monophosphate, DP = diphosphate, PT = triphosphate, TS = thymidilate synthase.

La cytarabine, appelée aussi cytosine arabinoside (Ara-C), correspond à l'analogue du désoxyribonucléoside, 2'-désoxycytidine, conduisant à la formation d'un « faux » ADN non viable. La gemcitabine, active après phosphorylation (qui aboutit à la formation d'un composé très proche de la cytarabine), est également un analogue de la désoxycytidine, tout comme la décitabine (5-aza-2'-désoxycytidine) (fig.25).

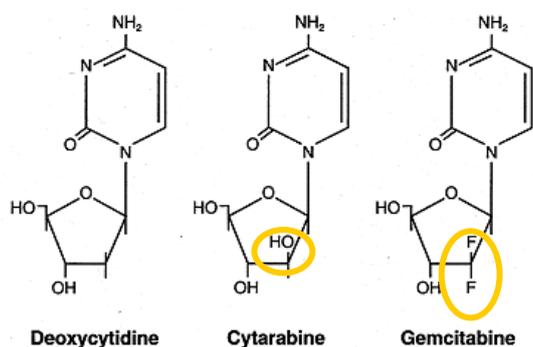


Figure 25 : Comparaison des structures de la désoxycytidine, de la cytarabine et de la gemcitabine.

L'azacitidine semble présenter une cytotoxicité directe à l'encontre des cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse. De plus, cette molécule serait capable d'inhiber la synthèse de l'ADN (par hypométhylation de l'ARN) et de protéines mais aussi de s'incorporer directement dans l'ARN et l'ADN entraînant leurs inactivations et elle serait également à l'origine de la dégradation de l'ADN.

Les différents anti-pyrimidiques commercialisés sont cités dans le tableau 23.

DCI	Spécialités
5-fluoro-uracil	Fluorouracile®
Capécitabine	Xeloda®
Cytarabine	Aracytine®, Cytarabine®, Depocyte®
Gemcitabine	Gemzar®
Azacitidine	Vidaza®
Décitabine	Dacogen®

Tableau 23 : DCI et noms de spécialités des anti-pyrimidiques.

- Les anti-puriques

Il pourra être différencié les molécules interagissant avec la voie de synthèse de la guanine de celles intervenant au niveau de la synthèse de l'adénine (tab. 24).

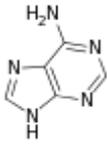
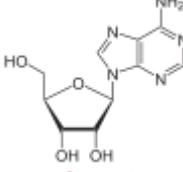
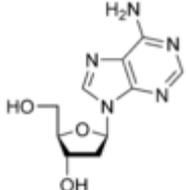
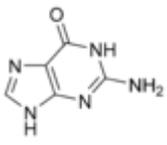
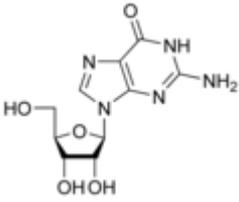
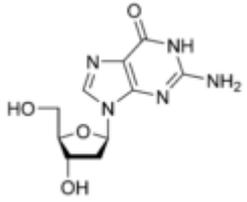
Bases nucléiques	Ribonucléosides	Désoxyribonucléosides
 <p>Adénine</p>	 <p>Adénosine</p>	 <p>Désoxyadénosine</p>
 <p>Guanine</p>	 <p>Guanosine</p>	 <p>Désoxyguanosine</p>

Tableau 24 : Différents états des bases puriques.

En effet, le thioguanide, la mercaptopurine et la nelarabine vont inhiber la synthèse de la guanine. Etant respectivement un analogue soufré de la guanine, une prodrogue (inactive qui après métabolisation donne des nucléotides thioguanidiques) et un analogue de la désoxyguanosine, l'aboutissement de la synthèse de la guanine devient impossible et donc l'ADN se retrouve endommagé.

La fludarabine, analogue fluoré de l'adénine, la pentostatine, inhibiteur de l'enzyme adénosine désaminase, la cladribine, dérivé de la désoxyadénosine, et la clofarabine, analogue de la désoxyadénosine, vont toutes interagir avec la voie de synthèse de l'adénine. Se substituant à cette molécule et ses dérivés ou inhibant des enzymes, elles vont empêcher sa formation, aboutissant à un ADN non viable.

Les différents anti-pyrimidiques commercialisés sont cités dans le tableau 25.

DCI	Spécialités
Thioguanine	Lanvis®
Mercaptopurine	Purinéthol®
Fludarabine	Fludara®, Fludarabine®
Cladribine	Leustatine®, Litak®
Pentostatine	Nipent®
Clofarabine	Evoltra®
Nelarabine	Atriance®

Tableau 25 : DCI et noms de spécialités des anti-puriques.

1.3.3.1.4. Les alcaloïdes végétaux ou les inhibiteurs du fuseau

Les agents du fuseau regroupent plusieurs classes médicamenteuses aux mécanismes d'action différents mais dont la toxicité est semblable avec un ralentissement ou un arrêt de la mitose entre la métaphase et l'anaphase (fig. 26).

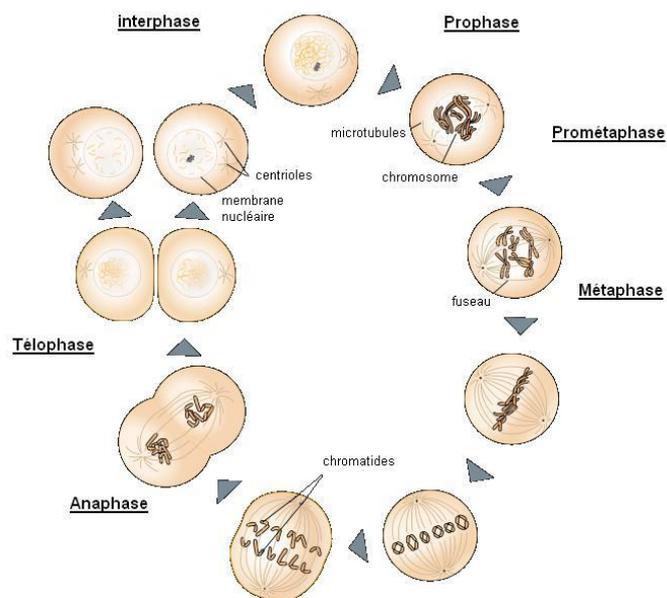


Figure 26 : Différentes phases de la division cellulaire [52].

- **Les vinca-alcaloïdes : poisons du fuseau**

Alcaloïdes extraits de pervenches tropicales (essentiellement le *Catharanthus roseus*), il s'agit de vrais antiméiotiques. Ces molécules (tab. 26) vont être capables de bloquer la formation du fuseau mitotique en se liant à des sites spécifiques de la tubuline, inhibant alors l'assemblage (polymérisation) de la tubuline en microtubules. Or, ce fuseau constitué de microtubules est nécessaire à la division cellulaire puisqu'il permet la séparation des chromosomes lors de la mitose.

DCI	Spécialités
Vinblastine	Velbe®
Vincristine	Oncovin®
Vindésine	Eldisine®
Vinorelbine	Navelbine®
Vinflumine	Javlor®

Tableau 26 : DCI et noms de spécialités des vinca-alcaloïdes.

- **Les dérivés taxanes : stabilisants du fuseau**

Extrait du *Taxus brevifolia* (paclitaxel) ou du *Taxus baccata* (docétaxel), ces alcaloïdes (tab. 27) inhibent la division, contrairement aux vinca-alcaloïdes, en stimulant la polymérisation de la tubuline. Les microtubules sont alors formés et extrêmement stables à tel point que ceux-ci, rigidifiés, ne peuvent plus se dégrader. Les chromosomes ne peuvent alors plus migrer vers les pôles du noyau, empêchant le déroulement complet de la mitose. Ils sont qualifiés de stabilisants du fuseau.

DCI	Spécialités
Paclitaxel	Abraxane® ¹⁰ , Paclitaxel®
Docétaxel	Taxotère®
Cabazitaxel	Jevtana®

Tableau 27 : DCI et noms de spécialités des taxanes.

¹⁰ Le paclitaxel est associé à des nanoparticules d'albumine sérique humaine.

- **Les autres inhibiteurs du fuseau : Epothilones**

Obtenus à partir d'une myxobactérie (*Sorangium cellulosum*), les épothilones A et B, sont aussi des antibiotiques (macrolides) à activité anti-tumorale. Il semblerait que les propriétés anticancéreuses soient obtenues par le même mécanisme d'action que les taxanes. Ils ne sont pas encore commercialisés.

1.3.3.1.5. Les autres cytotoxiques

D'autres cytotoxiques, n'appartenant pas à une classification spécifique, peuvent être cités :

- hydroxycarbamide (Hydrea®),
- asparagine (Kidrolase®),
- anagrélide (Xagrid®),
- bortezomib (Velcade®).

En résumé, les chimiothérapies sont des traitements ayant des mécanismes d'action différents mais dont le but est le même : empêcher l'évolution de la maladie. Dans le tableau suivant (tab.28), seront répertoriées les molécules pouvant être dispensées à l'officine et dont, la voie d'administration est orale.

Molécules	Spécialités	Classes médicamenteuses
Melphalan	Alkéran®	Alkylants
Cyclophosphamide	Endoxan®	
Chlorambucil	Chloraminophène®	
Estramustine	Estracyt®	
Busulfan	Myléran®	
Procarbazine	Natulan®	
Pipobroman	Vercyte®	
Idarubicine	Zavedos®	Intercalants (anthracyclines)
Topotécan	Hycamptin®	Inhibiteur topo-isomérase I
Etoposide	Celltop®	Inhibiteur topo-isomérase II
Méthotrexate	Méthotrexate®	Anti-folique
Capécitabine	Xeloda®	Anti-pyrimidique
Fludarabine	Fludara®	Anti-puriques
Mercaptopurine	Purinéthol®	
Vinorelbine	Navelbine®	Vinca-alcaloïde
Hydroxycarbamide	Hydrea®	Autres
Anagrélide	Xagrid®	

Tableau 28 : Chimiothérapies orales disponibles à l'officine.

1.3.3.2. L'hormonothérapie [21] [44] [45] [53]

A la fin du 19^{ème} siècle, le lien entre certaines hormones et des cancers a été mis en évidence. A partir du 20^{ème} siècle, des recherches thérapeutiques ont lieu. La première molécule alors commercialisée est le tamoxifène, utilisée dans le traitement du cancer du sein. Sachant que les hormones stéroïdiennes (les estrogènes, la progestérone, les androgènes, les corticostéroïdes) interviennent dans le contrôle de la prolifération de certains tissus (glande mammaire, prostate), il est alors évident que les cancers dits hormono-dépendants sont des cancers prenant leur origine dans ces tissus. Les hormones liées au système féminin sont principalement l'estradiol et la progestérone, alors que l'hormone masculine est la testostérone (fig. 27).

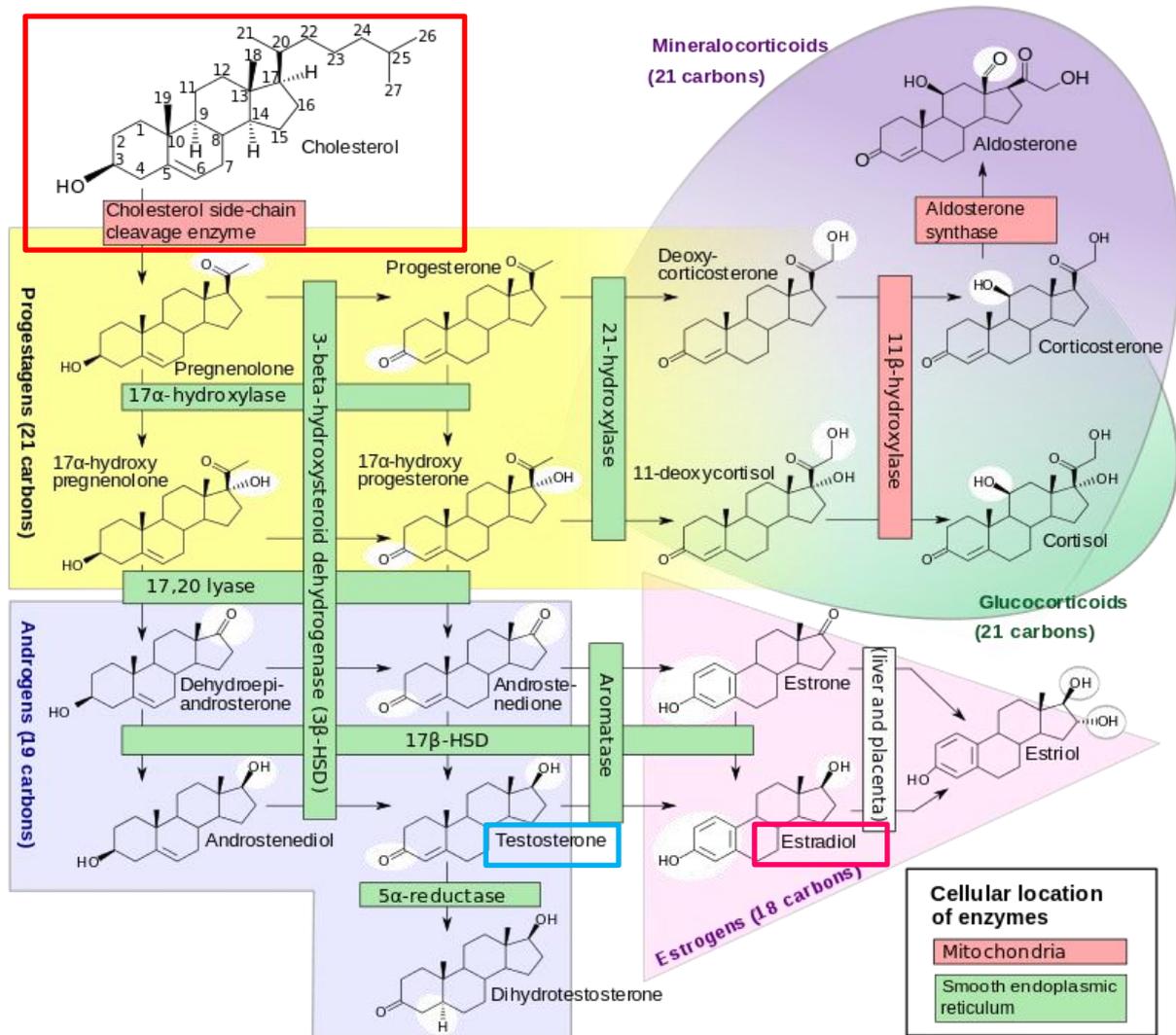


Figure 27 : Synthèse de différentes hormones stéroïdiennes [54].

La libération de ces hormones est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Dans un premier temps, l'hypothalamus va libérer la LH-RH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires). La LH-RH va être capable d'induire la sécrétion de la LH (hormone lutéinisante) et de la FSH (hormone folliculo-stimulante) par l'hypophyse. Ces deux dernières hormones vont alors stimuler les gonades afin d'aboutir à la synthèse de testostérone chez l'homme et de progestérone et d'estrogènes chez la femme. La présence de ces hormones n'étant pas constante dans le temps, un autocontrôle a lieu par un mécanisme d'inhibition de l'hypothalamus et de l'hypophyse (fig. 28).

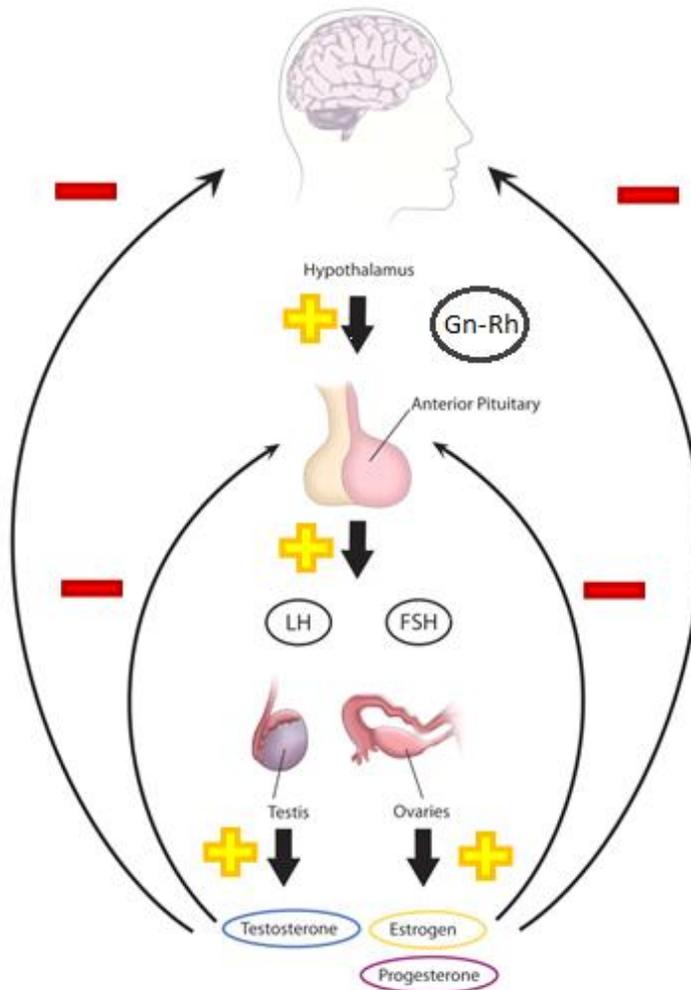


Figure 28 : L'axe hypo-thalamo-hypophysaire et les sécrétions d'hormones [55].

Légende : la Gn-Rh correspond à la LH-RH.

La somatostatine est une hormone synthétisée par l'hypothalamus qui peut également jouer un rôle dans le contrôle de la sécrétion des hormones sexuelles puisqu'elle serait capable d'inhiber la synthèse d'hormones par l'hypothalamus.

Les médicaments employés seront des molécules ayant un effet cytostatique, permettant de contrôler l'évolution du cancer en diminuant ou en supprimant la sécrétion des hormones qui interviennent dans le développement de la pathologie. Le blocage des différentes hormones impliquées dans les cancers pourra avoir lieu aux différentes étapes de leur synthèse. Il sera alors distingué :

- les antihormones :
 - o anti-estrogènes (fig. 29),
 - o anti-androgènes (fig. 29),

- inhibiteurs de l'aromatase,
- antagonistes de LH-RH,
- les hormones :
 - agonistes de la LH-RH,
 - progestatifs,
 - estrogènes,
 - analogues de la somatostatine.

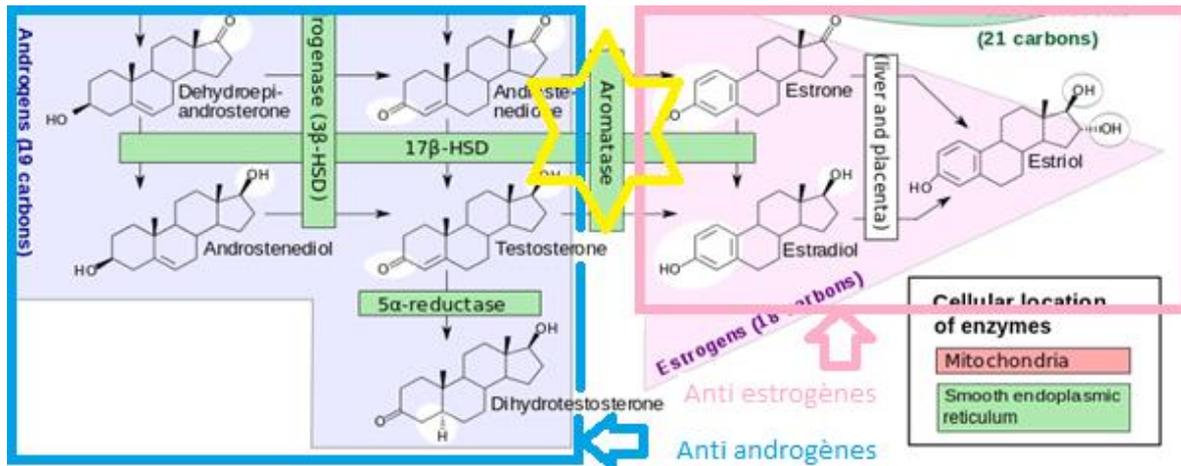


Figure 29 : Localisation des anti-androgènes et des anti-estrogènes [54].

A noter que ces traitements ne sont en aucun cas des traitements curatifs mais ils permettent la stabilisation de la pathologie. D'autres tumeurs sont probablement sensibles aux hormones mais les mécanismes n'ont pas encore été mis en évidence.

1.3.3.2.1. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est stimulé par une concentration forte en testostérone. Les thérapeutiques utilisées ont pour but d'inhiber cette hormone. Les agents employés sont :

- les estrogènes : diéthylstilbestrol (Distilbène®),
- les anti-androgènes :
 - stéroïdiens (progestatifs) :
 - acétate de cyprotérone (Androcur®),
 - abiratérone (Zytiga®), associé à la prednisone ou à la prednisolone,

- non stéroïdés :
 - flutamide (Eulexine®),
 - nilutamide (Anandron®),
 - bicalutamide (Casodex®),
- les analogues de la LH-RH : busérelina (Bigonist®, Suprefact®), gosérelina (Zoladex®), leuproréline (Eligard®, Enantone®), triptoréline (Décapeptyl®),
- les antagonistes de la LH-RH : dégarélix (Firmagon®).

Cependant, il faut savoir que ces cancers hormono-dépendants peuvent également être traités avec des chimiothérapies « classiques », ce qui est le cas du cancer de la prostate traité aussi par l'estramustine (Estracyt®), même s'il ne s'agit pas d'un traitement de première intention.

1.3.3.2.2. Cancer du sein

Il a été découvert que le cancer du sein est favorisé par une importante concentration d'estrogènes et de progestérone. Le but va alors être d'inhiber la production de ces hormones. En effet, pour les cancers du sein dit hormono-sensibles, les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs hormonaux. Il s'agit de protéines retrouvées à la surface de la cellule cancéreuse. C'est à ce niveau que les estrogènes ou la progestérone passant dans le sang se retrouvent captés déclenchant ensuite la stimulation de la croissance de ces cellules cancéreuses. La détection de la présence ou non de ces récepteurs permettra de dire si une hormonothérapie doit être mise en place ou pas.

Les classes médicamenteuses utilisées sont :

- les anti-estrogènes : ils empêchent les estrogènes de stimuler les cellules cancéreuses en prenant leur place au niveau des récepteurs hormonaux des cellules ou en abîmant ces récepteurs, rendant la liaison avec les estrogènes impossible. Les molécules utilisées sont le tamoxifène (Nolvadex®), le torémifène (Fareston®) et le fulvestrant (Faslodex®),
- les inhibiteurs d'aromatase, empêchent la fabrication des estrogènes chez la femme ménopausée. Il s'agit de l'anastrozole (Arimidex®), de l'exemestane (Aromasine®), et du létrozole (Femara®),
- les progestatifs (utilisés surtout en soins palliatifs chez les femmes âgées) : mégestrol (Megace®) et médroxyprogestérone (Depo-Prodasone®, Farlutal®),

- les agonistes de la LH-RH. Un effet de rétrocontrôle négatif paradoxal, qui conduit à l'inhibition de la libération de FSH et de LH, a lieu s'ils sont donnés en continu, entraînant une suppression de la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non-ménopausée. Les molécules sont la goséreline (Zoladex®) et la leuproréline (Eligard®, Enantone®).

1.3.3.3. Les thérapies ciblées ou biothérapies [21] [53] [56] [57]

Après de nombreuses recherches, les scientifiques ont mis en évidence l'importance de la génétique dans la survenue de certains cancers. Apparaissent alors, par exemple, les notions de gènes oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Les biothérapies sont des molécules n'agissant pas directement contre l'ADN mais qui vont être dirigées vers des cibles précises présentes sur les cellules cancéreuses et supposées jouer un rôle dans la survenue du cancer (que ce soit par une transformation néoplasique directe ou par une anomalie moléculaire qui conduirait à la progression tumorale). L'une des premières commercialisées fut Glivec® qui est dorénavant le traitement de référence dans les leucémies myéloïdes chroniques.

Une cellule normale exprime à sa surface des récepteurs membranaires sur lesquels viendront se fixer des ligands. Cette liaison va être à l'origine de l'émission d'un signal, porté par une molécule, jusqu'à l'ADN. Cette information peut être relative à la prolifération, à la différenciation... Dans les cellules cancéreuses, ces récepteurs sont, soit anormaux, soit surexprimés et présents en quantité trop importante. Le but des thérapies ciblées va être d'empêcher l'émission du signal à partir de ces récepteurs. Cela pourra se faire de deux façons :

- soit un anticorps se fixe sur le récepteur (antigène) et le bloque empêchant le ligand de se fixer et donc d'induire la réaction en cascade qui s'en suit. Les molécules retrouvées dans ce cas-ci possèdent le suffixe –mab et seront utilisées seulement par voie injectable,
- soit un inhibiteur, qui est une petite molécule, ayant un mode d'action intracellulaire, se fixe sur le récepteur dans le but d'y induire une réaction mais qui est une réaction inverse à celle du ligand (ex : induction de l'apoptose, recrutement de cellules effectrices du système immunitaire...). C'est le cas des molécules inhibitrices de la tyrosine kinase. Le suffixe utilisé pour les désigner est –inib. La voie orale est la voie d'administration utilisée.

L'avantage majeur de ces traitements est le fait qu'il n'y a pas d'impact sur les cellules saines. Il s'agit de protocoles spécifiques, utilisés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques. Ce type de traitement peut être employé, par exemple, dans le cas du traitement du cancer du sein sur-exprimant la protéine HER2.

N'étant pas abordés dans la suite de cet écrit, ces traitements ne seront pas plus détaillés.

1.3.3.4. Les modificateurs de la réponse immune [44] [53] [58]

Apparues depuis peu dans l'arsenal thérapeutique, ces substances ont pour but de stimuler les défenses immunitaires afin que ces dernières puissent attaquer et éliminer les cellules cancéreuses. L'objectif est d'obtenir une réponse immune anticancéreuse en déclenchant le système immunitaire. Ainsi, cette organisation va être capable de reconnaître les éléments étrangers que sont les cellules tumorales stimulant ensuite un ensemble de cellules (lymphocytes, cellules dendritiques...) et des protéines (anticorps, cytokines, ...) qui vont alors réagir afin de lyser les cellules cancéreuses. C'est tout d'abord l'immunité innée, non spécifique, qui est sollicitée puis l'immunité acquise, spécifique, qui prendra le relais. La spécificité est le résultat d'une primo-sensibilisation permettant alors aux lymphocytes de reconnaître les antigènes cancéreux (fig. 30 et tab. 29).

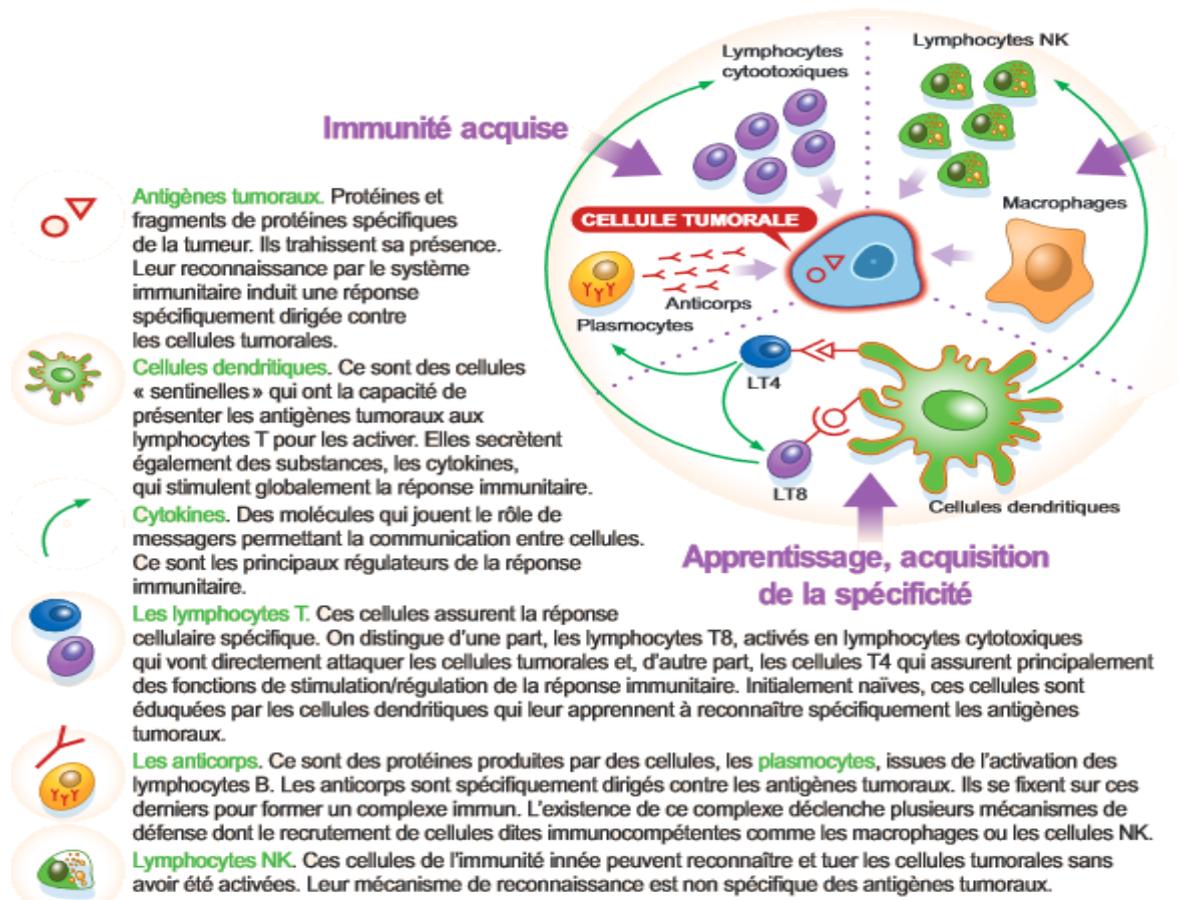


Figure 30 : Différents agents intervenant dans la réaction immunitaire anticancéreuse [58].

		Immunité innée	Immunité acquise
Chronologie	Primo-infection	Réponse rapide: Première barrière contre les pathogènes	deuxième ligne de défense: Temps de latence (env 7 jrs)
	Infections répétées	Identique à la réponse primaire	Mémoire immunitaire => Temps de latence quasi nul
Spécificité		Réponse non spécifique	Réponse spécifique (Ig et TCR)
Motifs moléculaires reconnus		Invariables et communs à de nombreux pathogènes	Propres à l'agent infectieux
Effecteurs cellulaires et moléculaires		Complément, cellules phagocytaires et certaines cytokines	CTL (L cytotoxiques) et plasmocytes producteurs d'Ac, avec l'aide des effecteurs innés

Tableau 29 : Différence entre l'immunité innée et l'immunité acquise.

Toutefois, dans le cas des cancers, ce système présente des failles. Certaines cellules cancéreuses vont contourner cette organisation de défense. Présentant peu de spécificité, elles ne seront pas reconnues, donc pas attaquées par le système immunitaire. Des mécanismes d'échappement sont également constatés. En effet, les cellules tumorales vont être en mesure de se multiplier très rapidement ou/et d'inhiber directement le fonctionnement normal de l'immunité. L'immunothérapie va reposer sur la stimulation des mécanismes naturels de défense de l'organisme et/ou de contrôle de la prolifération cellulaire. Il sera ensuite différencié (fig. 31) :

- l'immunothérapie active, correspondant à l'injection d'antigènes qui induisent ensuite une réponse de l'organisme. L'organisme sollicite donc la réaction immunitaire de l'individu. Cette réponse pourra être spécifique (vaccins tumoraux) ou non-spécifique (cytokines, immuno-modulateurs divers),
- l'immunothérapie passive, qui se rapporte à l'injection d'anticorps monoclonaux. Dans ce cas, l'individu ne synthétise pas lui-même son système de défense puisqu'il va lui être injecté. L'action sera immédiate, mais elle ne durera qu'une période limitée car les anticorps introduits vont finir par être neutralisés par l'organisme.

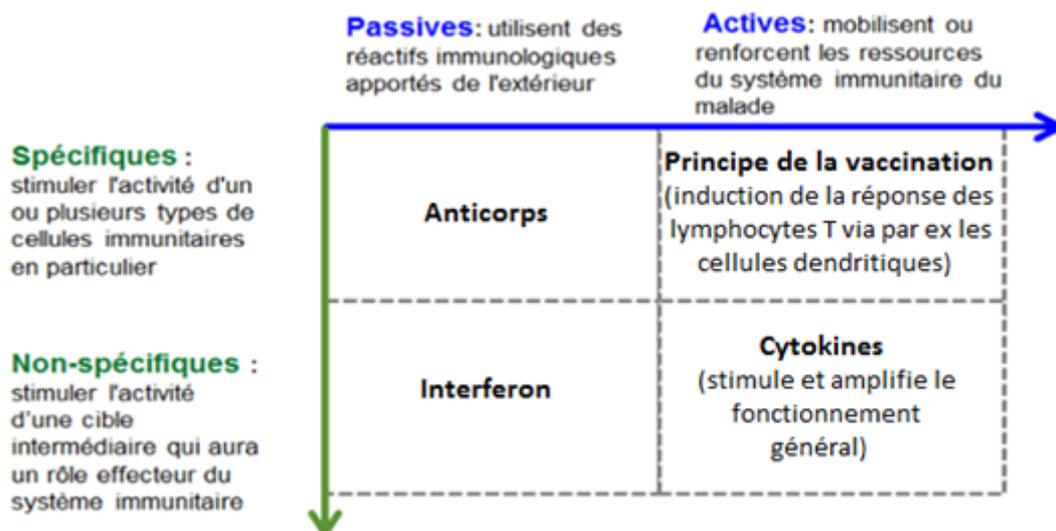


Figure 31 : Différents types d'immunité [59].

Les molécules retrouvées, en fonction de leur spécificité, sont présentées dans le tableau suivant (tab.30).

Peu ou pas spécifique -



+ Très spécifique

	Peu ou pas spécifique -		+ Très spécifique
Médicaments	BCG (Immucyst®)	Interleukine2 (IL-2) (Proleukin®) ¹¹	Interférons alpha
Mécanismes d'action	Peu connu. Surement en lien avec l'inflammation vésicale qu'il induit qui va être à l'origine du rejet des cellules cancéreuses de la paroi vésicale	Facteur de prolifération des lymphocytes T CD4+ activés et des cellules tueuses (NK) (augmente leur activité cytotoxique) Stimule la prolifération et la différenciation des lymphocytes B Augmente la cytotoxicité des monocytes	Active la phagocytose Inhibe la prolifération des cellules Stimule les défenses immunitaires (immuno-modulatrice) Rôle antiviral Communication intercellulaire
Indications	Cancers localisés, non invasifs de la vessie (traitement curatif et prophylactique)	Cancer du rein métastatique Mélanome métastatique	Leucémie myéloïde chronique (LMC) Myélome multiple Lymphomes folliculaires Lymphomes cutanés Mélanome Cancer du rein métastatique

Tableau 30 : Molécules immuno-modulatrices utilisées dans les traitements anticancéreux.

D'autres molécules à visée immunologique sont également employées. Il s'agit :

- de l'imiquimod (Aldara®), immunostimulant (interféron et autres cytokines), actif par voie topique. Cette crème est employée dans le traitement des petits cancers de la peau superficiels.
- du TNF-alpha. Cette cytokine est indiquée dans le traitement de certains cancers des os affectant le membre inférieur ou supérieur (sarcomes des tissus mous, ostéosarcomes) et des mélanomes.

N'étant pas abordés dans la suite de cet écrit, ces traitements ne seront pas plus détaillés.

¹¹ Elle est aussi impliquée dans la production d'autres cytokines comme l'interféron gamma, le TNF (Tumor Necrosis Factor) et d'autres interleukines comme l'IL-1, l'IL-4, l'IL-6, etc. Ces cytokines ont, à la fois, des effets inhibiteurs et des effets synergiques sur l'activité de l'IL-2.

2.^{ème} Partie :

Les effets indésirables

Dans cette seconde partie, les effets indésirables relatifs à la chirurgie, à la radiothérapie, à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie seront abordés. La liste des troubles rencontrés sera la plus complète possible, même s'il s'agira d'une liste non exhaustive.

2.1. Rappels d'anatomie et de physiologie [8]

Afin de comprendre les effets indésirables et les traitements utilisés pour lutter face à ces derniers, voici quelques rappels d'anatomie et de physiologie humaine.

2.1.1. Le système cardiovasculaire

Le cœur (fig. 32), agissant comme une pompe, est l'organe qui permet de distribuer le sang vers les différents organes et les tissus périphériques du corps. Ce liquide biologique est la source de nombreux éléments essentiels : les nutriments, les sels minéraux, l'oxygène ...

Le transport du sang est lui assuré par les vaisseaux sanguins. On distingue les artères (transport du sang du cœur vers les organes) et les veines (transport du sang des organes vers le cœur).

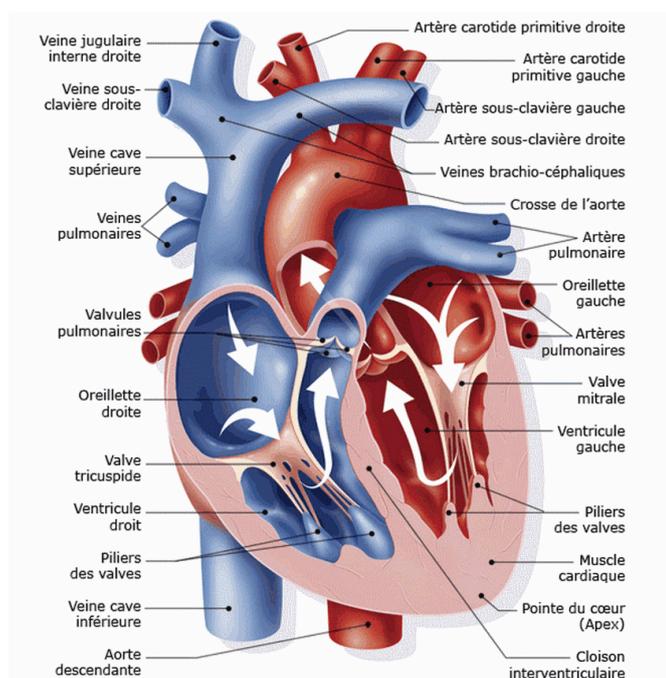


Figure 32 : Fonctionnement et anatomie du cœur [60].

2.1.2. Le système lymphatique

Ce système, composé de vaisseaux lymphatiques et de ganglions lymphatiques (fig. 33), existe parallèlement au système veineux. Il a pour fonction la conduction de la lymphe jusqu'au cœur ainsi que le stockage et la formation de certaines cellules de défenses immunitaires. La lymphe est un liquide incolore salé. Provenant de la filtration du sang au travers des capillaires, sa composition est proche du plasma sanguin.

Au contact de tous nos tissus, ce liquide biologique est en première ligne lorsqu'une agression de l'organisme se produit. Les globules blancs y étant représentés en grande quantité, le système immunitaire sera alors déclenché. Si l'agent pathogène n'est pas détruit au niveau des ganglions, il peut être conduit dans le sang (septicémie) et provoque une infection généralisée très dangereuse.

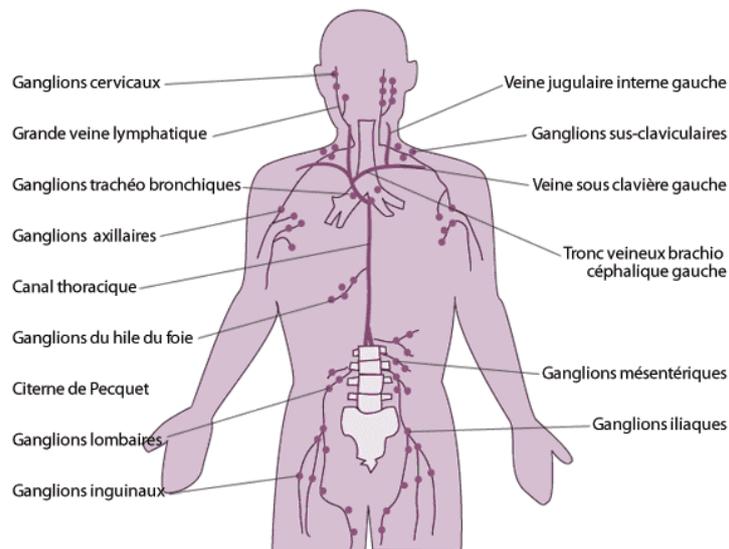


Figure 33 : Le système lymphatique [61].

2.1.3. Les éléments figurés du sang [62]

Le sang, liquide qui approvisionne en nutriments et en oxygène les organes et les tissus de l'organisme, est constitué de trois types de cellules.

- Les globules rouges, nommés aussi hématies ou érythrocytes, sont des cellules n'ayant pas de noyau, de mitochondries et de ribosomes, mais contenant une grande quantité d'hémoglobine responsable de leur pigmentation rouge. Les hématies fixent l'oxygène dans les tissus grâce au fer contenu dans l'hémoglobine. La synthèse de ces cellules s'appelle l'érythropoïèse. Ils ont pour rôle le transport du dioxygène (O_2)

des poumons vers les cellules de l'organisme et, inversement, pour le dioxyde de carbone (CO₂), des cellules jusqu'aux poumons. Le glucose est leur source d'énergie. Ce sont les globules rouges qui, portant des antigènes de surface, sont responsables des groupes sanguins (systèmes ABO et rhésus) utilisés dans les transfusions.

- Les globules blancs (leucocytes) sont les cellules du système immunitaire présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes et dans certains tissus conjonctifs. Ils possèdent un rôle primordial dans la lutte contre les infections et les cancers. Trois catégories de globules blancs existent :
 - o les granulocytes ou polynucléaires, eux-mêmes divisés en trois types : les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles,
 - o les macrophages ou les monocytes,
 - o les lymphocytes.

Les granulocytes et les macrophages appartiennent à l'immunité innée. Ils réalisent la phagocytose, attaquant rapidement de façon non-spécifique des corps étrangers ou des cellules cancéreuses. Les lymphocytes, spécifiques de certains agents infectieux, constituent l'immunité acquise.

- Les plaquettes sanguines, dites également thrombocytes, sont des cellules impliquées dans le processus de la coagulation sanguine (hémostase primaire) qui permet de stopper une hémorragie.
- Le plasma sert de moyen de transport pour les trois principaux types de cellules décrites précédemment. Constitué essentiellement d'eau (à 90 %), le plasma contient des nutriments, des lipides, des hormones, des facteurs de coagulation, des sels minéraux, des protéines... Il est donc essentiel à la coagulation du sang, à l'immunité et à l'irrigation des tissus.

L'hématopoïèse correspond à l'ensemble des mécanismes ayant lieu dans la moelle osseuse (fig. 34). Elle assure la production continue et la régulation des cellules sanguines.

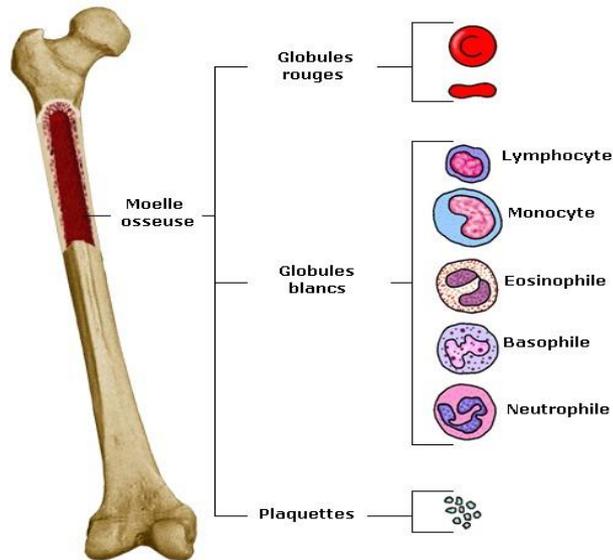


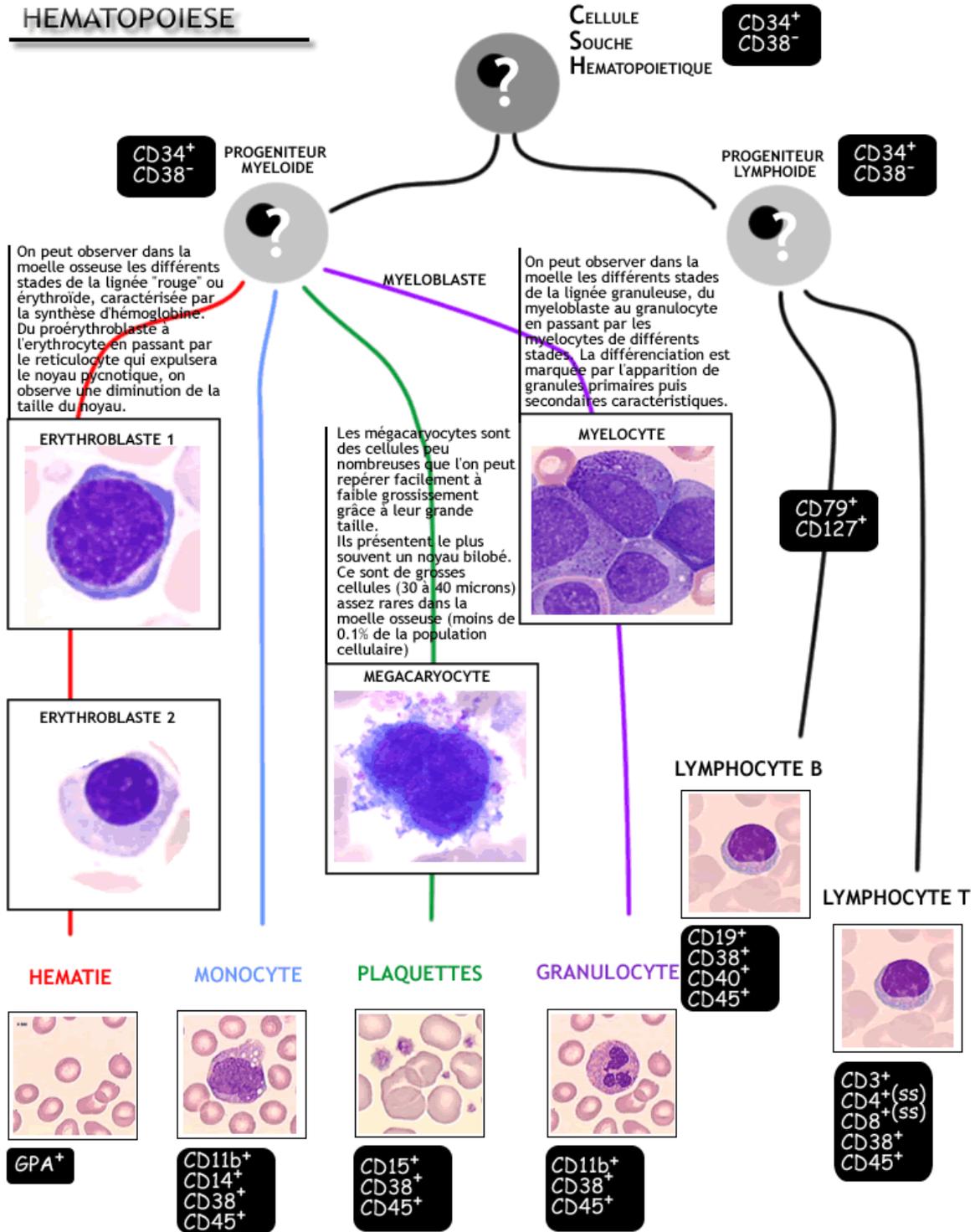
Figure 34 : La moelle osseuse et ses constituants.

Dans la moelle osseuse, trois types sont distingués : les cellules souches (dotées de capacité d'auto-renouvellement, de totipotence¹² et de différenciation), les progéniteurs (pouvant se multiplier mais pas s'auto-renouveler et ayant la capacité de se différencier), et les précurseurs (fig. 35).

Les cellules matures seront, elles, libérées dans le sang.

¹² La totipotence est la capacité d'une cellule à se différencier en n'importe quelle cellule spécialisée.

HEMATOPOIESE



Remerciements à :
 - Dr. H. Lapillonne du CHU Saint Antoine (PARIS)
 - Mme Laure Coulombel Directrice de recherche INSERM U421 Faculté de médecine de Créteil
 - Dr. Héloïse JOUAULT : Hematologie Biologique, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

Figure 35 : Voies de différenciation (précurseurs) des cellules sanguines [63].

2.1.4. Le système pulmonaire

Les poumons (fig. 36, 37) sont les organes qui assurent la respiration. Formés de bronches (conduisant l'air) et d'alvéoles, c'est à ce niveau que l'apport d'oxygène par le sang et le rejet du dioxyde de carbone ont lieu.

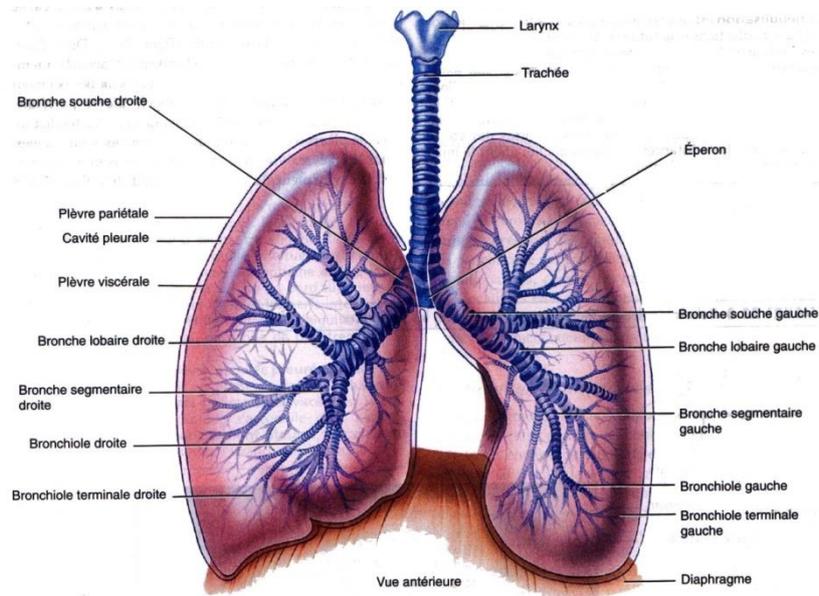


Figure 36 : Les poumons [64].

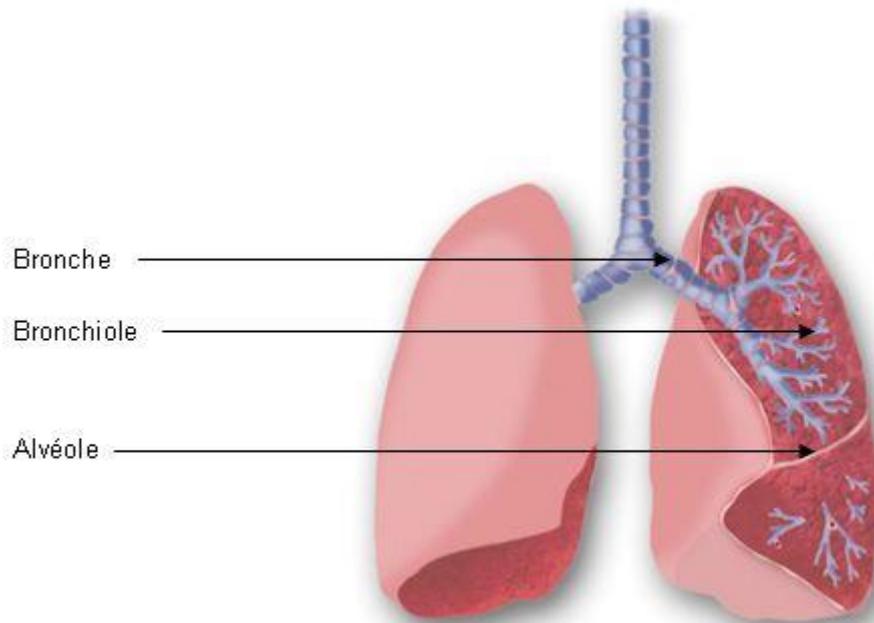


Figure 37 : Différentes organisations : les bronches, les bronchioles, et les alvéoles [65].

2.1.5. Le système nerveux

Le système nerveux est divisé en deux types.

- Le système nerveux central (SNC) regroupe le cerveau et la moelle épinière. C'est ce système qui va s'occuper de l'élaboration, de la transmission et de l'intégration des messages.
- Le système nerveux périphérique (SNP) est constitué de nerfs.

2.1.6. Les voies aérodigestives supérieures : cavité buccale, pharynx, larynx

C'est un véritable carrefour (fig. 38) où se rencontrent les voies digestives et les voies pulmonaires.

- Digestive : la bouche, le pharynx et l'œsophage.
- Aérienne : la bouche et le nez comme portes d'entrée puis le pharynx conduisant au larynx et à la trachée.

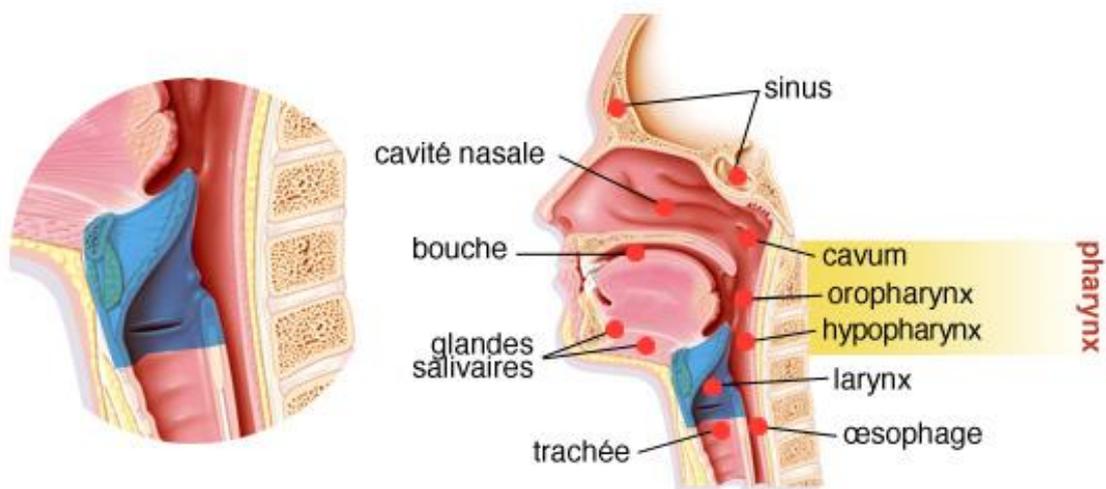


Figure 38 : Carrefour aéro-digestif [66].

2.1.7. Le système digestif

La fonction du système digestif est double : apporter les nutriments essentiels à la vie, via des apports exogènes de boissons et d'aliments, et éliminer certains déchets de l'organisme par l'émission des selles.

2.1.8. Le foie

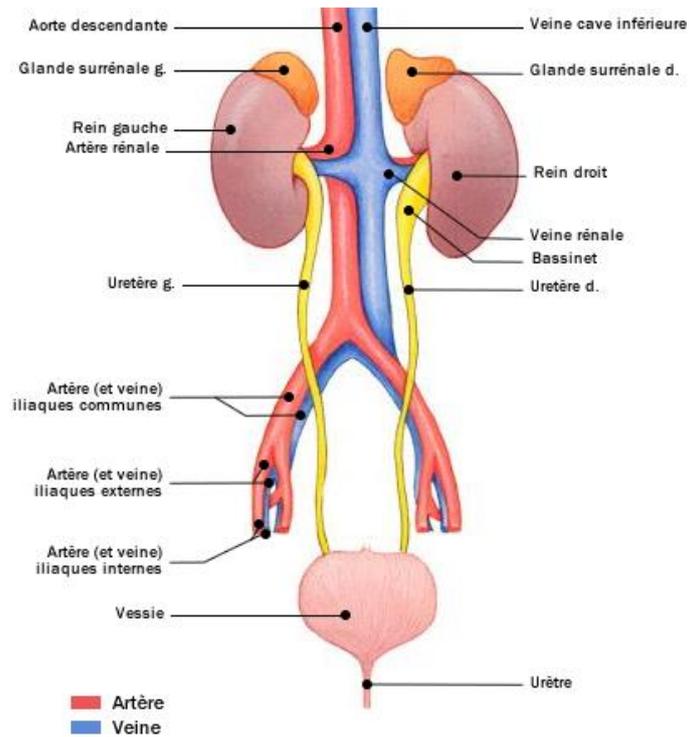
Le foie possède plusieurs rôles primordiaux : l'élimination de certains déchets de l'organisme (passant dans la bile puis dans le tube digestif), la réserve en nutriments (sucres) et la fabrication des protéines (de la coagulation par exemple) essentielles à la vie.

2.1.9. Le pancréas

Cet organe est une glande ayant pour mission de fabriquer et de diffuser, dans le tube digestif, des sucs pancréatiques qui ont pour rôle de digérer les aliments ainsi que des hormones comme l'insuline.

2.1.10. Le système urinaire

On distingue les reins, qui assurent le rôle de filtre et qui forment l'urine à partir de l'eau et des déchets du sang, et les voies de transport de l'urine. Nous retrouvons les uretères, la vessie et l'urètre qui se termine par le méat urinaire (dans le pénis chez l'homme et au dessus de l'orifice vaginal chez la femme) (fig.39).



L'appareil urinaire

Figure 39 : Voies urinaires [67].

2.1.11. Le système reproductif

La reproduction de l'espèce humaine est assurée par un ensemble d'organes qui diffère chez l'homme et la femme (fig. 40, 41). Chez l'homme, le système reproductif est composé du pénis, des testicules (zone de fabrication et de stockage des spermatozoïdes), de canaux déférents (conduits de transport des spermatozoïdes), de l'urètre et de la prostate (produisant le liquide accompagnant les spermatozoïdes). Chez la femme, il est constitué du vagin, de l'utérus (col utérin, corps utérin constitué de plusieurs couches que sont l'endomètre et le myomètre), des trompes et des ovaires.

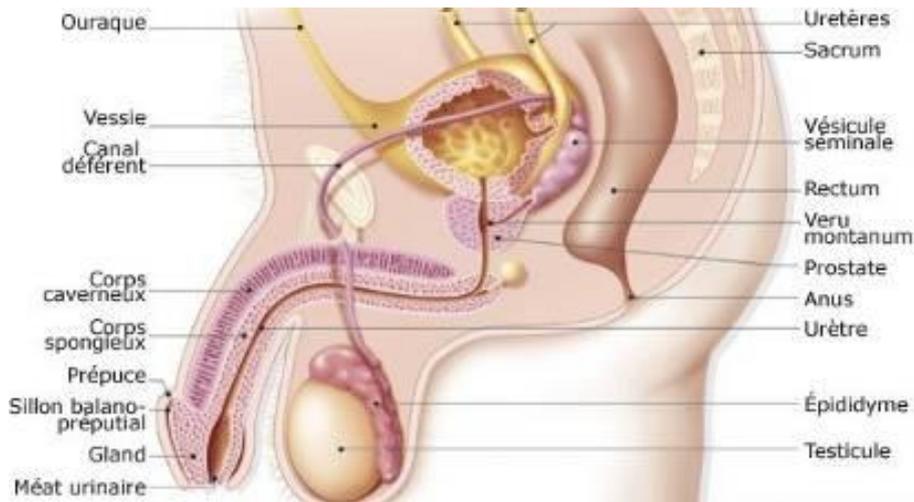


Figure 40 : Système reproducteur masculin [68].

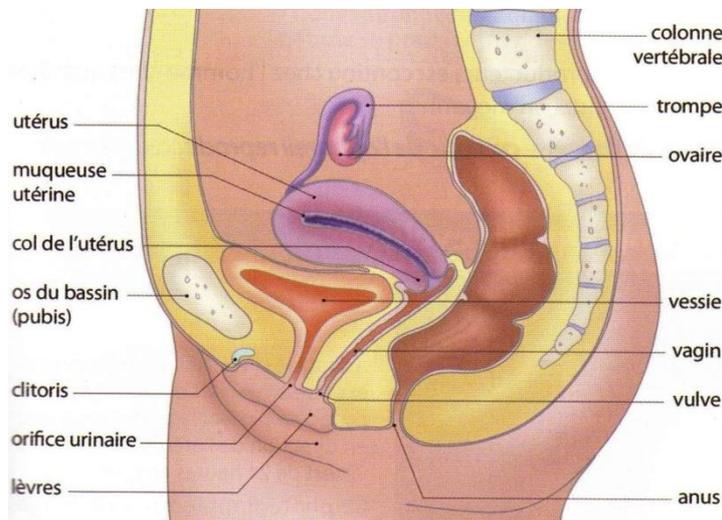


Figure 41 : Système reproducteur féminin [69].

2.2. Les effets indésirables liés à la chirurgie [70] [71]

Les effets secondaires liés à la chirurgie dépendent du type de chirurgie effectuée, de la zone opérée ainsi que de l'état général du malade et des traitements associés. Il s'agit, la plupart du temps, d'effets transitoires apparaissant tout de suite après l'intervention. Toutefois, dans certains cas, des manifestations peuvent se déclencher à moyen ou à long terme et même devenir définitives. C'est pourquoi, il est important de rapporter, à l'équipe médicale, tout trouble ainsi que le moment de sa survenue.

2.2.1. La douleur

La douleur locale est un effet secondaire prévisible de la chirurgie dans les 48 h qui suivent l'acte opératoire. En effet, les tissus subissent de multiples lésions et incisions lors de l'intervention, entraînant alors la douleur. En cas de douleur persistante, la personne malade devra consulter son médecin. Ce dernier devra alors s'assurer que la douleur correspond à un effet indésirable de l'opération et qu'il ne s'agit pas d'une complication. Il sera ensuite de son ressort de prescrire des médicaments adaptés au degré de douleur du patient afin de le soulager. Une douleur persistante peut exister. Il s'agira d'une séquelle fonctionnelle de l'intervention.

2.2.2. La fatigue

Il s'agit d'un effet indésirable rencontré avec tous les traitements mis en place pour soigner le cancer. Elle est souvent induite par l'anesthésie mais la pathologie elle-même et l'état psychologique sont également des facteurs intervenant dans sa survenue.

2.2.3. Les troubles digestifs

2.2.3.1. Les nausées et les vomissements

Les anesthésiques administrés lors de la chirurgie sont souvent à l'origine de nausées ou de vomissements. Ces troubles disparaissent, la plupart du temps, quelques jours après l'acte opératoire. Le médecin peut cependant être amené à prescrire des médicaments afin de soulager le patient.

2.2.3.2. La constipation

L'immobilité du patient couplée à l'anesthésie est souvent à l'origine de constipation. Des mesures hygiéno-diététiques seront, dans un premier temps, prises afin de favoriser le transit intestinal.

2.2.4. Les effets indésirables relatifs à la plaie

2.2.4.1. Infection de la plaie

Comme après n'importe quel type de chirurgie, l'infection de la plaie peut avoir lieu. Ceci peut se manifester par une rougeur, un écoulement de pus ou de liquide malodorant, une sensibilité accrue ou une enflure plus importante au niveau de l'incision... mais aussi par une augmentation de la température corporelle. Face à l'un de ces signes, le patient doit absolument contacter son médecin. Outre des méthodes médicales effectuées au bloc opératoire (utilisation de drains), des antibiotiques pourront être prescrits pour prévenir le risque d'infection, sans toutefois le supprimer.

2.2.4.2. Problème de cicatrisation, hématome

Comme pour toute plaie, il est possible que le patient présente une ouverture de la plaie, une incision qui ne guérit pas ou un hématome important. Ces effets indésirables sont des effets qui peuvent être qualifiés de précoces car ils apparaissent peu de temps après la chirurgie. Dans ce cas-là, le patient doit prévenir l'équipe médicale.

2.2.5. Les troubles sanguins et lymphatiques

2.2.5.1. Saignements

Il peut arriver, comme lors de toute chirurgie, qu'une hémorragie survienne. Les origines sont multiples : troubles de circulation, traitement du patient ... Là encore, des méthodes chirurgicales seront effectuées pour enrayer cette complication. Toutefois, il faut rassurer le patient. Il se peut que de légers écoulements sanguins, après l'acte opératoire, aient lieu, ce qui est tout à fait normal. La présence de saignement excessif devra être signalée au médecin.

2.2.5.2. Formation de caillots

Comme après toute chirurgie, une thrombose veineuse ou phlébite (formation de caillots dans les veines) peut survenir. Cela est surtout retrouvé au niveau des jambes et souvent causé par une mobilité réduite. Il arrive cependant, dans les cas les plus graves, que le caillot de sang se détache et atteigne un poumon. Il s'agit d'une embolie pulmonaire. Le symptôme évocateur est un essoufflement et une douleur.

2.2.5.3. Lymphœdème [13]

Le gonflement des membres, appelé aussi lymphœdème, est rencontré lorsque des ganglions lymphatiques sont extraits. En effet, cela va engendrer une surcharge de liquide lymphatique qui entraîne une augmentation de la pression osmotique dans les tissus avec un appel de liquide entraînant alors l'œdème. Son apparition est précédée d'une sensation de lourdeur et de tension. Ce trouble peut se manifester juste après la chirurgie ou parfois plusieurs années après et perdurer un bon moment. Une inflammation chronique peut, par la suite, se développer, conduisant alors à une fibrose.

2.2.6. Les autres troubles

2.2.6.1. Les maux de gorge et les troubles nutritifs

En cas d'anesthésie générale, un tube peut être passé dans la trachée pour faciliter la respiration pendant la chirurgie. Un mal de gorge peut être causé par le fait de mettre en place et de retirer ce tube. Cet effet secondaire, pouvant engendrer des troubles de la nutrition, est temporaire et il disparaît habituellement peu de temps après l'acte opératoire.

2.2.6.2. L'incapacité d'uriner

Certains médicaments, l'anesthésie ou même la douleur peuvent être à l'origine de rétention urinaire. La fréquence des mictions ainsi que le volume d'urine émis sont alors soigneusement surveillés par l'équipe médicale à la suite de la chirurgie.

2.2.6.3. Les douleurs névralgiques et les lésions de nerfs

Si un nerf est entouré ou à proximité de la tumeur, celui-ci peut être endommagé. Les conséquences sont une perte de sensation, une modification du ressenti, une raideur, une douleur voire un trouble du fonctionnement d'un organe. Cette symptomatologie peut être ressentie longtemps après l'intervention et durer un long moment. Il s'agira d'une séquelle fonctionnelle.

2.2.6.4. L'atteinte psychologique

Certaines chirurgies sont très invasives, par exemple, pour le cancer du sein, et elles entraînent alors une modification du corps et de la perception que le patient a de lui-même. Ceci peut donc être l'origine de mal être. Le malade ne devra donc pas hésiter à parler de ces séquelles dites esthétiques avec l'équipe soignante qui pourra conseiller différentes méthodes (recours à un psychologue, une esthéticienne ...).

2.3. Les effets indésirables liés à la radiothérapie [36] [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78]

Les effets indésirables viennent du fait qu'en irradiant une tumeur, certains tissus environnants peuvent être touchés, ce qui entraîne l'altération des cellules saines. Toutefois, ces cellules saines sont capables de se régénérer, à l'inverse des cellules de la tumeur. De plus, les techniques de radiothérapie sont de plus en plus précises et elles permettent de réduire au maximum la survenue de ces troubles. Il est cependant impossible de déterminer à l'avance si un patient présentera certains troubles ou pas. Il est distingué les effets indésirables qui se produisent pendant le traitement ou dans les quelques semaines qui suivent, appelés effets indésirables immédiats, aigus ou précoces, et les effets indésirables dit tardifs, complications ou séquelles, qui peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement, voire plus tard. Selon la localisation (la curiethérapie aura, par exemple, essentiellement des effets localisés), le volume irradié, la dose délivrée (voir annexe 3), la radiosensibilité individuelle du patient et son état général, la réponse au traitement et la présence d'effets indésirables seront différentes. Dans tous les cas, il sera indispensable que le patient indique au médecin spécialiste les crèmes qu'il utilise, les compléments vitaminiques qu'il prend...

2.3.1. Les effets indésirables immédiats

2.3.1.1. Les effets généraux

La fatigue

Qu'importe la zone irradiée, la fatigue, physique et morale, est l'un des effets indésirables les plus courants et qui a une répercussion directe sur les activités quotidiennes et la qualité de vie du malade. En effet, la découverte de la maladie, les divers traitements (chirurgie, chimiothérapie ...) ainsi que les déplacements quotidiens pour se rendre aux séances de radiothérapie engendrent souvent ce trouble. Cela peut se manifester de différentes façons : trouble de la concentration, impression d'être trop faible pour faire ses activités habituelles, sensation d'être toujours au bord de l'épuisement... La fatigue induite par la radiothérapie apparaît après quelques séances ou dans les jours suivants. Elle dépend de l'importance de la zone irradiée et elle disparaît quand le traitement est terminé. Cependant, sa prise en charge ne doit pas être négligée.

L'anxiété, les troubles du sommeil et/ou la dépression

Qui dit radiothérapie dit très souvent nouvelle inquiétude et nouvelle crainte pour le malade. Ce nouveau traitement mis en place peut donc provoquer de l'anxiété chez le patient. Cela peut se manifester par des battements cardiaques rapides, des tremblements, des difficultés de déglutition avec sensation de boule dans la gorge ou de bouche sèche. Il est donc très important d'être vigilant à ces signes d'alerte car ces états d'âme peuvent également conduire à la dépression.

Les troubles sexuels

Il s'agit d'un effet indésirable fréquent même s'il n'est en réalité pas véritablement induit par la radiothérapie. En effet, c'est plutôt le rapport au corps du fait de la maladie qui est ici à mettre en avant. En aucun cas, la radiothérapie n'a d'impact direct sur le désir et sur les rapports sexuels. La modification de la libido est induite par le stress physique et émotionnel qui est engendré par la pathologie.

Les modifications de l'appétit

Qu'importe la zone irradiée, une modification du goût et de l'odorat peut survenir. Ces troubles causent généralement des modifications de l'appétit du patient et ils entraînent bien souvent une anorexie.

La réaction inflammatoire

Un gonflement (œdème) de la région subissant l'irradiation peut être constaté. Cela correspond à une accumulation de lymphocytes et de liquide dans les tissus au niveau de l'aire traitée. Il est possible que l'œdème persiste après le traitement mais il disparaît au cours de l'année qui suit.

Les effets sur les lignées sanguines

Les radiothérapies n'entraînent pas d'effet sur les cellules du sang que sont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Toutefois, pour certaines radiothérapies larges du thorax, de l'abdomen et du pelvis, ou en cas d'irradiation d'une partie importante de la moelle osseuse, là où se fabriquent les différents éléments du sang, il a été constaté :

- une anémie, mettant en évidence une atteinte des globules rouges (voir 3.3.1.),
- une leucopénie, représentant une altération des globules blancs (voir 3.3.2.),
- une apparition inhabituelle de bleus ou de petites taches rouges ou mauves sur la peau (purpura), notamment au niveau des jambes, pouvant évoquer une diminution des plaquettes. Le terme alors employé est thrombopénie (voir 3.3.3.). Un examen médical est nécessaire.

2.3.1.2. Les effets spécifiques de la peau et des cheveux [79] [80] [81] [82] [83]

Même si elle n'est pas la cible thérapeutique, la peau va être pénétrée par les rayons de la radiothérapie qui vont l'altérer presque inévitablement, surtout au niveau du cou, des seins et de la tête (zone où la peau est fine). Ces manifestations cutanées précoces se manifestent lors du traitement ou dans les 6 mois qui suivent l'arrêt de la radiothérapie. Auparavant, il

s'agissait du risque majeur de la radiothérapie mais, de nos jours, cela est de plus en plus rare et moins sévère de par l'utilisation des accélérateurs de haute et moyenne énergies.

Il peut être constaté, dans les premiers temps (24 à 48 h après la première séance), un érythème qualifié de fugace qui correspond à une inflammation. Ce dernier peut devenir un peu plus important avec une forte couleur rougeâtre. Viennent ensuite les atteintes plus importantes appelées radiodermites (ou épithélites radio-induites). Il est important de comprendre qu'une radiodermite est une altération cutanée différente de la brûlure, même si son aspect peut y ressembler. En effet, deux types de kératinocytes existent (fig.42) : les différenciés, de la couche superficielle de l'épiderme, qui sont radio-résistants (non-atteints par les radiations ionisantes) et ceux de la couche basale, indifférenciés, au renouvellement rapide, et qui sont radio-sensibles. Ainsi, après irradiation, les kératinocytes de la couche basale ne pourront plus assurer le renouvellement des kératinocytes différenciés qui viendront achever leur cycle cellulaire. Cela explique que les radiodermites ne se manifestent qu'au bout de 15 jours - 3 semaines. Ainsi, la dose totale, les doses unitaires administrées à forte concentration, le fractionnement, la nature du rayonnement, son énergie (photons et électrons) ainsi que la zone irradiée sont des acteurs de l'intensité de l'effet indésirable constaté.

Le mécanisme des brûlures engendrées, par exemple, par le soleil est différent puisqu'il lèse les kératinocytes différenciés de la couche superficielle et non ceux de la couche basale.

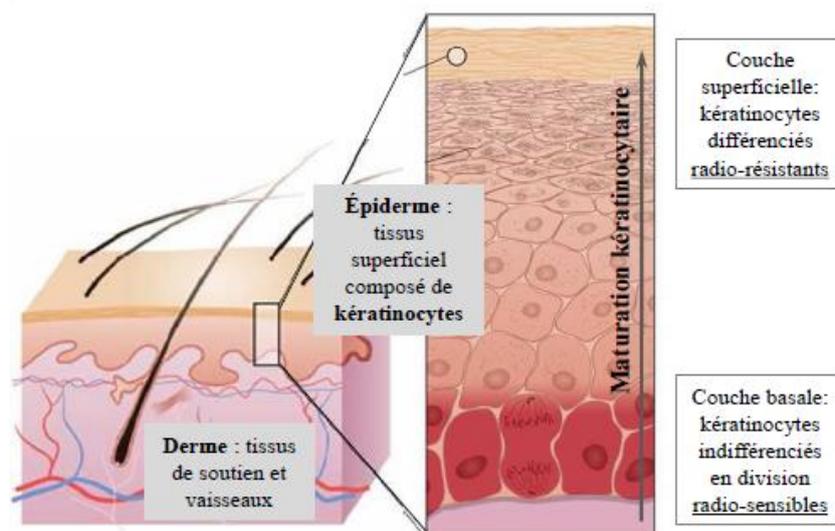


Figure 42 : Différentes couches différenciant les kératinocytes de la peau [82].

Les radiodermites sont répertoriées en différents grades, d'après la classification internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), décrits dans le tableau qui suit (tab. 31).

Ces radiodermites dépendent de certains facteurs (tab. 32).

Différents grades	Caractéristiques	Photos	Evolutions
Grade 0	Absence de toxicité		
Grade I simple Survient dans les jours jusqu'à 3 semaines après l'irradiation	Erythème discret ou desquamation sèche Possible association d'un prurit, d'une épilation et d'une pigmentation Située sur les zones d'entrée et de sortie des rayons Indolore		Regresse souvent à l'arrêt du traitement.
Grade I très érythémateux	Erythème plus marqué Desquamation +/- sèche Sensible		
Grade II Survient dans les 3 semaines après l'irradiation 40 à 85 % des cas	Erythème d'intensité moyenne avec un œdème modéré Desquamation exsudative (érosion suintante aux plis comme sous les bras ou même la vulve) Disparition locale de l'épiderme (mise à nu du derme) +/- Dououreux		Dans ce cas là, l'interruption de la radiothérapie est souvent envisagée.
Grade III Survient dans les 4 semaines après l'irradiation	Exsudative (en toutes zones et non que sur les plis cutanés) Etendue, les plaques sont d'au moins 1,5 cm de diamètre Œdème possible et important Saignements provoqués par des traumatismes Dououreux		La re-épithélialisation se fera en plusieurs semaines voire plusieurs mois, selon la localisation, entraînant une dyschromie et une alopécie définitive L'arrêt du traitement, le temps de la cicatrisation, est obligatoire.
Grade IV	Ulcération voire nécrose du derme Possible hémorragie spontanée Très dououreux		
Grade V	Décès		

Tableau 31 : Classification des différentes radiodermites.

Facteurs intrinsèques	Facteurs extrinsèques
Le terrain : âge du patient, diabète, tabac, dénutrition, immunodépression, obésité ...	Les doses délivrées par les rayonnements (totale et hebdomadaire).
Certaines zones (plis, aires où la peau est fine...) sont plus à risque.	La nature des particules utilisées (intensité du rayonnement).
L'altération préalable de l'intégrité du revêtement cutané irradié.	Le volume du site irradié.
L'association à d'autres traitements : <ul style="list-style-type: none"> - les thérapies ciblées comme les inhibiteurs du Récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR), - une chimiothérapie concomitante (sels de platine, anthracyclines, gemcitabine), - l'amiodarone, les statines ... 	

Tableau 32 : Facteurs favorisant la survenue de radiodermites [84].

L'irradiation des follicules pileux entraîne une chute de la tige pileuse. La reconstitution du poil ou du cheveu pourra nécessiter jusqu'à une année. Lors de la repousse, les cheveux acquièrent souvent des caractéristiques différentes : plus fins, plus épais, plus durs ...

2.3.1.3. Les effets spécifiques de la zone irradiée (fig. 43)

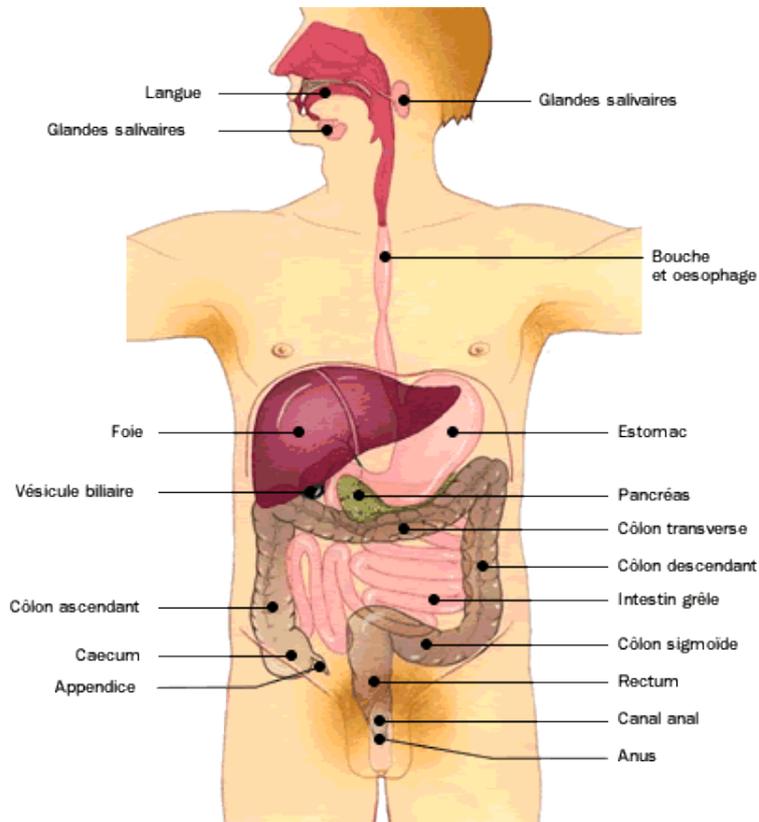


Figure 43 : Partie supérieure du corps humain [85].

Après irradiation de la tête, de la bouche et du cou (fig. 44)

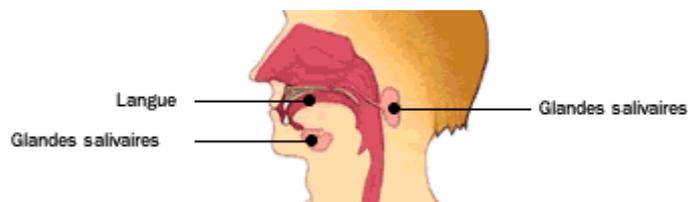


Figure 44 : La tête, la bouche et le cou.

Les effets indésirables rencontrés sont nombreux :

- Maux de tête accompagnés ou non de nausées et de vomissements. Attention, cela peut être évocateur du trouble suivant.

- Enflure des tissus cérébraux et possible œdème cérébral dû à l'altération de la barrière hémato-encéphalique. Cela peut entraîner un risque d'hypertension intracrânienne. Il faut donc être méfiant si un patient rapporte des céphalées accompagnées de nausées et de vomissements, de diplopie, de troubles de l'équilibre... Une consultation médicale est alors impérative. Cela peut être résolu en deux à trois mois.
- Chute de cheveux, de cils et de sourcils (alopécie). Elle débute 15 jours à 3 semaines après le début de la radiothérapie. Inévitable, elle peut être définitive ou temporaire, en fonction de la dose utilisée. Si elle est temporaire, la repousse des cheveux a lieu dans les huit semaines après la fin du traitement.
- Sensibilité au toucher du cuir chevelu et démangeaisons.
- Sécheresse du nez avec apparition de croûtes.
- Modification des dents (augmentation du risque de survenue de caries) et inflammation de la gencive (avec, par exemple, une parodontite).
- Inflammation des muqueuses (nez, bouche, gorge, oreilles) se manifestant par :
 - o des otites séreuses (avec écoulement) dont les signes évocateurs sont des bourdonnements d'oreille ou des acouphènes. Les maux d'oreilles ne sont pas rares.
 - o des radiomucites : la radiothérapie provoque un arrêt des mitoses des cellules de la muqueuse, ce qui entraîne l'apparition des aphtes. Plusieurs stades pourront être répertoriés. Cela peut perdurer jusqu'à 8 semaines.
- Altération du goût (agueusie ou dysgueusie) s'améliorant en 3 à 6 mois, même s'il subsiste parfois une altération.
- Difficulté à avaler due à une sécheresse de la bouche (xérostomie), à une rigidité de la mâchoire (perte d'appétit) et de possibles mucites.
- Œdème pharyngé entraînant une dysphonie et une dyspnée.

Après irradiation de la poitrine (fig. 45)

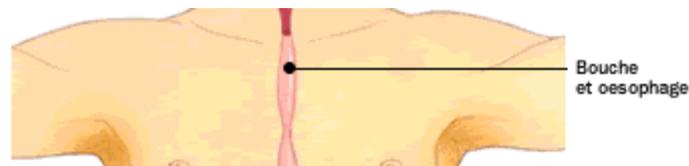


Figure 45 : La poitrine.

Apparaissant souvent deux semaines après le début du traitement, les effets indésirables qui peuvent être rapportés sont :

- mucite œsophagienne,
- pyrosis,
- difficulté à avaler,
- toux (trachéite ou trachéo-bronchite),
- œsophagite radique aigue conduisant à une dysphagie,
- péricardite aiguë rare (potentialisée dans certains cas par la chimiothérapie).

Après irradiation de l'estomac et du haut de l'abdomen (fig.46)

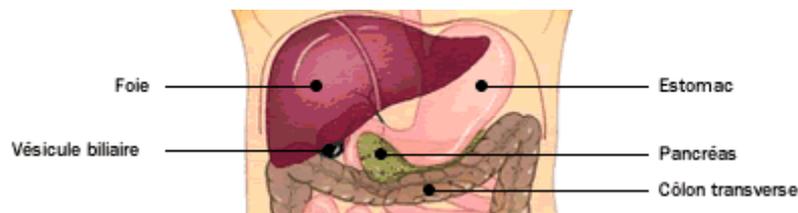


Figure 46 : L'estomac et l'abdomen.

Nausée, vomissement, ballonnement et diarrhée ainsi qu'anorexie sont rencontrés dès les premières semaines.

Une pneumopathie (appelée aussi poumon radique) peut également être rapportée dans le premier mois de traitement et se manifeste par une dyspnée et une fièvre à 39°C. Le suivi médical par un spécialiste a lieu pendant les 3 mois qui suivent l'irradiation.

Après irradiation pelvienne ou du bassin (fig.47)

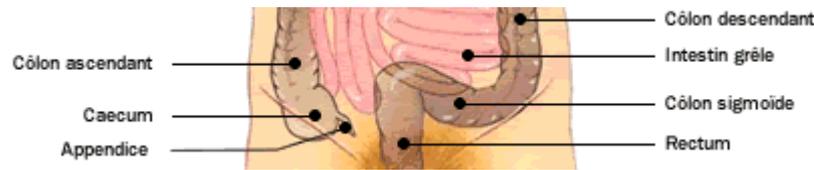


Figure 47 : Le bassin et la zone pelvienne.

Sont rapportés :

- nausée, vomissement,
- colite radique qui correspond à des diarrhées (d'autant plus importantes que la personne aura mangé des fibres),
- iléite radique précoce (pouvant être majorée par une chirurgie préalable) se manifestant par des douleurs abdominales, des diarrhées, un météorisme, voire un tableau sub-occlusif,
- cystite précoce (fréquente envie d'uriner, brûlures mictionnelles...), cervicite, inflammation du vagin et démangeaison,
- rectite précoce se révélant par des épreintes, des ténésmes, des glaires et des poussées hémorroïdaires avec des possibles traces de sang dans les selles,
- infertilité : chez une femme non-ménopausée, le fonctionnement des ovaires peut être altéré par la radiothérapie, se manifestant par une aménorrhée pouvant même entraîner une ménopause. Il faut également savoir qu'à l'inverse, une grossesse est une contre-indication à la radiothérapie et elle doit absolument être signalée au médecin. En effet, les rayons pourraient être à l'origine de malformations du fœtus,
- symptômes de ménopause.

2.3.2. Les effets indésirables retardés

Les manifestations des effets indésirables chroniques ou des séquelles ont lieu au minimum 6 mois après le traitement de radiothérapie.

2.3.2.1. Les effets généraux

Même si leur survenue est rare (moins de 1 %), il faut savoir que le risque d'apparition de radio-cancers (par exemple des ostéosarcomes) existe. Leur survenue a lieu une dizaine d'années au minimum après l'arrêt de la radiothérapie.

La myélite radique, atteinte de la moelle épinière, se produit lorsque les cellules gliales et les neurones sont touchés mais aussi la vascularisation (souvent un côté seulement est atteint). Ceci est rare. Les symptômes (paresthésies, hypoesthésies...) apparaissent souvent 6 à 18 mois après l'irradiation. S'en suit une hémiplégié de la face accompagnée d'une diminution de la sensibilité profonde. Le côté non-atteint présente une diminution de la sensibilité superficielle. Cela peut évoluer et aboutir à une tétraplégie.

Chez les enfants, une irradiation peut provoquer des troubles de la croissance (ralentissement ou arrêt) et, chez les adultes, des cas d'ostéoporoses, de fractures, et d'ostéonécroses ont été rapportés.

2.3.2.2. Les effets spécifiques de la peau et des cheveux

Les complications concernant la peau sont liées à une atteinte plus profonde que lors des radiodermites aiguës. En effet, le derme et les tissus sous-cutanés sont touchés. Ces effets, non systématiques, ne concernent la plupart du temps que la zone irradiée (même si dans des cas de fibrose, il arrive que cela s'étende). L'expression clinique peut être : des télangiectasies (souvent dans les 18 à 24 mois après le traitement) (fig. 49), une atrophie (fig. 50), une sclérose et une possible nécrose de la peau (fig. 51). Dans tous les cas, le processus de cicatrisation sera plus long que la normale. Certaines atteintes pourront être qualifiées de simples et arriveront à se stabiliser dans le temps tandis que d'autres ne cesseront d'évoluer sans arriver à atteindre un véritable équilibre cicatriciel [82]. Toutes ces manifestations sont souvent la succession de l'une et l'autre dans le temps (fig. 48).



Figure 48 : Succession des séquelles cutanées de la radiothérapie.



Figure 49 : Télangiectasie cutanée après irradiation mammaire [81].



Figure 50 : Atrophie sous-cutanée après chirurgie et irradiation mammaire [81].



Figure 51 : Radionécrose cutanée après irradiation mammaire [81].

Concernant les cheveux et les poils, une alopecie et/ou une épilation définitive s'observent selon l'énergie utilisée pour le traitement.

2.3.2.3. Les effets spécifiques de la zone irradiée

Après irradiation de la tête, bouche, cou

Les principales complications sont les suivantes.

- Déficits de la mémoire, de la concentration et visuels et troubles dans la réalisation de gestes fins. Les personnes les plus touchées sont les enfants et les personnes âgées.
- Nécrose de la substance blanche provoquant des convulsions et des troubles neurologiques focalisés. Il est souvent difficile de la différencier d'une récurrence tumorale.
- Leucoencéphalite radique chronique dont l'installation est progressive. La myéline est atteinte. Elle se manifeste par des troubles de la mémoire et de l'apprentissage. Elle est mise en évidence grâce à des tests neuropsychologiques (comme le Mini Mental State).
- Alopecie (vue précédemment).
- Hyposialie tardive, voire asialie. Elle entraîne des troubles de l'élocution et de la déglutition et elle prédispose l'individu aux infections buccales. Son intensité est directement liée à l'étendue de l'irradiation des glandes salivaires.

- Caries et coloration noirâtre des dents (irradiées ou non) causées par une modification de la microcirculation et par une diminution de la résistance de l'émail.
- Radiomucite tardive (sauf par curithérapie). Elle se manifeste par une décoloration, un amincissement et une diminution de la souplesse de la muqueuse buccale tandis que les tissus sous muqueux s'indurent. Des ulcérations peuvent être constatées.
- Trismus (contraction constante et involontaire des muscles des mâchoires).
- Ostéo-radionécrose mandibulaire, rare. Elle survient dans les 6 mois à 5 ans après le traitement. Elle est causée par une sclérose de l'artère dentaire inférieure qui vascularise à elle seule la mandibule. Les symptômes sont des douleurs localisées avec un possible œdème inflammatoire. Dans les stades avancés, de possibles surinfections peuvent avoir lieu et une brèche de la gencive apparaît, laissant s'échapper des fragments d'os nécrosé.
- Œdème pharyngé entraînant une dysphonie, une dyspnée et un jabot sous mental (ou sous mentonnier).
- Atteinte thyroïdienne entraînant hypo ou hyper-thyroïdie.

Après irradiation de la poitrine

Les troubles rencontrés sont les suivants.

- Péricardite radique chronique : les manifestations sont des douleurs pré-cordiales (en avant du cœur), une dyspnée et des frottements péricardiques à l'auscultation. Une telle complication ne survient que lorsque le cœur n'est pas protégé suffisamment lors du traitement. Cela est maintenant exceptionnel, car même en cas d'irradiations mammaires, des caches sont placés pour protéger au maximum le péricarde. D'autres troubles cardiaques peuvent être recensés comme une ischémie coronarienne, une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque ...
- Plexite radique (inflammation du plexus brachiale) apparaissant dans un délai de 6 mois à 20 ans. Les symptômes sont, dans un premier temps, des troubles sensitifs comme des paresthésies pouvant évoluer par des troubles sensitifs plus prononcés et aboutir à des troubles moteurs.
- Reflux gastro-œsophagien.
- Poumon radique chronique. Il s'agit d'une complication rare puisque les poumons sont maintenant protégés avec des caches. Seule, la région irradiée sera susceptible

de développer ce trouble. Cependant, en cas d'irradiation corporelle totale (ce qui peut être le cas de certaines leucémies aiguës), la dose va être généralisée à tout le poumon et elle risque d'entraîner une fibrose pulmonaire importante.

- Rares et surtout rencontrées avec les anciennes techniques de radiothérapie, des ostéo-radionécroses costales sont possibles dans le cadre d'irradiation mammaire.

Après irradiation pelvienne ou du bassin

Les troubles rencontrés seront différents selon le sexe (tab. 33).

Hommes	Femmes
Stérilité si les testicules sont dans le volume irradié	Stérilité due à la radiosensibilité ovarienne (d'autant plus que la femme est proche de la ménopause)
Impuissance liée à une atteinte des nerfs	Sécheresse vaginale
	Amincissement de la vulve et du vagin
	Fistules vésico-vaginales
	Sténose urétérale (après des traitements du cancer du col de l'utérus)
Lymphœdème des membres inférieurs, surtout lorsque l'irradiation a été précédée d'un curage ganglionnaire	
Iléite radique chronique : troubles du transit (constipation avec une possible occlusion ou une diarrhée abondante), douleurs diffuses et malabsorption entraînant des carences multiples	
Cystite radique chronique : douleur à la miction, pollakiurie, possible hématurie	
Rétractions vésicales : douleur hypogastrique, mictions extrêmement fréquentes aboutissant à de possibles incontinences urinaires pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale.	
Rectite radique chronique, apparaissant entre 6 à 24 mois après l'arrêt de la radiothérapie : trouble de la défécation (incontinence fécale...)	
Ostéo-radionécrose de la hanche (rare)	

Tableau 33 : Complications d'irradiations pelviennes.

Après irradiation d'un membre ou d'un segment de membre

Il peut subsister, dans les mois qui suivent et pendant une durée indéterminée, une raideur causée par une fibrose de la capsule articulaire, mais aussi une fibrose musculo-cutanée, une atrophie ainsi que des troubles cutanés.

2.4. Les effets indésirables liés à la chimiothérapie [8] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93]

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont nombreux et ils font souvent très peur au malade. Il faut toutefois savoir qu'ils ne sont pas systématiques et qu'ils dépendent de plusieurs facteurs tels que le type de médicaments utilisés, la dose administrée, l'état général du patient... Certains effets indésirables sont communs à toutes les chimiothérapies de par l'action antiproliférative sur les cellules à multiplication rapide. Les cellules concernées sont les cellules de la moelle osseuse, de la muqueuse du tube digestif, de la peau, des phanères et des gonades. D'autres effets rencontrés sont spécifiques de certaines classes médicamenteuses. L'origine de ces effets indésirables est multiple : le stress ou l'anticipation (nausées, vomissements...), l'action cytotoxique, une mauvaise éducation (ou mauvaise réceptivité) thérapeutique du patient (molécules photo-sensibilisantes, automédications ...).

Comme pour la radiothérapie, il sera distingué les effets secondaires immédiats à court terme et les effets indésirables à long terme.

2.4.1. Les effets indésirables immédiats et à court terme

Les effets à court terme peuvent se présenter pendant la chimiothérapie, tout de suite après ou seulement quelques semaines plus tard. La plupart du temps, ils sont temporaires.

2.4.1.1. Les troubles digestifs

Toutes les chimiothérapies peuvent induire ces effets indésirables puisque les cellules de la muqueuse digestive se multiplient beaucoup.

2.4.1.1.1. Les nausées et les vomissements [94]

Avec l'alopecie, il s'agit sans doute de l'effet indésirable le plus redouté par les malades. Il semblerait que les femmes et les jeunes gens soient plus touchés que les hommes et que certains stimuli gustatifs, olfactifs, auditifs ou visuels soient des facteurs aggravants.

Il peut être distingué trois types de nausées et de vomissements en fonction de leur délai d'apparition (fig. 52).

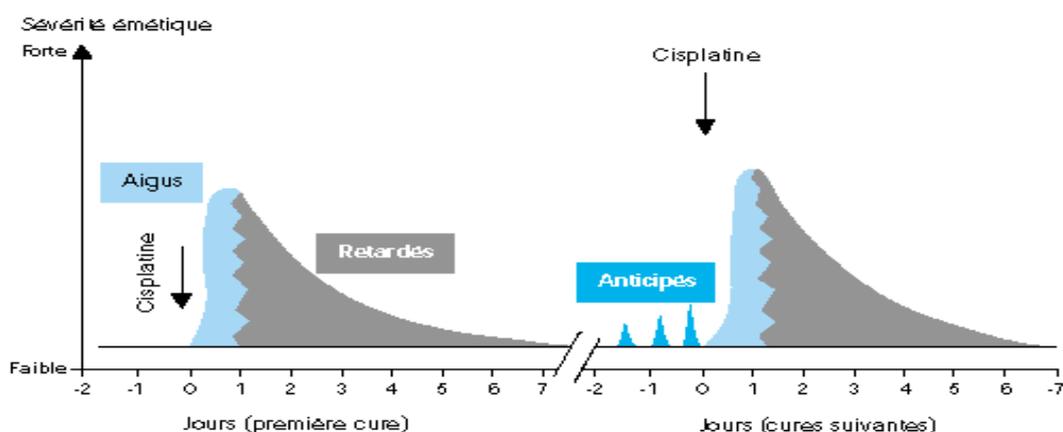


Figure 52 : Trois types de vomissements observés en chimiothérapie oncologique [94].

Nausées et vomissements anticipés

Ce type de trouble est rencontré lorsqu'il y a des cures successives. Le patient anxieux peut être submergé de nausées et de vomissements, même avant d'avoir eu le traitement.

Il semblerait que l'origine de ces troubles digestifs soit principalement liée au stress et à l'anxiété et qu'elle s'exerce via un réflexe conditionné du système cortico- limbique.

Nausées et vomissements aigus/immédiats

Ils surviennent dans les premières 24 h après l'administration de la chimiothérapie.

Nausées et vomissements retardés

Ils apparaissent au-delà de 24 h après le traitement. Souvent, ces troubles sont retrouvés dans les 7 jours suivants sans que des nausées ou des vomissements aigus ne soient rencontrés pour autant.

Il semblerait que le mécanisme des nausées et des vomissements (à l'exception des anticipés) soit provoqué par un relargage d'un neurotransmetteur stocké dans les cellules entérochromaffines¹³ activant ensuite le centre nerveux du vomissement. Ce messager est la sérotonine [44] (fig. 53).

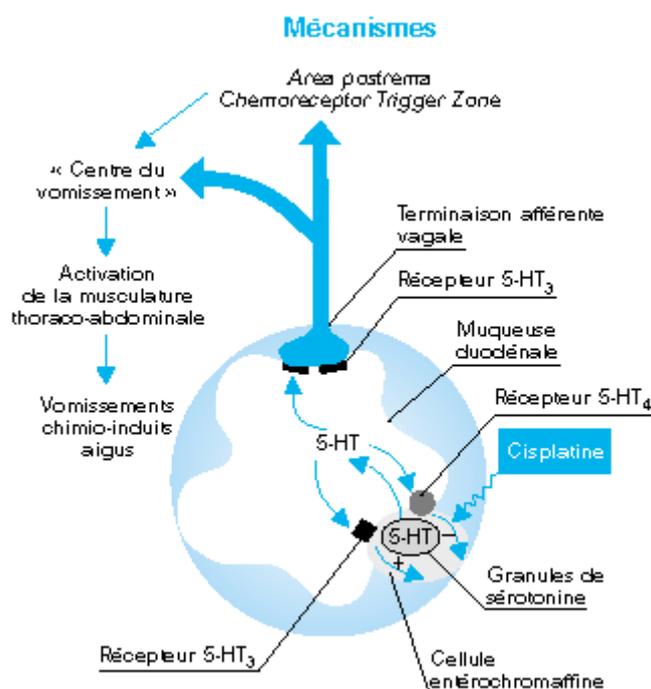


Figure 53 : Action de la sérotonine dans les vomissements chimio-induits (à l'exception des anticipés) [94].

Même si toutes les chimiothérapies semblent pouvoir induire des vomissements, il faut savoir qu'il existe des classifications de ces thérapeutiques en fonction de leur pouvoir émétisant (tab. 34).

¹³ Les cellules entérochromaffines sont un groupe de cellules de l'intestin qui sécrètent de multiples substances dont la sérotonine et la substance P.

POTENTIEL HAUTEMENT ÉMÉTISANT GROUPE I : fréquence vomissements > 90%	POTENTIEL MOYENNEMENT ÉMÉTISANT GROUPE II : fréquence vomissements 30 à 90%		
Altrétamine Carmustine ≥ 250 mg/m ² Cisplatine ≥ 70 mg/m ² Cyclophosphamide ≥ 1,5 g/m ² Dacarbazine Méchloréthamine Melphalan haute dose Procarbazine Streptozocine Trabectedine	Aldesleukine ≥ 12-15 MUB/m ² Amifostine > 300 mg Amsacrine Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m ² Cisplatine < 70 mg/m ² Cyclophosphamide < 1,5 g/m ² Cyclophosphamide per os	Cytarabine > 500 mg/m ² Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide per os Fotemustine Idarubicine i.v. et per os Ifosfamide Imatinib Irinotécan	Lomustine Melphalan i.v. ≥ 50 mg/m ² Méthotrexate 250-1 000 mg/m ² Mitoguanone Oxaliplatine ≥ 75 mg/m ² Pentostatine Raltitrexed Témozolomide Trétinoïne Trioxyde d'arsenic Vinorelbine per os
POTENTIEL ÉMÉTISANT FAIBLE GROUPE III : fréquence vomissements 10 à 30%		POTENTIEL ÉMÉTISANT TRÈS FAIBLE GROUPE IV : fréquence vomissements < 10%	
5-fluorouracile Aflibercept Amifostine ≈ 300 mg/m ² Bexarotène Cabazitaxel Capécitabine Catumoxamab Clofarabine Cytarabine < 500 mg/m ² Dasatinib Dexrazoxane Docétaxel Doxorubicine liposomale Estramustine Éribuline Étoposide i.v. Étoposide Phosphate Floxuridine	Fludarabine per os Gemcitabine Ixabépilone Mercaptopurine Méthotrexate 50-250 mg/m ² Mitomycine C Mitoxantrone Nilotinib Oxaliplatine < 75 mg/m ² Paclitaxel Paclitaxel albumine Panitumumab Pémétréxed Pralatrexate Romidepsin Tamoxifène Temsirrolimus Trastuzumab emtansine Thiotépa Topotécan i.v. et per os Vindesine Vorinostat	Alemtuzumab Asparaginase Axitinib Bévacizumab Bléomycine Bortézomib Bozutinib Brentuximab Busulfan < 4 mg/j Catumaxomab Cétuximab Chlorambucil Cladribine Crizotinib Cytarabine < 100 mg/m ² Décitabine Denileukin diftitox Erlotinib Fludarabine i.v. Gefitinib Gemtuzumab Hydroxyurée Ozogamycine Interféron alpha Ipilimumab Lapatinib Lénalidomide	Melphalan per os Méthotrexate < 50 mg/m ² Nélarabine Ofatumumab Panitumumab Pegaspargase Peginterféron Pembrolizumab Pentostatine Pertuzumab Pomalidomide Ponatinib Ramucirumab Rituximab Sorafenib Sunitinib Thalidomide Thioguanine Trastuzumab Valrubicine Vandetanib Vemurafenib Vinblastine Vincristine Vinflunine Vinorelbine i.v. Vismodegib

Tableau 34 : Classification du pouvoir émétisant des différentes chimiothérapies [95].

A l'origine de l'inconfort et de l'affaiblissement du patient, les nausées et les vomissements, dépendent du produit utilisé mais aussi de l'heure d'administration du traitement, de l'association de certaines thérapeutiques, de la durée d'administration ...

2.4.1.1.2. Les Diarrhées

Une diarrhée se manifeste par un ramollissement et une augmentation du nombre de selles journalières, pouvant être accompagnées ou non de douleurs abdominales. Il faut être vigilant car la survenue d'une diarrhée peut engendrer une déshydratation. Ainsi, toute diarrhée de plus d'un jour doit être signalée au médecin. Si celle-ci est accompagnée de fièvre, il s'agit alors d'une urgence.

Une diarrhée peut être classée en deux catégories :

- diarrhée précoce, dès l'injection du produit, rencontrée, par exemple, avec l'irinotécan (Campto®) par un effet anticholinestérasique. Une augmentation de l'acétylcholine a lieu provoquant alors une augmentation du péristaltisme intestinal et des sécrétions associées [96],
- diarrhée retardée, apparaissant dans les 4 à 8 jours après l'administration de la thérapeutique cytotoxique, pouvant durer une semaine. Elle est provoquée par une altération de la muqueuse digestive et une hypersécrétion intestinale.

2.4.1.1.3. Les modifications du goût

Ces modifications du goût, assez fréquentes, peuvent être à l'origine des nausées et des vomissements. A cet effet indésirable, est souvent associée une perte de l'odorat.

2.4.1.1.4. La variation du poids

Des différences concernant le comportement alimentaire peuvent être rapportées :

- perte de poids : provoquée par une diminution de l'appétit (anorexie) et/ou par l'épuisement des réserves de l'organisme,
- prise de poids : entraînée par le stress et la diminution de l'activité physique.

2.4.1.1.5. Les constipations

Rares sont les constipations chimio-induites. Cependant, certains traitements adjuvants (antiémétiques, morphine ...) entraînent ce genre de trouble. Elles sont toutefois rencontrées dans les traitements utilisant des alcaloïdes de la pervenche (vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, vinflumine) de par des complications neurologiques (inhibition du péristaltisme intestinal).

2.4.1.2. Les troubles hématologiques [93] [97]

La toxicité hématologique induite par les chimiothérapies se manifeste par la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation présentes dans la moelle osseuse. Les cellules souches auto-renouvelables¹⁴ ne sont, elles, pas touchées. Toutes les lignées (globules rouges, globules blancs et plaquettes) peuvent alors être atteintes de façon individuelle ou en même temps¹⁵, entraînant, dans tous les cas, des risques pour le malade. En effet, ces cellules se multiplient rapidement et elles sont donc très sensibles à la chimiothérapie. Toutes les chimiothérapies peuvent induire une diminution transitoire du nombre de cellules sanguines même s'il semblerait que la bléomycine et la vincristine possèdent un faible pouvoir hématotoxique [44]. Cette diminution survient, la plupart du temps, une à deux semaines après le début du traitement anticancéreux. La durée est variable mais elle est souvent de courte durée (environ une semaine). Il ne faut donc pas que le patient s'affole si ses globules sont bas. Toutefois, il arrive que la durée soit plus longue, ou que la carence soit trop importante, ce qui nécessite alors une prise en charge. Ainsi, à chaque prise de sang, le patient doit, si ce n'est pas déjà fait, s'assurer que l'établissement de traitement a bien eu communication des résultats afin de savoir si des mesures particulières doivent être envisagées. En général, la NFS est effectuée entre deux cures et 48 h avant la suivante. Cette toxicité, réversible en 2 à 4 semaines, est non-cumulative et dose-dépendante le plus souvent. Le nadir¹⁶ est obtenu entre 7 à 20 jours. Le nombre de cures (le patient a de plus en plus de mal à récupérer au fur et à mesure des cures) et l'âge du malade sont des facteurs intervenant dans la survenue de cette toxicité.

2.4.1.2.1. Atteinte des globules rouges : anémie

L'anémie, caractérisée par une diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, est un effet indésirable non-négligeable mais qui reste tout de même rare. Le principal symptôme est une fatigue intense ne s'atténuant pas au repos et une pâleur voire, plus rarement, une difficulté à respirer et des étourdissements. En effet, lorsque le niveau d'hémoglobine (transporteur d'oxygène) est bas, certaines parties du corps manquent d'énergie pour effectuer leurs fonctions, d'où la fatigue. La toxicité est liée à des traitements

¹⁴ Les cellules souches sont indifférenciées et capables de se renouveler elle-même.

¹⁵ L'atteinte des trois types de cellules correspond à l'aplasie médullaire.

¹⁶ Nadir : valeur la plus basse d'une mesure au cours du temps

chimiothérapeutiques longs ou, de façon plus rapide, lors de traitements à base de sels de platine.

2.4.1.2.2. Atteinte des globules blancs : leucopénie

Une leucopénie correspond à la baisse du nombre de leucocytes totaux dans le sang. Cette diminution se manifeste dans les 4 à 8 jours après le début de la chimiothérapie et elle atteint son maximum au bout de 8 à 15 jours en fonction du traitement utilisé. Comme il a été décrit précédemment, il existe plusieurs types de globules blancs induisant différentes « carences » : la neutropénie et la lymphopénie.

Neutropénie

Les globules blancs les plus sensibles aux chimiothérapies sont les polynucléaires neutrophiles. Une diminution de leur nombre correspond à une neutropénie. Etant nécessaires à la lutte contre les infections, leur diminution a pour risque majeur le risque infectieux. Ainsi, si une fièvre survient dans une période où les globules blancs sont bas, il faut absolument prévenir le médecin (possible mise en place de traitement antibiotique). Si cette fièvre est accompagnée de frissons, le service de soins doit être prévenu le plus rapidement possible. La diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles est presque systématique. Le taux retrouve des valeurs acceptables en 3 semaines environ (fig. 54). Dans le cas contraire, la prochaine cure de chimiothérapie pourra être repoussée ou voir ses doses diminuées.

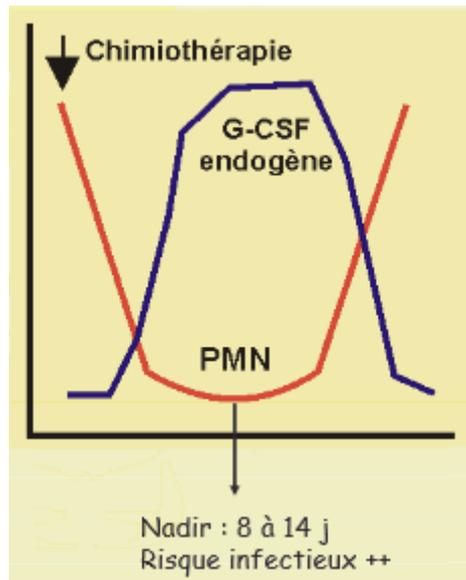


Figure 54 : Diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) et stimulation des facteurs de croissance de la lignée au cours d'une chimiothérapie [97].

Lymphopénie

Il s'agit d'une diminution du nombre de lymphocytes entraînant une immunosuppression ayant pour conséquence une augmentation du risque infectieux. C'est surtout la prise prolongée de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs qui induit ce trouble.

Risque infectieux

Il peut s'agir d'infection bactérienne (septicémie...), virale (herpès, zona...), parasitaire (pneumocystis carinii ...) ou encore fongique (candidose, aspergillose ...). Deux types d'agents infectieux seront distingués : les agents exogènes (venant de l'extérieur) et les agents endogènes (la flore commensale devient pathogène).

2.4.1.2.3. Atteinte des plaquettes : thrombopénie

Une thrombopénie correspond à une diminution de nombre de plaquettes. Cet effet indésirable est souvent présenté dans les 7 à 14 jours après le traitement anticancéreux et le retour à un taux acceptable se produit normalement avant le prochain traitement. Les

plaquettes sont les cellules du sang qui sont impliquées dans la coagulation. Face à une diminution, le risque alors encouru est un risque hémorragique pouvant se manifester dans un premier temps par des saignements (gencives, nez, petites marques rouges sur la peau...). Mais, des saignements majeurs (au niveau viscéral, méningé...) peuvent aussi survenir. C'est pourquoi, même si celle-ci est plus rare que la neutropénie, la thrombopénie justifie une surveillance importante. Si une diminution du nombre de plaquettes est mise en évidence, il sera du ressort du médecin de voir quelle attitude envisager.

2.4.1.2.4. Aplasie médullaire

Une baisse importante et simultanée des trois lignées (globules blancs, globules rouges, plaquettes), une à trois semaines après la chimiothérapie (souvent dans les 10 à 12 jours qui suivent), peut arriver (tab. 35). Il s'agit d'une aplasie médullaire. Pouvant entraîner la symptomatologie de l'anémie, de la leucopénie et de la thrombopénie, sa prise en charge sera urgente et obligatoire. C'est pourquoi, avant chaque cure de chimiothérapie, des prises de sang sont effectuées afin de vérifier les taux de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes. Il est possible, si les valeurs obtenues sont en dessous d'un certain seuil, que la séance de chimiothérapie soit remise à plus tard. En cas de survenue de fièvre (plus de 38,5°C ou plus de 38°C pendant plus de 6 h), d'un essoufflement, de frissons, de diarrhées ou de vomissements importants, aucune automédication ne doit être faite et il faut impérativement contacter le médecin.

Toxicité	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hématologique					
(Adulte) Hémoglobine	≥ 11 g/100 ml ou ≥ 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml ou 5,6-6,7 mmol/l	8-9,4 g/100 ml ou 4,95-5,5 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml ou 4-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100ml ou < 4 mmol/l
Leucocytes (× 1000/mm ³)	≥ 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Polynucléophiles (× 1000/mm ³)	≥ 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (× 1000/mm ³)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante

Tableau 35 : Différents grades d'atteinte des lignées hématologiques [98].

2.4.1.3. Les troubles de la peau, des muqueuses, des cheveux et des ongles

Les cellules de la peau, des muqueuses et des phanères (cheveux, poils et ongles), ayant un index mitotique élevé, sont également touchées par toutes les chimiothérapies.

2.4.1.3.1. La peau

Comme pour la radiothérapie, la peau peut être la cible d'effets indésirables. Les différents effets indésirables rapportés sont synthétisés dans le tableau suivant (tab. 36).

Effets indésirables	Caractéristiques	Molécules les plus impliquées ¹⁷	Photos
Xérose = sécheresse cutanée	Pouvant donner des fissures et de l'eczéma		
Photosensibilisation	Hypersensibilité au soleil	méthotrexate 5-fluoro-uracil vinblastine doxorubicine	
Hyperpigmentation = Assombrissement de la peau	Hyper-activation des mélanocytes (la mélanine est distribuée différemment dans l'épiderme)	5-fluoro-uracil Tous les agents alkylants	
Erythème cutané	Se manifestant par une rougeur de la peau		
Syndrôme mains-pieds : présent sur la plante des pieds et mains Cet effet indésirable semble être dose-dépendant	Œdème douloureux, symétrique, accompagné d'un érythème et, parfois, de desquamation (5 à 8 semaines après le début du traitement)	capécitabine 5-fluoro-uracil Les taxanes et les anthracyclines	
Atteintes diverses	Troubles de la cicatrisation Urticaire		

Tableau 36 : Différentes atteintes cutanées liées à la chimiothérapie.

¹⁷ Toutes les chimiothérapies peuvent induire des troubles cutanés. Cependant, certains molécules sont plus impliquées que d'autres et seront donc les seules citées.

2.4.1.3.2. Les muqueuses

Muqueuse buccale

La bouche va être le siège de divers troubles :

- aphtes,
- sécheresse buccale pouvant provoquer des ulcérations (devenant une porte d'entrée pour les agents infectieux). La xérostomie est temporaire et elle régresse en 2 à 8 semaines après la fin du traitement,
- douleur entraînant des dysgueusies,
- mucite buccale (40 % des cas). Différents grades seront définis selon l'importance de l'atteinte (voir tab. 37 et tab. 64).
- mycoses (candidose ...) et autres infections engendrées par l'association d'une myélosuppression.

La toxicité pourra être directe via l'activité cytotoxique des traitements utilisés sur la muqueuse où les cellules ont un index mitotique élevé. Cependant, un mécanisme indirect rentre également en compte. Il s'agit de l'évolution du processus tumoral et de la présence d'une myélo-suppression. Ces diverses altérations auront pour conséquences des douleurs, des difficultés à la déglutition entraînant des anorexies mais aussi des risques d'infections. Ils ne seront donc pas à négliger et leur prise en charge sera obligatoire.

DCI	NOM DEPOSE	G0	G1	G2	G3	G4
AMSACRIINE	AMSALYO®			+	+	
BLEOMYCINE	BLEOMYCINE®	+	+			
BUSULFAN	MYLERAN®			+		
CAPECITABINE	XELODA®			+		
CARMUSTINE	BICHU®		+			
CHLORMETHINE	CARYOLYSINE®	+	+			
CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN®		+	+	+	+
CYTARABINE	ARACYTINE®			+		
DACTINOMYCINE	LYOVAC-COSMEGEN®			+		
DAUNORUBICINE	CERUBIDINE®			+		
DOCETAXEL	TAXOTERE®		+	+	+	+
DOXORUBICINE	ADRIBLASTINE®			+		
EPIRUBICINE	FARMORUBICINE®			+		
ETOPOSIDE	VEPESIDE®		+			
FLUORO-URACILE	FLUORO-URACILE®			+	+	
IDARUBICINE	ZAVEDOS®			+	+	
IFOSFAMIDE	HOLOXAN®		+	+		
LOMUSTINE	BELUSTINE®			+		
METHOTREXATE	LEDERTREXATE®			+		
MITOXANTHRONE	HOVANTRONE®			+		
PACLITAXEL	TAXOL®				+	

Tableau 37 : Différents grades de mucites buccales en fonction des agents utilisés [99].

Muqueuse génitale

Des aphtes de la vulve et une sécheresse ont été rapportés.

Muqueuse oculaire

Une sécheresse oculaire, entraînant des irritations, est retrouvée, sauf pour les taxanes avec lesquels des larmoiements ont été constatés.

Muqueuse nasale

Dépendant de chaque individu, des sécheresses (à l'origine de croûtes) ou des écoulements importants ont été décrits.

Toutes les muqueuses

Une hyperpigmentation a été signalée avec la doxorubicine et le 5-fluoro-uracil.

2.4.1.3.3. Les cheveux [100] [101] [102]

Une possible (toutes les chimiothérapies ne sont pas alopeciantes) perte des cheveux, voire de tous les poils (y compris les pubiens), dans les deux à trois semaines après le début du traitement chimiothérapique peut survenir. Elle devient complète au bout de 1 à 2 mois. Cela peut s'accompagner de douleur et de picotement du cuir chevelu. La repousse, d'un cheveu qui est souvent différent de l'initial, a lieu dans les semaines (6 à 8) qui suivent l'arrêt du traitement. Elle va surtout dépendre du type de molécules utilisées (tab.38), de leur demi-vie et du mode d'administration (bolus, continu ...) mais aussi du nombre de cures, de l'âge du patient, de la qualité de son cheveu ...

Alopécie minime	Alopécie modérée	Alopécie sévère
Chlorambucil	Mitoxantrone	Epirubicine
Mercaptopurine	Methotrexate	Daunorubicine
Thiotépa – Thioguanine	Mitomycine	Adriamycine
Fotémustine	Teniposide	Paclitaxel
Sels de platine	Actinomycine	Docetaxel
Cladribine	Camptothécine	Cyclophosphamide
Gemcitabine	Bléomycine	Ifosfamide
Cytosine arabinoside C	Melphalan	Vincristine
Procarbazine-témazolomide	Dacarbazine	Vindesine
Streptozotocine	Vinblastine	Topotécan
Hydroxyurée	Vinorelbine	Etoposide
L-asparaginase	Capécitabine	Doxorubicine
Fluorouracil	Irinotécan	
Carmustine		
Busulphan		

Tableau 38 : Classification du pouvoir alopeciant des molécules [101].

Si les molécules sont alopeciantes, ceci est directement lié à leur propriété cytotoxique. En effet, le cheveu passe par trois phases. La phase anagène dure entre 3 et 6 ans : pendant cette période, une grande action mitotique et de kératinisation a lieu. Cela représente 85 à 95 % des cheveux. La phase catagène représentant 1 %, est une phase de régression du cheveu. Enfin, la phase de chute représente entre 4 et 14 % des cheveux restants. Ainsi, l'action cytotoxique peut s'exercer sur 85 à 95 % des cheveux, ce qui explique l'alopecie qui en découle.

La perte des cils et des sourcils est également rencontrées. Les cils protégeant les yeux de la poussière, cela peut être à l'origine d'irritation oculaire.

2.4.1.3.4. Les ongles [101]

Que ce soient les ongles des pieds ou des mains, des atteintes peuvent être relevées. Elles sont synthétisées dans le tableau 39.

Atteintes rencontrées	Définitions	Particularités
Onyxis	Inflammation de l'appareil unguéal	Possible atteinte du pourtour (paronychie ou péri-onyxis)
Onycholyse	Décollement partiel ou total de la tablette unguéale (l'ongle est friable)	Peut aboutir à une perte de l'ongle (onychomadèse)
Dyschromie	Modification de la couleur de l'ongle	Leuconychie : taches blanches Mélanonychies : taches bleues, marrons ou noires
Lignes de Beau	Sillons dus à un arrêt de la synthèse de la kératine	Plusieurs sillons correspondent à plusieurs cycles
Hémorragie sous unguéale	Epanchement sanguin sous l'ongle	
Pachyonychie	Epaississement de la tablette de l'ongle	
Infections mycosiques	Provoquées par une entrée de germes	

Tableau 39 : Différentes atteintes unguéales liées à la chimiothérapie.

Ce phénomène sera dépendant de la molécule utilisée (tab. 40), de la dose et du mode d'administration. Les taxanes (en particulier le docétaxel) font partie des molécules les plus incriminées.

Chimiothérapies induisant des toxicités unguéales
Anthracyclines
Taxanes
Fluorouracile - capécitabine
Etoposide
Méthotrexate
Leucovorine
Mitoxantrone

Tableau 40 : Molécules induisant des toxicités unguéales [101].

2.4.1.4. Les troubles respiratoires

Dans les troubles respiratoires, les manifestations les plus couramment rencontrées sont un essoufflement, une respiration sifflante ou une toux. Leur survenue ne pourra en aucun cas être prise en charge par un pharmacien d'officine et elle devra conduire le patient à consulter le médecin spécialiste.

Il faut savoir mettre en vigilance les patients traités par le méthotrexate et la bléomycine. En effet, la première molécule citée peut induire une pneumopathie interstitielle. La bléomycine, peut engendrer une toxicité immédiate et réversible se manifestant dès les premières cures (pneumopathie d'hypersensibilité). Cela est dû au fait que la bléomycine donne normalement un métabolite inactif par l'action d'une hydrolase qui est absente des tissus pulmonaires.

2.4.1.5. Les troubles neurologiques [103]

La toxicité neurologique, centrale ou périphérique, est synthétisée dans le tableau 41.

Classes médicamenteuses		Premiers signes	Evolutions	Caractéristiques
Sels de platine	Cisplatine	Neuropathie progressive des nerfs moteurs et sensitifs <i>Pour le cisplatine :</i> possible paralysie des nerfs crâniens et ototoxicité <i>Pour l'oxaliplatine :</i>	La toxicité peut s'aggraver les mois qui suivent l'arrêt du traitement	Dose cumulative : apparaît environ vers la 4 ^{ème} cure Cela rend impossible son usage sur le long terme car il y a une accumulation des sels de platine dans le SNC
	Oxaliplatine	Paresthésies déclenchées par le froid		Les manifestations ont lieu dès les 1 ^{ères} heures après l'administration
Alcaloïdes de la pervenche		Neuropathie débutant par une perte des réflexes ostéo-tendineux puis par une paresthésie	Atteinte motrice, troubles visuels, auditifs, laryngés ... et possible crise convulsive	
Anti métabolites	Méthotrexate (rare)	Crise épileptique		
	Cytarabine		Dysarthrie, épilepsie, troubles du comportement	Dus à une atteinte cérébelleuse
Agents alkylants	Ifosfamide à forte dose	Etat confusionnel, désorientation, somnolence, épilepsie, Coma		Causés par une encéphalopathie
	Cyclophosphamide	Troubles confusionnels		Provoqués par une sécrétion anormale d'hormone antidiurétique entraînant une hyponatrémie

Tableau 41 : Toxicités neurologiques de certaines chimiothérapies.

Dans l'ensemble, les plaintes les plus rapportées sont : fourmillements des mains et des pieds, sensation d'engourdissement, gêne au contact de certaines matières comme le métal...

2.4.1.6. La toxicité cardiaque [104]

Certaines molécules sont responsables de troubles cardiaques, ce qui oblige un contrôle strict de la fonction cardiaque pendant leur utilisation.

Les anthracyclines entraînent des troubles du rythme. L'effet bref peut conduire à une insuffisance cardiaque congestive qui pourra être chronique. En outre, cet effet peut être majoré par l'association de certains traitements comme les taxanes ou le trastuzumab (Herceptin®).

Le 5-fluoro-uracil semble également engendrer une toxicité immédiate dont les formes sont une ischémie du myocarde qui peut même se nécroser et aboutir à une insuffisance cardiaque ou une crise d'angor. L'association avec certaines molécules n'est pas souhaitable. C'est le cas du cisplatine, que ce soit pour un traitement concomitant ou s'il s'agit d'un traitement antérieur.

Une surveillance de l'ECG sera également nécessaire avec les alcaloïdes de la pervenche et les alkylants (surtout le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le cisplatine) ainsi que le docétaxel et le paclitaxel.

2.4.1.7. Les troubles rénaux

Certaines molécules vont provoquer des tubulopathies qui induiront une insuffisance rénale aiguë pouvant aboutir à des insuffisances rénales chroniques. Une coloration jaune foncé, rouge voire bleue peut être constatée dans les urines. Cela signifie que le traitement est évacué par les urines.

Les sels de platine, et surtout le cisplatine, vont nécroser les tubes contournés distal et collecteur dans les 24 h qui suivent l'administration. Cela aura pour conséquence une insuffisance rénale aiguë qui est normalement réversible en 3 semaines lorsqu'un traitement est mis en place. Si cela n'est pas fait, il apparaîtra une insuffisance rénale chronique irréversible. Cette toxicité est dose-cumulative. Le carboplatine est également néphrotoxique mais en moindre proportion.

Le méthotrexate, à forte dose, peut également provoquer une tubulopathie même si sa toxicité n'est pas directe. En effet, elle est due au fait que le méthotrexate et son métabolite vont précipiter au niveau du rein, entraînant une insuffisance rénale. Sa prise en charge sera extrêmement importante car le méthotrexate est principalement éliminé par voie urinaire.

Ainsi, en cas d'insuffisance rénale, celui-ci restera plus longtemps dans l'organisme, ce qui pourra être à l'origine d'une majoration de son hématotoxicité.

2.4.1.8. La toxicité vésicale

Elle est surtout rencontrée avec le cyclophosphamide et l'ifosfamide dont le métabolite aboutit à la production d'acroléine pouvant provoquer des cystites hémorragiques.

2.4.1.9. Les atteintes diverses

Extravasation chimiothérapique

Une extravasation peut malheureusement survenir lors de l'administration de l'antinéoplasique par voie intraveineuse. Cela correspond au fait que le traitement sort de la veine et se retrouve déversé dans les tissus autour de la veine. Ceci peut induire une inflammation voire une nécrose du tissu dans lequel le produit a été déversé, pouvant se compliquer d'infection si le patient est atteint d'une aplasie médullaire. Il s'agit d'un effet qui ne sera pas pris en charge à l'officine.

Réactions allergiques

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées lors des traitements avec les taxanes (surtout le paclitaxel).

Syndrome pseudo-grippal - Fièvre

Très fréquentes avec la bléomycine, les fièvres peuvent aller jusqu'à 40°C. Ceci est lié à un phénomène allergique.

Fatigue [105]

Elle peut survenir, comme lors de la radiothérapie, mais elle s'intensifie souvent dans les 4 à 10 jours qui suivent la cure puis elle diminue progressivement jusqu'à la cure prochaine. La fatigue est la conséquence de plusieurs facteurs : la maladie elle-même, les multiples déplacements pour les rendez-vous, les divers traitements, la présence de pathologies annexes (dépression, anorexie...), les effets indésirables rencontrés (anémie, nausées, vomissements, ...).

Perturbation du cycle menstruel

Chez la femme, il n'est pas rare qu'une aménorrhée se déclenche. Et il est possible que lors de cet arrêt du cycle, de fausses règles apparaissent lorsque la patiente est victime d'une thrombopénie.

Atteinte psychique [93]

Comme avec tous les traitements du cancer, une atteinte psychique, dont la cause est autant la pathologie que les effets indésirables des traitements (chute cheveux, nausées ...), est remarquée.

2.4.2. Les effets indésirables à long terme

Une fatigue persistante

Même s'il s'agit d'un effet indésirable très souvent constaté, celui-ci ne doit pas être banalisé car la fatigue va avoir des répercussions importantes sur la réalisation des activités quotidiennes mais également sur le moral du malade. Une fatigue résiduelle durant plusieurs mois a été constatée chez certains malades.

La douleur

La douleur ressentie par le patient ne doit pas être prise à la légère. Son origine peut être multiple : inflammation de la bouche, atteintes articulaires ou musculaires, troubles digestifs...

La toxicité pulmonaire

La bléomycine peut causer une toxicité retardée, cumulative et irréversible. Elle est caractérisée par des râles diffus, une dysnée, une toux importante, de possible surinfections... pouvant mener à une insuffisance respiratoire chronique.

D'autres molécules telles que le bisulfan, les anthracyclines ou le méthotrexate peuvent induire une toxicité pulmonaire.

Les troubles neurologiques

Comme il a été détaillé précédemment (tab.41), certains troubles peuvent évoluer laissant des atteintes centrales ou périphériques résiduelles.

Les troubles cardiaques

De façon retardée, les anthracyclines peuvent induire une insuffisance cardiaque irréversible ne répondant pas à un traitement par la digoxine. La toxicité est dose-dépendante et elle est liée à la dose cumulée.

Les troubles rénaux [106]

Les fonctions rénales peuvent se retrouver altérées de façon définitive (tab.42).

Classes médicamenteuses ou médicaments	Méthotrexate	Sels de Platine	Cyclophosphamide, Ifosfamide
Toxicité	Précipitation au niveau des tubules rénaux	Nécrose tubulaire causée par une mauvaise élimination du produit accompagnée d'une hypomagnésie irréversible	Leur métabolite, l'acroléine, toxique, est éliminé par voie urinaire causant la néphrotoxicité
Evolution	Insuffisance rénale chronique		

Tableau 42 : Toxicités néphrologiques de certaines chimiothérapies.

Les nitroso-urées (lomustine et carmustine), la mitomycine C et l'ifosfamide sont également des médicaments considérés comme néphrotoxiques.

La toxicité vésicale

Les troubles rencontrés de façon aiguë avec le cyclophosphamide et l'ifosfamide peuvent entraîner un cancer de la vessie plusieurs mois après le traitement.

La toxicité auditive

Un trouble de l'audition uni ou bilatéral (bourdonnement d'oreille, diminution de l'acuité auditive ...) peut provoquer des vertiges. C'est principalement le cisplatine (de par sa toxicité neurologique) qui en est la cause.

La fertilité et la vie sexuelle

Les traitements de chimiothérapies ne sont pas incompatibles avec l'activité sexuelle. Cependant, les effets qu'ils engendrent sur le malade, comme des modifications esthétiques entraînant une modification de l'image du soi mais aussi la fatigue..., provoquent souvent une diminution de la libido. Des douleurs liées à la sécheresse vaginale chez les femmes peuvent également être la cause d'une diminution des rapports sexuels.

Pour ce qui est de la fertilité, c'est différent puisque le traitement de chimiothérapie aura un impact sur les gonades. En effet, chez l'homme, ces thérapeutiques peuvent induire une diminution du nombre de spermatozoïdes et donc de la fertilité pouvant, dans certains cas, aboutir à une stérilité. Cela est dépendant du produit et de la dose utilisés, de l'âge et de l'état général du patient. Chez la femme, des perturbations du cycle menstruel sont rencontrées. Cela peut se manifester notamment par des interruptions du cycle pouvant même déclencher une ménopause. Si la patiente est âgée de moins de 40 ans, le cycle redevient normal dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les femmes plus âgées, il n'est pas rare qu'une ménopause définitive s'installe. La stérilité est surtout retrouvée dans le cas de traitement par les agents alkylants.

Pour les femmes en âge de procréer, il faut savoir que toute grossesse pourra avoir lieu mais lorsque le traitement chimiothérapique sera fini puisque ces derniers possèdent tous un effet tératogène. Il sera conseillé, pour les couples, d'utiliser un moyen de contraception pendant la durée du traitement.

En résumé (tab. 43) :

Toxicité aiguë		Toxicité chronique
Générale	Locale	
Digestive : nausées, vomissements, modifications du goût, ...	Toxicité cutanée et phanérienne	Pulmonaire
Hématologique	Complications buccales	Neurologique
Pulmonaire	Complication du cathétérisme veineux	Cardiaque
Neurologique		Rénale
Cardiaque		Vésicale
Rénale		Auditive
Vésicale		Perturbation des fonctions génitales : - Homme - Femme
Autres : fatigue, réactions allergiques, atteinte psychique ...		

Tableau 43 : Différentes toxicités liées à la chimiothérapie.

2.5. Les effets indésirables liés à l'hormonothérapie [93]

Les effets secondaires de l'hormonothérapie, immédiats ou non, s'atténuent normalement au fur et à mesure que le corps s'adapte au traitement. Toutefois, dans certains cas, il arrive que des troubles subsistent, pouvant entraîner l'arrêt de la thérapeutique.

2.5.1. Dans le cas de traitements du cancer de la prostate [107] [108] [109] [110] [111]

2.5.1.1. Les estrogènes

Une diminution de la libido, une impuissance et des bouffées de chaleur sont des troubles couramment rapportés par les hommes prenant ce traitement. Une hypercholestérolémie, une hypertriglycémie, une hypertension artérielle, une prise de poids et des événements thromboemboliques sont également rencontrés.

2.5.1.2. Les anti-androgènes [112]

Qu'il s'agisse des anti-androgènes stéroïdiens ou non stéroïdiens, les effets secondaires, pouvant durer dans le temps, sont assez proches : impuissance, perte du désir sexuel, gynécomastie, diarrhée, fatigue et ostéoporose. Des troubles plus aigus tels que des bouffées de chaleur, une prise de poids, une sécheresse de la peau ... ont été décrits.

2.5.1.3. Les analogues de la LH-RH [113]

Certains effets pourront être qualifiés d'immédiats et d'autres de tardifs, mais, dans l'ensemble, sont rapportés : bouffées de chaleur, transpiration, gynécomastie et sensibilité accrue de la poitrine, impuissance, baisse de la libido, fatigue, troubles digestifs, prise de poids ...

2.5.1.4. Les antagonistes de la LH-RH

Les manifestations retrouvées sont la conséquence de la privation de testostérone. Il s'agit le plus souvent d'impuissance, de bouffées de chaleur et de prise de poids.

2.5.2. Dans le cas de traitements du cancer du sein [114] [115] [116]

Les effets indésirables vont dépendre des classes médicamenteuses utilisées.

2.5.2.1. Les anti-estrogènes

Les troubles constatés sont directement liés à la diminution de l'effet des estrogènes. Dans très peu de cas, leur prise en charge sera du ressort du pharmacien d'officine. En effet, la plupart devront obligatoirement conduire la patiente à consulter un spécialiste. Peuvent donc être cités :

- les bouffées de chaleurs,
- les nausées et les douleurs d'estomac (épigastralgies),
- des dérèglements du cycle menstruel chez la femme non-ménopausée, se manifestant par des règles irrégulières voire l'absence de règles,
- une prise de poids qui peut également être induite par le stress, l'anxiété ou les traitements corticoïdes utilisés pendant la chimiothérapie. Elle est souvent réversible à l'arrêt du traitement [117],
- un œdème,
- des kystes ovariens, des anomalies de l'endomètre (polypes, cancers...) ou des pertes vaginales, conduisant à une surveillance importante. Tout saignement doit être signalé au spécialiste,
- plus rarement, peut avoir lieu la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins lorsque la patiente présente des facteurs de prédisposition (obésité, allongement prolongé, varices très développées). Il conviendra de procéder à une évaluation et une surveillance par le médecin concernant ce traitement afin de prévenir ce risque de phlébite ou de thrombose artérielle.

2.5.2.2. Les inhibiteurs de l'aromatase

Ayant pour même finalité que les anti-estrogènes, soit une diminution du taux d'estrogènes, les effets secondaires sont donc assez proches. Sont rapportés :

- des bouffées de chaleur,
- une sécheresse vaginale,
- des douleurs articulaires (au niveau des poignets majoritairement) et/ou musculaires cessant en général dans les premiers mois de traitement [117],
- une fatigue, induite par les traitements mais aussi par la pathologie elle-même,
- une augmentation du cholestérol,
- la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (rare),
- une diminution de la densité minérale osseuse, facteur de risque d'une ostéoporose.

2.5.2.3. Les agonistes de la LH-RH [118]

En fonction des molécules utilisées, les effets seront différents. Ils sont répertoriés dans le tableau 44.

Goséréline (Zoladex®)	Leuproréline (Enantone®)
Maux de tête	Bouffées de chaleur
Troubles de l'humeur	Sudation excessive
Modification du volume des seins	
Sécheresse vaginale	
Diminution de la densité minérale osseuse (facteur de risque d'une ostéoporose)	
Chez les patientes ayant des métastases osseuses, une augmentation du taux de calcium dans le sang (hypercalcémie), au début du traitement, a été rapportée	

Tableau 44 : Différentes toxicités liées aux agonistes de la LH-RH.

2.5.2.4. Les progestatifs

Les progestatifs peuvent induire une possible prise de poids et une somnolence.

3.^{ème} Partie :

La prise en charge des effets indésirables

Cette dernière partie porte sur la prise en charge des effets indésirables des traitements anticancéreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie) à l'officine. Ainsi, seuls certains troubles sont détaillés.

3.1. La douleur [105] [119] [120]

3.1.1. Généralités

La douleur est un symptôme fréquemment rapporté en cancérologie. Selon l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), elle peut être définie comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes » [121]. Puisqu'il s'agit d'une sensation, d'un ressenti, la douleur est subjective. De ce fait, il est difficile de la quantifier et de la qualifier. Aussi bien psychologique que physique, elle peut être décrite différemment en fonction des individus mais aussi pour une même personne en fonction de son environnement, du stade de la maladie, de ses antécédents médicaux... En effet, la douleur et le contexte psycho-social sont étroitement reliés. Elle peut être présente dès le début de la pathologie ou apparaître au cours de celle-ci. Elle peut s'intensifier avec l'évolution de la maladie. Toutefois, il faut rassurer le patient. La survenue d'une douleur est en aucun cas synonyme de gravité de la maladie. Cependant, si elle n'est pas rapidement contrôlée, elle peut très vite altérer la qualité de vie du patient et de son entourage. Il est important de la déclarer le plus tôt possible au médecin pour optimiser sa prise en charge. Le patient doit savoir qu'il n'y a pas une mais des origines. Par exemple, la tumeur, en fonction de sa localisation, peut stimuler, directement ou indirectement (par une réaction inflammatoire), les récepteurs de la douleur. Il s'agit de l'origine la plus fréquente. Mais les traitements, comme une intervention chirurgicale, une chimiothérapie ou une radiothérapie, peuvent aussi induire des douleurs, apparaissant immédiatement ou plus tardivement.

La douleur peut être classée en différentes catégories détaillées dans l'organigramme qui suit (fig. 55).

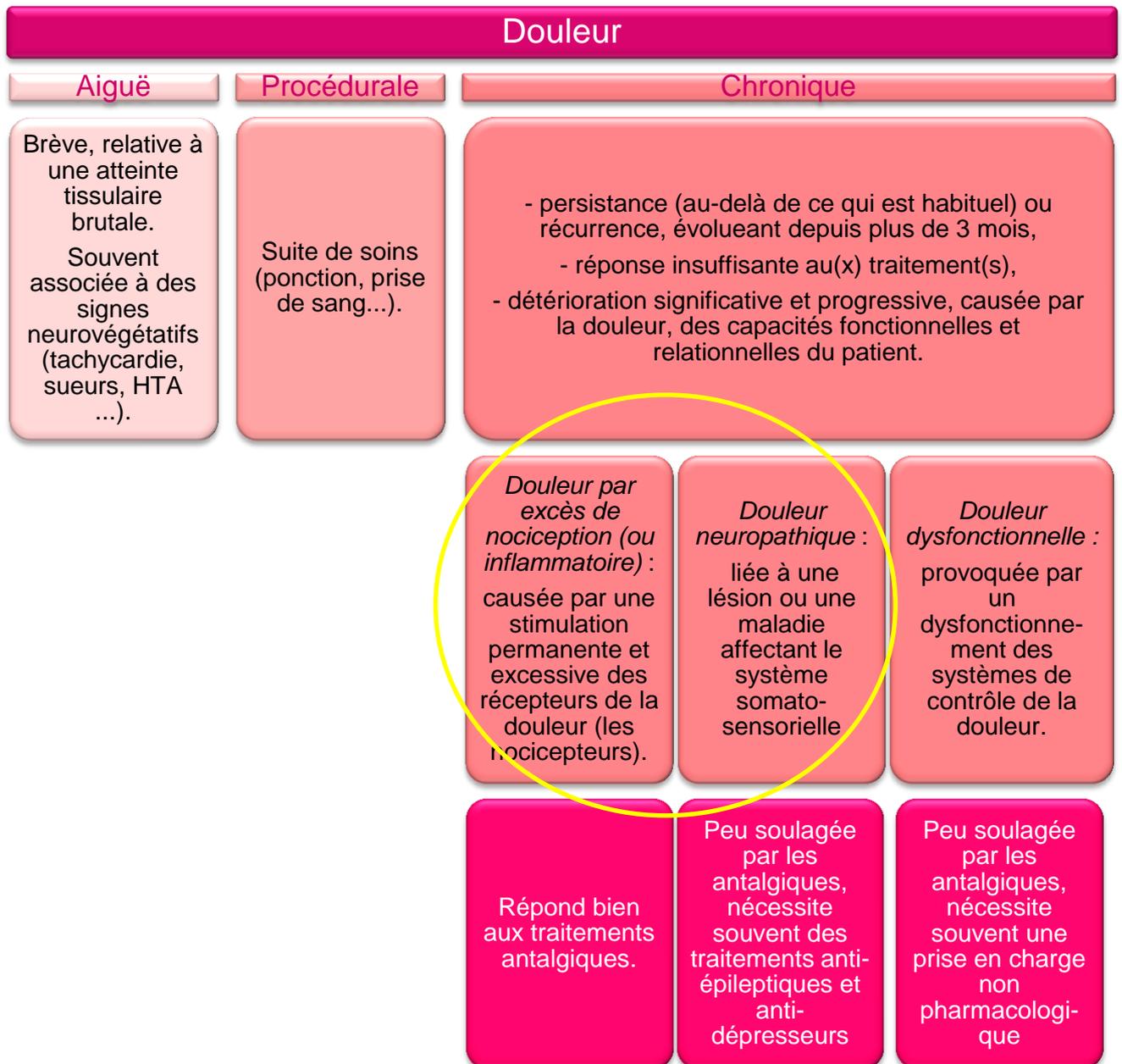


Figure 55 : Différents types de douleurs [121].

Légende : le cercle correspond aux douleurs qui peuvent être induites par un cancer.

3.1.2. Prévention

Il est difficile d'envisager la survenue de la douleur. Toutefois, la distraction (un individu dont l'attention est sollicitée ressentira moins la douleur qu'un individu focalisé sur l'événement douloureux) ou l'utilisation de certains anesthésiants (par exemple, l'utilisation d'un patch de lidocaïne avant des prises de sang...) permettent de pouvoir la minimiser. Le recours à des

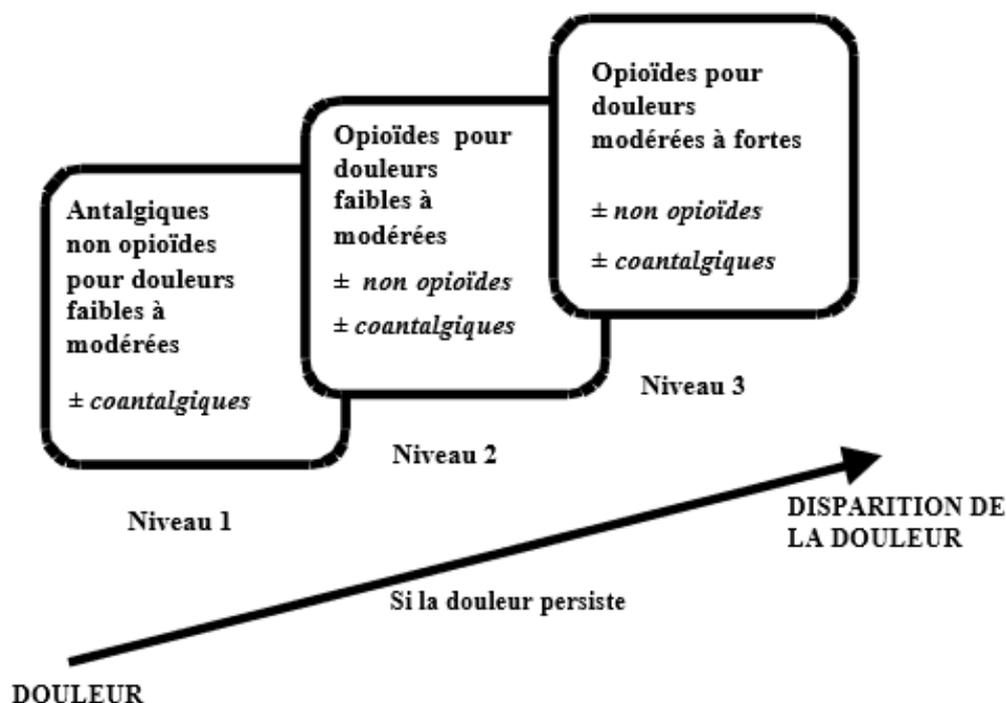
anxiolytiques pour diminuer les angoisses, pouvant entraîner des douleurs, peut également être envisagé. Mais il n'existe aucun traitement préventif à proprement parler.

3.1.3. Prise en charge

Afin d'atténuer la douleur, divers traitements existent. Pour savoir lesquels utiliser, le médecin devra s'intéresser à l'origine de la douleur : douleur par excès de nociception ou douleur neuropathique. Une fois que cela est défini, une thérapeutique sera proposée. Qu'importe le traitement mis en place ensuite, une réévaluation sera constamment nécessaire afin d'ajuster au mieux les dosages, les posologies, ...

3.1.3.1. Les antalgiques par excès de nociception [120]

Les thérapeutiques utilisées, pour soulager la douleur induite par un excès de nociception, sont différentes selon l'intensité de la douleur. Il existe trois paliers (fig. 56).



NB : La version originale de l'échelle O.M.S. est présentée sous la forme de marches d'escalier.

Figure 56 : Echelle thérapeutique de la douleur selon l'OMS [120].

- Les thérapeutiques non opioïdes (antalgiques périphériques) pour le niveau 1 : douleurs faibles à modérées (tab. 45)

Molécules	Particularités - Précautions à prendre
Paracétamol	<ul style="list-style-type: none"> - antalgie ressentie entre 30 min à 1 h après la prise. - hépatotoxique.
AINS	<ul style="list-style-type: none"> - utilisés dans les douleurs inflammatoires (osseuses notamment) après avis médical. - les salicylés ne sont pas recommandés chez le patient cancéreux, compte tenu des effets indésirables et de l'existence d'interaction avec les chimiothérapies (méthotrexate, cisplatine...). - les inhibiteurs de la COX-2 ne possèdent pas d'AMM en cancérologie.
Néfopam, Floctafénine	<ul style="list-style-type: none"> - pas indiqués en première intention.

Tableau 45 : Molécules, particularités et précautions d'emploi des antalgiques de palier 1.

Exemple : utilisation du paracétamol dans les douleurs articulaires induites par les inhibiteurs d'aromatase.

Les molécules précédemment citées pourront être associées à des molécules du palier de niveau 2 ou de niveau 3 si cela est nécessaire.

- Les thérapeutiques opioïdes faibles pour le niveau 2 : douleurs d'intensité modérée (tab. 46)

Molécules	Particularités - Précautions à prendre
Codéine	- induit une constipation et une somnolence.
Dihydro-codéine	- induit une constipation et une somnolence.
Tramadol	- ne pas associer aux IMAO. - précaution si le patient est épileptique ou sous un traitement antidépresseur.

Tableau 46 : Molécules, particularités et précautions d'emploi des antalgiques de palier 2.

Comme dit précédemment, une association avec une molécule du palier 1 est envisageable tandis qu'ils ne doivent pas être associés avec une molécule de palier 3.

- Les thérapeutiques opioïdes forts pour le niveau 3 : douleurs modérées à fortes (tab. 47)

Molécules	Particularités - Précautions à prendre
Morphine	Donnée en première intention par voie orale. Si cela n'est pas possible, l'utilisation de la voie transcutanée ou de la voie parentérale a lieu. Lors de l'arrêt, diminution de la dose de 30 à 50 % par semaine.
Hydromorphone	Voie orale
Oxycodone	Voie orale ou injectable
Fentanyl	Voie orale, injectable ou transcutanée

Tableau 47 : Molécules, particularités et précautions d'emploi des antalgiques de palier 3.

Ces médicaments sont soumis à la législation des stupéfiants.

La morphine existe sous des formes à libération immédiate ou à libération prolongée. Cette molécule possède de nombreux effets indésirables dont une somnolence, un myosis, une sécheresse buccale, des nausées, une constipation... Tous disparaissent au bout de quelques jours, à l'exception de la constipation et de la sécheresse buccale qui peuvent perdurer. La survenue d'une somnolence au cours d'un traitement instauré depuis longtemps est un signe évocateur de surdosage.

La molécule choisie doit apaiser les douleurs en 2 jours. Si ce n'est pas le cas, cela veut dire que le choix de molécule n'est pas le bon ou que les posologies ne sont pas adaptées. Une rotation des opioïdes peut alors avoir lieu. Elle se définit par le changement d'un opioïde par un autre lorsque celui-ci est inefficace ou s'il y a une diminution du ratio bénéfice/risque tout en se souciant de l'équivalence des thérapeutiques (annexe n°4).

Une association avec des molécules de palier 1 est possible.

En résumé,

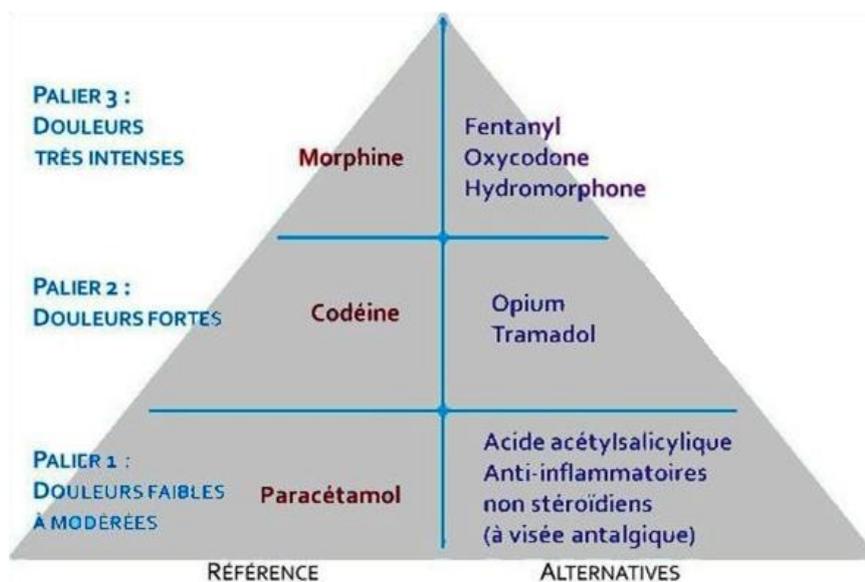


Figure 57 : Traitements antalgiques selon le palier de douleur [122].

3.1.3.2. Les antalgiques pour les douleurs neuropathiques

Les classes médicamenteuses sollicitées sont les antidépresseurs et les antiépileptiques (tab. 48). Utilisés dans le cadre de la dépression et de l'épilepsie, ces médicaments sont également efficaces sur d'autres atteintes neuronales telles que les douleurs neuropathiques.

Les antidépresseurs
Duloxétine (Cymbalta®)
Venlafaxine (Effexor®)
Amitriptyline (Laroxyl®)
Les antiépileptiques
Prégabaline (Lyrica®)
Gabapentine (Neurontin®)
Clonazépam (Rivotril®)

Tableau 48 : Antidépresseurs et antiépileptiques utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques.

De par leur action lente, les effets sont ressentis en quelques jours voire quelques semaines. La détermination de la juste dose se fait en augmentant progressivement les paliers (il se peut que la posologie efficace soit très inférieure aux posologies utilisées dans le cadre de la dépression ou de l'épilepsie). Si après un mois d'utilisation à la dose maximale, aucun effet bénéfique n'est ressenti, la thérapeutique choisie est alors arrêtée et remplacée par une autre.

3.1.3.3. Les co-antalgiques

Il s'agit de médicaments utilisés en association à d'autres traitements pour soulager les troubles engendrant et/ou engendrés par des douleurs. Ce sont, par exemple, des antispasmodiques pour calmer certains spasmes, les bisphosphonates en cas de douleurs osseuses, ... Les antidépresseurs sont également utilisés comme co-antalgiques lorsque les douleurs du malade induisent une dépression.

3.1.3.4. Les méthodes alternatives

Pour certains patients, il sera aussi possible de recourir à d'autres méthodes de soins :

- des techniques comportementales telles que la relaxation, l'hypnose et la sophrologie,
- la kinésithérapie ou l'ostéopathie,
- l'acupuncture : le mécanisme peu connu reposerait sur la sécrétion d'endorphines capables de diminuer la douleur [123],
- l'application de chaud ou de froid sur la zone douloureuse. Pour les patients ayant des troubles de la sensibilité, cette technique n'est pas recommandée puisque cela pourrait induire des brûlures,
- la neurostimulation : le principe repose sur la stimulation de la moelle épinière grâce à un courant électrique indolore qui bloque la transmission du message de la douleur. Elle peut être transcutanée ou interne. La méthode transcutanée nécessite l'utilisation d'un TENS, disponible à l'officine. Son utilisation doit toujours être sous contrôle médical. Il est notamment prescrit dans le cas des douleurs neuropathiques [124],
- l'homéopathie, dont la prise est de 5 granules 3 fois par jour. Les souches utilisées sont [125] :
 - o en cas de douleurs neuropathiques :
 - Gelsemium en 15 CH, si les douleurs sont accompagnées de confusions et de céphalées,
 - Phosphorus en 15 CH, dans le cas de paresthésies avec des céphalées,
 - Causticum en 15 CH, quand le tableau clinique indique des parésies, des vertiges, des névralgies, des paresthésies, ...,
 - Zincum metallicum en 15 CH, quand les paresthésies se manifestent par une sensation d'insectes sous la peau,
 - Hypericum perforatum en 15 CH, s'il s'agit de douleurs des terminaisons nerveuses,
 - Oxalicum acidum en 15 CH, pour les névralgies périphériques se manifestant par des engourdissements,
 - o en cas de douleurs musculaires, osseuses ou articulaires :
 - Phytolacca decandra en 9 CH, si le patient présente un désir de se remuer mais que le mouvement aggrave la douleur,

- Arnica en 5 CH, pour les douleurs accompagnées d'une fatigue musculaire,
- Ruta graveolens en 5 CH, surtout indiqué pour les douleurs articulaires et tendineuses,
- Rhus toxicodendron en 5 CH, si la raideur et les douleurs articulaires sont aggravées par les premiers mouvements puis améliorées par le mouvement continu,
- Sarcolacticum acidum en 9 CH, dans le cas de douleurs musculaires.

3.2. Les troubles digestifs

Plusieurs troubles digestifs, cela a été mentionné précédemment, peuvent être rencontrés au cours des traitements. Les effets indésirables digestifs sont les suivants.



3.2.1. Les nausées et les vomissements [94] [95] [126] [127] [128]

3.2.1.1. Généralités

Ces effets indésirables, très craints des patients, sont retrouvés aussi bien avec la radiothérapie (par exemple, de l'abdomen) que la chimiothérapie ou l'hormonothérapie. Même s'ils ont tendance à s'atténuer avec le temps, leur prise en charge reste primordiale afin d'aider l'observance du patient à son traitement. De plus, les vomissements peuvent avoir un retentissement sur l'alimentation, pouvant, dans certains cas, impliquer des hospitalisations, d'où l'importance de leur prise en charge.

3.2.1.2. Prévention

Certaines mesures peuvent être recommandées pour minimiser la survenue de ces troubles digestifs :

- éviter l'exposition à certains facteurs déclenchant comme les odeurs fortes (alimentaires, parfums ...), la fumée de tabac, ...,
- éviter de manger à l'heure où surviennent habituellement les nausées,
- prendre des repas froids ou tièdes pour limiter les odeurs,
- fractionner le nombre de repas (il vaut mieux faire plusieurs petits repas) et ne pas se forcer si la sensation nauséuse est là, afin de ne pas entraîner un dégoût de certains aliments,
- manger des aliments légers et faciles à digérer tels que les potages, les fruits cuits ... ainsi que les viandes maigres (poulet ...) et limiter les aliments gras, salés, sucrés et épicés qui peuvent aggraver les nausées,
- mâcher voire hacher certains aliments pour faciliter la digestion,
- limiter le stress qui peut induire les nausées et les vomissements. Il est conseillé de se distraire après les repas et de pratiquer des activités relaxantes,
- respecter les heures de prise des traitements antiémétisants,
- éviter de se coucher juste après un repas.

3.2.1.3. Prise en charge

3.2.1.3.1. Les conseils hygiéno-diététiques

Il sera surtout conseillé de boire environ un litre et demi de liquide (jus de fruits, eau) par jour et de consommer des gelées, des glaces, ... Cela permet d'empêcher la déshydratation causée par les pertes liquidiennes lors des vomissements.

La réalisation de soins de la bouche, après un vomissement, est vivement recommandée tout comme la prise de boissons gazeuses ou de thé afin d'aider l'estomac à se rétablir.

3.2.1.3.2. Les traitements médicamenteux

Les traitements mis en place dépendent du type de nausées et de vomissements rencontrés (fig. 58).

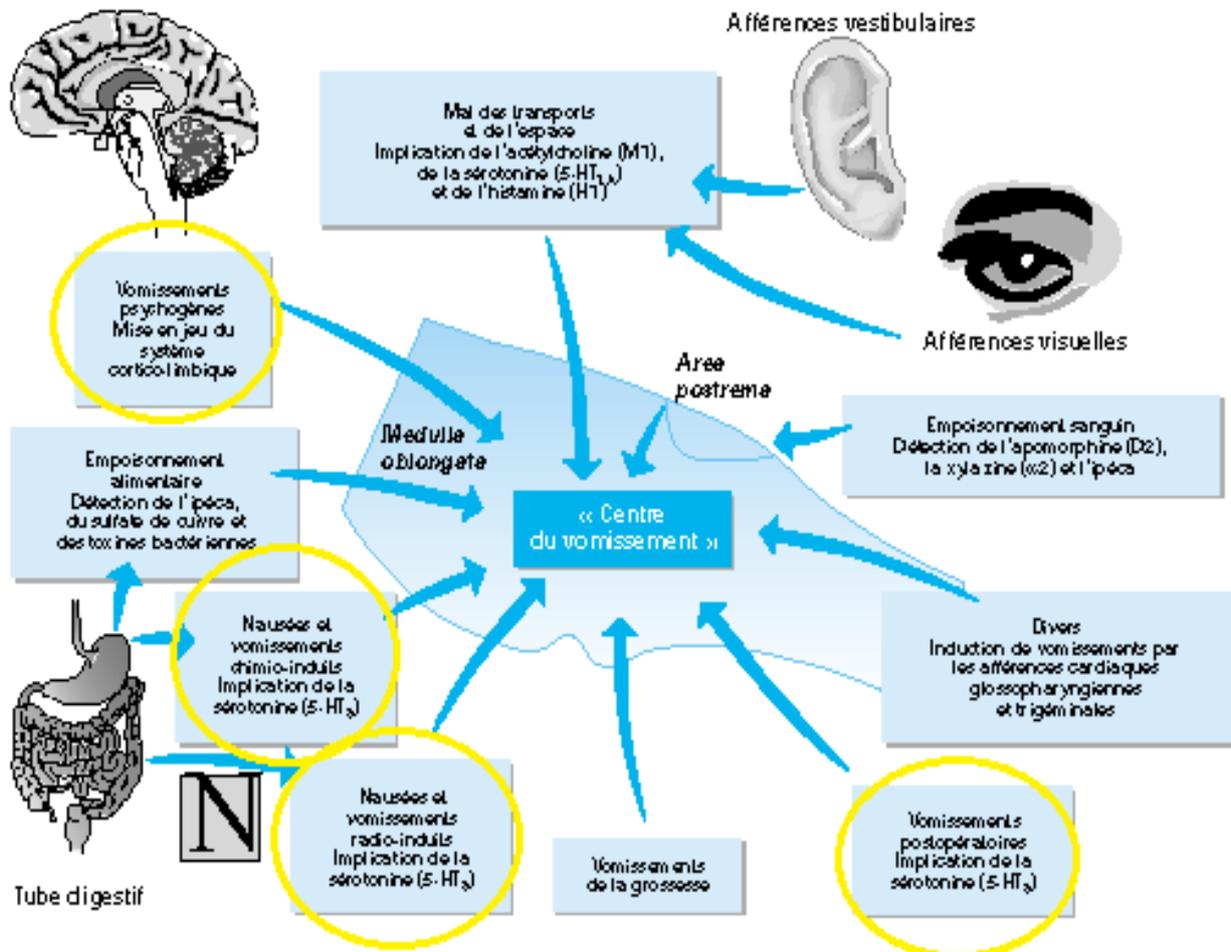


Figure 58 : Systèmes afférents induisant une activité émétique via divers neurotransmetteurs [94].

Légende : Sont entourés les vomissements rencontrés dans les multiples traitements anticancéreux

Afin de déterminer les thérapeutiques à choisir pour prévenir ou pour soulager ces troubles, plusieurs facteurs sont à prendre en compte dont le pouvoir émétique de l'anticancéreux utilisé (tab. 34), le risque personnel du patient, ...

Pour les nausées et les vomissements anticipés :

Pour calmer l'angoisse et le stress à l'origine de ces effets indésirables, il sera prescrit des anxiolytiques (fig. 59), comme l'alprazolam 0,5 mg (Xanax®) ou le lorazépam 1 mg (Temesta®) et plus rarement le diazépam (Valium®). La prise se fera la veille au coucher et le matin même de la chimiothérapie. Les benzodiazépines sont indiquées pour leur propriété anxiolytique mais aussi pour la composante amnésiante, dans le but que le malade « oublie » les divers stimuli (olfactifs, visuels ...) qui aboutissent aux nausées ou aux vomissements. Le recours à l'hypnose ou à la relaxation peut également être conseillé. Un soutien psychologique est indispensable.

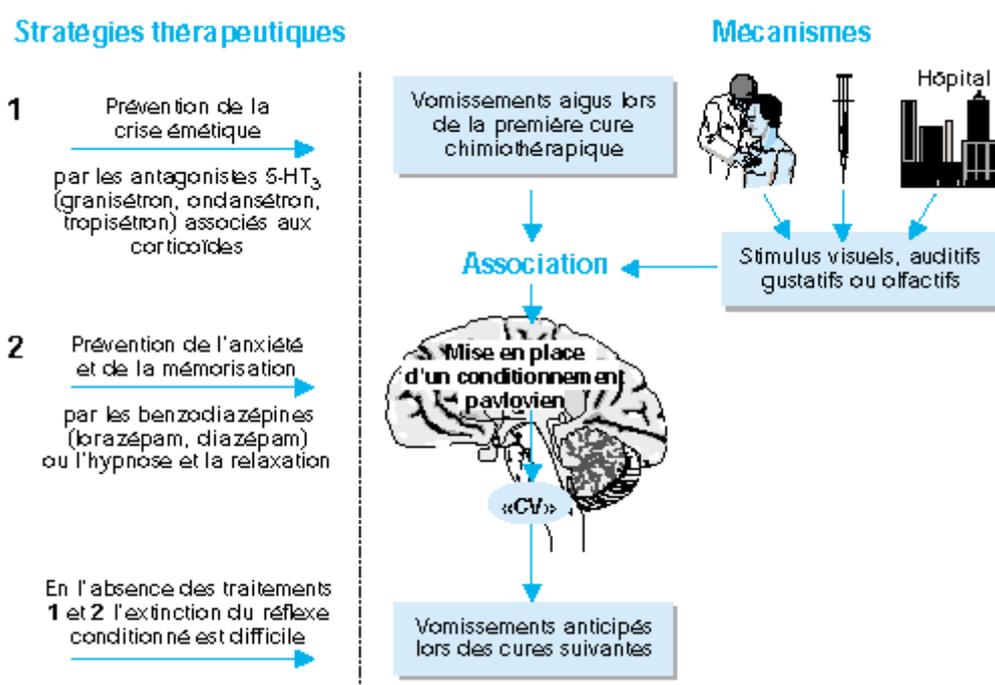


Figure 59 : Stratégies thérapeutiques mises en place pour enrayer les vomissements anticipés [94].

Pour les nausées et les vomissements aigus/immédiats :

Les classes médicamenteuses principalement sollicitées sont les sétrons et les corticoïdes.

La détermination de la sensibilité du patient (tab. 49) et du pouvoir émétisant des traitements utilisés (tab. 34) est nécessaire dans le but de déterminer le type de protocole à choisir (tab.50).

FACTEURS DE RISQUE PERSONNEL DU PATIENT			
SCORE DE RISQUE	0	1	2
Age	≥ 55 ans	< 55 ans	
Sexe		M	F
Ethylisme chronique > 100 g/j	Oui		Non
Anxiété	Non	Oui	
Antécédent ATCD nausées/vomissements	Non	Mal des transports, grossesse	Post chimio
Ex : Femme	< 55 ans	Non éthylique	Anxieuse
2	+1	+2	+1
		ATCD post chimio	
		+2	= 8

Tableau 49 : Evaluation des facteurs de risque personnel du patient quant à l'apparition de nausées ou de vomissements dans le cadre d'un traitement chimiothérapique [95].

RISQUE ÉMÉTISANT DU PROTOCOLE DE CHIMIOTHÉRAPIE						
Potentiel émettant des agents cytotoxiques (groupe)	I	PROTOCOLE N° 4*				
	II	PROTOCOLE N° 3				
	III	PROTOCOLE N° 1	PROTOCOLE N° 2			
	IV	RIEN				
		1	2	3	4	5 et plus
		Score de risque personnel du patient (score)				

Tableau 50 : Détermination du protocole à choisir en fonction du potentiel émettant des agents cytotoxiques et du score de risque personnel du patient [95].

A tout moment, le choix du protocole peut être réévalué. Les différents protocoles sont détaillés dans les tableaux qui suivent (tab. 51, 52, 53, 54).

Protocole Antiémétique n° 1

	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...	J2	J3	J4
Prednisolone po	50 mg (H-1)	50 mg (H-1)	Pas de relai		
ALTERNATIVE : Métoclopramide iv	10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)	10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)			

• si échec → protocole n° 2 au prochain cycle

Tableau 51 : Protocole anti-émétique n°1 [95].

Protocole Antiémétique n° 2

	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie		
	J1		.../...		J2	J3	J4
Ondansétron	8 mg po (H-1)	8 mg po (H8)	8 mg po (H-1)	8 mg po (H8)	Pas de relai		
+/- Prednisolone po	80 mg (H-1)		80 mg (H-1)				

• si échec → passage immédiat au protocole n° 3

Tableau 52 : Protocole anti-émétique n°2 [95].

Protocole Antiémétique n° 3

	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie		
	J1		.../...		J2	J3	J4
Ondansétron	8 mg i.v. (H-30min)	8 mg i.v. (H8)	8 mg i.v. (H-30min)	8 mg i.v. (H8)	8 à 16 mg po	8 à 16 mg po	-
Prednisolone po	80 mg (H-1)		80 mg (H-1)		Pas de relai		

• si échec → traitement de secours : Métoclopramide i.v. 10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)

OU alternative à l'Ondansétron en cas d'association à un médicament torsadogène

	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...	J2	J3	J4
Palonosétron i.v.	250 µg i.v. (H-30min)	250 µg i.v. tous les 2 jours (H-30min)	Pas de relai		
Prednisolone po	80 mg (H-1)				

• si échec → traitement de secours : Métoclopramide i.v. 10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)

Tableau 53 : Protocole anti-émétique n°3 [95].

Protocole Antiémétique n° 4

1- PROTOCOLE STANTARD HAUTEMENT ÉMÉTISANT (notamment ceux comprenant du cisplatine > 70 mg/m²)

	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...			J2	J3	J4
Ondansétron	8 mg <u>IV.</u> (H-30min)	8 mg <u>IV.</u> (H8)	8 mg <u>IV.</u> (H-30min)	8 mg <u>IV.</u> (H8)	Pas de relai		
Aprepitant po ⁽¹⁾	125 mg ⁽²⁾ (H-1)		80 mg (H-1)		80 mg	80 mg	-
Prednisolone po	80 mg (H-1)		80 mg (H-1)		60 mg	60 mg	60 mg

Cyclophosphamide (FEC, AC) ou du Melphalan à haute dose ET avec facteurs de risques personnels ≥ 5)

	Jours d'administration de la chimiothérapie				Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...			J2	J3	J4
Ondansétron IV.	8 mg <u>IV.</u> (H-30min)	8 mg <u>IV.</u> (H8)	8 mg <u>IV.</u> (H-30min)	8 mg <u>IV.</u> (H8)	Pas de relai		
Aprepitant po ⁽¹⁾	125 mg ⁽²⁾ (H-1)		80 mg (H-1)		80 mg	80 mg	-
Prednisolone po	80 mg (H-1)		80 mg (H-1)		Pas de relai		

3 – CAS PARTICULIERS DES PROTOCOLES CONTENANT Trabectedine, Ifosfamide ou Cyclophosphamide (>1 500 mg/m²)

HAUTEMENT ÉMÉTISANT	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...	J2	J3	J4
Palonosétron IV.	250 µg <u>IV.</u> (H-30min)	250 µg <u>IV.</u> tous les 2 Jours (H-30min)	Pas de relai		
Prednisolone po	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	60 mg	60 mg	60 mg

+/- Aprepitant après évaluation de la balance bénéfique/risque (dernier recours)

Aprepitant po ⁽¹⁾	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	80 mg	80 mg	-
-------------------------------------	----------------	----------------	-------	-------	---

MOYENNEMENT ÉMÉTISANT	Jours d'administration de la chimiothérapie		Jours post chimiothérapie		
	J1	.../...	J2	J3	J4
Palonosétron IV.	250 µg <u>IV.</u> (H-30min)	250 µg <u>IV.</u> tous les 2 Jours (H-30min)	Pas de relai		
Prednisolone po	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	Pas de relai		

+/- Aprepitant après évaluation de la balance bénéfique/risque (dernier recours)

Aprepitant po ⁽¹⁾	80 mg (H-1)	80 mg (H-1)	80 mg	80 mg	-
-------------------------------------	----------------	----------------	-------	-------	---

Tableau 54 : Protocole anti-émétique n°4 [95].

Les molécules utilisées sont rassemblées dans le tableau suivant (tab. 55).

Classes médicamenteuses	DCI et spécialités	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Sétrons, antagonistes sérotoninergiques	granisétron : Kyril® ondansétron : Zophren® palonosétron : Aloxi® ¹⁸	Antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ à la sérotonine	Céphalées Vertiges Hypotension Allongement du QT (moins pour le palonosétron)
	Remarque : les sétrons par voie orale se prennent entre 1 h à 2 h avant la chimiothérapie et 3 minutes avant si la voie d'administration est injectable.		
Corticoïdes	méthylprednisolone : Medrol®, Solumédrol® prednisolone : Solupred® dexaméthasone : Dectancyl®	Mécanisme peu connu. Ils semblent « booster » l'activité antiémétisante des sétrons	Fonction de la durée du traitement.
Antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1 (NK-1) ou de la substance P	aprépitant : Emend®	Antagoniste sélectif de haute affinité pour les récepteurs de la substance P (neurokinine-1)	Hoquet Asthénie Fatigue Constipation ou diarrhée Dyspepsie Céphalée Anorexie Elévation des ALAT
	 Il interagit avec le CYP3A4. Des interactions médicamenteuses sont donc possibles.		
Remarque : habituellement pour le kit de 3 jours : la gélule de 125 mg est prise 1 h avant le début de la chimiothérapie et 1 gélule de 80 mg est prise le matin à J2 et J3			

Tableau 55 : Traitements utilisés dans le cadre des nausées et des vomissements aigus/immédiats.

Le recours aux antagonistes dopaminergiques peut avoir lieu s'il s'agit d'anticancéreux peu émétisants. Ils sont, toutefois, plutôt utilisés dans le cadre de nausées et de vomissements retardés (détaillés ultérieurement).

¹⁸ Nouvelle molécule dont la dispensation en ville n'est pas encore possible.

En résumé (fig. 60),

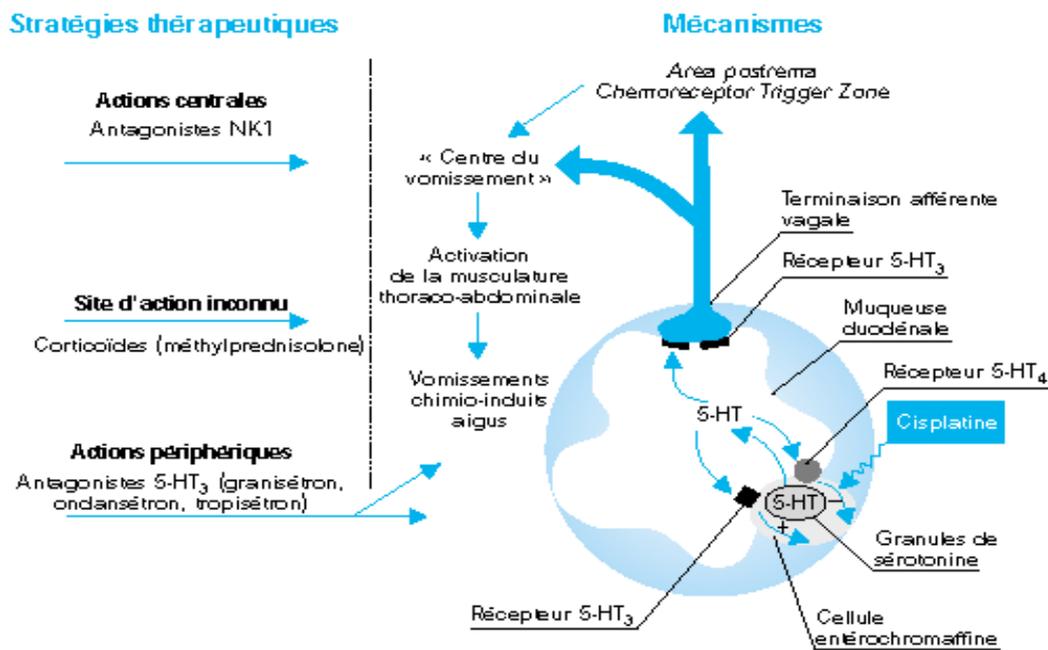


Figure 60 : Stratégies thérapeutiques employées pour les vomissements immédiats [94].

Pour les nausées et les vomissements retardés :

Les sétrons ne sont pas utilisés en première intention puisqu'ils semblent peu efficaces dans ce type de vomissements. L'aprépitant, quant à lui, est utilisé surtout s'il s'agit de molécules hautement émétiçantes (protocole 4). Si la sensation de nausées ou si les vomissements se prolongent, malgré l'utilisation des divers protocoles détaillés précédemment, le malade pourra utiliser des neuroleptiques antiémétiques (antagonistes dopaminergiques, tab.56) associés à des corticoïdes.

DCI	Spécialités	Principaux effets indésirables
métoclopramide	Primpéran®, Anausin®	Sédation, hypotension, réactions extrapyramidales, sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, rétention urinaire.
alizapride	Plitican®	
dompéridone	Motilium®	
métopimazine	Vogalène®	
halopéridol	Haldol® inj	

Tableau 56 : Différents antagonistes dopaminergiques utilisés à visée anti-émétique.

Vogalène® est plutôt utilisé pour les nausées et les vomissements induits par les chimiothérapies tandis que Haldol® possède l'AMM seulement pour les nausées et les vomissements post-radiothérapeutiques.

3.2.1.3.3. L'homéopathie [125]

La posologie est de 5 granules 3 fois par jour tous les jours en traitement de fond. En cas de survenue de nausées, 5 granules pourront être repris autant de fois que nécessaire. Les souches utilisées sont :

- Nux vomica en 9 CH, si les vomissements soulagent le malade. Le patient présente une hypersensibilité aux odeurs et aux parfums. L'examen clinique montre une langue chargée à la base par un enduit blanc. Des diarrhées sont rapportées. Souvent, cette souche est donnée dans des suites d'intoxications alimentaires,
- Ipeca en 7 CH, lorsque les vomissements ne soulagent pas les nausées. La langue est propre et une salivation importante est constatée. L'individu, souvent pâle, présente des sensations de dérangements gastriques,
- Colchicum autumnale en 9 CH, ressemble à Nux vomica (langue chargée, diarrhées et aggravation des troubles par les odeurs alimentaires),
- Cocculus en 9 CH, quand les nausées surviennent à la suite d'une odeur alimentaire, à l'idée de manger ou à la vue de nourriture. Les vomissements sont accompagnés de pâleur, d'une sensation de vertiges et de vide gastrique. Le grand air n'améliore pas les symptômes,
- Tabacum en 9 CH, lorsque les symptômes (nausées, vertiges, sueurs froides, pâleur...) sont améliorés par l'air frais,
- Veratrum album en 9 CH, pour des vomissements violents et douloureux, accompagnés de sueurs froides, de diarrhées et de possibles malaises vagues.

3.2.2. La diarrhée [129] [130] [131]

3.2.2.1. Généralités

L'apparition d'une diarrhée se caractérise par une augmentation du nombre de selles quotidiennes (plus de 3 selles par jour) et un ramollissement par rapport à l'ordinaire. Cela peut s'accompagner de douleurs abdominales (coliques) ou rectales (ténésmes). Elle est provoquée par une augmentation des sécrétions d'eau et d'électrolytes ainsi que par une diminution de l'absorption des aliments. Elle peut avoir de nombreuses répercussions sur la qualité de vie du malade et elle peut causer de graves complications (fig. 61). La fréquence des diarrhées est variable d'un individu à l'autre.

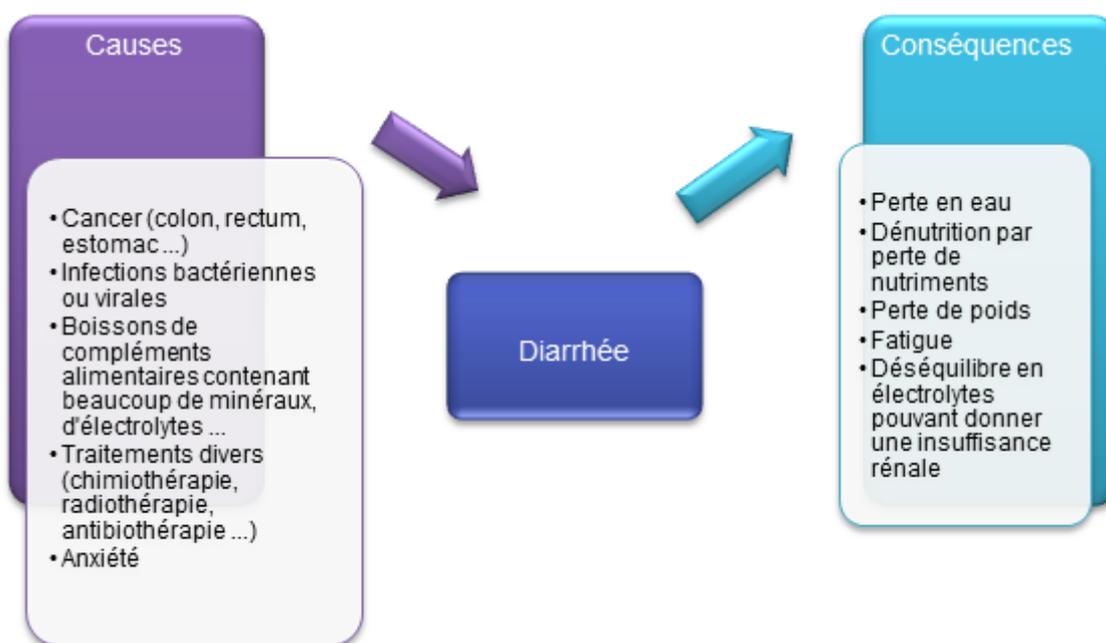


Figure 61 : Causes et conséquences d'une diarrhée.

3.2.2.2. Prévention

Puisqu'aucun facteur de risque n'a été réellement mis en avant, il est difficile pour les médecins de savoir si un patient a plus de risque qu'un autre d'avoir une diarrhée pour un même traitement. De plus, il n'a pas été prouvé qu'utiliser des médicaments anti-diarrhéiques à titre préventif soit efficace, surtout que ces derniers pourraient induire une

constipation non souhaitable. Il n'est donc pas recommandé de les utiliser à cette visée. En outre, les modifications des habitudes alimentaires ne semblent pas avoir un effet préventif.

3.2.2.3. Prise en charge

Une prise en charge précoce de cet effet indésirable permettrait une résolution optimale. C'est pourquoi, il est important d'avertir le médecin le plus tôt possible. Il est nécessaire que le patient sache qu'une diarrhée persistante expose à des risques de complications (pouvant engager le pronostic vital) comme la déshydratation, provoquée par une perte importante d'eau. Le malade doit signaler aussi à son médecin si d'autres symptômes accompagnent l'apparition de la diarrhée tels que la fièvre, les vertiges, les malaises, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales ou la présence de sang dans les selles.

La prise en charge reposera principalement sur l'association de règles hygiéno-diététiques et la prise de médicaments anti-diarrhéiques.

3.2.2.3.1. Les règles hygiéno-diététiques

En cas d'épisode diarrhéique, il est conseillé de boire, environ 2 litres d'eau par jour, afin de compenser les pertes d'eau et d'éviter la déshydratation. Cependant, pour se réhydrater, l'eau plate est indispensable mais pas suffisante. Il est conseillé de consommer aussi des boissons riches en sel ou en sucre, comme des bouillons ou des « colas » (sans bulle).

Pour ce qui est de l'alimentation (tab. 57), il est recommandé de manger légèrement à chacun des principaux repas (petit-déjeuner, déjeuner et dîner) et de faire des collations au cours de la journée. Le régime repose tout d'abord sur la consommation de riz, de bananes, de compotes de pommes et de pain (sauf le pain complet). Puis, à mesure que les symptômes régressent, il est possible de réintroduire progressivement d'autres aliments comme les pâtes (sans sauce), le blanc de poulet (sans la peau) et les œufs brouillés.

Les aliments	Leurs actions
A prendre	
Le riz, les pommes de terre et le pain (sauf complet)	Sont totalement absorbés par l'organisme laissant donc peu de résidus => selles moins abondantes
Les légumes bouillis	Apportent beaucoup d'eau
Les boissons riches en sucres mais sans gaz	Apportent beaucoup d'eau et du glucose
A éviter	
Les graisses dont les sauces (attention au mode de cuisson : pas de fritures)	Favorisent la survenue des diarrhées
Les fibres (fruits, légumes crus, céréales complètes)	Sont très peu digérées => augmentent donc les selles
Les plats épicés	Irritent le tube digestif
Le lait et les produits laitiers	Les chimiothérapies peuvent entraîner temporairement des intolérances au lactose
Le café	Accélère le transit
L'alcool	Irrite le tube digestif
Les choux	Produisent des gaz qui peuvent entraîner des douleurs abdominales

Tableau 57 : Aliments et boissons à prendre ou à éviter en cas de diarrhées.

3.2.2.3.2. Les anti-diarrhéiques

Les ralentisseurs du transit sont des opiacés agonistes des enképhalines, capables d'induire un ralentissement du flux intestinal. Les molécules représentant cette classe sont : le loperamide (Imodium®, Imodium lingual® ...) et l'oxyde de loperamide (Arestal®).

Les anti-sécrétoires, représentés par le racécadotril (Tiorfan®, Tiorfanor®), inhibent les enképhalinasés (qui métabolisent les enképhalines) et ils diminuent la sécrétion d'électrolytes. Il existe aussi des pansements gastriques tels que la diosmectite (Smecta®).

Le traitement de première intention est le loperamide. En cas d'inefficacité, la prise d'anti-sécrétoires peut être conseillée. L'association des deux classes médicamenteuses est également envisageable.

3.2.2.3.3. L'homéopathie

Les souches utilisées sont prises à la posologie de 5 granules 3 fois par jour :

- Arsenicum album en 15 CH, pour les diarrhées brûlantes accompagnées de frissons et d'une altération de l'état général,
- Nux vomica, Colchicum autumnale et Veratrum album, tous en 9 CH (voir leur caractéristiques en 3.2.1.3.3.).

3.2.3. La constipation [91] [129] [131]

3.2.3.1. Généralités

La constipation, aux causes multiples (fig.62), se caractérise par une diminution de la fréquence des selles. Il s'agit d'un durcissement des selles qui se déshydratent. Le transit s'en retrouve ralenti. Plus les selles sont dures, plus elles peuvent provoquer des douleurs importantes et même des saignements.

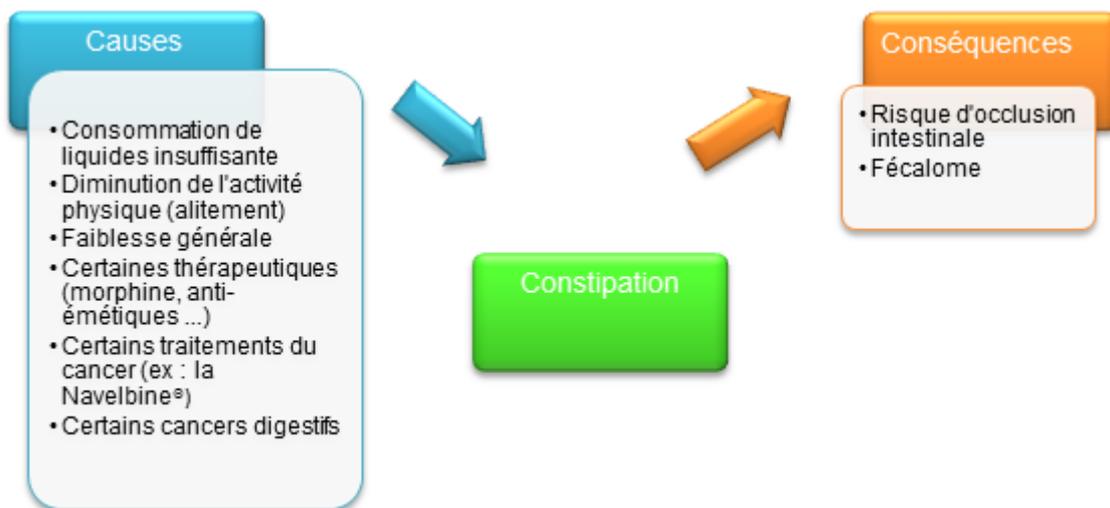


Figure 62 : Causes et conséquences d'une constipation.

Une absence de selles pendant plus de 3 jours, accompagnée ou non de crampes importantes et/ou de vomissements, ou de présence de sang dans les selles, doit inciter le patient à contacter son médecin.

3.2.3.2. Prévention

La prévention de la constipation se fait par :

- une surveillance du transit,
- une bonne hydratation (2 litres d'eau) et une alimentation riche en fibres (tab. 58),
- une activité physique régulière,
- un emploi quotidien de laxatifs doux comme les laxatifs osmotiques, par exemple, le lactulose (Duphalac®) à raison de 1 à 2 sachet(s) par jour le matin.

Légumes	Produits céréaliers
Artichaut : 5 g	Farine complète : 9 g
Carotte : 3 g	Pain complet : 8,5 g
Champignons : 2,5 g	Pain blanc : 1 g
Chou : 4 g	Pain intégral : 9 g
Épinard cuit : 6,5 g	Riz blanc : 1,5 g
Laitue : 2 g	Riz complet : 4,5 g
Mâche : 5 g	Son : 40 g
Persil : 9 g	
Petit pois cuits : 12 g	
Poireaux : 4 g	
Pois chiches frais : 2 g	
Radis : 3 g	
Soja (haricot mungo) : 25 g	
Légumes secs	
Haricots secs : 25 g	
Lentilles : 12 g	
Pois cassés : 23 g	
Pois chiches secs : 23 g	
Flageolets secs : 25 g	
Fruits secs oléagineux	Fruits frais
Amandes : 14 g	Figues fraîches : 5 g
Cacahuètes : 8 g	Fraises : 2 g
Dattes : 9 g	Framboises : 7,5 g
Figues sèches : 18 g	Groseilles : 7 g
Noix de cajou : 3,5 g	Pêches : 2 g
Noix de coco sèches : 24 g	Poires avec peau : 3 g
Pruneaux : 17 g	Pommes avec peau : 3 g
Raisins secs : 7 g	

Tableau 58 : Valeur en fibres alimentaires pour 100 g d'aliments (poids frais) [132].

3.2.3.3. Prise en charge

La prise en charge se base sur l'association de règles hygiéno-diététiques et l'administration de laxatifs.

3.2.3.3.1. Les règles hygiéno-diététiques

Les consignes qui peuvent être transmises au patient sont :

- avoir un apport quotidien en fibres important. Les fibres sont retrouvées dans les légumes verts, les céréales, les graines complètes, les fruits crus avec la peau (pommes, poires, prunes), les fruits secs (dattes, pruneaux, abricots), le jus de pruneaux... (tab.58). Des rendez-vous avec des diététiciens peuvent être organisés dans les structures de soins afin d'optimiser la prise en charge,
- augmenter l'absorption de liquides, notamment de l'eau Hepar. Boire de l'eau le matin à jeun stimule également le transit,
- exercer une activité physique, adaptée à l'état général,
- éviter les aliments constipants comme le chocolat, les œufs ...

3.2.3.3.2. Les traitements médicamenteux

Les thérapeutiques (tab. 59) utilisées sont préférentiellement les laxatifs osmotiques puis les laxatifs de lest. Des lavements évacuateurs peuvent également être prescrits mais le médecin devra s'assurer que le patient n'est pas en thrombopénie ou en leucopénie car, agressifs pour la muqueuse rectale, ils pourraient induire des saignements et créer une voie d'entrée pour les infections.

Laxatifs osmotiques		Laxatifs de lest	Lavements évacuateurs
Polyéthylène glycol	Sucrés		
Macrogol (Forlax®)	Lactulose (Duphalac®)	Ispaghul (Spagulax®)	Hydrogénophosphate de sodium et dihydrogénophosphate de sodium (Normacol lavement®)
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Avec parcimonie chez le diabétique </div>			

Tableau 59 : Classes médicamenteuses utilisables dans le traitement de la constipation.

Il sera important que le pharmacien insiste sur le fait que des laxatifs peuvent être donnés en traitement de fond. Il est également essentiel de signaler qu'aucune automédication ne doit être faite, les laxatifs ayant des effets indésirables. En effet, les laxatifs stimulants (comme Dulcolax®), en vente libre, induisent des hypokaliémies, tandis que les laxatifs lubrifiants (comme Lansoyl®) provoquent une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles, ce qui peut ne pas être souhaitable.

Une modification (réduction) des traitements associés induisant une constipation (ex : la morphine) et des massages de ventre pour favoriser la digestion et le transit sont également conseillés.

Si, malgré ces traitements, les selles ne sont pas réapparues après 24 h, il faut impérativement recontacter le médecin.

Pour le traitement de la constipation induite par les morphiniques, si après l'administration de laxatifs osmotiques ou de lavements évacuateurs, aucun résultat n'est obtenu, le médecin pourra prescrire le Relistor® (bromure de méthylnaltrexone), administré en injection sous-cutanée au patient.

3.2.3.3.3. L'homéopathie [125]

Les souches utilisées sont prises à la posologie de 5 granules 3 fois par jour :

- Opium en 15 CH, lorsqu'une céphalée est associée,
- Plumbum metallicum en 9 CH, si la constipation est accompagnée de spasmes et de sécheresse des muqueuses,
- Causticum en 9 CH, s'il y a une diminution de la force musculaire,

- Magnesia phosphorica en 9 CH, quand la constipation est associée à des crampes digestives (améliorées par la flexion),
- Alumina en 5 CH, lorsqu'il y a une sécheresse des muqueuses.

3.2.4. Les modifications alimentaires à l'origine de variation de poids [133]

L'arsenal thérapeutique utilisé face au cancer peut induire une perte de poids ou une prise de poids (hormonothérapies). Les hormonothérapies pouvant également induire une augmentation du cholestérol, des conseils nutritionnels pourront être donnés.

3.2.4.1. La perte de poids [93] [134] [135]

3.2.4.1.1. Généralités

La perte de poids est souvent liée à l'anorexie qui correspond à une perte ou à une forte diminution de l'appétit mais aussi à un déficit de masse musculaire et des réserves de masses graisseuses. On parle de cachexie¹⁹ cancéreuse. Ce trouble est fréquemment rencontré lors de la chimiothérapie. Il peut persister relativement longtemps après les traitements. Les causes peuvent être multiples :

- le stress, la fatigue, la douleur,
- les troubles du goût et de l'odorat : la perte de goût, les odeurs écœurantes...,
- une mucite ou une sécheresse buccale,
- la présence de facteurs tumoraux qui augmentent les dépenses énergétiques (fig.63),
-

Il sera important, pour le pharmacien, de faire prendre conscience au malade qu'avoir une bonne alimentation est essentiel. En effet, pour lutter contre la maladie, le corps a besoin d'énergie qui est obtenue par la nourriture (fig.63). Le patient doit suivre régulièrement l'évolution de son poids.

Une perte de poids peut avoir des conséquences graves : un épuisement de l'organisme engendrant une grande fatigue, une altération du système immunitaire, une diminution de la fonction de certains organes, un retard de cicatrisation, une dépression...

¹⁹ Une cachexie est un affaiblissement profond de l'organisme lié à une dénutrition importante.

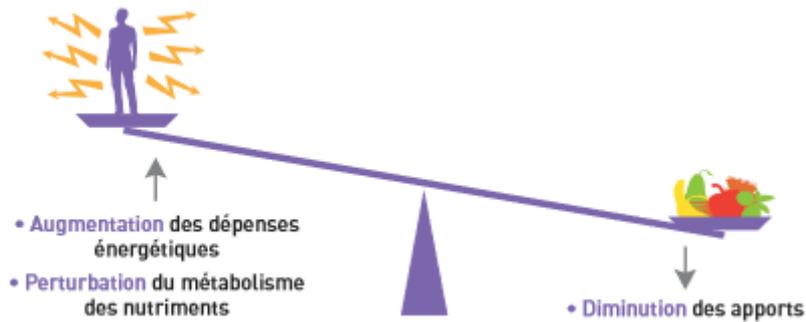


Figure 63 : Déséquilibre au cours de la cachexie cancéreuse [136].

3.2.4.1.2. Prévention

De façon préventive, il est recommandé d'enrichir les plats en mettant de la crème fraîche épaisse, plus d'œufs que nécessaire dans la réalisation des plats, du fromage avec les légumes (les cuisiner sous forme de gratins)...

3.2.4.1.3. Prise en charge

Plusieurs conseils peuvent être donnés afin de favoriser l'alimentation du malade. Il faut identifier l'origine de la perte d'appétit. La consultation chez un diététicien peut être souhaitable pour établir des recommandations personnalisées.

Les conseils face ...

... à un manque d'envie

Pour les patients qui n'ont pas envie de manger, il peut leur être conseillé de :

- fractionner les repas au maximum sans s'occuper de l'heure. Il s'agit de manger quand le patient éprouve une sensation de faim,
- avoir à portée de mains les aliments favoris afin de pouvoir les manger si l'envie se manifeste,
- limiter les boissons au moment du repas car elles donnent l'impression d'être rassasié trop rapidement,

- favoriser les boissons « nutritives » comme les jus de fruits ou les sodas à la place de l'eau, du thé ou du café,
- éviter de consommer des quantités importantes d'aliments riches en fibres en raison de la sensation rapide de satiété qu'ils procurent,
- faire du repas un moment de détente et convivial, en invitant des amis, en dressant une belle table, en mettant de la musique, ...,
- prendre des aliments qui stimulent l'appétit comme les jus de fruits et les apéritifs (en quantité limitée), le bouillon, les sorbets, quelques tranches de pommes, le chewing-gum, ...

... à une perte de goût ou à un goût désagréable

Il n'est pas rare que certains traitements perturbent le goût temporairement. Les aliments peuvent prendre un goût métallique ou amer, ou bien ils peuvent donner la sensation d'être trop sucrés ou trop salés. Dans ce cas, il faut mettre en évidence les aliments qui provoquent, chez le malade, le plus souvent ces troubles et les remplacer par un aliment ayant les mêmes valeurs nutritives mais ne présentant pas ces inconvénients.

En cas de goût métallique ou amer, il est conseillé de prendre de la viande blanche, des œufs ou encore du poisson à la place de la viande rouge mais aussi de remplacer les légumes verts par des féculents (pâtes, riz, pommes de terre) et les fruits crus par des compotes ou des fruits cuits.

En cas de sensation de trop salé, il sera recommandé d'éviter les charcuteries, les plats industriels ainsi que le fromage.

Pour les impressions de trop sucré, la prise de desserts préparés ne sera pas souhaitée.

... à des odeurs écœurantes

Dans ce cas, il faut minimiser les contacts avec les aliments qui peuvent dégouter le malade. Si c'est possible, il est préférable que quelqu'un d'autre prépare le repas. L'odeur étant davantage véhiculée par certains modes de cuisson, les grillades ainsi que les fritures seront à bannir. Il faut également savoir que réchauffer les plats à basse température permet de limiter l'émission d'odeur. Cependant, dans l'idéal, il faut privilégier les plats froids ou à température ambiante comme les salades et les sandwiches. Bien évidemment, les aliments qui dégagent naturellement une odeur forte (poissons, œufs, différents types de choux, oignon...) sont à proscrire.

... à une sécheresse buccale et/ou à une mucite

Les affections de la muqueuse buccale peuvent rendre la déglutition difficile et induire des intolérances diverses (il n'est pas rare que des intolérances au lactose apparaissent en cas d'inflammation de la bouche), engendrant une anorexie. Ces troubles seront traités dans une partie ultérieure.

... à des maux de gorge

Un mal de gorge peut être provoqué, par exemple, par la chirurgie lors d'intubation pour l'anesthésie générale. Il faudra, dans un premier temps, prendre des aliments dont la consistance n'entraîne pas de difficulté à la déglutition (compote, purée ...) puis revenir progressivement vers une alimentation solide.

Des souches homéopathiques, pour limiter les maux de gorge induits par un traumatisme, peuvent être utilisées à la posologie de 5 granules 3 fois par jour : Arnica montana en 9 CH et Apis melifica en 15 CH.

L'arsenal thérapeutique face à une perte de poids

L'anorexie conduit, dans un premier temps, à la prescription de compléments alimentaires permettant ainsi de conserver une motricité intestinale (annexe n°5). Cependant, pour cela, il faut que le patient et son entourage soient réceptifs à la prise en charge.

En cas de persistance de la perte de poids, la mise en place de nutrition entérale ou parentérale peut être nécessaire (annexe n°6).

3.2.4.2. La prise de poids [128] [137]

3.2.4.2.1. Généralités

Avec les traitements hormonaux il n'est pas rare qu'une prise de poids soit constatée. L'augmentation du taux de cholestérol est également possible.

3.2.4.2.2. Prévention

Contre la prise de poids : l'activité physique est l'un des piliers de la prévention de la prise de poids. Bien évidemment, celle-ci doit se faire dans le respect des capacités et de l'état du patient. Une alimentation saine est également conseillée.

Contre l'apparition du cholestérol : la mise en place d'un régime hypocholestérolémiant peut être conseillée. Il s'agit de diminuer l'apport en acides gras saturés (< 10 % des apports énergétiques totaux) en diminuant notamment la prise d'abats, d'œufs, ... Une substitution par les acides gras mono et polyinsaturés doit être effectuée (recommandation de l'ANSM). Ainsi, le beurre est remplacé par de la margarine, la viande rouge, grasse, par de la viande blanche ou du poisson, l'huile de tournesol par de l'huile de colza ... Il est aussi recommandé d'augmenter l'apport de fibres et de micronutriments présents dans les fruits (pomme, fraise, orange ...), les produits céréaliers (avoine ...) et les légumes (aubergine, haricot vert, ...).

3.2.4.2.3. Prise en charge

La prise en charge d'une prise de poids ou du cholestérol sera différente. Pour le cholestérol, la mise en place de traitements allopathiques peut avoir lieu. Pour toutes les classes médicamenteuses citées, seulement une molécule représentante sera mentionnée.

Contre la prise de poids : aucun traitement allopathique ne sera mis en place. Cependant, des conseils alimentaires peuvent être donnés. Le pharmacien peut également conseiller au malade de consulter un diététicien. Exercer une activité physique est également un facteur important dans la perte de poids, comme cela a été précédemment énoncé.

Contre le cholestérol : la réduction de ce trouble métabolique pourra se faire à l'aide des thérapeutiques suivantes :

- les fibrates : fénofibrate (Lipanthyl®),
- les inhibiteurs de la HMG-Co-A réductase : atorvastatine (Tahor®),
- les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : ézétimibe (Ezetrol®).

Les règles hygiéno-diététiques concernant le cholestérol précédemment exposées doivent être scrupuleusement respectées.

3.3. Les troubles sanguins [138]



3.3.1. L'anémie [139] [140] [141] [142]

3.3.1.1. Généralités

L'anémie est un effet secondaire possible des différentes chimiothérapies et des radiothérapies mais aussi des chirurgies par perte liquidienne. Le manque d'oxygénation des cellules induit par l'anémie va être à l'origine de plusieurs symptômes déjà cités précédemment qui sont : une fatigue importante non résolue par le repos, une pâleur de la peau et des muqueuses (ongles), un essoufflement à l'effort même modéré, une accélération du pouls, des palpitations cardiaques, des vertiges... Face à ces signes évocateurs, le médecin fera une prise de sang pour confirmer ou exclure le diagnostic de l'anémie (tab. 60).

Taux d'hémoglobine pour diagnostiquer l'anémie au niveau de la mer (g/l)[‡]

Population	Pas d'anémie*	Anémie*		
		Légère [‡]	Modérée	Grave
Enfants de 6 à 59 mois	110 ou plus	100-109	70-99	inférieur à 70
Enfants de 5 à 11 ans	115 ou plus	110-114	80-109	inférieur à 80
Enfants de 12 à 14 ans	120 ou plus	110-119	80-09	inférieur à 80
Femmes qui ne sont pas enceintes (15 ans et plus)	120 ou plus	110-119	80-109	inférieur à 80
Femmes enceintes	110 ou plus	100-109	70-99	inférieur à 70
Hommes (à partir de 15 ans)	130 ou plus	100-129	80-109	inférieur à 80

[‡] Adapté des références bibliographiques 5 et 6.

* Hémoglobine en grammes par litre.

[‡] Le terme de « légère » prête à confusion : la carence en fer en est déjà à un stade avancé quand on détecte une anémie. Elle a des conséquences, même s'il n'y a pas d'anémie clinique apparente.

Tableau 60 : Anémie en fonction du sexe, de l'âge et de l'état physiologique [143].

3.3.1.2. Prévention

Certains conseils peuvent être proposés afin de limiter la survenue de l'anémie :

- avoir une alimentation riche en fer (poissons, viandes rouges, foie, légumes et fruits secs, cacao ...), en acide folique (céréales, foie de volailles...) et en vitamine B12 (viandes et abats maigres, charcuteries, fromages...) pour aider l'organisme à produire des globules rouges,
- se reposer et éviter tout surmenage. Ne pas hésiter à solliciter l'entourage pour les travaux ménagers et l'entretien de la maison.

Il est important de rappeler au patient la symptomatologie de l'anémie afin que celui-ci puisse contacter son médecin au plus vite s'il présente un ou plusieurs signe(s) évocateur(s).

3.3.1.3. Prise en charge

L'anémie, de par la fatigue qu'elle engendre, diminue la qualité de vie et altère l'état général de la personne malade. Il n'est pas rare qu'elle s'aggrave au fur et à mesure des séances de chimiothérapie, pouvant conduire à un report de la séance. En cas de baisse trop importante, le médecin sera amené, soit à prescrire un traitement, soit à demander des transfusions de culots globulaires (tab. 61). En cas de prescription, c'est l'érythropoïétine²⁰ (EPO) exogène, stimulant la formation de globules rouges à partir des précurseurs, qui est employée (fig. 64). L'EPO exogène est aussi appelée ASE (Agent Stimulant l'Erythropoïèse) ou érythropoïétine recombinante. L'utilisation de ces ASE en préventif n'a pas montré d'efficacité d'après les données analysées dans le SOR 2007 [141] et ils sont donc utilisés seulement en curatif.

Taux hémoglobine	Traitements	
< 8 g/dL	Transfusion	Traitement parallèle
8 à 10 g/dL	ASE ± transfusion	des autres causes
10 à 12 g/dL	ASE éventuellement	d'anémie
Taux cible : > 12 g/dL		

Tableau 61 : Prise en charge de l'anémie chimio-induite [131].

²⁰ Erythropoïétine : facteur de croissance des globules rouges. Elle est sécrétée en majorité par le rein (en moindre quantité par le foie). Sa production a lieu lors d'une baisse de la concentration en oxygène dans le sang artériel ou lors d'une augmentation des besoins en oxygène.

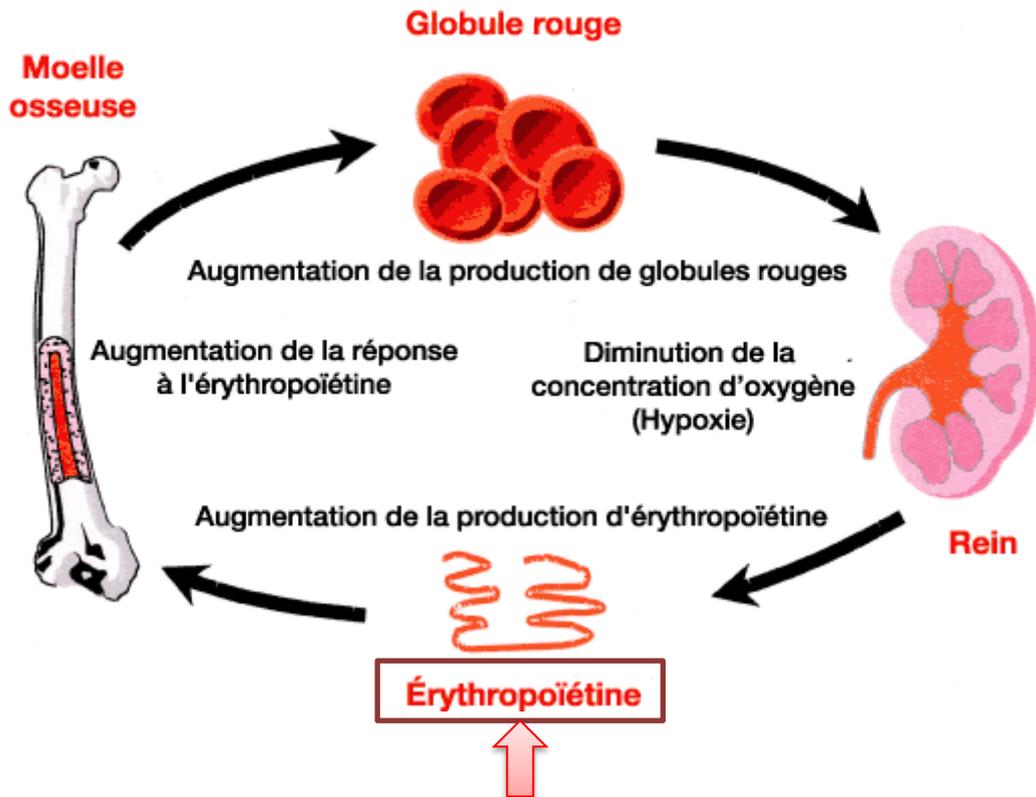


Figure 64 : L'EPO et les globules rouges [144].

Une prescription d'acide folique et de fer peut être utile en complément. Des prises de sang permettant d'évaluer la NFS seront ensuite effectuées toutes les semaines afin de suivre l'évolution de l'anémie.

Les conseils liés à la délivrance de l'EPO

Les spécialités prescrites peuvent être l'époétine alpha (Eprex®, Binocrit®), l'époétine bêta (Neorecormon®), l'époétine zeta (Retacrit®), l'époétine thêta (Euporatio®) ou la darbépoétine (Aranesp®).

Les EPO sont des médicaments d'exception, soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle.

Puisqu'il s'agit d'une hormone, la voie d'administration orale est impossible. L'EPO est sous forme de solution injectable à conserver au réfrigérateur. Les injections en sous-cutanée sont effectuées par un IDE. Afin d'éviter des douleurs au moment de l'injection, il est conseillé de sortir la spécialité du réfrigérateur, 15 à 30 minutes avant l'injection.

Lors de la dispensation, il est important de spécifier au patient qu'une prise régulière de sa tension artérielle doit être effectuée. En effet, l'hypertension artérielle, les événements thromboemboliques et les céphalées sont les effets indésirables les plus rapportés. En cas d'augmentation de la tension, il est nécessaire de contacter son médecin.

L'accompagnement homéopathique [125]

Pour un patient anémié, il peut être conseillé d'utiliser China rubra ou/et Ferrum metallicum en 7 CH, aux posologies habituelles.

3.3.2. La leucopénie, la neutropénie et la lymphopénie

3.3.2.1. Généralités

Les globules blancs (tab. 62) pourront aussi être atteints par les chimiothérapies ou par une radiothérapie de la moelle. Il est cependant distingué :

- la diminution des leucocytes (ensemble des globules blancs) appelée leucopénie,
- la diminution des polynucléaires neutrophiles, nommée neutropénie,
- la diminution des lymphocytes, désignée lymphopénie.

Face à ces atteintes, des diminutions de posologies ou des reports de cures peuvent avoir lieu.

	Concentration absolue
Polynucléaires neutrophiles	2 - 7,5 G/L
Polynucléaires éosinophiles	0,04 - 0,5 G/L
Polynucléaires basophiles	< 0,10 G/L
Lymphocytes	1 - 4 G/L
Monocytes	0,2 - 1 G/L
Lymphocytes T CD4	0,5 - 1,6 G /L
Lymphocytes T CD8	0,4 - 0,8 G/L

Tableau 62 : Valeurs normales des différents globules blancs [145].

3.3.2.2. Prévention [146] [147]

Il est fréquent que lors, d'un traitement anticancéreux, le taux de globules blancs diminue. Cela peut entraîner des infections et une fatigue, voire une baisse du moral de la personne malade. Afin d'éviter les infections, il est recommandé de :

- éviter le contact avec les personnes atteintes de grippe, d'un rhume, ...,
- éviter les piscines publiques et les transports en commun,
- éviter les tâches domestiques à l'origine de poussières,
- mettre des gants pour le bricolage, le jardinage ... pour protéger la peau,
- utiliser un rasoir électrique et non un rasoir à lame,
- se laver les mains régulièrement (après les toilettes et avant les repas), avoir une bonne hygiène buccale et corporelle (notamment au niveau des plis, du périnée, du visage...),
- prendre sa température en cas de doute de syndrome fébrile. En cas de présence de signes d'infection (fièvre > 38°C, toux, frissons, maux de gorge, diarrhées, brûlures urinaires, rougeur ou suintement autour de la chambre implantable...), il est impératif de contacter son médecin dans le but de réaliser une prise de sang en urgence et d'éventuellement débiter un traitement par antibiotique. Tout épisode fébrile, entre deux cures de chimiothérapie, doit alerter le patient,
- éviter les aliments crus qui peuvent contenir des germes (ex : poisson cru) et éplucher les légumes et les fruits consommés.

Une surveillance de la NFS est nécessaire.

L'amifostine (Ethyol®) est un chimioprotecteur qui est indiqué dans la prévention du risque de neutropénie et de ses conséquences (infections)²¹ .

3.3.2.3. Prise en charge [128]

Face à une diminution des globules blancs, la prescription de facteurs de croissance médullaire (G-CSF) est nécessaire. En effet, ces facteurs sont capables d'augmenter le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang, en multipliant le nombre de cellules progénitrices et en raccourcissant la durée de maturation intra-médullaire des polynucléaires

²¹ L'amifostine est indiquée également dans la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine et dans la prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard.

neutrophiles. Le filgrastim (Neupogen®) et le lenograstim (Granocyte®) sont débutés le jour suivant la chimiothérapie. Plusieurs injections sous-cutanées ont lieu, tout en effectuant un suivi de la formule sanguine (4 NFS par semaine en moyenne). Le pegfilgrastim (Neulasta®), correspondant à la forme pégylée²² de Neupogen®, est prescrit en une seule injection sous-cutanée par cycle de chimiothérapie, à débiter 24 à 48 h après la fin de la séance. La durée des traitements doit couvrir la date présumée du nadir et elle est donc d'environ 10 à 14 jours.

Neupogen® et Neulasta® se conservent au réfrigérateur (+ 2°C à + 8°C) tandis que Granocyte® se conserve à température ambiante (25°C). Pour Granocyte®, après sa reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, sa stabilité a été démontrée pendant 24 h s'il est ensuite conservé au réfrigérateur.

L'injection sera effectuée par un IDE ou par le malade lui-même. S'il le fait lui-même, il devra vérifier qu'aucune particule n'est présente dans la solution. Il ne doit pas agiter la solution de manière trop forte car cela pourrait entraîner une perte d'efficacité. Afin de minimiser les douleurs au point d'injection, il est conseillé de laisser le médicament un court instant à température ambiante avant l'administration.

Des effets secondaires à type de douleurs osseuses (surtout au niveau du bassin) ou musculo-squelettiques peuvent survenir. Elles sont contrôlées par l'utilisation d'antalgiques usuels (tel que le paracétamol) et elles cèdent à l'arrêt du traitement. L'éventuelle survenue d'une réaction locale doit amener le pharmacien à signaler au patient qu'il est important de varier les sites d'injection. L'apparition de signes pulmonaires comme une toux, une dyspnée ou encore une fièvre, pouvant évoquer un syndrome de détresse respiratoire, doit être rapportée le plus rapidement possible au médecin.

Si, malgré les injections, la quantité de globules blancs n'est pas suffisante, le médecin peut décider de retarder la chimiothérapie ou d'en modifier la dose.

3.3.3. La thrombopénie [138] [140] [147]

3.3.3.1. Généralités

Une thrombopénie correspond à une diminution du nombre de plaquettes sanguines. Permettant l'arrêt des saignements, la diminution du nombre de plaquettes a pour principale

²² La pégylation correspond à l'association du médicament avec du polyéthylène-glycol (PEG), ayant un poids moléculaire élevé, ce qui permet d'allonger la demi-vie d'élimination de la molécule.

conséquence d'entraîner des hémorragies. Des prises de sang sont effectuées régulièrement, pendant toute la durée des traitements, afin de suivre le taux de thrombocytes. Les manifestations d'une thrombopénie sont :

- pour les événements mineurs : une gingivorragie, une ecchymose, un hématome, une épistaxis, une rectorragie, des saignements non résolutifs à la compression, des urines rouges, des selles noires, ... ,
- pour les événements majeurs : une hémorragie digestive, une hémorragie méningée...

Ce risque hémorragique est majoré par la prise d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire, mais aussi en fonction de la chimiothérapie utilisée. La mitomycine C, les nitroso-urées, le carboplatine et l'étoposide sont reconnus comme étant les plus thrombopéniants.

3.3.3.2. Prévention

Aucun traitement préventif n'existe. Seuls, certains conseils pourront être apportés comme :

- savoir reconnaître les signes d'une thrombopénie (éducation thérapeutique du patient), précédemment cités,
- lutter contre la constipation, en adaptant son alimentation (riche en fibres),
- ne pas se forcer à se moucher,
- ne pas utiliser de thermomètre rectal,
- ne pas avoir recours à des laxatifs puissants, des suppositoires ou des lavements,
- ne pas faire de douche vaginale,
- ne pas utiliser de rasoir à lame mais prendre un rasoir électrique,
- éviter les aliments irritants pour la muqueuse digestive (épices ...),
- utiliser une brosse à dents souple et bannir les fils dentaires et les bains de bouche à l'alcool qui assèchent la muqueuse, l'exposant plus à des irritations,
- utiliser des baumes à lèvres pour empêcher qu'elles ne se fissurent.

Le pharmacien doit sensibiliser le malade à l'automédication. La prise d'anti-inflammatoires est déconseillée car ils peuvent majorer les saignements.

3.3.3.3. Prise en charge

La prise en charge repose essentiellement sur des transfusions de plaquettes. La récupération de valeurs normales pourra prendre 6 semaines.

3.3.4. Les troubles circulatoires

3.3.4.1. Généralités

Plutôt induits par l'hormonothérapie, il n'est pas rare que des troubles circulatoires, se manifestant par une sensation de jambes lourdes, soient rapportés au pharmacien ou au médecin.

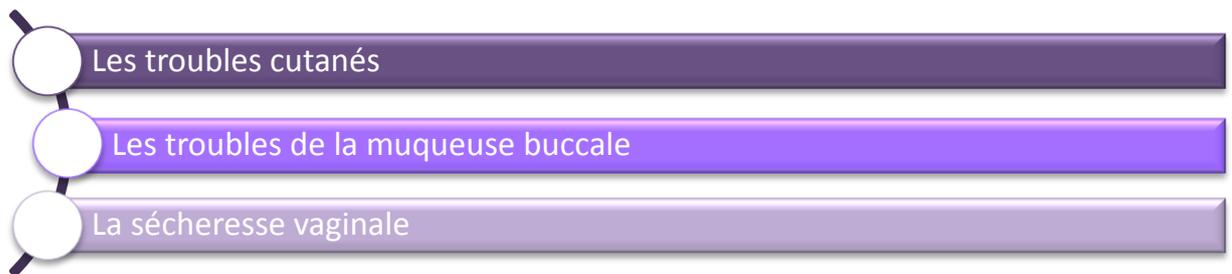
3.3.4.2. Prévention

La prévention peut se faire dans un premier temps par de simples conseils comme le fait de porter des bas de contention lors des grands trajets, finir la douche par un jet d'eau froide (pour les patients n'ayant pas de troubles sensitifs), ...

3.3.4.3. Prise en charge

Pour minimiser le ressenti de ces troubles, la prise en charge pourra se faire par le port de bas de contention tous les jours, l'utilisation de veinotoniques (toute automédication est déconseillée il faut dialoguer avec son médecin spécialiste afin d'éviter toutes associations non-désirées) ou le recours à l'homéopathie avec des souches telles que l'Hamamélis ...

3.4. Les troubles cutanéomuqueux



3.4.1. Les troubles cutanés

La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être à l'origine d'atteintes cutanées situées sur des zones spécifiques comme les mains et les pieds ou sur tout le corps. Ces manifestations sont plus ou moins bien supportées par le patient en fonction du degré d'atteinte et de sa sensibilité. Afin d'assurer l'observance des traitements, la prise en charge des atteintes cutanées est essentielle.

3.4.1.1. Les radiodermites [75] [80] [82]

3.4.1.1.1. Généralités (voir 2.3.1.2.1.)

3.4.1.1.2. Prévention

Des conseils, pendant la radiothérapie, doivent être donnés comme :

- porter des vêtements en coton ou en soie. Proscrire le port de laine et de vêtements synthétiques. Pour les radiothérapies du sein, il est recommandé de porter des sous-vêtements sans armature,
- laisser la peau le plus possible à l'air libre,
- utiliser, pour l'hygiène quotidienne, du savon syndet ; un savon gras, pH neutre, doux, non-détergent. L'usage du savon de Marseille ou du savon d'Alep n'est pas conseillé car ils assèchent la peau. Se laver plusieurs fois par jour pour éviter les macérations est également recommandé. Les douches devront se faire avec de l'eau tiède et non de l'eau chaude,
- utiliser un rasoir électrique et non un rasoir à lame,

- ne pas mettre de parfum, d'après rasage, ... Tout produit pouvant contenir de l'alcool, du parfum ... est à bannir,
- ne pas s'exposer au soleil ou utiliser une photo-protection d'indice maximal (le soleil aggrave les réactions cutanées),
- ne pas faire de hammam, de sauna ou de gommages pendant le traitement et l'année qui suit,
- protéger les marquages, nécessaires aux séances de radiothérapie, en cas de baignade,
- ne pas mettre de chaud ou de froid sur la zone à traiter,
- ne pas appliquer de crème avant une séance,
- lutter contre les facteurs favorisant les complications (nécrose) :
 - o éviter les traumatismes,
 - o enrayer la macération : bien se sécher en sortant de la douche en tapotant légèrement et ne surtout pas frotter. L'usage du sèche-cheveux sur la fonction froid est conseillé.

En amont d'une période de radiothérapie, il est important d'hydrater la peau avec des crèmes ou des laits hydratants. Après cette même période de radiothérapie, une hydratation de la zone irradiée sera de nouveau conseillée. Entre temps (pendant la radiothérapie), aucune crème ne devra être appliquée sans avis médical.

A titre préventif, en homéopathie, il peut être prescrit, à la posologie de 5 granules 3 fois par jour, Radium bromatum, Apis mellifica, Hypericum perforatum et/ou Fluoricum acidum en 15 CH et Belladonna en 9 CH [125].

3.4.1.1.3. Prise en charge

Induites par la radiothérapie, les radiodermites sont classées en différents grades en fonction de leurs caractéristiques comme il a été décrit précédemment. Les traitements prescrits seront variables selon le stade de l'atteinte. Il est important que le patient sache qu'il doit éviter l'automédication. Tous les troubles cutanés doivent être rapportés au médecin spécialiste qui choisit ensuite l'attitude à adopter (tab. 63).

Différents grades	Traitements	Photo
Grade I simple Survient dans les jours jusqu'à 3 semaines après irradiation	Poursuite de soins locaux d'hygiène Crèmes émoullientes prescrites (Biafine®, Vaseline, Dexeryl®, Cérat de Galien ...) +/- dermocorticoïdes	
Grade I très érythémateux	Poursuite de soins locaux d'hygiène Crèmes émoullientes prescrites (Biafine®, Vaseline, Dexeryl®, Cérat de Galien ...) ou acide hyaluronique prescrit (Ialuset®) +/- dermocorticoïdes	
Grade II Survient dans les 3 semaines après irradiation 40 à 85 % des cas	Crème à l'acide hyaluronique prescrite (Ialuset®) +/- des pansements absorbants (en discussion) +/- asséchants incolores comme la Biseptine® (en discussion)	
Grade III Survient dans les 4 semaines après irradiation	Nettoyage de la plaie avec du sérum physiologique Pansements (tulles ou interfaces) gras quotidiens ou biquotidiens selon les besoins Pansements absorbants non adhésifs Discussion de l'arrêt de la radiothérapie	
Grade IV	Arrêt de l'irradiation Chirurgie plastique	

Tableau 63 : Prise en charge des radiodermites en fonction de leurs grades.

En ce qui concerne les topiques à appliquer, seule la trolamine (Biafine®) possède l'AMM dans la prise en charge des radiodermites. L'utilisation de la crème de Calendula a cependant montré son efficacité, même si elle ne possède pas d'AMM, tandis que laluset® ne semble pas avoir une réelle efficacité [84]. Ce sera donc au spécialiste de juger quel topique prescrire. La prise de dermocorticoïdes devra se faire avec prudence et le prescripteur devra s'assurer de l'absence d'infection.

Les différents pansements auxquels le malade pourra avoir recours sont détaillés en annexe n°7.

3.4.1.2. Les atteintes cutanées liées à la chimiothérapie [91] [131] [148] [149] [150]

Si l'un des troubles suivants apparaît, le patient devra l'indiquer à son spécialiste.

3.4.1.2.1. La xérose

Comme il a été décrit précédemment, la peau est sèche et elle peut même se fissurer. Elle est fréquemment constatée chez les sujets âgés et les personnes ayant au préalable une peau atopique. Si la xérose n'est pas traitée, elle peut même donner un eczéma, entraînant ensuite un inconfort et des démangeaisons.

A titre préventif

Une hydratation cutanée est importante. Cela peut se faire par l'utilisation de savon surgras ainsi que de crèmes émoullientes.

A titre curatif

Le médecin peut prescrire une crème émoulliente (Dexeryl®). En cas d'apparition d'eczéma, des dermocorticoïdes peuvent être prescrits.

Pour calmer les démangeaisons liées à l'eczéma, il sera également conseillé de prendre une douche plutôt que des bains, de porter des vêtements en coton, de se laver avec un savon doux, ...

3.4.1.2.2. La photosensibilisation

La photosensibilisation est un effet secondaire fréquent des chimiothérapies. Elle peut causer des brûlures et elle prédispose le malade à des risques d'hyperpigmentation.

A titre préventif

Une protection solaire, d'indice le plus élevé, est nécessaire. Le port de chapeau, de vêtements manches longues, ... est également recommandé.

A titre curatif

Aucun traitement pour la photosensibilisation existe. Ce sont ses conséquences (brûlures...) qui seront prises en charge.

3.4.1.2.3. L'hyperpigmentation

L'hyperpigmentation peut être localisée ou généralisée. Elle disparaît souvent à l'arrêt du traitement.

A titre préventif

Les conseils sont les mêmes que précédemment : une protection solaire, d'indice le plus élevé, est nécessaire. Le port de chapeau, de vêtements manches longues, ... est également recommandé.

A titre curatif

La prise en charge se fera par des prescriptions de médecins spécialistes.

3.4.1.2.4. Le syndrome mains-pieds

A titre préventif

Avant toute chimiothérapie, il est conseillé de prendre rendez-vous chez le pédicure. Pour l'hygiène quotidienne, il est conseillé de se laver en prenant une douche (et non un bain) avec de l'eau tiède (et non chaude). Les divers traumatismes que la vie de tous les jours peut occasionner doivent être évités.

Il est important de rappeler au patient que les premières manifestations de ce syndrome sont souvent des paresthésies. Ainsi, à l'apparition de celles-ci, le patient ne doit pas hésiter à contacter son médecin pour lui en faire part.

A titre curatif

La première attitude à avoir, lors de la survenue de cet effet indésirable, est de mettre les mains et/ou les pieds au contact d'eau froide, puis, ensuite, à l'air libre dans la mesure du possible.

Ce syndrome correspond à une inflammation de la peau. Le traitement repose souvent sur la prescription de dermocorticoïdes (si l'atteinte est importante, des traitements par voie orale sont possibles) et sur le port de gants réfrigérés. Des crèmes émollientes à base d'urée pourront également être prescrites.

Dans la littérature consultée, les avis concernant l'utilisation, en tant que traitement préventif ou curatif de la vitamine B6 (surtout après un traitement par Xeloda®), divergent [149] [151].

3.4.2. Les troubles de la muqueuse buccale [74] [99] [152] [153] [154] [155]

Les troubles buccaux sont des effets indésirables rencontrés avec les différents traitements (chimiothérapie et radiothérapie proche de la gorge et du cou). Sont alors rencontrés : des mucites, des sensations de bouche sèche, des infections fongiques ou virales, des altérations ou des modifications du goût...

3.4.2.1. La mucite buccale

3.4.2.1.1. Généralités

Une mucite est une inflammation d'une muqueuse. La mucite buccale correspond à l'inflammation de la muqueuse qui tapisse la cavité buccale. Elle peut être à l'origine d'une sensibilité des gencives, d'apparition d'ulcérations douloureuses (aphtes) ainsi que de perturbations de la salivation. La mucite peut aussi toucher l'œsophage, s'apparentant alors à un mal de gorge.

Les mucites buccales induites par les radiothérapies et les chimiothérapies ont la même physiopathologie (fig. 65). Toutefois, les symptômes se manifestent plus tard avec la radiothérapie (15 jours environ contre 5 à 10 jours pour la chimiothérapie). Tout d'abord, l'irradiation et les médicaments cytotoxiques vont provoquer des lésions directes en altérant l'ADN et donc les cellules, puis ils induisent des lésions indirectes par la génération de radicaux libres. C'est surtout les cellules de l'épithélium basal qui sont touchées. Il s'agit de la phase d'initialisation. En réponse, l'organisme va solliciter le système immunitaire et produire des cytokines pro-inflammatoires qui vont induire l'apoptose des cellules basales. Cela provoque d'autres lésions entraînant une amplification. Ces lésions peuvent causer un foyer infectieux qui aura pour conséquence une sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires, entraînant un auto-entretien. Des ulcérations pourront apparaître. A l'arrêt de la thérapeutique, la phase de cicatrisation se mettra en place (symptomatologie présente encore 7 à 14 jours après arrêt de la chimiothérapie contre 8 semaines pour la radiothérapie).

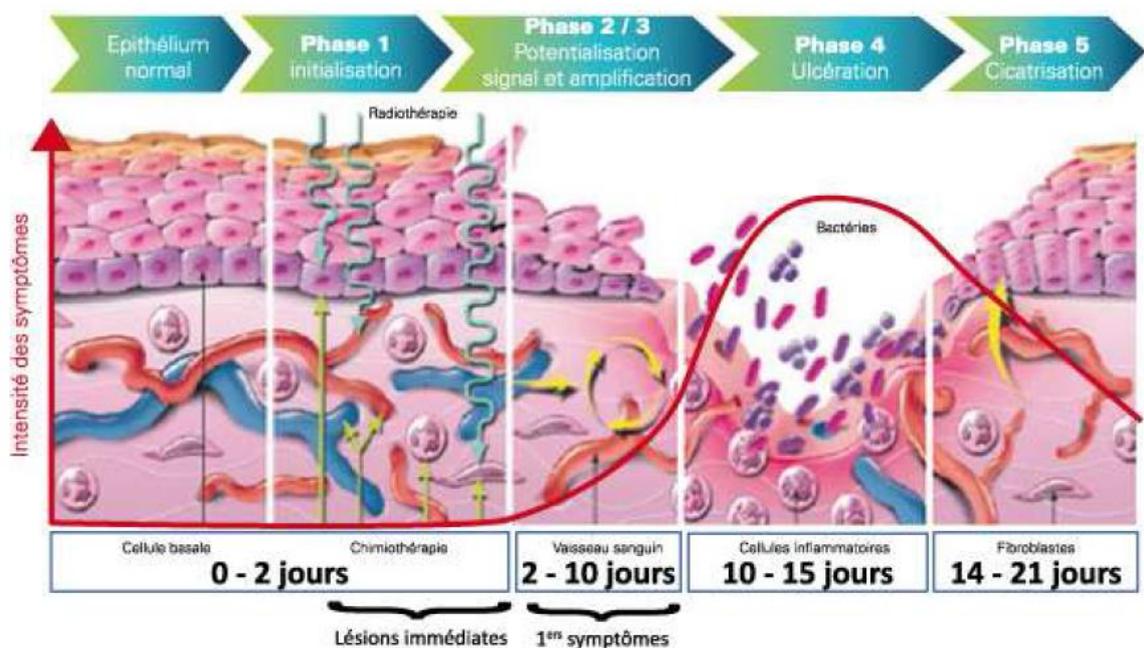


Figure 65 : Physiopathologie des mucites induites par radiothérapie ou chimiothérapie [152].

Un tissu épithélial buccal sain se régénère normalement tous les 7 à 16 jours. Avec les cures (de radiothérapie ou de chimiothérapie) successives, le tissu n'a pas le temps de se rétablir, ce qui explique en partie la toxicité de ces traitements (fig 66).

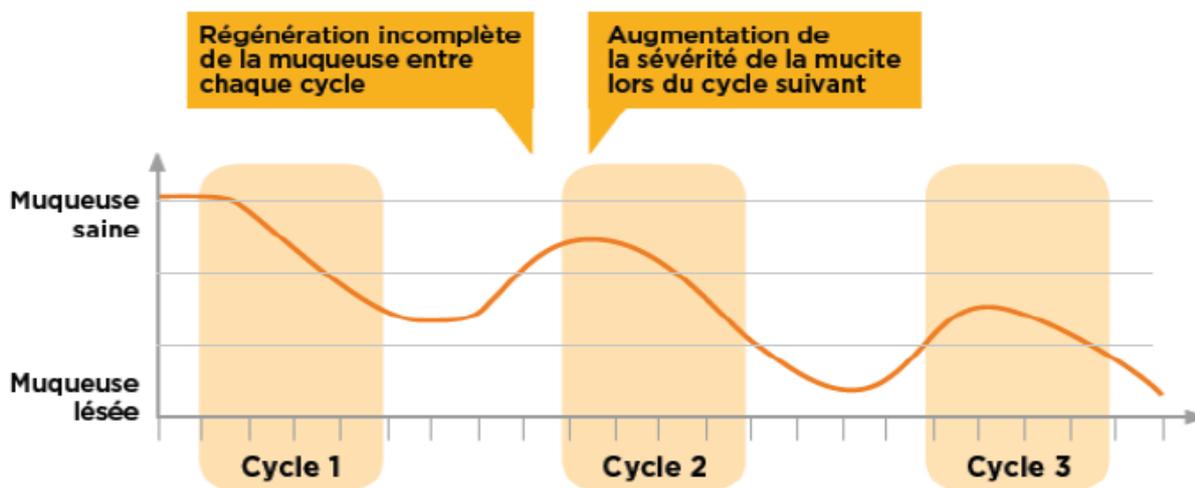


Figure 66 : Augmentation de la sévérité des mucites au cours des divers cycles [156].

Les mucites buccales peuvent être classées de différentes façons selon leur degré d'importance (tab. 64).

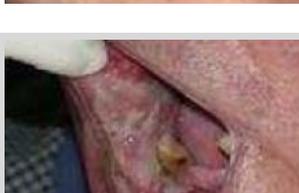
Différents grades de radiomucites	Caractéristiques	Impact sur l'alimentation	Photos
Grade 0	Muqueuse normale Pas de douleur	Alimentation normale (solide)	
Grade I	Enanthème Douleur modérée	Alimentation normale (solide) Légère difficulté à avaler	
Grade II	Enanthème Ulcération non confluyente Douleur modérée	Alimentation solide encore possible (surtout hachée ou moulue)	
Grade III	Enanthème diffus Ulcérations confluentes Douleur modérée à importante	Alimentation liquide	
Grade IV	Ulcérations confluentes Douleur sévère	Aphagie Alimentation parentérale ou entérale (sonde)	
Possible apparition de candidoses oropharyngées			
	Forme pseudo membraneuse = muguet	Forme érythémateuse humide	Forme érythémateuse Perlèche sèche

Tableau 64 : Différents grades de mucites [152].

Toutes les mucites sont des troubles altérant la qualité de vie du patient. Le principal retentissement est une dénutrition puisque la prise d'aliments et de boissons devient difficile. Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif des mucites qui ait montré une efficacité. Cependant, certains conseils pourront être donnés afin de limiter leur survenue (fig. 67).

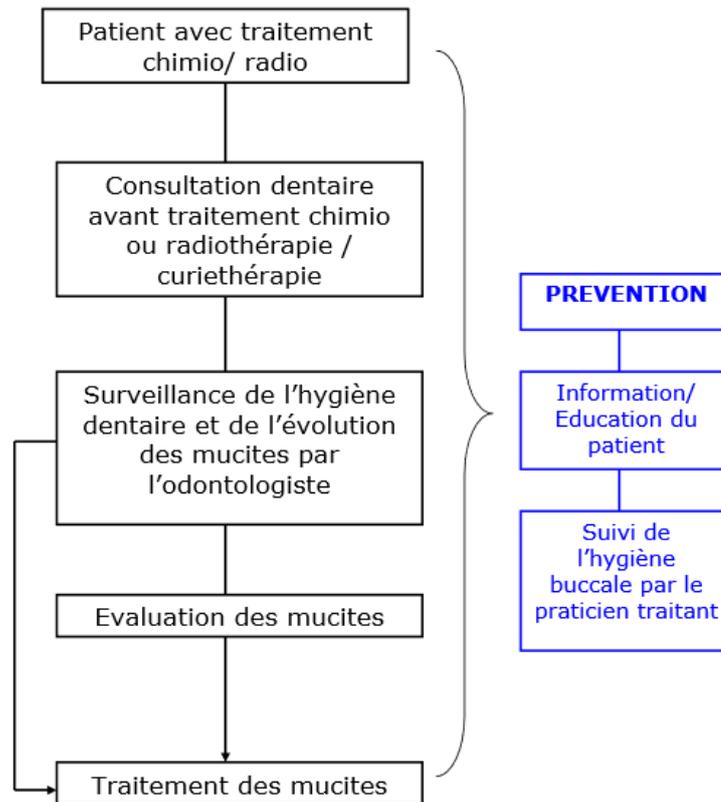


Figure 67 : Protocole de prévention et de prise en charge des mucites [152].

3.4.2.1.2. Prévention

Avant la mise en place d'un traitement anticancéreux

Comme pour tout individu, il est recommandé d'avoir une bonne hygiène dentaire. Cela peut se faire par l'usage de bains de bouche, des brossages de dents réguliers, l'utilisation de gel au fluor... Il est conseillé de consulter un dentiste avant de débiter un traitement anticancéreux (minimum deux semaines avant) dans le but de soigner tout trouble dentaire éventuellement présent.

Pendant un traitement anticancéreux ...

La prévention des mucites repose essentiellement sur une bonne hygiène dentaire et buccale ainsi qu'une humidification de la bouche. Il est important d'expliquer au malade l'utilité des soins (fréquence, méthodes, matériels, produits utilisés ...) ainsi que les signes évocateurs d'une mucite (plaques blanches qui ne disparaissent pas après nettoyage, gêne à la déglutition,...) pour une optimisation de la prise en charge. Le patient devra régulièrement évaluer l'état de sa bouche et suivre les conseils donnés (tab. 65).

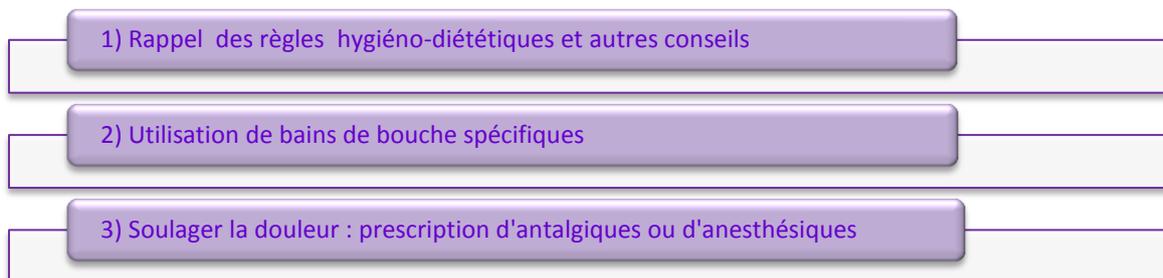
Conseils relatifs à l'hygiène dentaire	Conseils relatifs à l'humidification
Effectuer un brossage de dents après chaque repas et avant le coucher	Boire 1 litre à 1,5 litre d'eau par jour ou de jus de fruits non acides ...
Réaliser des bains de bouche après les repas avec de l'eau ou du bicarbonate de sodium (pour avoir un pH < 6,4) 3 à 4 fois par jour et rester 20 minutes à jeun après	Mastiquer des gommes à mâcher ou sucer de l'eau gélifiée ou des glaçons (attention, il existe des contre-indications détaillées après ce tableau)
Utiliser une brosse à dents très souple, type chirurgicale en nylon (pour éviter les lésions) à changer tous les mois. La mouiller avant l'utilisation pour assouplir les poils	Utiliser certains produits qui peuvent aider à garder une humidité buccale. Voici quelques exemples : <ul style="list-style-type: none"> - BioXtra® : gel humectant à utiliser 2 à 3 fois par jour - Aequasial® : spray buccal à pulvériser 4 à 6 fois par jour - Artisial® : spray buccal à pulvériser 6 à 8 fois par jour
Ne pas utiliser de bains de bouche contenant de l'alcool car ils risquent d'accentuer les douleurs.	
Ne pas utiliser un dentifrice à base de menthol	
Ne pas utiliser de brosse à dent électrique ni de fil de dentaire	Appliquer des compresses humides ou de l'eau en brumisation sur les lèvres.
Se laver les mains avant tout soin	
Utiliser un hydro propulseur (jet dentaire) à faible vitesse quand le taux de plaquettes est bas	
Laver les appareils et prothèses dentaires après chaque repas	

Tableau 65 : Conseils relatifs à l'hygiène dentaire et à l'humidification buccale, utiles dans la prévention et la lutte contre les mucites.

L'utilisation des glaçons (cryothérapie) peut être recommandée pendant une demi-heure à une heure lors des perfusions de chimiothérapie²³. Le froid va exercer un effet vasoconstricteur et il diminue la production de médiateurs chimiques, ce qui limite l'exposition des muqueuses de la bouche aux médicaments au moment où les concentrations sont les plus élevées. Toutefois, cette méthode peut présenter des contre-indications, ce qui est notamment le cas de cancer de la sphère ORL. De ce fait, avant de recourir à cette méthode, il est important d'en discuter avec le médecin.

3.4.2.1.3. Prise en charge

Si une mucite buccale survient, il faut prévenir au plus vite le médecin. De par ses répercussions alimentaires (dysphagie, gêne à la déglutition, ...) et sociales (gêne à la communication voire mutisme), sa prise en charge est primordiale. Elle se fait essentiellement en trois temps :



Rappel des règles hygiéno-diététiques et autres conseils

Là encore, l'hygiène bucco-dentaire (lavage des dents et de la muqueuse) ainsi que l'humidification de la bouche sont à la base de la prise en charge. (tab. 65). En plus de ces conseils, différentes mesures alimentaires peuvent être communiquées afin de diminuer les douleurs et l'inconfort liés aux ulcérations. Il sera alors recommandé de :

- manger lentement en prenant le temps de mastiquer la nourriture afin de la couper en petits morceaux,

²³ Pour le fluorouracil il est conseillé de sucer pendant 30 min un glaçon en commençant 5 min avant l'administration de l'anticancéreux tandis que pour le melphalan, il faut commencer 15 min avant et utiliser la cryothérapie pendant 1 h.

- prendre des repas légers et fréquents au lieu de repas importants,
- éviter les plats et les boissons brûlantes et préférer les aliments et les boissons froids,
- consommer des aliments (viandes, légumes, fruits) hachés. Par exemple, la nourriture pour bébé, qui est à la fois nutritive et facile à avaler, ainsi que les milk-shakes, qui renferment beaucoup de protéines, sont de bonnes alternatives. L'utilisation des repas mixés est d'autant plus conseillée que l'hyposialie est sévère puisqu'elle entraîne des troubles de la déglutition,
- éviter les aliments acides (tomate, raisin, pomme...), les aliments durs (amandes, chips...) mais aussi les épices, l'alcool et le tabac,
- utiliser une paille pour limiter le contact direct avec les muqueuses lésées.

Un suivi alimentaire par un diététicien peut être proposé en cas de sous-alimentation.

Utilisations de bains de bouche spécifiques

En cas d'altération de la muqueuse buccale, le nombre de bains de bouche est souvent augmenté à 6 par jour.

Contrairement à la prévention où il était seulement constitué de bicarbonate de sodium, dans leur composition, est retrouvé :

- un antiseptique non alcoolisé : Glycothymoline® (contre-indiqué pour les personnes allergiques aux salicylés), Bétadine verte® ou la chlorhexidine (non recommandée),
- en cas d'infection, un antifongique (Fungizone® par exemple) s'avère souvent nécessaire.

La prise d'antibiotiques et d'anti-viraux pourra également être utile.

Les anti-infectieux, prescrits seulement en curatif, se présenteront soit en flacon à diluer, soit en comprimé muco-adhésif à placer directement sur la gencive ou en comprimé à avaler.

Les bains de bouche devront toujours être réalisés extemporanément.

Soulager la douleur (prescription d'antalgiques ou d'anesthésiques)

Dans un premier temps, le médecin peut prescrire un corticoïde (Solupred®), à utiliser en bain de bouche afin de soulager l'inflammation locale et de diminuer la douleur du patient.

Si cela ne le soulage pas, l'utilisation d'anesthésiants peut être effectuée. Ils seront soit directement introduits dans le bain de bouche (Xylocaïne®, 1 à 2 flacons de 20 mL dans 500 mL de bain de bouche) ou bien il s'agira d'un gel oral (Xylocaïne®) à appliquer à l'aide d'un bâtonnet en mousse 15 minutes avant les soins. Le patient ne devra alors rien manger dans les minutes qui suivent. Il faut cependant noter que l'usage de la xylocaïne retarde toute cicatrisation.

Le recours à des antalgiques de palier 1 à 3 en fonction de la douleur pourra être envisagé. En cas de mucite importante, les médecins peuvent être amenés à réduire les doses de la chimiothérapie, voire à devoir stopper temporairement le traitement.

3.4.2.2. La xérostomie

3.4.2.2.1. Généralités

La xérostomie, sécheresse de la bouche, correspond à un dysfonctionnement des glandes salivaires. Après la radiothérapie, elle peut être définitive. Le retour à une salivation normale, après une chimiothérapie, a lieu en quelques semaines. Cet effet indésirable est un facteur aggravant des mucites et il peut conduire à des surinfections buccales.

3.4.2.2.2. Prévention

Afin de prévenir les xérostomies, des mesures hygiéno-diététiques (tab. 65) peuvent être communiquées.

L'amifostine (Ethyol®) peut être utilisée à titre préventif. En effet, dans l'AMM du produit, est retrouvée la prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard.

3.4.2.2.3. Prise en charge

Le traitement d'une xérostomie se fait par la prescription médicale de substituts salivaires (Artisial®, Sulfarlem®...).

3.4.3. La sécheresse vaginale

3.4.3.1. Généralités

Il n'est pas rare que les traitements d'hormonothérapie (surtout les anti-estrogéniques) soient à l'origine d'une sécheresse vaginale qui peut avoir des répercussions sur la vie de la patiente (douleurs lors des rapports sexuels, inconfort constant, démangeaisons, ...).

3.4.3.2. Prévention

Il est très difficile de prévenir la survenue de ce trouble.

3.4.3.3. Prise en charge

Le praticien prescrira, soit une crème, soit des ovules, ayant pour fonction de réhydrater et d'apaiser la muqueuse vaginale. Cependant, l'attention du pharmacien doit être attirée sur la composition de ces médicaments qui ne doivent pas contenir d'hormones.

3.5. Les atteintes des phanères [91] [100] [101]

3.5.1. L'alopecie

3.5.1.1. Généralités

L'alopecie peut être retrouvée avec la radiothérapie et la chimiothérapie.

Cependant, avec la chimiothérapie, elle est généralement réversible à l'arrêt du traitement, tandis qu'avec la radiothérapie, il se peut qu'elle soit définitive.

3.5.1.2. Prévention

La chute de cheveux est l'un des effets indésirables les plus redoutés, notamment pour les femmes. Pour limiter la chute, les patients peuvent avoir recours à des casques réfrigérés, appelés aussi casques réfrigérants (fig. 68). Ce contact froid va permettre de réduire l'afflux de sang dans le cuir chevelu et donc de diminuer la quantité de produit « toxique » affectant les cellules du cuir chevelu. Son efficacité va dépendre de la molécule utilisée dans la chimiothérapie, du mode d'administration (nombre de molécules, durée de la perfusion ...) de la chimiothérapie, de la nature du cheveu qui est propre à chaque individu et de la longueur du cheveu.

Toutefois, ce casque ne peut pas être utilisé dans le cas de tumeur ou de métastase du cuir chevelu ainsi que des leucémies. Il est également inefficace si la chimiothérapie est en continu ou par voie orale.

En ce qui concerne son utilisation, elle se fait seulement à l'hôpital : le casque (ou bonnet) est posé cinq à dix minutes avant le début de la perfusion sur les cheveux mouillés du patient. Il est ensuite changé régulièrement afin d'assurer une température assez froide pendant toute la durée de la perfusion. Il est retiré trente minutes à deux heures après la fin de la perfusion. A l'officine, il est important de parler de ce moyen de prévention au patient. Des conseils associés peuvent être communiqués, comme le fait d'apporter une serviette ou une écharpe afin de se couvrir le cou pendant le port du casque, de se vêtir d'habits chauds dans le but de diminuer la sensation de froid... Cependant, même si le port de ce casque ne présente a priori pas d'effet indésirable majeur, il faut savoir qu'il a été rapporté des sensations de froid intenses, des maux de tête ainsi que des douleurs oculaires et cervicales. Il est préconisé de se laver les cheveux la veille de la séance de chimiothérapie puis de ne pas les laver pendant les trois à huit jours suivants.

Le fait de se couper les cheveux accroît l'efficacité de ce casque, ce qui permet de retarder la chute de quelques jours. Se couper les cheveux peut également être une façon d'anticiper la chute à venir.



Figure 68 : Casque réfrigéré [157].

Les autres conseils qui peuvent être donnés sont le fait d'utiliser un shampooing doux et neutre (ex : Extra-Doux Ducray®, ...) et de ne pas décolorer, colorer ou permanenter ses cheveux puisque cela peut accentuer la chute de cheveux. L'utilisation de fer à lisser, de séchoir à cheveux ... est également déconseillée.

Afin de ne pas abîmer sa chevelure, le choix de la brosse à cheveux doit s'orienter vers une brosse en soies douces et souples.

Une nutrition équilibrée, avec un apport en fer et en vitamine E, est aussi conseillée.

3.5.1.3. Prise en charge

3.5.1.3.1. L'utilisation d'accessoires

Plusieurs accessoires peuvent être utilisés afin de camoufler la perte de cheveux du malade.

Il peut être proposé :

- **Un foulard** : avec des techniques de pliages multiples (certains sont même déjà noués). Des petits conseils quant à l'achat peuvent être donnés : minimum 1 m 80 de long et 1 m de large (plus le tissu est long et large, plus un volume important sera créé autour du visage), orienter son choix vers des matières comme le coton, le lycra, ou le lin et non la soie et les tissus synthétiques qui ont tendance à glisser. Ces foulards peuvent être portés jour et nuit. Cependant, la nuit, il est conseillé de privilégier le turban ou le petit bonnet éponge.

- **Un chapeau.**
- **Une perruque,** appelée aussi prothèse capillaire ou chevelure de remplacement. Il s'agit de l'une des stratégies les plus utilisées afin de camoufler cet effet indésirable. L'achat de celle-ci peut s'effectuer avant ou après la perte des cheveux puisqu'il existe des petits élastiques permettant de réajuster la perruque à la taille du crâne si celle-ci avait été essayée avec des cheveux. Cependant, il peut être conseillé de prendre rendez-vous avant de perdre ses cheveux afin que le choix de la perruque soit le plus ressemblant avec la chevelure naturelle de la personne malade. Depuis le 7 août 2006, pouvant être remboursée par la sécurité sociale (tab. 66) à hauteur de 125 euros (pour cela, il faut que la déclaration d'ALD²⁴ soit faite) et pouvant être également prise en charge en partie ou totalement par certaines complémentaires, cette perruque peut faire l'objet d'une prescription médicale. Un renouvellement est possible (au bout de 6 mois minimum à partir de la date du premier achat) [158]. La prise en charge se fait après une entente préalable avec la caisse. Le vendeur devra alors remplir une feuille de soin à cet effet. Pour les personnes bénéficiaires de la CMU ou de l'AME, aucune avance pour le tiers-payant n'est réclamée. Cependant, elles doivent présenter une pièce justificative de leur statut.

	2011		2012		2013	
	Prothèses capillaires	Patients	Prothèses capillaires	Patients	Prothèses capillaires	Patients
Sexe féminin	52 584	48 288	53 829	49 309	54 730	50 170
Sexe masculin	1 828	1 606	1 853	1 602	1 848	1 613
TOTAL*	54 412	49 872	55 682	50 911	56 576	51 783

La différence observée s'explique par le fait que certains patients ont été pris en charge pour plusieurs prothèses capillaires sur une année.

Tableau 66 : Remboursement des prothèses capillaires par l'assurance maladie de 2011 à 2013 [158].

Il est important de sensibiliser le patient au fait que tous les vendeurs ne permettent pas de bénéficier de cette prise en charge (fig. 69). L'achat peut donc s'effectuer dans un magasin spécialisé, ou chez le coiffeur, le plus souvent sur rendez-vous. Certains instituts proposent également d'aller à domicile ou à l'hôpital pour les patients ne pouvant pas se déplacer.

²⁴ ALD : Affection Longue Durée, maladie dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse ouvrant droit à la prise en charge à 100 % pour les soins liés à cette pathologie.



Figure 69 : Autocollant prouvant que le vendeur adhère à la charte des droits du client et des devoirs du vendeur de perruque ; nécessaire pour obtenir un remboursement par l'assurance maladie [100].

Le prix dépendra du type de perruque achetée (synthétique ou naturelle).

Concernant l'entretien de la perruque, il faut prévoir environ 12 h pour que la perruque soit propre (lavée le soir, elle sera sèche le lendemain matin). Pour cela, il suffit de la plonger dans un bain d'eau froide et de la laisser tremper une dizaine de minutes avec une noisette de shampoing (shampoing pour perruque). Ensuite, elle devra être rincée avec de l'eau froide puis de nouveau plongée dans un bain d'eau froide contenant une noisette de soin dans lequel il faudra la laisser encore dix minutes. Elle pourra alors être sortie sans la rincer. Il faudra la poser sur une serviette éponge avec laquelle elle sera tapotée doucement. En effet, la perruque ne doit pas être frottée ou essorée afin de ne pas l'abîmer. Elle pourra alors être posée sur un porte tête sans être coiffée afin de finir de sécher. L'usage de séchoir à cheveux n'est pas recommandé. En la secouant la tête en bas, elle pourra reprendre son volume. Pour les chevelures longues, il existe des sprays à vaporiser tous les jours pour la protéger. Il faut savoir que, depuis février 2008, les médecins peuvent également prescrire des compléments capillaires tels que des volumateurs ... Cependant, aucun forfait généralisé n'a été défini, il est donc recommandé de joindre la caisse primaire et la mutuelle afin de connaître le montant qui pourra être remboursé.

3.5.1.3.2. Les traitements médicamenteux [128] [159]

Les traitements médicamenteux retrouvés sont principalement une complémentation en cystéine-vitamine B6. La cystéine est un acide aminé présent dans de nombreuses protéines, ayant des propriétés anti-oxydantes et désintoxicantes. Elle est capable de stimuler le système immunitaire et de réparer l'ADN et elle intervient dans la formation de la peau (ayant donc également un rôle dans les processus de cicatrisation) et des ongles. Elle

renforce aussi les cheveux, d'où son utilisation dans les alopecies. La vitamine B6²⁵, vitamine hydrosoluble (prise conseillée avec un grand verre d'eau), permet une meilleure assimilation des protéines, d'où son association avec l'acide aminé. L'association des deux est retrouvée dans la spécialité Cystine-B6 Bailleul®.

3.5.1.3.3. Les conseils homéopathiques

Les souches employées, à la posologie de 5 granules 2 fois par jour, sont :

- Kalium carbonicum en 9 CH, pour les alopecies associées à une chute des sourcils, après une maladie grave et prolongée entraînant un épuisement physique,
- Phosphoricum acidum en 9 CH, lorsque l'alopecie est entraînée par une maladie fébrile et si une fatigue est associée,
- Fluoricum acidum en 9 CH, lorsque les cheveux sont fragiles et secs et les autres phanères fragiles, en particulier les ongles qui se cassent facilement.

3.5.2. Les sourcils

3.5.2.1. Généralités

Les sourcils sont des annexes qui permettent de véhiculer des expressions, des émotions ... et qui possèdent un rôle esthétique. De ce fait, il est important de trouver une solution de remplacement.

3.5.2.2. Prévention

Aucune prévention pour la perte des sourcils n'existe.

²⁵ La vitamine B6 (pyroxidine) joue aussi un rôle dans l'équilibre psychique grâce à son action sur les neurotransmetteurs (ex : sérotonine, mélatonine, dopamine) et elle participe également à d'autres fonctions de l'organisme comme la formation des globules rouges, la régulation du taux de sucre dans le sang et le maintien d'un bon système immunitaire.

3.5.2.3. Prise en charge

Aucune prise en charge ne semble exister. Cependant, des conseils afin de masquer cette perte peuvent être donnés : utilisation d'un crayon à sourcils mais aussi le maquillage « poudre à sourcils » (donnant un aspect plus naturel et facile à appliquer par l'utilisation de pochoirs). Il existe aussi de faux sourcils adhésifs (faits avec des cheveux coupés et fixés sur de l'adhésif double face spécifique). En homéopathie, il sera surtout conseillé de prendre du Kalium carbonicum.

3.5.3. Les cils

3.5.3.1. Généralités

Les cils sont des annexes ayant surtout un rôle protecteur pour les yeux. Leur absence est gênante pour le malade car les yeux sont alors exposés directement aux diverses particules environnantes (poussière, allergènes ...).

3.5.3.2. Prévention

Aucune attitude particulière n'est à adopter pour prévenir leur chute si ce n'est d'éviter de mettre du mascara et des démaquillages agressifs.

3.5.3.3. Prise en charge

La prise en charge correspond plus à des mesures correctives : mettre des faux cils, faire un trait d'eye liner foncé à la base des cils supérieurs, porter des lunettes pour se protéger du vent et des poussières ...

3.5.4. Les ongles [101] [160]

3.5.4.1. Généralités

Certains traitements (chimiothérapie) peuvent endommager les ongles. Comme il a été précisé précédemment, il peut s'agir de stries, de friabilités, de colorations, de décollements.... Cela est dû au fait que les cellules de la racine de l'ongle (au niveau de la matrice unguéale) se multiplient vite. Ce sont donc surtout les cellules de cette matrice qui seront affectées (fig. 70).

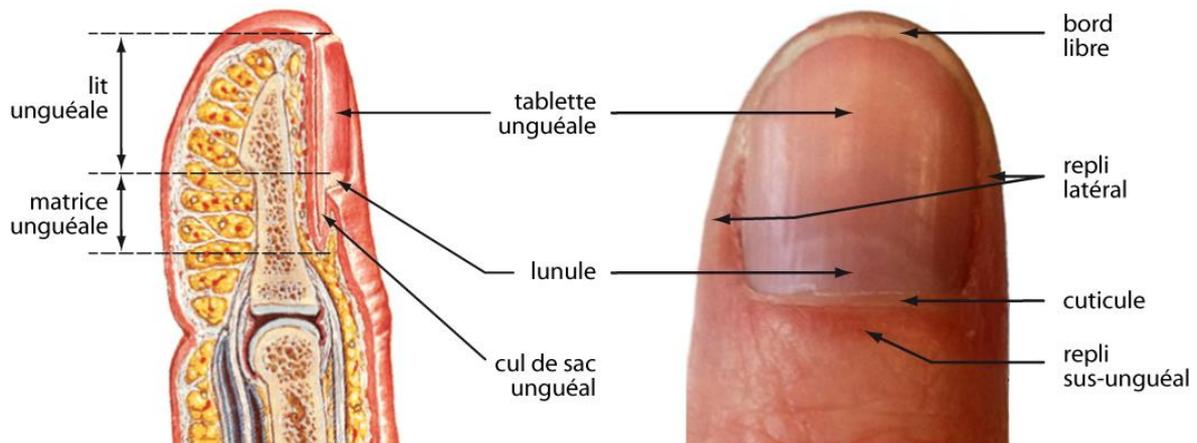


Figure 70 : Structure d'un ongle [161].

Ces effets indésirables arrivent au bout de quelques semaines et ils sont réversibles. Ils nécessitent très rarement le report ou l'arrêt de la chimiothérapie. En absence de complications, le retour à la normale a lieu en 6 mois pour les ongles des mains et en 12 à 18 mois pour les ongles des pieds, après l'arrêt du traitement chimiothérapique.

3.5.4.2. Prévention

Les conseils qui suivent se sont révélés efficaces pour certains patients, sans présenter de dangerosité. C'est pourquoi, leur mise en place est souvent conseillée.

En préventif, pour lutter contre la survenue de tout effet indésirable (de l'ongle ou de son pourtour), trois grands principes doivent être respectés : nettoyer, découper et protéger les ongles. Concernant la coupe des ongles, cela doit se faire de façon courte, sans qu'il ne soit trop ras (garder un millimètre de bord est idéal). L'usage d'une lime à ongle en fibre de verre

au lieu des ciseaux ou de coupes ongles est vivement recommandé. S'ils sont trop durs à limer, mettre les pieds dans une bassine d'eau tiède pour les ramollir.

Les conseils simples, à communiquer alors à l'officine, concernant les mains sont :

- éviter les manucures importantes,
- éviter l'onychophagie (se ronger les ongles),
- éviter les contacts avec les produits détergents agressifs et les milieux humides,
- porter des gants en coton ou en vinyle pour faire la vaisselle, le ménage, le jardinage...,
- tremper ses doigts dans un bain antiseptique après avoir manipulé un produit sale,
- appliquer des crèmes hydratantes sur les mains, les pieds et les ongles,
- porter des gants en hiver.

Tous les ustensiles utilisés pour l'entretien des ongles devront être préalablement désinfectés à l'alcool à 90°C afin de ne pas être porteurs de germes.

La protection des ongles se fait essentiellement en évitant les chocs aux extrémités. Le port de chaussures confortables et larges est primordial, même si, dans l'idéal, il faut laisser le plus possible les ongles à l'air libre.

De plus, pour les ongles des pieds ou des mains, l'usage d'un vernis au silicium (La Roche Posay®) ou au lithium, strontium et manganèse (Evonail®), agents aux propriétés durcissantes, est recommandé. Il est souvent conseillé de mettre deux couches de vernis opaque par-dessus. Cela permet de masquer la coloration de l'ongle, et de le protéger. Cette dernière information est surtout valable avec les « taxanes ». En effet, il semblerait que l'exposition au soleil, entre les cures, même modérée, aurait un rôle dans la toxicité unguéale, même si ces derniers ne sont pas photo-sensibilisants. L'utilisation du vernis opaque empêcherait donc les rayons d'atteindre la peau sous l'ongle de par son rôle isolant. Il ne faut pas hésiter à enlever, à l'aide d'un dissolvant sans acétone, le vernis dès qu'il s'écaille puis à en remettre. Ce traitement, utilisé en préventif pendant la chimiothérapie, peut également être prolongé les deux mois qui suivent.

Des accessoires réfrigérants comme des moufles ou des chaussons réfrigérants peuvent être proposés aux patients. Cependant, l'effet préventif sur le décollement des ongles, ou sur les effets indésirables du pourtour de l'ongle, n'a pas encore été mis en évidence. En outre, ils ne peuvent pas être utilisés par tous les patients. Ils sont contre-indiqués pour les personnes souffrant de la maladie de Raynaud, de métastase distale ou d'artériopathie distale ainsi que chez les patients dont la sensibilité au froid est augmentée (cas avec le paclitaxel).

3.5.4.3. Prise en charge

En cas de présence de troubles, il ne faut pas hésiter à contacter le médecin et voir un pédicure-podologue.

Dans le cas de l'apparition de bourgeon charnu, d'abcès ou d'autre excroissance, une chirurgie peut être envisagée afin de soulager le patient. Si des rougeurs apparaissent sur le pourtour de l'ongle, il faut le désinfecter.

La prescription d'antibiotiques, d'antifongiques (après avoir fait des prélèvements) ou même de corticoïdes, selon les cas, dont l'administration est locale, peut avoir lieu.

Après les traitements anticancéreux, un bilan déterminant l'état de la matrice des ongles par un dermatologue est nécessaire.

3.6. La fatigue [105] [162] [163] [164]

3.6.1. Généralités

La fatigue, très fréquente et peu supportable, est très probablement l'effet indésirable le moins bien pris en charge. Même si elle est souvent qualifiée d'invalidante, du fait que toutes les tâches quotidiennes (s'habiller, cuisiner, monter des marches ...) deviennent une véritable mission pour le malade, elle est très rarement rapportée au médecin car le patient pense qu'il est normal que celle-ci survienne. Le pharmacien devra être à l'écoute du patient et savoir détecter les signes d'alerte de cet effet secondaire. D'autant plus que cela peut être évocateur d'autres troubles comme une anémie, une dénutrition ... Toutefois, même si c'est le terme fatigue que le patient emploie, en réalité, il s'agit plus précisément d'asthénie. Ce terme médical décrit un symptôme correspondant à une dégradation de l'état général, entraînant une faiblesse généralisée de l'organisme. Contrairement à la fatigue, il s'agit d'un état d'épuisement survenant avant l'effort et ne disparaissant pas au repos. Elle peut perdurer dans le temps, même après les traitements. Cet état peut être causé par :

- le cancer : type, stade d'évolution...,
- la prise en charge : hospitalisation, traitements, stress et appréhension, déplacements à répétition...,
- les effets secondaires des traitements : anémie, anorexie, troubles digestifs, troubles du sommeil..., (fig. 71).

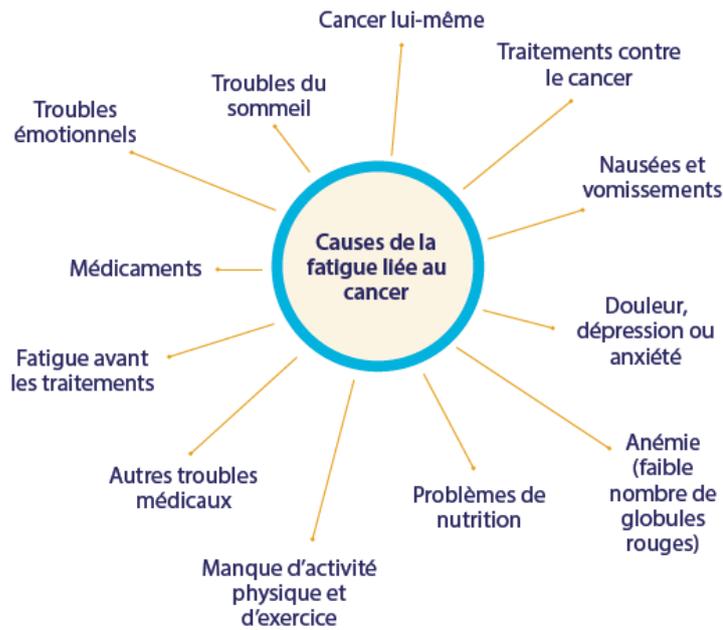


Figure 71 : Origines de la fatigue [163].

3.6.2. Prévention

Pour éviter ou diminuer sa survenue, il est conseillé de :

- favoriser les activités physiques (vélo d'appartement, piscine, ...). Exercer une activité physique permet d'avoir un meilleur appétit, un meilleur sommeil, et une masse musculaire plus importante, et de diminuer le stress et l'anxiété,
- prévenir la dénutrition,
- traiter la douleur,
- prévenir les troubles psychologiques.

3.6.3. Prise en charge

Il n'existe pas de mesure standard évaluant la fatigue. Certaines équipes médicales utilisent des questionnaires sous forme de tableaux pour repérer et décrire la fatigue ressentie. Le patient y impose des informations concernant son état afin de pouvoir les rapporter aux professionnels de santé. D'autres échelles peuvent être utilisées où le patient doit s'auto-évaluer (de 0 à 20) concernant son niveau d'énergie, sa qualité de vie générale et son aptitude aux activités journalières.

Face aux diminutions des capacités, des solutions thérapeutiques mais aussi sociales sont envisagées. Les professionnels alors sollicités sont :

- les masseurs-kinésithérapeutes : il s'agit de pratiquer une activité physique régulière tout en apprenant à adapter son corps à l'effort (amélioration du rythme cardiaque, de la capacité respiratoire et de la force musculaire). Il faut noter que lutter contre la fonte musculaire est important car les muscles permettraient de diminuer les douleurs osseuses,
- le psychomotricien : il va jouer un rôle sur la perception qu'a le malade de son corps. La thérapie reposera sur des activités de ressourcement, de relâchement, de détente à l'aide de différentes activités (relaxation, balnéothérapie, écoute, activités manuelles, stimulations sensorielles par la musique, les odeurs, ...) adaptées aux capacités intellectuelles, affectives et physiques du patient. Les séances hors établissement hospitalier ne sont pas remboursées par la sécurité sociale,
- l'ergothérapeute : spécialiste des troubles et handicaps physiques ou psychiques, il va aider la personne affaiblie à réorganiser sa vie personnelle (aménagement de l'habitat, conseil d'habillement ...) et à se réinsérer dans le milieu professionnel. Les consultations hors secteur hospitalier ne sont pas remboursées par la sécurité sociale,
- le diététicien : la fatigue pouvant être induite par des déséquilibres alimentaires, une anorexie ..., l'intervention de ce professionnel est primordiale,
- le psychologue : la fatigue étant souvent à l'origine d'atteinte psychique chez le patient (dépression, anxiété ...), ce professionnel est souvent sollicité.

Des conseils peuvent également être donnés :

- l'information : il est important de prévenir la personne malade mais aussi son entourage de la survenue de la fatigue pendant et après les traitements. Cela peut lui permettre de se préparer et d'adapter ses activités quotidiennes dans le but de minimiser cet effet indésirable. Son entourage doit aussi être conscient de la fragilité de la personne traitée afin de la préserver. Le soutien des proches, et des professionnels de santé est primordial.
- Le repos : il dépendra de la capacité de récupération du malade qui doit savoir être à l'écoute de son organisme et de certains signes évocateurs (difficulté de concentration, à se souvenir et à lire, manque de motivation, difficultés à effectuer les activités habituelles et à entretenir ses relations sociales ou familiales...). L'épuisement peut être physique, émotionnel ou psychologique. Le repos doit être, cependant, bien reparti. En effet, il est conseillé d'éviter le repos diurne afin de

pouvoir tout de même dormir la nuit. Le lever et le coucher doivent être à des heures fixes. Des courtes siestes (pas plus d'une heure) dans un lieu différent de la chambre sont recommandées. Pour le coucher du soir, cela doit se faire dans un lit confortable et à une température ambiante de 20°C, améliorant la qualité du sommeil. Diminuer la prise d'excitants tels que le café ou le thé ainsi que l'exposition à des écrans (télévisions, ordinateurs ...) le soir est aussi conseillé.

- Adapter son rythme de vie à la fatigue : le patient doit prendre conscience qu'afin de préserver son énergie pour combattre la maladie, il va devoir apprendre à vivre autrement. Pour cela, il va devoir écarter les activités qui lui paraissent accessoires dans le but de se concentrer sur les tâches qui lui semblent indispensables et lui tiennent à cœur en effectuant, par exemple, des listes de priorités. Il devra aussi prévoir des moments de repos dans la journée ou dans la semaine afin d'anticiper la fatigue et déléguer certaines tâches à son entourage.
- Adapter son environnement : disposer d'une main-courante dans la baignoire, d'un tabouret dans la douche, de chaises à des endroits stratégiques afin de favoriser les déplacements et les activités, tout en minimisant la fatigue.
- Pratiquer une activité physique adaptée : effectuer une activité physique, minimum 30 minutes par jour, a des effets bénéfiques sur la fatigue car le sport permet à l'organisme de se recharger. Contrairement aux idées reçues, la fatigue n'est pas toujours atténuée par le repos. En effet, le repos entraîne un défaut d'oxygénation des tissus musculaires et une fonte musculaire entraînant une fatigue supplémentaire. Donc en fonction de l'état de santé et des capacités du patient, il est conseillé de faire des exercices modérés mais réguliers (marche, vélo, natation ...) permettant de diminuer la fatigue et stimulant l'appétit. Les jours où le malade n'est pas en condition de réaliser ces activités, il peut faire de la peinture, de la musique, de la cuisine, du jardinage,... ce qui le stimulera tout de même.
- Soigner ses relations avec les proches : le combat face à la maladie est émotionnellement difficile pour le malade. Cela peut induire une modification de son caractère et de son comportement. La fatigue peut amplifier ces réactions. L'entourage doit être sensibilisé à cela. Le patient peut devenir irritable, dur dans ses propos, ... rendant aux proches la sensation d'être démunis et impuissants. Une modification de comportement doit être signalée aux professionnels de santé, afin de mettre en place une aide psychologique et un protocole de prise en charge (fig. 72).
- Gérer le stress et l'anxiété : pour diminuer les facteurs aggravants d'origine émotionnelle, le malade peut faire du yoga, avoir recours à l'acupuncture, à l'hypnose, à la réflexologie ...

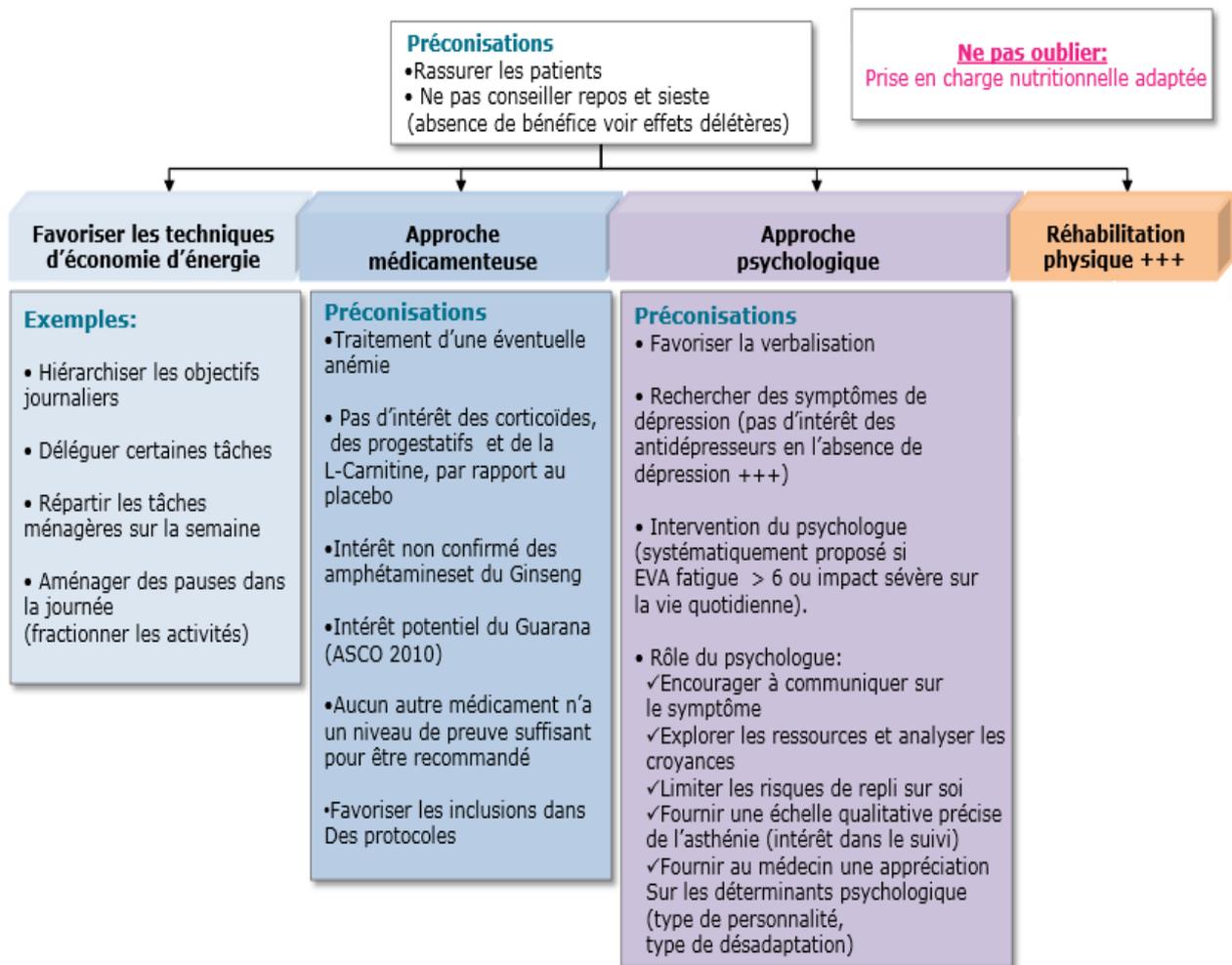


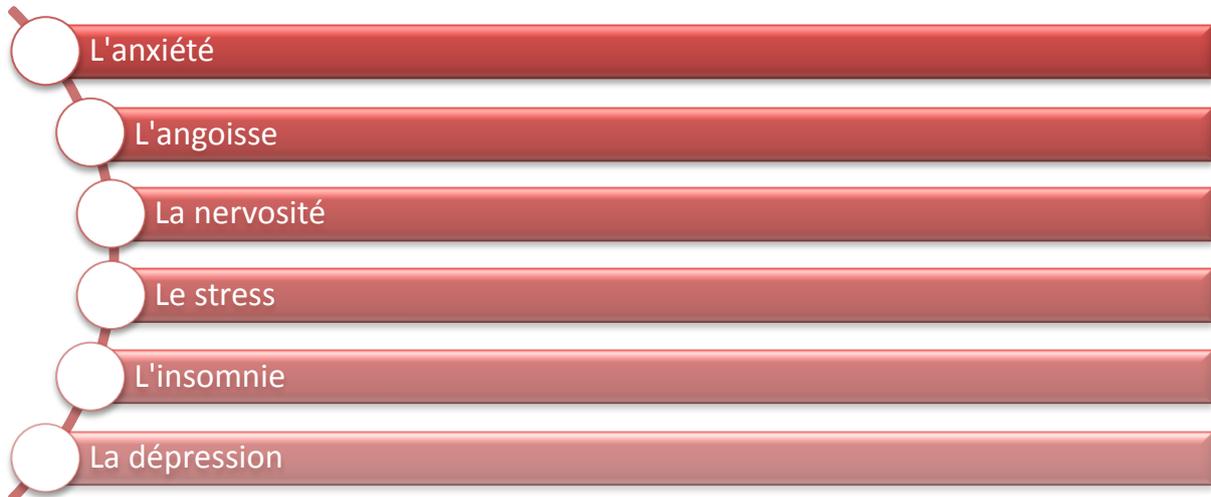
Figure 72 : Exemple de protocole mis en place pour la prise en charge de la fatigue du patient cancéreux [164].

Certaines souches homéopathiques peuvent s'avérer efficaces pour lutter contre la fatigue, associées à des mesures hygiéno-diététiques. Cependant, si l'asthénie est trop importante, il sera nécessaire de consulter. Il peut être conseillé 3 granules, 2 fois par jour, en 15 CH [125] de :

- Phosphoricum acidum, utilisé quand la fatigue provoque un état d'indifférence générale,
- Aceticum acidum, en cas d'épuisement, d'amaigrissement et de frilosités,
- Natrum muriaticum, surtout si l'asthénie est associée à une déshydratation,
- Silicea, lorsque le besoin de repos est constant, l'endormissement facile et l'épuisement important,
- Sepia officinalis, si une anorexie et une dépression sont engendrées et/ou engendrent la fatigue,
- China, dans les suites d'anémie ou de diarrhées.

Une prise en charge par des médecines complémentaires telles que l'acupuncture, la réflexologie... peut être conseillée [123].

3.7. Les troubles psychiques [93] [165] [166] [167]



3.7.1. Généralités

Bien que ces effets indésirables ne soient pas à proprement parler visibles, il s'agit des plus importants et des plus retrouvés. En effet, le cancer s'imisce dans la vie du malade. Il s'impose à lui. L'annonce de cette pathologie peut bouleverser le comportement et les émotions de la personne atteinte, mais également de son entourage. Les modifications physiques induites par les traitements et par la maladie, perturbant l'apparence et l'image de soi, ainsi que la survenue des autres effets indésirables, sont tout autant de facteurs favorisant ce mal être.

Dépendant de la sensibilité personnelle, cela peut se manifester sous différentes formes : le stress, l'angoisse, les sauts d'humeur, l'isolement voire la dépression. L'écoute est essentielle pour détecter certains signes d'alerte.

3.7.2. Prévention

La prévention de ces troubles, si elle est possible, passe essentiellement par le dialogue. Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, doit savoir instaurer un climat de confiance avec le patient et son entourage, afin qu'ils puissent se confier quant aux divers troubles

émotionnels auxquels ils peuvent être confrontés. Même si son rôle préventif n'a pas été prouvé, une psychothérapie de soutien est souvent mise en place.

Pour minimiser les différents troubles psychiques, il faut limiter la prise d'excitants tels que le café, le thé, le chocolat ... et exercer une activité physique pour évacuer le stress et prévenir la dépression.

3.7.3. Prise en charge

La prise en charge des différents troubles émotionnels se fera en plusieurs temps.

3.7.3.1. L'orientation vers les bons professionnels

Il est possible d'avoir recours à des thérapies de soutien sollicitant des psycho-oncologues, des psychologues ou même des psychiatres. Les psychiatres pourront, lorsque les symptômes sont intenses et invalidants pour le malade, mettre en place un traitement anxiolytique ou antidépresseur. Une grande surveillance et une réévaluation régulière seront importantes. Cela peut avoir lieu à la demande du patient, de son entourage ou de l'équipe soignante. Il est important que le patient se sente pris en charge totalement afin de pouvoir mener son combat contre la maladie. Il sera du ressort du pharmacien d'orienter son patient vers un professionnel de santé adapté.

3.7.3.2. Les conseils et les thérapeutiques associées

Le pharmacien d'officine, proche du malade, peut lui parler de l'existence des groupes de soutien (associations). En outre, les thérapeutiques allopathiques telles que des anxiolytiques ou des antidépresseurs peuvent être nécessaires. Il faut savoir que le patient peut aussi avoir recours à une prise en charge homéopathique n'entraînant alors aucune dépendance. Dans tous les cas, le médecin spécialiste doit être tenu au courant des thérapeutiques associées afin de prévenir le risque d'interactions médicamenteuses avec les traitements conventionnels.

3.7.3.2.1. Traiter l'anxiété et les angoisses

L'anxiété permet à l'homme de s'adapter à son environnement et aux situations d'urgence. Exprimée de façon chronique, elle correspond à un trouble émotionnel psychique caractérisé par un sentiment indéfinissable d'insécurité. Le pressentiment du danger entraîne des réactions physiques diverses : des sensations d'étouffement, des palpitations, des sueurs, une sécheresse de la bouche, des vertiges, des tremblements et de possibles troubles du transit. Le patient se sent alors vulnérable et impuissant. Dans un premier temps, des conseils d'ordre hygiéno-diététique peuvent être véhiculés comme exercer une activité physique, qui permet de réduire le stress et améliore l'état d'anxiété, réduire ou arrêter la consommation de produits riches en caféine (café, certaines boissons gazeuses, ...) qui augmentent l'anxiété.

Les traitements conventionnels tels que des anxiolytiques peuvent améliorer ces troubles. Cependant, ces thérapeutiques ne sont normalement utilisées que pendant quelques semaines. Malheureusement, bien trop souvent, ces médicaments sont prescrits sur des années, entraînant des dépendances. Des traitements alternatifs homéopathiques peuvent être conseillés. Ils doivent être pris à la posologie de 5 granules 3 fois par jour.

Les souches homéopathiques utilisées, à la dilution 15 CH, sont :

- Ambrea grisea, employée surtout pour les individus nerveux, hypersensibles, dont les pleurs sont faciles et qui éprouvent un besoin de solitude,
- Argentum nitricum, en cas d'anxiété devant un événement important (par exemple, malade qui se présente une heure avant l'heure de son examen afin de ne pas être en retard). Dans ce cas, l'anxiété se manifeste souvent par une diarrhée ou une forte envie d'uriner,
- Aconitum napellus, utilisé en cas de crise d'angoisse. L'anxiété violente et soudaine est caractérisée par une peur de la mort. Le patient est persuadé de la morbidité de sa maladie.

Un apport alimentaire riche en certaines substances, comme le magnésium et les oméga-3, peut permettre de diminuer l'anxiété.

3.7.3.2.2. Calmer la nervosité

La nervosité est un état psychique proche de l'anxiété. L'excitation est la manifestation prédominante mais cette dernière n'est pas forcément détectable. Elle peut aussi bien être provoquée par une tension psychologique que par un élément extérieur, comme un médicament. La prise en charge est assez semblable à celle de l'anxiété précédemment décrite.

3.7.3.2.3. Agir face au stress

Le stress (de l'anglais « effort intense ») est un état réactionnel de l'organisme soumis à une agression brusque. Cette réaction met à l'épreuve les capacités d'adaptation de l'individu. De façon continue, le stress va puiser dans les ressources de l'organisme, pouvant fragiliser les défenses immunitaires et rendant la personne plus vulnérable vis-à-vis des infections.

Afin de mieux maîtriser le stress, les conseils suivants peuvent être donnés :

- En premier lieu, une bonne alimentation permet de lutter contre le stress. En effet, l'organisme a besoin d'énergie pour faire face à cette situation. Les sucres lents sont donc conseillés puisqu'ils sont inévitablement une source d'énergie, d'autant plus qu'ils possèdent également un effet sédatif. Les nutriments assurant la synthèse et/ou l'apport de sérotonine, de dopamine, de GABA ainsi que de magnésium, permettant le bon fonctionnement nerveux, sont nécessaires. Ces neurotransmetteurs et cet oligoélément sont retrouvés notamment dans les céréales complètes, le chocolat noir, les légumes verts, les poissons, les viandes, les fruits secs, l'eau Hepar® ... La transmission est également favorisée par le zinc, la vitamine C, les vitamines du groupe B (présentes dans la chair des volailles, les légumineuses, les poissons ...) ainsi que les acides gras oméga-3 retrouvés dans les huiles de colza et les poissons gras. La consommation d'excitants comme le café, le thé, le tabac... sont à éviter.
- Une bonne hygiène de vie est également importante. Pratiquer une activité sportive permet d'apaiser et d'évacuer le stress : yoga, marche, vélo, course. Un sommeil de bonne qualité est également important. Il est conseillé de se coucher et de se lever à des heures régulières, même si le patient a cessé toutes activités professionnelles. Le malade doit trouver des passe-temps pour se changer les idées comme le tricot, la peinture, ...

En homéopathie, sont utilisables, à la posologie de 5 granules 3 fois par jour, en 15 CH, les souches suivantes :

- Gelsemium, lorsque l'anxiété se manifeste par des tremblements et si elle est induite par l'anticipation. Le patient est obnubilé par la peur. Son psychisme est ralenti,
- Ignatia amara, en cas d'hypersensibilité et lorsque la distraction améliore les troubles,
- Argentum nitricum, si les troubles sont associés à de la précipitation. Les patients sont impulsifs et agités.

3.7.3.2.4. Lutter contre les troubles du sommeil

Le stress, l'anxiété, les angoisses ... sont souvent corrélées avec des insomnies. En cas de persistance de ces troubles, le médecin pourra prescrire des hypnotiques afin d'induire le sommeil du patient. Il faut rassurer le patient en lui précisant qu'il s'agit d'un traitement utilisé seulement sur une courte durée afin de pallier à cet effet indésirable.

3.7.3.2.5. Combattre la dépression

La dépression est une conséquence possible de la pathologie ainsi que des effets indésirables qu'elle engendre. Les manifestations peuvent être la perte d'envie, des pleurs, une irritabilité extrême, des troubles du sommeil (hypersomnie ou insomnie), des troubles alimentaires (apports importants ou privation). En cas de dépression avérée, des traitements antidépresseurs pourront être prescrits par le médecin. Il sera important d'expliquer au patient que ces traitements ne devront pas être arrêtés brutalement mais qu'ils feront l'objet d'une diminution progressive de la posologie lorsque le patient et le médecin détermineront qu'il est possible de mettre fin à cette thérapeutique.

Cependant, avant la prise en charge médicamenteuse, des règles hygiéno-diététiques peuvent être données au patient, assez semblables à celles recommandées face au stress. Il s'agit d'avoir une bonne alimentation (sucres lents, magnésium, aliments sources de sérotonine, dopamine...) et de pratiquer une activité sportive²⁶ (yoga, marche, vélo,

²⁶ Une activité physique extérieure est vivement recommandée car l'exposition à la lumière diminue les troubles dépressifs.

course...) mais aussi de se coucher et de se lever à des heures régulières afin de conserver un sommeil de bonne qualité.

Dans tous les troubles psychologiques précédemment indiqués, une prise en charge par psychothérapie est conseillée. Le thermalisme psychiatrique peut être une alternative [168]. La prise de tous compléments alimentaires (magnésium ...) doit se faire après accord de l'oncologue. En effet, de nombreux composés peuvent interagir avec les divers traitements. Il sera donc du ressort du spécialiste de confirmer la prise ou non de ces substances [169].

3.8. Les troubles sexuels [170] [171] [172] [173]



3.8.1. La diminution de la libido

Il n'est pas rare qu'au cours d'un traitement, le comportement sexuel et affectif change. Il faut rassurer le malade. Les effets indésirables des traitements (douleurs, nausées, vomissements ...), l'inquiétude associée à l'anxiété quant à l'avenir, les changements physiques, l'altération de l'image de soi mais aussi l'évolution de la pathologie sont des facteurs qui peuvent influencer l'envie de rapports sexuels, que ce soit pour le malade ou son partenaire. Des atteintes fonctionnelles (éjaculation douloureuse, irritation vaginale) peuvent également être à l'origine d'une diminution de la libido. Il est indispensable de parler des émotions ressenties, des craintes, des refus, ... afin d'extérioriser ces angoisses et de tenter de pallier ce trouble qui est le plus souvent réversible à l'arrêt des traitements.

Tous les traitements sont concernés :

- La chirurgie : une hystérectomie totale, une résection abdomino-périnéale, une ablation du vagin, une vulvectomie, une ablation de la prostate, une atteinte des nerfs et parfois des artères intervenant dans l'érection ..., peuvent directement intervenir sur une diminution de l'activité sexuelle. Ceci peut s'avérer utile afin que la cicatrisation puisse avoir lieu de façon optimale. De plus, certains actes chirurgicaux peuvent diminuer l'immunité locale pouvant entraîner des infections.

- La radiothérapie abdomino-pelvienne et certaines curiethérapies peuvent diminuer les capacités sexuelles. C'est notamment le cas pour les hommes. Il a été constaté, pendant l'année qui suit la radiothérapie, une altération des petites artères ayant des effets néfastes sur les érections. Cela est d'autant plus vrai que le patient est fumeur, hypertendu ou/et diabétique. Pour les femmes, des rétrécissements du vagin, rendant les rapports douloureux, ont été constatés.
- La chimiothérapie et ses effets indésirables (l'alopécie surtout pour la femme, les nausées, les vomissements ...) peuvent indirectement avoir un retentissement sur les désirs sexuels de la personne malade mais aussi de son/sa partenaire. Il est possible que certains produits soient retrouvés dans les sécrétions, notamment vaginales. Cela ne contre-indique pas les rapports sexuels mais il est important d'en parler avec le spécialiste qui recommande alors le port d'un préservatif. Certaines molécules ont une action inhibitrice directe de l'activité sexuelle ce qui est le cas, par exemple, de la vincristine qui va, de par sa neurotoxicité, engendrer une éjaculation rétrograde²⁷.
- L'hormonothérapie peut induire des modifications du désir sexuel surtout chez l'homme. Cet effet secondaire peut durer tant qu'on administre le médicament, mais il peut aussi parfois perdurer. Chez la femme, il est possible que cela induise une ménopause (réversible ou non) mais le désir n'en est pas modifié.

La prise en charge passe avant tout par le dialogue. Il est possible d'essayer de traiter les effets indésirables (nausée, alopecie ...) et de prescrire, pour les hommes, des médicaments qui facilitent l'érection comme le sildénafil (Viagra®), le tadalafil (Cialis®), l'avanafil (Spedra®) ou le vardénafil (Lévitra®) (contre-indiqués dans le cas de certains problèmes cardiaques) ou des inducteurs d'érection (après de la chirurgie) comme l'alprostadil (Edex®).

3.8.2. L'impact sur la fertilité

La fertilité, capacité de se reproduire, peut être impactée par les différents traitements, en particulier la chimiothérapie. En effet, une diminution du fonctionnement des ovaires ainsi que des azoospermies, induisant alors une stérilité transitoire voire définitive, peuvent se produire. Des stérilités définitives sont rencontrées, par exemple, lors d'une ablation des

²⁷ La sperme au lieu de sortir par le méat urétral (extrémité de la verge) va être renvoyé en arrière vers la vessie.

deux testicules chez l'homme. La prise en charge (tab. 67) n'est pas officinale si ce n'est le soutien psychologique. En effet, le/la patient(e) pourra être amené(e) à :

- avoir recours à une stimulation ovarienne (par injection de gonadotrophines quand cela n'est pas contre-indiqué), puis à une ponction des ovocytes matures dans le but de les conserver (cryoconservation) ou de réaliser une fécondation immédiate,
- avoir recours à une maturation in vitro,
- congeler des tissus ovariens (surtout pour les patientes pré-pubères),
- faire un don de sperme cryoconservé.

	Avantages	Inconvénients
Cryoconservation d'ovocytes matures ou d'ovocytes imprégnés	<ul style="list-style-type: none"> • Technique validée, utilisée en pratique courante • Obtention d'ovocytes matures 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite au moins 12 à 14 jours • Taux élevés d'oestrogènes • Risque d'hyperstimulation ovarienne • Coût élevé • Exclusivement chez les patientes pubères
Maturation in vitro	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation immédiate, indépendamment du cycle menstruel • Pas de stimulation hormonale, pas de risque d'hyperstimulation ovarienne • Traitement simple • Réduction des coûts • Peut être associée à une cryoconservation du tissu ovarien 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique expérimentale, peu de recul • Indisponible en Suisse et réalisée dans peu de centres à l'étranger • Pour les patientes jeunes avec beaucoup de follicules • Exclusivement chez les patientes pubères
Cryoconservation de tissu ovarien	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisation immédiate, indépendamment du cycle menstruel • Pas de stimulation hormonale, pas de risque d'hyperstimulation ovarienne • Possible chez les filles prépubères • Peut être associée à une maturation in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique expérimentale, peu de recul • Très peu de grossesses rapportées à ce jour • Risque potentiel de réimplantation de cellules malignes • Diminue la réserve ovarienne • Risques opératoires

Tableau 67 : Avantages et inconvénients des techniques mises en place pour pallier la stérilité chez une femme atteinte d'un cancer [172].

L'utilisation d'une contraception mécanique, pendant les traitements, est conseillée, même s'il semblerait que la teneur en substances cytotoxiques présentes dans les sécrétions vaginales ou dans le sperme ne soit pas assez importante pour engendrer des troubles chez le/la partenaire.

3.9. Les troubles divers

3.9.1. Les bouffées de chaleur

3.9.1.1. Généralités

Rencontrées principalement lors de l'hormonothérapie, les bouffées de chaleur se manifestent par une sensation de chaleur de la face (quelquefois du cou et du thorax), pouvant s'accompagner ou non de sueurs.

3.9.1.2. Prévention

Il n'est pas possible de savoir si tel patient présentera des bouffées de chaleur ou pas. Aucune réelle prévention n'existe.

3.9.1.3. Prise en charge

Il est important de dire à son patient, et en particulier sa patiente, que tous les médecins consultés doivent être au courant des traitements et des antécédents médicaux. En effet, face à des bouffées de chaleur, pouvant évoquer chez une femme ménopausée des troubles climatiques, le médecin pourrait prescrire des estrogènes qui sont contre-indiqués pour les femmes ayant des cancers hormono-dépendants. Le dialogue est primordial.

Concernant la prise en charge, des traitements non-hormonaux peuvent être initiés. Il s'agit notamment de la bêta-alanine (Abufène®) ou d'Acthéane® (association de diverses souches homéopathiques).

3.9.2. L'ostéoporose induite par l'hormonothérapie [174] [175]

3.9.2.1. Généralités

L'ostéoporose est retrouvée chez les femmes recevant un traitement dans le cadre d'un cancer du sein hormono-dépendant et chez les hommes traités par suppression

androgénique pour un cancer de la prostate. Elle est définie comme étant une maladie diffuse du squelette, se caractérisant par une diminution de la solidité osseuse, entraînant un risque accru de fractures par une altération de la densité osseuse et de la qualité de l'os.

Si cet effet secondaire peut être induit par les traitements du cancer du sein, c'est parce que les estrogènes naturels sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ainsi, le déficit en estrogène causé par les thérapeutiques va s'accompagner d'une perte osseuse. De plus, le cancer, les traitements anti-tumoraux et la prise de corticoïdes pendant une durée prolongée sont des facteurs qui augmentent la probabilité de survenue d'une ostéoporose.

3.9.2.2. Prévention

La prévention passe par la mise en place de certaines mesures hygiéno-diététiques. Il est alors conseillé :

- d'avoir des apports calciques alimentaires satisfaisants accompagnés de vitamine D,
- d'exercer une activité physique régulière (notamment la marche),
- de maintenir son poids,
- d'arrêter/réduire les consommations tabagique et alcoolique si elles sont présentes,
- de prévenir la survenue de chutes, notamment chez les personnes âgées, en favorisant un bon aménagement de l'espace (éviter les tapis...).

3.9.2.3. Prise en charge

Dans un premier temps, il va être nécessaire d'évaluer le risque ostéoporotique avant d'instaurer un traitement. Ainsi, il faut chercher à répertorier les facteurs de risque :

- existence d'antécédents personnels ou familiaux d'ostéoporose ou de fractures. La réalisation d'une ostéo-densitométrie permettra d'évaluer le risque individuel,
- survenue d'une ménopause précoce pour la femme,
- faible poids,
- existence de pathologie(s) associée(s) à l'ostéoporose,
- consommation d'alcool ou de tabac,
- prise de corticoïdes (attention à la corticothérapie cachée, utilisée à titre préventif ou curatif dans certains programmes de chimiothérapie).

Quel que soit le niveau de risque, un bilan phosphocalcique sera effectué (prise de sang). Une surveillance régulière de la densité osseuse sera également réalisée. En fonction du niveau de risque et de chaque situation, le recours au rhumatologue pourra être proposé. Ce dernier pourra décider de mettre en place ou non un traitement associé. Le but sera de refaire la trame osseuse puis de la solidifier. Afin de permettre la reconstruction de la trame osseuse, les classes médicamenteuses utilisées en première intention chez les patients cancéreux sont les bisphosphonates.

Les bisphosphonates, inhibiteurs de la résorption osseuse, administrés par voie intraveineuse, orale ou sous-cutanée, sont capables de freiner le remodelage osseux. Ils augmentent la DMO et ils diminuent ainsi l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales. Le tableau 68 répertorie les molécules utilisées dans le cadre du traitement du cancer²⁸.

DCI	Spécialités	Posologies, voies d'administration
Acide clonidronique	Clastoban ®	Voie orale 1 fois/j
Acide ibandronique	Bondronat®	Voie injectable 1 injection toutes les 3-4 sem.
Acide zolédronique	Aclasta®	Voie injectable 1 inj/an
	Zometa®	Voie injectable 1 injection toutes les 4 sem.

Tableau 68 : Bisphosphonates utilisés chez les patients cancéreux.

Les conseils associés, communs à tous les bisphosphonates administrés par voie orale, sont :

- la prise le matin à jeun, 30 min avant des aliments ou d'autres médicaments,
- la prise du comprimé avec un grand verre d'eau du robinet,
- ne pas prendre en même temps qu'une possible supplémentation en calcium (pour ne pas diminuer l'absorption),
- rester en position assise ou debout les 30 min qui suivent la prise et ne pas croquer ou dissoudre dans la bouche, pour éviter la survenue d'ulcère.

²⁸ L'acide alendronique (Fosamax®, Fosavance®) et l'acide risédronique (Actonel®) ne sont pas mentionnés dans le tableau car ils ne possèdent pas d'AMM concernant l'ostéoporose chez un patient atteint d'un cancer.

Concernant les bisphosphonates injectables, la possible apparition de syndrome pseudo-grippal doit être communiquée au patient. Pour l'éviter, il est conseillé de prendre du paracétamol avant l'injection. Avant d'initier ces traitements, un examen bucco-dentaire devra être réalisé pour prévenir la survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire. Il est important de sensibiliser le patient à cet effet indésirable, même s'il est rare, en lui rappelant de communiquer à son dentiste la prise de ce traitement. Il n'est pas rare que des douleurs osseuses soient rapportées. La prise d'anti-inflammatoire doit être proscrite. En effet, il sera préféré le paracétamol qui ne présente pas de risque ulcérogène.

Le dénosumab (Prolia®, Xgeva®) est un anticorps monoclonal qui agit aussi en inhibant la résorption osseuse. Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures et dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. La voie d'administration est une injection sous-cutanée au niveau de la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras. Elle pourra être mensuelle (Xgeva®) ou réalisée 1 fois tous les 6 mois (Prolia®). Ce traitement nécessite une supplémentation en calcium et en vitamine D (sauf en cas d'hypercalcémie) et une hygiène bucco-dentaire rigoureuse puisqu'il peut induire également une ostéonécrose de la mâchoire. Il n'est pas rare que des infections urinaires ou des cas de constipation suivent l'injection. Une prise en charge multidisciplinaire entre un rhumatologue, un radiothérapeute, un oncologue, un médecin généraliste, un kinésithérapeute... est primordiale en ce domaine.

Une supplémentation en calcium et vitamine D permettra de solidifier la trame osseuse (ex : Orocal vitD3®, Calcidose® ...). En effet, l'association avec la vitamine D va permettre une meilleure assimilation du calcium et du phosphore renforçant l'os. La prise se fera plutôt le soir afin de diminuer la sécrétion parathyroïdienne nocturne. Il faut également savoir que la survenue de constipation est possible. Afin de contrer cet effet indésirable, des mesures hygiéno-diététiques peuvent être communiquées par le pharmacien (voir 3.2.3).

3.9.3. La toxicité rénale

3.9.3.1. Généralités

La toxicité rénale est surtout rencontrée dans le cas de chimiothérapie. Les molécules les plus incriminées sont les sels de platine (cisplatine, carboplatine), le méthotrexate et, à plus long terme, le cyclophosphamide et l'ifosfamide.

3.9.3.2. Prévention

La seule prévention que le pharmacien peut indiquer est le fait de beaucoup boire.

Cependant, une molécule, l'amifostine (Ethyol®), peut être donnée à titre préventif, dans le cas d'une possible toxicité cumulative rencontrée avec le cisplatine.

3.9.3.3. Prise en charge

En cas de toxicité rénale avérée, il sera du ressort du médecin spécialiste de juger de l'attitude à avoir : arrêt ou report de la chimiothérapie, hospitalisation ...

3.9.4. La toxicité vésicale

3.9.4.1. Généralités

La toxicité vésicale est surtout rencontrée dans le cas de chimiothérapie. Les molécules les plus incriminées sont le cyclophosphamide et l'ifosfamide.

3.9.4.2. Prévention

La prescription d'uromitexan (Mesna®) est donnée à titre préventif dans la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide).

3.9.4.3. Prise en charge

En cas de toxicité vésicale avérée, le médecin spécialiste jugera de l'attitude à avoir : arrêt ou report de la chimiothérapie, hospitalisation ...

3.9.5. La toxicité cardiaque

3.9.5.1. Généralités

La toxicité cardiaque est surtout rencontrée dans le cas de chimiothérapie. La classe médicamenteuse la plus en cause est celle des anthracyclines.

3.9.5.2. Prévention

La prescription de dexrazoxane (Cardioxane®) est possible. Cette molécule est donnée dans la prévention de la cardiotoxicité chronique, cumulative, liée à l'utilisation de la doxorubicine ou de l'épirubicine, chez des malades atteints de cancer avancé, et/ou métastasé, ayant déjà reçu un traitement comportant une anthracycline.

3.9.5.3. Prise en charge

En cas de toxicité cardiaque avérée, le médecin spécialiste jugera de l'attitude à avoir : arrêt ou report de la chimiothérapie, hospitalisation ...

Conclusion

L'accompagnement du malade et de son entourage, l'information et les soins de supports sont importants dans la prise en charge des effets indésirables des traitements anticancéreux. En effet, lutter contre ces troubles permet au patient d'améliorer l'observance à son/ses traitement(s) et sa qualité de vie. Le pharmacien d'officine, acteur de soins, doit être capable de pouvoir répondre à son patient et à ses éventuels questionnements sur les traitements, mais il doit aussi pouvoir anticiper ses interrogations en apportant un maximum d'informations.

Le plan cancer 2014-2019, succédant au plan 2005-2008 et au plan 2008-2013, a pour objectifs de prévenir, de dépister et, bien évidemment, de développer la recherche afin de faire reculer la maladie. Il semblerait que les thérapies ciblées, brièvement citées dans cette thèse, soient les thérapeutiques de l'avenir puisqu'elles exercent des actions anticancéreuses ciblées, diminuant ainsi la survenue d'effets indésirables. L'évolution thérapeutique incessante, dans ce domaine, doit amener le pharmacien d'officine à se former sans cesse afin d'actualiser ses connaissances et de pouvoir garantir une prise en charge optimale de la personne malade et de ses proches.

Références bibliographiques

- [1] « Qu'est-ce que le cancer ? Ligue contre le Cancer ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < http://www.ligue-cancer.net/article/278_qu-est-ce-que-le-cancer- > (consulté en octobre 2015)
- [2] POULX C. « cellule-animale ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.cours-pharmacie.com/images/cellule-animale> > (consulté en octobre 2015)
- [3] SIMON-ASSMANN P., DOLISI G. « Acide DésoxyriboNucléique ». [En ligne], 2014. Disponible sur : < http://www.bio-top.net/Les%20prions/acide_desoxyribonucleique.htm > (consulté en octobre 2015)
- [4] MACDARBY M. « Introduction to Biology - Molecules and Cells - Genetics and Reproduction ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://faculty.fmcc.suny.edu/mcdarby/Molecules&CellsBook/07-Genetics&Reproduction.htm> > (consulté en octobre 2015)
- [5] « Développement de la cellule cancéreuse - Société canadienne du cancer ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/cancer-cell-development/?region=on> > (consulté en octobre 2015)
- [6] HURET J.-L. « ADN: structure moléculaire ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/DNAID30001FS.html> > (consulté en octobre 2015)
- [7] « Analogue d'acide nucléique — Wikipédia ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Analogue_d%27acide_nucl%C3%A9ique&oldid=118268550 > (consulté en octobre 2015)
- [8] COURAUD S., BARMAKI M., MAILLARD E. Vivre & comprendre le cancer. Paris : Ellipses, 2010. 251 p.
- [9] SÉGALA G. « Dossier > Cycle cellulaire : prolifération des cellules saines ». [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/6/> > (consulté en novembre 2015)
- [10] SÉGALA G. « Dossier > Cancer : stades précancéreux et stades cancéreux ». [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/4/> > (consulté en novembre 2015)
- [11] HONTAAS A. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Thèse d'exercice Pharmacie : Toulouse, 2014, 129 p.
- [12] BEDUNEAU B., BILLOUÉ M., LÉZÉ M. « Un soutien face aux défaillances du corps humain - Les nanotechnologies ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://sites.google.com/site/tpelesnanotechnologies/un-soutien-face-aux-defaillances-du-corps-humain> > (consulté en octobre 2015)
- [13] DUFOUR P., BERGERAT J.-P., SCHRAUB S. Guide pratique de cancérologie. Paris : Heures de France, 2009, 415 p.

- [14] « Définition TNM Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/TNM> > (consulté en octobre 2015)
- [15] HERON J.F. « La classification des cancers ». [En ligne], 2003. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06_Classification/Chapitre_06.pdf > (consulté en septembre 2015)
- [16] DALY-SCHVEITZER N. Suivi et accompagnement des patients traités pour cancer. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, 302 p.
- [17] « Les cancers en France - Edition 2014 - Institut National du Cancer ». In : INSTITUT NATIONAL DU CANCER. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.unicancer.fr/sites/default/files/Les%20cancers%20en%20France%20-%20Edition%202014%20-%20V5.pdf> > (consulté en août 2015)
- [18] « Cancer Country Profile – France ». In : World Health organization [En ligne]. Disponible sur : < http://www.who.int/cancer/country-profiles/fra_en.pdf?ua=1 > (consulté en août 2015)
- [19] HILL C., DOYON F., SANCHO-GARNIER H. Epidémiologie des cancers. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1997, 111 p.
- [20] ERUDITIO. « SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://www.sfpo.com/consultez-le-calendrier-de-depistage-des-cancers-ansminca/> > (consulté en septembre 2015)
- [21] MORÈRE J.-F., MORNEX F., SOULIÈRES D. Thérapeutique du cancer. 2. éd. Paris : Springer, 2011. 1027 p.
- [22] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. « Les examens en cancérologie - Examens Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Examens/Les-examens-en-cancerologie> > (consulté en septembre 2015)
- [23] COLLECTIF D'AUTEURS DE LA FONDATION ARC. « Guide santé : Traitement du cancer : la chirurgie, e-sante.fr - Traitements et soins du cancer – e-sante.fr ». [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://www.e-sante.fr/chirurgie/guide/657#paragraphe1> > (consulté en septembre 2015)
- [24] HERON J. . « Chirurgie des Cancers ». [En ligne], 2011. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g07_Chirurgie/g07_ch01.php > (consulté en août 2015)
- [25] « Intérêt des biopsies dans le diagnostic du cancer de la prostate ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://urologie-davody.fr/cancer-de-la-prostate/diagnostic/interet-des-biopsies-dans-le-diagnostic-du-cancer-de-la-prostate/> > (consulté en novembre 2015)
- [26] GAYANE , DESCORNET D. « ENDOMÉTRIOSE et LAPAROSCOPIE - La Santé des Femmes et Style de Vie ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.women-info.com/fr/endometriose-laparoscopie> > (consulté en novembre 2015)
- [27] « Biopsie du ganglion sentinelle Anticancer Fund ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.anticancerfund.org/fr/therapies/biopsie-du-ganglion-sentinelle> > (consulté en août 2015)

- [28] PRADOS E. « Ganglion sentinelle ou Lymphadénectomie sélective sentinelle axillaire ». [En ligne], 2010. Disponible sur : < <http://medsein.e-monsite.com/pages/information-medicale/senologie/ganglion-sentinelle-ou-lymphadenectomie-selective-sentinelle-axillaire.html> > (consulté en août 2015)
- [29] D'HALLUIN G. « La procédure du ganglion sentinelle dans le cancer du sein ». In : Ganglion Sentin. [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chir-sein/ganglion-sentinelle.html> > (consulté en août 2015)
- [30] CLINIQUE-ST-VAAST. « LA RADIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE ». [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://clinique-psv.fr/contenu/radiotherapie/radiotherapie-le-traitement/tous-les-traitements> > (consulté en septembre 2015)
- [31] COLLECTIF D'AUTEURS DE LA FONDATION ARC. « Radiothérapie et sécurité ». [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://www.e-sante.fr/radiotherapie/3/guide/1320> > (consulté en septembre 2015)
- [32] GROUPE COOPÉRATEUR MULTIDISCIPLINAIRE EN ONCOLOGIE. « Le Gercor ». [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.canceronet.com/public/traitements/traitement04.asp> > (consulté en septembre 2015)
- [33] INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETÉ NUCLÉAIRE. « Le déroulement d'un traitement de radiothérapie ». [En ligne]. Disponible sur : < http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/4-deroulement_traitement.aspx?dld=6e1fc731-1657-4d9e-9fc3-a8d32aa39624&dwld=8356b74d-e023-43be-846b-30ddde57ca7e#.Vly-dr_BaT- > (consulté en novembre 2015)
- [34] INSTITUT NATIONAL DU CANCER, LA LIGUE CONTRE LE CANCER. « Comprendre la radiothérapie ». INCa, octobre 2009. p. 108.
- [35] INSTITUT NATIONAL DU CANCER, LA LIGUE CONTRE LE CANCER, SOCIÉTÉ FRANÇAISE, DE RADIOTHÉRAPIE ONCOLOGIQUE. « La radiothérapie (traitements et soins) ». INCa, juin 2007. p. 8.
- [36] PROST-HEINISCH M.-P. « La radiothérapie ». Fondation cancer, 2011 p. 23.
- [37] « TPE Le cancer : les thérapies médicales » [En ligne]. Disponible sur : < <http://tpelecancer.e-monsite.com/medias/images/tableau-tpe.png> > (consulté en décembre 2015)
- [38] InfoCancer « La classification des molécules ». In : ARCAGY-GINECO. [En ligne], 2013. Disponible sur : < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/la-classification-des-molecules.html> > (consulté en septembre 2015)
- [39] COLLÈGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MÉDICALE. « Anticancéreux : Les points essentiels ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels> > (consulté en septembre 2015)
- [40] COURS DE L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE GUSTAVE-ROUSSY, ÉD. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2010, 379 p.

- [41]HERON J.F. « Chimiothérapie du cancer ». [En ligne]. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct01.php >, 2003. (consulté en octobre 2015)
- [42]HERON J. F. « Principes généraux de la chimiothérapie ». [En ligne], 2010. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct02.php > (consulté en octobre 2015)
- [43]HUSSON M. C. « Médicaments utilisés en cancérologie ». Dossier du CNHIM, revue d'évaluation sur le médicament ; (4ème édition). 2001, Tome 12, 1-2, 427 p.
- [44]MÉRIC J.-B., ZELEK L., KHAYAT D. Guide pratique de cancérologie. Issy-les-Moulineaux : Masson ; MMI éditions, 2004, 309 p.
- [45]MONASSIER L. Les anticancéreux ; Pharmacologie DCEM3. [En ligne], 2012. Disponible sur < http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/module_dcem3.htm >. (consulté en octobre 2015)
- [46]MONTAGNAC E. La chimiothérapie anticancéreuse. [En ligne]. Disponible sur < <http://slideplayer.fr/slide/2439981/> >. (consulté en octobre 2015)
- [47]VIDAL. « Classification Pharmacothérapeutique Vidal ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/> > (consulté en septembre 2015)
- [48]ANAES Recommandations chimiothérapie-2. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf > (consulté en novembre 2015)
- [49]« Aminés et dérivés ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://pharmtox.free.fr/pharmacie/chimie/poly/Amines.htm> > (consulté en octobre 2015)
- [50]« Topoisomerase animation ». [En ligne]. Disponible sur : < <https://www.youtube.com/watch?v=MTZVYL9eBxQ> > (consulté en novembre 2015)
- [51]ALLAIN P. « Pharmacorama - Antinéoplasiques analogues des bases pyrimidiniques ». [En ligne], 2008. Disponible sur : < http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Synthese_DNA_RNAa4_1.php > (consulté en septembre 2015)
- [52]« Mitose - Fuseau mitotique ». In : Wikipédia [En ligne], . Disponible sur : < https://fr.wikipedia.org/wiki/Fuseau_mitotique#/media/File:Mitose.JPG > (consulté en octobre 2015)
- [53]TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R. « GPC 2013: guide pharmaco clinique ». [Rueil-Malmaison] : le Moniteur des pharmacies, 2013, 1693 p.
- [54] HAGGSTROM M. Expansion, grouping, addition of enzyme localization, numbering of cholesterol. In WIKIPÉDIA. [En ligne], 2009. Disponible sur : < <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/13/Steroidogenesis.svg> > (consulté en novembre 2015)
- [55]GRUNBERGER, ZOLTAN, COLON, YANKE. « Low Testosterone ». In : Brooklyn Urol. [En ligne]. Disponible sur : < <http://brooklynurol.com/education/low-testosterone/> > (consulté en octobre 2015)

- [56] AZRIA D., SPANO J.-P. Thérapies ciblées en cancérologie. Montrouge, France : John Libbey Eurotext, 2006, 127 p.
- [57] « Les Thérapies ciblées Arcs - Association de recherche contre le cancer de Saint-Cloud ». In : Assoc. Pour Rech. En Cancérologie St.-Cloud [En ligne], 2013. Disponible sur : < <http://www.arcs.asso.fr/le-cancer-en-pratique/les-grandes-therapeutiques/les-therapies-ciblees.htm> > (consulté en octobre 2015)
- [58] Immunothérapie : tirer parti de l'immunité. Vivre. 2010, n° 348, p. 52-55.
- [59] ATELIER IMMUNO DOSSIER [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.leem.org/sites/default/files/ATELIER%20IMMUNO%20DOSSIER.pdf> > (consulté en août 2015)
- [60] SIGNES V., ROUAULT B., MOLLARD-TANGUY H. « Le fonctionnement : Le Coeur Artificiel ». In : Coeur Artif. [En ligne], 2013. Disponible sur : < <http://coeur-artificiel-tpe2013-214.webnode.fr/le-fonctionnement/> > (consulté en septembre 2015)
- [61] SABATIER K. « Le Lymphoedème - un dossier cancer du sein des Impatientes ». In : Impatientes [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.lesimpatientes.com/dossier.asp?id=13> > (consulté en septembre 2015)
- [62] ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG. « Globules rouges, plaquettes, plasma... quel rôle jouent-ils dans l'organisme ? ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.dondusang.net/rewrite/article/2377/le-sang-c-est-quoi/les-composants-du-sang/globules-rouges,-plaquettes,-plasma...-quel-role-jouent-ils-dans-l-organisme.htm?idRubrique=951> > (consulté en septembre 2015)
- [63] POTHET A. « Moelle osseuse ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://accs.ens-lyon.fr/accs/ressources/sante/dynamique/dynacell%20plone/winmdi/html/mocyto.htm/> > (consulté en novembre 2015)
- [64] CHEVRIER G. « Respiration ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://bio.m2osw.com/gcartable/respirat.htm> > (consulté en septembre 2015)
- [65] « Bronchiole ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-bronche-7300/> > (consulté en décembre 2015)
- [66] Cancers du larynx, les voies aériennes supérieures. In : INFOCANCER. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.arcagy.org/infocancer/img/422_popup_larynx-voies-aeriennes-superieures-4015309.jpg > (consulté en novembre 2015)
- [67] « Anatomie - Atlas du corps humain : Appareil urinaire ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.doctissimo.fr/html/sante/atlas/fiches-corps-humain/appareil-urinaire.htm> > (consulté en décembre 2015)
- [68] Les appareils reproducteurs. Partie a : L'appareil reproducteur mâle [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.biodeug.com/wp-content/uploads/2012/08/112-physioanimale-chap7a-AppareilGenitalMale.jpg> > (consulté en décembre 2015)
- [69] Le système reproducteur féminin. [En ligne]. Disponible sur : < http://sciences-et-cetera.fr/wp-content/uploads/2014/03/dyn001_original_1288_919_pjpeg__eb3b37c683f860f66fb72d835b8bd8a2.jpg > (consulté en décembre 2015)

- [70] « Effets secondaires - Chirurgie Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Effets-secondaires> > (consulté en août 2015)
- [71] « La chirurgie Fondation contre le Cancer ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cancer.be/les-cancers/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chirurgie> > (consulté en août 2015)
- [72] « Effets secondaires - Radiothérapie Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Effets-secondaires> > (consulté en août 2015)
- [73] « La radiothérapie, Guide pratique » In : SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER. [En ligne], 2008. Disponible sur : <http://www.cancer.ca/fr-ca/support-and-services/resources/publications/?region=qc> >. (consulté en septembre 2015)
- [74] INSTITUT NATIONAL DU CANCER, SOCIÉTÉ FRANÇAISE RADIOTHÉRAPIE ONCOLOGIE. Médecin traitant et patient en radiothérapie : conseils pratiques. INCa, 2008, 16 p.
- [75] PROST-HEINISCH M.P. La radiothérapie (brochure pour patients). Luxembourg : Fondation Cancer éditions. 2011, 23 p.
- [76] Radiothérapie et Curithérapie. In : Service de radiothérapie du CHU de Besançon. [En ligne]. Disponible sur <https://cse.google.com/cse?cx=005739300018802075893%3An7ou4rqb1b8&q=curie+therapie&sa=Rechercher&siteurl=www.chu-besancon.fr%2F&ref=www.google.fr&ss=11444j17291838j17#gsc.tab=0&gsc.q=curie%20therapie&gsc.page=1> >. (consulté en septembre 2015)
- [77] Les effets secondaires des traitements [En ligne]. Disponible sur : http://www.trilogie-sante.com/pdf/effets_rc.pdf > (consulté en septembre 2015)
- [78] HERON J.F. « Radiothérapie des Cancers ». [En ligne]. Disponible sur : http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt01.php > (consulté en septembre 2015)
- [79] FALKOWSKI S. Le sucralfate en prévention des radiodermites : aspects fondamentaux et aspects cliniques. Thèse d'exercice Médecine : Limoges, 2007. 156 p.
- [80] THOMAS M., MATEUS C. Radiodermites [En ligne]. Disponible sur : <http://www.infirmiers.com/pdf/radiodermites-p.pdf> > (consulté en septembre 2015)
- [81] DELANIAN S. Peau et radiothérapie. [En ligne]. Disponible sur : http://www.cicatrisation.info/livre/module_4/delanian/delanian_2006.pdf > (consulté en septembre 2015)
- [82] Toxicité cutanée Radio-induite. In : AFSOS [En ligne]. Disponible sur : http://www.afsos.org/IMG/pdf/2014-12-12-_J2R_tox_cutanee_radioinduite_VF.pdf > (consulté en septembre 2015)
- [83] HEYMANN S., BOURGIER C. Comment gérer une radiodermite aigue. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18090.pdf> > (consulté en septembre 2015)

- [84] Le point actuel sur la radiodermite. In : Laboratoire Hartmann [En ligne]. Disponible sur : < https://www.hartmann.fr/wps/wcm/connect/03cf8a94-9e25-498b-8a52-38571a1f2041/Remis_radiodermite_15042014.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=03cf8a94-9e25-498b-8a52-38571a1f2041 > (consulté en novembre 2015)
- [85] Système digestif. [En ligne]. Disponible sur : < <http://cdn2-doctissimo.ladmedia.fr/var/doctissimo/storage/images/media/images/fr/www/systeme-digestif-02/602198-1-fre-FR/systeme-digestif-02.gif> > (consulté en octobre 2015)
- [86] « Chimiothérapie - Traitements Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie> > (consulté en octobre 2015)
- [87] « Les effets secondaires lors d'une chimiothérapie » In : LIGUE CONTRE LE CANCER [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ligue-cancer.net/article/7727_les-effets-secondaires-lors-d-une-chimiotherapie > (consulté en août 2015)
- [88] HERONJ.F. La chimiothérapie. Faculté de Médecine de Caen [En ligne]. Disponible sur : < http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Chapitre_09.pdf > (consulté en août 2015)
- [89] CLEVERS E . La chimiothérapie orale : Amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville hospital.pdf [En ligne]. Disponible sur : < http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/these_finale_emilie_clevers.pdf > (consulté en août 2015)
- [90] DESCHEPPER L. Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute Normandie .pdf [En ligne]. Disponible sur : < <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062306/document> > (consulté en août 2015)
- [91] LARGILLIER R., FOA C. Complications chimiothérapies. [En ligne]. Disponible sur : < http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03_tox_chimio/complications%20chimio_5.pdf > (consulté en décembre 2015)
- [92] BUECHER B. Généralités sur les effets secondaire indésirables de la chimiothérapie. - Hôpital Européen Georges Pompidou Paris 2009 [En ligne]. Disponible sur : < http://www.ffcd.fr/DOC/PATIENT/EFFETS%20SECONDAIRES/generalites_sur_toxicite_chimiotherapies.pdf > (consulté en août 2015)
- [93] BOUCHARD L., AYOUB J. « Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie » Fondation Québécoise du Cancer. 2005. 60 p. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.infiressources.ca/fer/depotdocuments/chimio.pdf> > (consulté en août 2015)
- [94] GRÉLOT L., BIANCHI A. L. « Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique ». [En ligne]. Disponible sur : < http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/physiopathologie_des_vomissements_en_chimiotherapie_oncologique_180429/article.phtml?tab=texte > (consulté en décembre 2015)
- [95] Fiche antiémétiques réactualisée Avril 2015. In : OMEDIT [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fiche%20Antiemetiques.pdf> > (consulté en septembre 2015)
- [96] CARRIER M., MASSE M. Prise en charge des complications de la chimiothérapie. [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://lemedecinduquebec.org/Media/116333/047-053MmeCarrier1012.pdf> > (consulté en septembre 2015)

- [97] Les anticancéreux : classification et mécanismes d'action, principes de leur utilisation thérapeutique et traitements associés. In : PHARMAETUDES. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/42-anticancereux.pdf> > (consulté en août 2015)
- [98] TAYYARD A. « Classement OMS des grades de toxicité ». [En ligne], 2005. Disponible sur : < <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/cancer-bronchique/CBClassementOMSGradesToxicite.asp> > (consulté en décembre 2015)
- [99] SCHELL M. « Fiche pratique infirmière en onco-hémato-pédiatrique - La mucite buccale-Oncorap (Oncologie Rhône Alpes Pédiatrique) ». Réseau Espace Santé - Cancer Rhône Alpes, avril 2012, 13 p.
- [100] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. « Traitements du cancer et chute des cheveux ». INCa, [s.d.], p. 32.
- [101] BARAN R., DI PALMA M., HUMBERT P., REYGAGNE P., WESTEEL V. « Focus sur : Traitements du cancer et atteintes des phanères ». Bailleul-Biorga, 2009, 16 p.
- [102] « Chute des cheveux (des cils et des sourcils) Fondation contre le Cancer ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.cancer.be/les-cancers/jeunes-et-cancer/les-effets-secondaires/chute-des-cheveux-des-cils-et-des-sourcils> > (consulté en novembre 2015)
- [103] LEMAIRE L., ARELLANO M., MALET-MARTINO. « Les complications neurologiques ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.oncorea.com/livres.html> > (consulté en décembre 2015)
- [104] LEMAIRE L., ARELLANO M., MALET-MARTINO. « Les complications cardiovasculaires. Oncorea ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.oncorea.com/livres.html> > (consulté en décembre 2015)
- [105] FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER (FRANCE), LIGUE NATIONALE FRANÇAISE CONTRE LE CANCER. Fatigue et cancer guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches. Paris : FNCLCC, 2005, 65 p.
- [106] LEMAIRE L., ARELLANO M., MALET-MARTINO. « Les complications de l'appareil urinaire ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.oncorea.com/livres.html> > (consulté en décembre 2015)
- [107] « InfoCancer - Traitements du cancer – Traitements systémiques – Hormonothérapie - Dans le cancer prostatique ». In : ARCAGY - GINECO [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/dans-le-cancer-prostatique.html> > (consulté en octobre 2015)
- [108] Les traitements du cancer de la prostate. Cancerinfo. In : INCa, Ligue contre le cancer [En ligne], 2010. Disponible sur : < <http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/1A49EC94-378D-4F0B-8E64-6906112B1713/4766/Lestraitementsducancerdelaprostate.pdf> > (consulté en octobre 2015)
- [109] « Les traitements du cancer de la prostate - ameli-santé ». In : HAS, INCa [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ameli-sante.fr/cancer-de-la-prostate/traitements-du-cancer-de-la-prostate.html> > (consulté en octobre 2015)

- [110] « Cancer de la prostate : l'hormonothérapie et la chimiothérapie | Institut Curie ». In : INSTITUT CURIE. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <http://curie.fr/fondation/cancer-prostate-l%E2%80%99hormonotherapie-chimiotherapie> > (consulté en octobre 2015)
- [111] DELVENNE C. « Cancer de la prostate : notice d'information simplifiée au patient - Université de Liège ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/patient.htm> > (consulté en octobre 2015)
- [112] « Antiandrogènes - Hormonothérapie ». In : Institut National Du Cancer. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Hormonotherapie/Antiandrogenes> > (consulté en octobre 2015)
- [113] « Analogues de la LHRH - Hormonothérapie ». In : Institut National Du Cancer. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Hormonotherapie/Analogues-de-la-LHRH> > (consulté en octobre 2015)
- [114] ESPIÉ M. « Les traitements des cancers du sein - l'hormonothérapie Les cancers du sein - Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/les-traitements-des-cancers-du-sein-lhormonotherapie.html> > (consulté en octobre 2015)
- [115] « Cancer du sein métastatique ». In : Centre Hospitalier affilié universitaire du Québec [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.centredesmaladiesdusein.ca/fileadmin/cha/Microsite/CMS/traitements2.pdf> > (consulté en octobre 2015)
- [116] « InfoCancer - Traitements du cancer – Traitements systémiques – Hormonothérapie - Dans le cancer du sein ». In : ARCAGY - GINECO. [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/dans-le-cancer-du-sein.html> > (consulté en novembre 2015)
- [117] MARIN. « Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Tenon - AP HP ». [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.somht.com/hormonotherapie.html> > (consulté en décembre 2015)
- [118] « Agonistes de la LH-RH - Hormonothérapie ». In : Institut National Du Cancer. [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH> > (consulté en décembre 2015)
- [119] LIGUE NATIONALE FRANÇAISE CONTRE LE CANCER, FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER (FRANCE), UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER. Douleur et cancer prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie. Paris : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, 2007, 146 p.
- [120] SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE LA FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER (FNCLCC) - Standart, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteuse des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte.pdf. 15p. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/sorantalgiques_adultesabrege.pdf > (consulté en décembre 2015)

- [121] SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR. « Définition SFETD ». [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.sfetd-douleur.org/definition> > (consulté en décembre 2015)
- [122] « Le traitement de la douleur ». In : ESCULAPE. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.esculape.com/fmc/douleur.html> > (consulté en décembre 2015)
- [123] SCHLAEPPI M. R., TEMPLETON A. J. La médecine complémentaire en oncologie. Swiss medical forum. 2014, vol. 14, 37, 689-693 p.
- [124] HURLOW A., BENNETT M., ROBB K., JOHNSON M., SIMPSON K., OXBERRY S. « La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) contre la douleur liée au cancer chez l'adulte | Cochrane ». In : Cochrane [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.cochrane.org/fr/CD006276/la-neurostimulation-electrique-transcutanee-tens-contre-la-douleur-liee-au-cancer-chez-ladulte> > (consulté en décembre 2015)
- [125] KARP J.-C., ROUX F., CURÉ H. Traitements de support homéopathiques en cancérologie Thérapeutique homéopathique. Paris : CEDH, 2011, 331 p.
- [126] « Nausées, vomissements, diarrhées - Nausées, vomissements, diarrhées et problèmes de bouche. ». In : Institut National Du Cancer [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Nausees-vomissements-diarrhees-et-problemes-de-bouche/Nausees-vomissements-diarrhees#toc-limiter-les-naus-es-et-vomissements> > (consulté en décembre 2015)
- [127] INFOCANCER. « Les vomissements et les nausées ». In : ARCAGY GINECO. [En ligne], 2012. Disponible sur : < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/les-vomissements-et-les-nausees.html> > (consulté en décembre 2015)
- [128] « Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux ». [En ligne], . Disponible sur : < <https://www.vidal.fr/> > (consulté en novembre 2015)
- [129] « Troubles du transit ». In : ARCAGY-GINECO [En ligne], 2010. Disponible sur : < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/troubles-du-transit.html> > (consulté en décembre 2015)
- [130] « Diarrhée ». In : Société canadienne du cancer [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/diarrhea/?region=on> > (consulté en novembre 2015)
- [131] POIROT C. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse: les besoin du patient et la place du pharmacien. Thèse d'exercice Pharmacie. Lorraine : [s.n.], 2014, 255 p.
- [132] PICHE T., DAPOIGNY M., BOUTELOUP C., CHASSAGNE P., COFFIN B., DESFOURNEAUX V., FABIANI P., FATTON B., FLAMMENBAUM M., JACQUET A., OTHERS. « Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte: Recommendations for the clinical management and treatment of chronic constipation in adults ». Gastroentérologie Clin. Biol. 2007. Vol. 31, n°2, p. 125–135.

- [133] NACRE. « Réseau NACRe - Réseau National Alimentation Cancer Recherche - Pendant le cancer ». In : INRA Sci. Impact [En ligne], 2015. Disponible sur: < <http://www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer> > (consulté en décembre 2015)
- [134] « Nutrition in Cancer Care Patient Version - National Cancer Institute ». In : Natl. Cancer Inst. [En ligne], 2015. Disponible sur: < <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/appetite-loss/nutrition-pdq> > (consulté en décembre 2015)
- [135] MAY-LEVIN F., ROSSIGNOL G., SIMON M. « Alimentation et cancer : Comment s'alimenter pendant les traitements ? ». [En ligne]. Disponible sur < www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/alimentation-cancer.pdf > (consulté en décembre 2015)
- [136] ANTOUN S. Dénutrition, une pathologie méconnu en société d'abondance - Dénutrition et Cancer [En ligne]. Disponible sur: < http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denutrition.pdf > (consulté en décembre 2015)
- [137] HANSEL B., DELESTRE F. Hypercholestérolémie : quelle mesures diététiques ? [En ligne]. Disponible sur: < http://www.bichat-larib.com/bichat_bibliotheque_articles/336_MG_2012_887_652.pdf?numero_etudiant= > (consulté en décembre 2015)
- [138] INFOCANCER. « Complications de la chimiothérapie - myélotoxicité ». [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/pourquoi.html> > (consulté en octobre 2015)
- [139] « L'anémie - Causes de la fatigue Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Causes-de-la-fatigue/L-anemie> > (consulté en octobre 2015)
- [140] HUMMELBERGER M., FUZIBET J.G. « Anémie et thrombopénie chez les patients atteints d'un cancer » - CHU de Nice [En ligne]. Disponible sur: < http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/14_anemie_thrombopenie/anemie_thrombopenie.pdf > (consulté en octobre 2015)
- [141] MARCHAL C., MISSET J.-L., CASADEVALL N., MAREC-BÉRARD P., CHASTAGNER P., KASSAB-CHAHMI D., RAY-COQUARD I. « Standards, Options: Recommandations 2007 Indication des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) dans la prise en charge de l'anémie induite par la radiothérapie (mise à jour) ». Cancer Radiothérapie. 2008. Vol. 12, n°2, p. 126–133.
- [142] PEROL M., FOURNEL P., ROBINET G., DANSIN E., MORERE J.F. Agents stimulant l'érythropoïèse et prise en charge de l'anémie chimio-induite : point d'actualité – Agents stimulating erythropoiesis and management of chemo-induced anaemia -. La lettre du Cancérologue, 2009, Vol XVIII, n°6.
- [143] Concentration en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité. In : OMS [En ligne]. Disponible sur: < http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf > (consulté en octobre 2015)

- [144] Action de l'EPO naturelle. [En ligne]. Disponible sur : < http://s3.e-monsite.com/2011/02/14/05/resize_550_550//action-simplifie.gif > (consulté en octobre 2015)
- [145] BIOCHIMIE - Constantes biologiques adultes. [En ligne], 2009. Disponible sur : < http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf > (consulté en octobre 2015)
- [146] BREUILH A. Pharmacien : vers un nouveau métier. Mise en application de la prise en charge du patient par le pharmacien au comptoir avec quatre pathologies : asthme, BPCO, diabète et cancer. Thèse d'exercice Pharmacie. Limoges, 2013, 214 p.
- [147] SERINGE C. Prise en charge des effets indésirables liés à la chimiothérapie; Présentation d'un réseau de soins à domicile : oncorèse. Thèse d'exercice Pharmacie. Limoges, 2009. 125 p.
- [148] « Toxicité cutanéomuqueuses - Centre de lutte contre le cancer ». In : CENTRE LÉON BERARD. [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.centreleonberard.fr/162-Toxicites-cutaneo-muqueuses.clb.aspx?language=fr-FR> > (consulté en décembre 2015)
- [149] INFOCANCER. « Dermatologiques ». In : ARCAGY-GINECO [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/dermatologiques.html> > (consulté en décembre 2015)
- [150] CHESNOT M. Prise en charge à l'officine des patients sous anticancéreux oraux. Thèse d'exercice Pharmacie. Nantes : 2014. 121 p.
- [151] REY J.B. Sortie de réserve hospitalière. Journal de pharmacie clinique, 2011, vol 30, n°2, 119-120 p.
- [152] Procédure mucite -afsos Version n°3 [En ligne]. Disponible sur : < http://www.afsos.org/IMG/pdf/procedure_mucite_gpica-afsos_V3.pdf > (consulté en août 2015)
- [153] SIBAUD V., BORALEVI F., VIGARIOS E., FRICAIN J.C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2014, vol. 141, 354-363 p.
- [154] GLEDHILL J., PAILLER C. Prise en charge de la mucite dans les affections cancéreuses . [S. l.]. Réseau ville hôpital de cancérologie du Val de Marne Ouest - Onco94Ouest. 2005. 20 p.
- [155] WERTZ A. Soins de support en oncologie. In : Clinique universitaire Saint Luc. [En ligne]. Disponible sur < <http://docplayer.fr/4379128-Soins-de-support-en-oncologie.html> > (consulté en décembre 2015)
- [156] BOULANGER B. La mucite. mai 2012.
- [157] INSTITUT NATIONAL DU CANCER, LA LIGUE CONTRE LE CANCER. « Comprendre la chimiothérapie ». INCa : 2008. p. 128.
- [158] Evaluation des postiches - avis de la CNEDiMITS du 24 mars 2015. In : HAS. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015->

03/evaluation_des_postiches_-_avis_du_24_mars_2015_2015-03-26_16-59-52_928.pdf
> (consulté en août 2015)

- [159] CYSTINE B6 BAILLEUL - commission de la transparence. In : HAS [En ligne], 2004. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032009.pdf> > (consulté en août 2015)
- [160] PASQUET S. Toxicités unguéales induites par la chimiothérapie. La lettre de l'Afsos. Mars 2009. N°1, 3-4 p.
- [161] DESGUES A., HAMET A.-S., JOUET L., MEUNIER J. « Pathologies mains/pieds et éducation thérapeutique - Traitements ». [En ligne], 2012. Disponible sur : < http://untori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Angers_Jouet_Meunier_Desgues_Hamet_Baglin_PathMainsPied/co/pathologies_mains_pieds_23.html > (consulté en novembre 2015)
- [162] SIMON A. Cancer et fatigue. In : Fondation Ophtalmologique Rothschild. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/soins_paliatifs/MODULE_II/B32-%20Cancer%20et%20fatigue.pdf > (consulté en décembre 2015)
- [163] « Comment gérer votre fatigue ». In : CANCER CARE ONTARIO. [En ligne], 2015. Disponible sur : < <https://fr.cancercare.on.ca/search/default.aspx?q=fatigue&sortby=Relevance&type=-1,15157-78|0,6-76,6-40484&pg=1> >. (consulté en décembre 2015)
- [164] PAVIC M. Fatigue et Cancer - Les référentiels - Soins oncologie de support. In : Réseau de Cancérologie Rhône Alpes. [En ligne], 2010. Disponible sur : < <http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012FATIGUE.pdf> > (consulté en décembre 2015)
- [165] « Le Gercor, les troubles émotionnels provoqués par le cancer ». [En ligne], . Disponible sur : < <http://www.canceronet.com/public/traitements/traitement12.asp> > (consulté en décembre 2015)
- [166] DELEPOULLE A.-S. « Anxiété, émotivité, nervosité ». In : Mon Pharm. Au Coeur Ma Santé [En ligne], 2014. Disponible sur : < http://www.pharmaciedelepoulle.com/Anxiete_emotivite_nervosite.htm > (consulté en décembre 2015)
- [167] DELEPOULLE A.-S. « Déprime ». In : Mon Pharm. Au Coeur Ma Santé [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://www.pharmaciedelepoulle.com/Deprime.htm> > (consulté en décembre 2015)
- [168] TESTARD-VAILLANT P. « Science et santé - Grand angle » Médecines alternatives - Ce qu'en dit la science . juin 2014. n°20, p. 22-32.
- [169] ROMBAUTS K. « Les compléments alimentaires au cours du traitement du cancer - Fonds Anticancer ». In : Fonds anticancer. [En ligne], 2013. Disponible sur < <http://www.anticancerfund.org/fr/guides/topics> >. (consulté en décembre 2015)
- [170] SCHRAUB S. « Sexualité et cancer : informations destinées aux femmes traitées pour le cancer ». In : Ligue contre le cancer [En ligne], 2008. Disponible sur : < <https://www.ligue-cancer.net/article/publications/brochures-cancers> > (consulté en décembre 2015)

- [171] SCHRAUB S. « Sexualité et cancer : information destinée aux hommes traités pour un cancer - ligue contre le cancer ». In : Ligue contre le cancer [En ligne], 2008. Disponible sur : < <https://www.ligue-cancer.net/article/publications/brochures-cancers> > (consulté en décembre 2015)
- [172] VULLIEMOZ N., GAITZSCH H., PRIMI M. P., PEREZ L., WUNDER D., STREUIL I. « Technique de préservation de la fertilité chez la femme en âge de procréer » Revue médicale Suisse. 2014. n°447 . n°447, p. 1961-1968.
- [173] MOUTEL G., HERVÉ C., CORVIOLE K., ALCARAZ M., KUTTENN F., ALNOT M. O. « Information des patients cancéreux sur la stérilité induite par les traitements et sur l'autoconservation de sperme ». Presse médicale,1994. vol. 23, n° 36, pp. 1637-1642.
- [174] « L'ostéoporose : définition et causes ». In : ameli-santé [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ameli-sante.fr/osteoporose.html> > (consulté en janvier 2016)
- [175] « APOROSE Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE en soins primaires ». [En ligne], 2014. Disponible sur : < <http://www.aporose.fr/entrer.php> > (consulté en janvier 2016)
- [176] Prise en charge de la douleur chez l'adulte - Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support. In : AFSOS [En ligne], 2010. Disponible sur : < <http://www.afsos.org/IMG/pdf/Douleur.pdf> > (consulté en décembre 2015)
- [177] Tableau récapitulatif des produits de complémentation orale. In : Espace médical. Les couleurs de la santé [En ligne]. Disponible sur : < http://www.espacemedical.com/fichiers/complementation_orale.pdf > (consulté en décembre 2015)
- [178] BOUTELOUP C. Arbre décisionnel du soin nutritionnel. In : Département information médicale. [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2013/05/DENUTRITION.pdf> > (consulté en décembre 2015)

Table des annexes

Annexe 1. L'exemple de classification TNM pour un cancer de la gorge.	231
Annexe 2. Calendrier du dépistage des cancers.....	232
Annexe 3. Les effets indésirables de la radiothérapie liés aux doses administrées	233
Annexe 4. Tableau d'équivalence des analgésiques de palier 3.....	234
Annexe 5. Les diverses complémentations par voie orale	235
Compléments hyperprotéinés HP/HC	235
Compléments salés HP/HC	236
Poudres d'enrichissement	237
Troubles de la déglutition.....	237
Adaptations diabétiques	237
Adaptations spécifiques.....	237
Compléments hypercaloriques pour l'enfant	238
Annexe 6. Arbre décisionnel du soin nutritif	239
Annexe 7. Les divers pansements utilisés en fonction de l'importance de la radiodermite..	241

Annexe 1. L'exemple de classification TNM pour un cancer de la gorge [15].

Classification T

Classification	Description
T1 T1a T1b	Limité à la corde vocale mobile Une seule corde vocale Les deux cordes vocales
T2	Atteinte sus ou sous glottique et/ou mobilité diminuée de la corde vocale atteinte
T3	Tumeur limitée au larynx mais corde fixée
T4	Extension de la tumeur au delà du larynx : atteinte du cartilage thyroïde et/ou aux structures extra-laryngées : oropharynx, tissus mous du cou, trachée, thyroïde

Classification N

Classification	Description
N1	Ganglions homolatéraux ≤ 3 cm
N2a	Ganglion homolatéral unique de 3 à 6 cm
N2b	Ganglions multiples homolatéraux ≤ 6 cm
N2c	Ganglions bilatéraux de ≤ 6 cm
N3	Ganglion(s) de > 6 cm.

Annexe 2. Calendrier du dépistage des cancers [20].

CALENDRIER DU DÉPISTAGE DES CANCERS

Document destiné aux professionnels de santé - État des connaissances au 28 février 2014

	25 ans	50 ans	65 ans	74 ans
Cancer colorectal		▶	<p>Proposer le test de recherche de sang occulte dans les selles tous les deux ans aux hommes et aux femmes âgés de 50 à 74 ans à risque moyen.</p> <p>Le test et toutes les informations sur ce dépistage sont disponibles auprès des structures de gestion du dépistage organisé dans votre département.</p>	
Cancer du sein		▶	<p>Recommander un dépistage par mammographie tous les 2 ans aux femmes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen.</p> <p>En cas de non-participation dans les 2 ans précédents, proposer à la femme concernée de contacter la structure de gestion du dépistage organisé dans son département.</p>	
Cancer du col de l'utérus	▶	<p>Effectuer ou préconiser un frottis cervico-utérin tous les 3 ans, après deux frottis normaux à 1 an d'intervalle, pour les femmes entre 25 et 65 ans.</p> <p>Bien qu'il existe des vaccins, le dépistage régulier reste indispensable : vaccinées ou non, les femmes doivent continuer à faire régulièrement des frottis.</p>		
Mélanome	▶	<p>En présence d'un patient à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'orienter vers un dermatologue en vue d'un examen annuel de la peau ; - lui recommander de pratiquer l'autoexamen cutané une fois par trimestre (règle ABCDE) ; - l'informer sur les risques de l'exposition solaire et de l'exposition aux UV artificiels. <p>▶ En cas de lésion suspecte, adresser le patient sans délai à un dermatologue.</p>		

Les coordonnées des structures de gestion du dépistage organisé dans les départements sont disponibles sur : www.e-cancer.fr ou auprès des téléconseillers de **CANCERINFO 0810 810 821** 7j/7 d'un appel local

Annexe 3. Les effets indésirables de la radiothérapie liés aux doses administrées [76].

DOSE MAXIMALE (en Gy) TOLEREE PAR LES TISSUS SAINS AVANT LES EFFETS SECONDAIRES

moelle osseuse	1-5	grêle	45	larynx	60
ovaire	5	foie partiel	45	vessie	65
cristallin	5	cœur partiel	45	encéphale	65
testicule	5-6	phanères	45	peau	65
rein	20	moelle épinière	45-50	prostate	70
poumon	20	thyroïde	50-60	sein	70
foie total	30	hypophyse	50-60	os	>75
cœur total	30	colon rectum	60	uterus	>75

La radiotolérance des organes critiques varie de quelques gray pour le tissu hématopoïétique, gonades ou le cristallin à 75 Gy ou plus pour l'utérus ou le tissu cartilagineux.

Annexe 4. Tableau d'équivalence des analgésiques de palier 3 [176].

Morphine LP orale mg / 24 heures	Fentanyl Patch / 72 heures DUROGESIC® MATRIFEN®	Oxycodone LP orale mg / 24 heures OXYCONTIN®	Hydromorphone LP orale mg / 24 heures SOPHIDONE®	Morphine IV mg / 24 heures OXYNORM IV	Morphine LI SC mg / 24 heures OXYNORM IV
20 (10 • 0 • 10)		10 (5 • 0 • 5)		6,5	10
30 (15 • 0 • 15)	12 µg/h			10	15
40 (2x10 • 0/2x10)		20 (10 • 0 • 10)			20
60 (30 • 0 • 30)	25 µg/h	30 (15 • 0 • 15)	8 (4 • 0 • 4)	20	30
80 (30+10 • 0 • 30+10)		40 (20 • 0 • 20)		25	40
120 (60 • 0 • 60)	50 µg/h	60 (20+10 • 0 • 20+10)	16 (8 • 0 • 8)	40	60
160 (60+2x10 • 0 • 60+2x10)		80 (40 • 0 • 40)		50	80
180 (60+30 • 0 • 60+30)	75 µg/h		24 (8+4 • 0 • 8+4)	60	90
240 (60+60 • 0 • 60+60)	100 µg/h	120 (40+20 • 0 • 40+20)	32 (16 • 0 • 16)	80	120
Etc....	Ne pas dépasser 4 x 100 µg / heure	Etc...	Rq: 2 ^{ème} intention si tolérance ou effet II à la morphine	Etc...	Etc...

Annexe 5. Les diverses complémentations par voie orale [177].

Compléments hyperprotéinés HP/HC

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (Kcal)	Protéines (g)	Condt	Indications
Boissons Lactées HP	Fortimel Extra (neutre, abricot, fraise, vanille, chocolat, moka, fruits de la forêt)		300	20	200 ml	
	Fortimel sans lactose (vanille, chocolat, moka, caramel)		260	20	200 ml	
	Fresubin 2Kcal Drink (neutre, vanille, cappuccino, caramel, fruits de la forêt, pêche-abricot)		400	20	200 ml	
	Fresubin 2Kcal Fibres Drink (neutre, vanille, chocolat, cappuccino, citron, pêche-abricot)					
	Clinutren HP/HC (vanille, pêche, chocolat, caramel, fraise)		320	20	200 ml	
	Delical Effimax Fibres (céréales)		410	20	200 ml	
	Proten Plus Drink (vanille, fraise des bois, noisette, chocolat, cappuccino, tropic)		300	20	200 ml	
Crèmes Dessert HP	Fresubin crème (vanille, praliné, chocolat, cappuccino, fruits des bois)		230	12,5	125 g	
	Fresubin Yo crème (citron, framboise, pêche-abricot, neutre, biscuité)		188	9,4	125 g	
	Fortimel crème (banane, moka, chocolat, fruits de la forêt, vanille)		325	20	200 g	Soit 200 kcal et 12,5g de protéines pour 125g
	Crème HP Floridino (vanille, chocolat, abricot, praliné, café)		300	18	200 g	
	Clinutren dessert (vanille, pêche, chocolat, caramel)		260	19	205 g	
Biscuits Céréales	Nutra'Cake (pruneaux, framboises)		133	6	4 x 35 g	Valeur pour une galette de 35 g
	Nutri Energie (chocolat, chocolat-orange, chocolat-framboise)		255	5,5	4 x 50g	Valeur pour 1 biscuit

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (Kcal)	Protéines g	Condt
Boissons Lactées HC	Fortimel Energy (vanille, chocolat, fraise, banane, fruits tropicaux)		300	12	200 ml
	Fortimel Energy Fibres (vanille, chocolat, orange, fraise)				
	Fresubin Energy Drink (capuccino, chocolat, vanille, fraise, neutre)		300	11,2	200 ml
	Fresubin Energy Fibres Drink (vanille, chocolat, cerise, caramel)				
	Clinutren 1.5 (vanille, fraise-framboise, banane, chocolat, abricot, café)		300	11,2 (1.5 Fibres : 11,4)	200 ml
	Clinutren 1.5 Fibres (pruneau, vanille)				
	Fortimel Yog (pêche-orange, vanille-citron, framboise)		300	12	200 ml
Boissons Fruitées HC	Fortimel Jucy (cassis, orange, fraise, tropical, pomme)		300	8	200 ml
	Fresubin Jucy (cassis, ananas, cerise, orange, pomme)		300	8	200 ml
	Clinutren Fruit (orange, poire-cerise, pomme, framboise-cassis)		250	8	200 ml
Compotes HC	Fresubin Dessert Fruit (pomme, pomme-fraise, pomme-pêche, pomme-pruneau)		200	6,25	125 g
	Delical Nutrapote (pomme-vanille, pomme-abricot, pomme-fraise, pomme-banane)		250	9	200 g

Compléments salés HP/HC

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (Kcal)	Protéines (g)	Condt	Indications
Plats Mixés	Alep (pâtes, semoule)		168	18,5	500 g	Valeur pour une portion de 50 g
	Delical Nutramix HP HC (10 parfums au choix)		500	28	300 g	Prêt à l'emploi
	Delical Nutramix HP (8 parfums au choix)		340	21	300 g	Prêt à l'emploi
Soupes	Fresubin Soup (carottes, légumes verts, tomates)		300	14	200 ml	Prêt à l'emploi
	Potage HP HC (carotte-tomate, légumes variés, poireau-pomme de terre)		306	14	200 ml	Prêt à l'emploi
	Clinutren 1.5 Soup (poulet saveur forestière)		300	11,2	200 ml	Prêt à l'emploi

Poudres d'enrichissement

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (Kcal)	Protéines (g)	Condt	Indications
Protéines	Protifar Plus (goût neutre)		42	10	500 g ou sachet de 11,3g	Valeur pour 1 sachet de 11,3 g
	Fresubin Protein Powder (goût neutre)		36	9	300 g	10 g
Glucides	Malto Dextridine (goût neutre)		38	-	400 g	10 g

Troubles de la déglutition

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (Kcal)	Protéines (g)	Condt	Indications
Eaux Gélinées	Gélodiet (sucré ou édulcoré) (fraise, citron, grenadine, pomme verte, café, raisin, fruits du verger) Orange, menthe, colas, thé pêche)		35	-	125 g	Valeur pour 1 part
Épaississants	Nutrilis Powder (goût neutre)		43	-	300 g ou sachet de 12 g	Valeur pour 1 sachet
	Fresubin Thick & Easy (goût neutre)		37	-	Boîte de 225 g	Valeur pour 10 g

Adaptations diabétiques

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (Kcal)	Protéines (g)	Condt	Présentation
Boissons	Fresubin DB (fruits de la forêt, vanille, cappuccino)		300	15	200 ml	
Lactées	Fortimel Diacare (vanille, fraise)		304	20	200 ml	
Crème dessert	Fresubin Crème DB (cappuccino, fraise des bois, praline)		188	9,4	125 g	
Céréales	Fresubin Céréales HP (goût biscuité)		221	15	300 g	Valeur pour 1 portion de 35 g à reconstituer (6 portions)

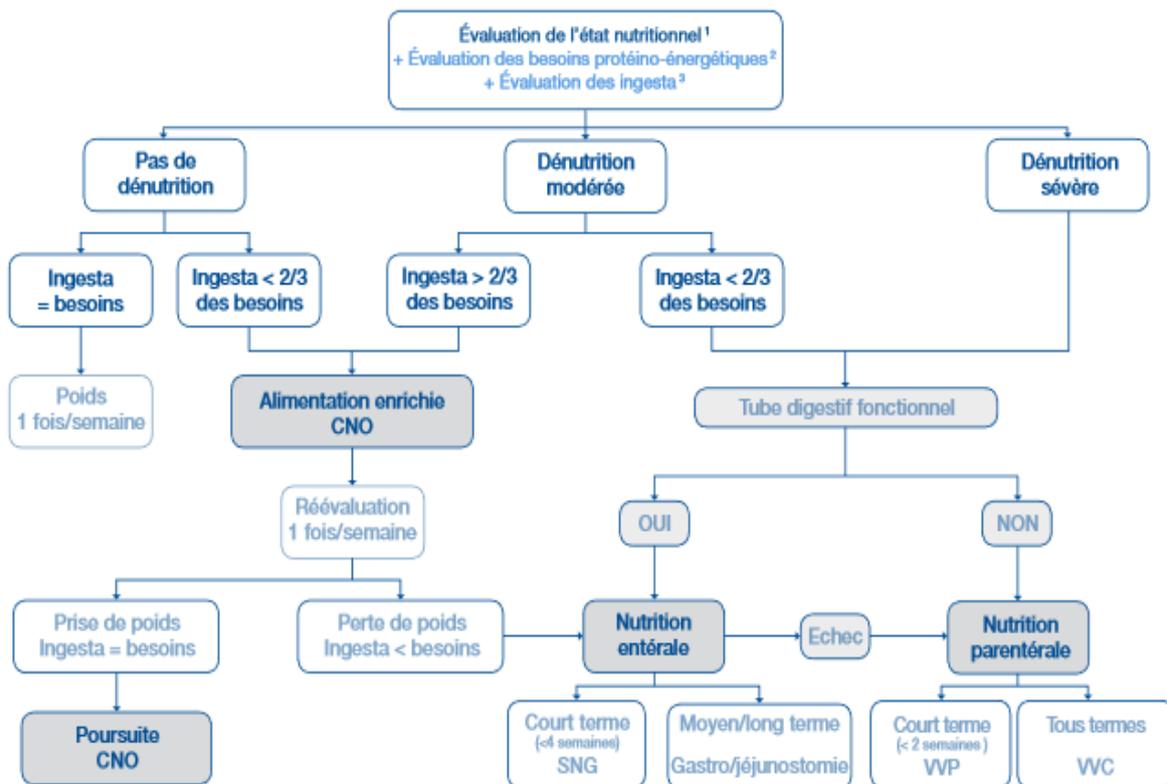
Adaptations spécifiques

Propriétés	Produits	Laboratoires	Énergie (Kcal)	Protéines (g)	Condt	Indications
Boissons	Cubitan (vanille, fraise, chocolat)		250	20	200 ml	ESCARRES
	Clinutren Repair (vanille, café)		250	18,5	200 ml	ESCARRES
Lactées	Oral Impact (tropic, café, vanille)		334	18	237 ml	PERICHIRURGIE
	Castase (vanille, café, biscuité, fraise, chocolat, légume)	NUTRIALYS	300	20	200 ml	ONCOLOGIE
Poudres	Modulen IBD (neutre)		500	18	400 g	CROHN (Valeur pour 100 g de poudre à reconstituer)
	Rénal Instant (neutre)		200	15,3	360 g	DIALYSE (Valeur pour 45 g)

Compléments hypercaloriques pour l'enfant

Propriété	Produits	Laboratoires	Énergie kcal	Protéines (g)	Condt	Indications
Boissons lactées	infatini Goût neutre	NUTRICIA	200	2,6	200 ml	Nourrissons jusqu'à 1 an
	Resource junior vanille, chocolat, fraise	NOVARTIS	300	6	200 ml	Pour Enfants Agés de + de 3 ans
	Scandishake Mix vanille, chocolat, fraise	NUTRICIA	437	4	85 g à diluer avec du lait	
	Fortini / Fortini Multifibres Chocolat, fraise, vanille, banane	NUTRICIA	300	6,5 / 6,8	200 ml	
Crème dessert	Resource crème energy vanille, chocolat, caramel	NOVARTIS	200	6	125 g	

Annexe 6. Arbre décisionnel du soin nutritif [178].



CNO : compléments nutritionnels oraux ; SNG : sonde naso-gastrique ; VVP : voie veineuse périphérique ; WC : voie veineuse centrale

¹ Une dénutrition doit être évoquée sur la présence d'un ou plusieurs des critères cliniques ou biologiques suivants :

	Âge < 70 ans		Âge ≥ 70 ans	
	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
Perte de poids	≥ 5 % en 1 mois ≥ 10% en 6 mois	≥ 10 % en 1 mois ≥ 15% en 6 mois	≥ 5 % en 1 mois ≥ 10% en 6 mois	≥ 10 % en 1 mois ≥ 15% en 6 mois
IMC (P/T ²)	≤ 18,5	≤ 16	< 21	< 18
Albumine	< 30 g/l	< 20 g/l	< 35 g/l	< 30 g/l
Mini Nutritional Assessment	-	-	≤ 17 (/30)	-

² Chez le sujet malade, les besoins énergétiques sont estimés à partir de la Dépense Énergétique de Repos (DER) à laquelle on applique un (des) facteur(s) de correction correspondant(s) à un niveau d'agression et à un niveau d'activité physique. L'évaluation des besoins énergétiques quotidiens se fait en 3 étapes :

Étape 1 : estimation de la DER en kcal/j à partir des équations de Harris et Bénédicet

Homme (kcal/j) = 77, 607 + [13,707 x P] + [4,923 x T] - [6,673 x A]

Femme (kcal/j) = 667, 051 + [9,740 x P] + [1,729 x T] - [4,737 x A]

P = Poids en kg ; T = taille en cm ; A = âge en années

Étape 2 : intégration du niveau d'agression = DER x facteur d'agression

Agression	Facteur	Agression	Facteur
fièvre par °C au dessus de 37°C	1,1	polytraumatisme	1,2-1,5
cancer évolutif, chirurgie mineure	1,2-1,3	brûlures (selon étendue)	1,3-2,1
sepsis (selon gravité)	1,2-1,7	radiochimiothérapie, dénutrition	1,2-1,3
fractures multiples	1,1-1,3		

Étape 3 : intégration de l'activité physique pour avoir les besoins énergétiques totaux

Besoins énergétiques totaux = valeur de l'étape 2 x facteur d'activité

Activité physique	Facteur	Activité physique	Facteur
alité	1,1	ambulatoire, à activité modérée	1,4-1,6
hospitalisé non alité	1,2	sous sédation	0,8-1

En pratique, les besoins énergétiques quotidiens des malades se situent entre 25 et 35 kcal/kg/j (jusqu'à 40-45 kcal/kg/j oraux + entéraux dans les pathologies chroniques avec dénutrition sévère, en suites d'agression aiguë et en cas de malabsorption).

Chez le sujet dénutri, il faut utiliser le poids actuel car prendre en compte le poids habituel ou le poids idéal peut conduire à surévaluer les besoins et exposer le sujet à syndrome de renutrition inapproprié.

Chez le sujet obèse (IMC > 30), prendre en compte le poids actuel conduit à une surestimation des besoins réels et prendre en compte le poids idéal risque de conduire à une sous-alimentation. **Idéalement** chez ces patients il faut mesurer la DER par calorimétrie indirecte. **En pratique, on propose 20 kcal/kg de poids actuel /j.**

Les besoins protéiques sont compris entre 1-1,2 g/kg/j et 1,8 g/kg/j (soit 0,16 à 0,35 g d'azote/kg/j) selon le niveau d'agression et l'hypercatabolisme. Des apports protéiques au-delà de 2 g/kg/j sont inutiles.

³ L'évaluation des ingesta est faite au mieux par le (la) diététicien(ne), à partir d'un rappel des 24h ou mieux d'un relevé alimentaire sur 3 jours qui doit être mis en place rapidement dès l'entrée en hospitalisation si le malade présente des signes évidents de dénutrition ou dans les jours suivants si la simple surveillance des plateaux montre un défaut de consommation.

Annexe 7. Les divers pansements utilisés en fonction de l'importance de la radiodermite [82].

	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	GRADE I		GRADE II		GRADE III	GRADE IV
Produits utilisés <i>Sauf patients sous oxygène</i>	Crèmes émoullientes et/ou dermocorticoïdes	Crèmes émoullientes topiques et/ou dermocorticoïdes et/ou pansement hydro-colloïde hydrocellulaire mince non adhésif	Topiques et/ou asséchant	Topiques et/ou asséchant	Topiques et/ou asséchant et choix du pansement le plus approprié en fonction de la plaie	Prise en charge spécifique par équipe spécialisée (service de 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	

Types de pansements	Indications	Caractéristiques
Pansement Hydrogel <ul style="list-style-type: none"> HydroTac® (non-adhésif) HydroTac Comfort® (adhésif) 	Plaies sèches ou peu exsudatives	Hydrate la plaie (60% d'eau) N'adhère pas à la plaie Apaise et réduit la douleur Retrait atraumatique Existe en forme adhésive et non adhésive A changer tous les 3 jours ou si saturé, décollé ou souillé.
Pansement Hydro-balance <ul style="list-style-type: none"> Suprasorb X® (non adhésif) 	Plaies faiblement ou modérément exsudatives, non infectées.	Régule l'humidité de la plaie (absorbe ou hydrate en fonction de la plaie et des exsudats) Apaise et réduit la douleur Doit rester en permanence humide A changer tous les jours
Pansement Irrigo-absorbant: <ul style="list-style-type: none"> Hydroclean® active (non adhésif) 	Plaies sèches ou exsudatives pendant la phase de détersion. Plaies surinfectées ou non.	Irrigue la plaie en continue (solution de Ringer) Absorbe les exsudats Retrait atraumatique A changer tous les jours
Tulle et Interface vaselinées: <ul style="list-style-type: none"> Adaptic® Cuticell® Grassolind® Hydrotul® Jelonet® Physiotulle® Tulle gras M.S® 	Plaies sèches ou faiblement exsudatives	Induction de corps gras Pas d'adhérence à la plaie, Retrait atraumatique Non adhésif, nécessite un pansement secondaire Souple et conformable pour les localisations difficiles Découpable A changer tous les jours pour les pansements vaselinés (sèche +++) A changer tous les 3 jours ou si souillé pour les interfaces lipido-colloïdes et siliconées
Interface Lipido-colloïde <ul style="list-style-type: none"> Urgotul® 		
Interface Siliconées <ul style="list-style-type: none"> Mepitel® 		

Types de pansements	Indications	Caractéristiques
Pansement Hydrocolloïde <ul style="list-style-type: none"> • Algoplaque® • Comfeel® • Duoderm® • Hydrocoll® • Ialuset hydro® (avec acide hyaluronique) • Suprasorb H® • Tegaderm hydrocolloïd® • Urgomed® 	Plaies faiblement ou modérément exsudatives	Absorption modérée des exsudats Evite la macération Favorise la cicatrisation Adhère uniquement à la peau saine Confortable Existe en forme mince ou épaisse selon les exsudats A changer uniquement à saturation
Pansement Hydrocellulaire <ul style="list-style-type: none"> • Allevyn® • Allevyn gentle border® (silicone) • Allevyn lite® (mince) • Aquacel foam® (non adhésif ou adhésif siliconé) • Biatain® • Biatain silicone® • Biatain silicone lite® (silicone/mince) • Mepilex® • Mepilex border® (silicone) • Mepilex EM® (mince) • Mepilex EM border® (silicone/mince) 	Plaies exsudatives	Absorbe les exsudats Favorise la cicatrisation Existe en forme non adhésive, adhésive, adhésive siliconée selon l'état de la peau péri-lésionnelle. Existe en formes anatomiques. Existe en forme mince pour les plaies modérément exsudatives. Retrait atraumatique A changer selon les exsudats, si saturé, souillé ou décollé.
Pansement Hydrocellulaire avec interface intégrée <ul style="list-style-type: none"> • Mepilex transfer® (silicone/mince) • Urgotul lite® (lipido-colloïde/mince) • Urgotul lite border® (lipido-colloïde/mince/adhésif) • Urgotul absorb® (lipido-colloïde/ absorbant/non-adhésif) • Urgotul absorb border® ((lipido-colloïde/ absorbant/adhésif) • Urgotul border® (lipido-colloïde/ absorbant/adhésif siliconé) 	Plaies modérément exsudatives pour les formes minces Plaies exsudatives pour les formes plus épaisses	Idem interface & hydrocellulaire
Types de pansements	Indications	Caractéristiques
Pansement Alginate <ul style="list-style-type: none"> • Algisite M® • Algosteril® • Seasorb® • Sorbalgon® • Suprasorb A® • Tegaderm alginate® • Urgosorb® 	Plaies exsudatives et/ou hémorragiques	Draine et absorbe les exsudats (15fois son poids) Favorise la cicatrisation Action hémostatique Piégeage des bactéries (réduit le risque infectieux) Favorise la détersion autolytique Pour un retrait atraumatique humidifier la compresse au retrait Non découpable A changer tous les 2 jours ou si saturé ou souillé
Pansement Hydrofibre <ul style="list-style-type: none"> • Aquacel® 	Plaies fortement exsudatives	Absorbe les exsudats (30 fois son poids) Favorise la cicatrisation Facilite la détersion autolytique Atraumatique au retrait (formation d'un gel au contact des exsudats) Découpable Action bactériostatique A changer tous les 4 jours ou si saturé ou souillé
Pansement à l'argent <ul style="list-style-type: none"> • Aquacel Ag® (hydrofibre+ Ag) • Release Ag® (alginate + Ag) • Urgotul silverAg (interface + Ag) • Urgotul Ag lite® (absorbant mince + Ag) • Urgotul Ag lite border® (absorbant mince adhésif + Ag) • Urgocell® (hydrocellulaire non adhésif + Ag) 	Plaies infectées ou à très haut risque infectieux	Effet antibactérien Existe en interface, hydrocellulaire, alginate et hydrofibre. Sur une période de 15 jours max Non remboursés par la sécurité sociale sauf la gamme Urgo A changer tous les jours
Systèmes de fixation non adhésif <ul style="list-style-type: none"> • Bande nylax® • Bande de crêpe • Bandage tubulaire (coton, jersey...) • Sous-vêtements en coton ou slip filet 	Peaux péri-lésionnelles fragiles	

Table des figures

Figure 1 : Cellule humaine.....	20
Figure 2 : Localisation de l'ADN dans une cellule.....	21
Figure 3 : L'ADN porteur des gènes.....	21
Figure 4 : Liaisons covalentes (traits pleins) et hydrogènes (traits en pointillés) entre les différents constituants de l'ADN.....	22
Figure 5 : Structure tertiaire de l'ADN.....	22
Figure 6 : Cycle cellulaire.....	26
Figure 7 : Les différentes étapes de la cancérogenèse.....	27
Figure 8 : La multiplication cellulaire d'une cellule saine et d'une cellule cancéreuse.....	29
Figure 9 : Arbre décisionnel de classification des différents cancers.....	31
Figure 10 : Incidence du cancer en 2014 en France d'après l'OMS.....	35
Figure 11 : Evolution de la mortalité par cancer standardisé selon l'âge en 2014 d'après l'OMS.....	36
Figure 12 : Profils de mortalité par cancer en 2014 selon l'OMS.....	36
Figure 13 : Différentes chirurgies et leurs rôles.....	39
Figure 14 : Biopsie de la recherche de cancer de la prostate.....	40
Figure 15 : Laparoscopie pour le diagnostic d'une endométriose.....	40
Figure 16 : Localisation des ganglions sentinelles.....	42
Figure 17 : Biopsie de ganglions sentinelles.....	42
Figure 18 : Déroulement d'une radiothérapie.....	47
Figure 19 : Cycle cellulaire et les différentes thérapeutiques.....	50
Figure 20 : Cibles d'action des traitements antinéoplasiques.....	52
Figure 21 : Mécanisme d'action des moutardes azotés, exemple de l'Endoxan®.....	56
Figure 22 : Mécanisme d'action des topo-isomérase I et II.....	57
Figure 23 : Voie de synthèse du déoxythymidine monophosphate.....	60
Figure 24 : Différentes zones d'action des anti-pyrimidiques (métabolisme et effets du 5-FU).....	62
Figure 25 : Comparaison des structures de la désoxycytidine, de la cytarabine et de la gemcitabine.....	63
Figure 26 : Différentes phases de la division cellulaire.....	65
Figure 27 : Synthèse de différentes hormones stéroïdiennes.....	69
Figure 28 : L'axe hypo-thalamo-hypophysaire et les sécrétions d'hormones.....	70
Figure 29 : Localisation des anti-androgènes et des anti-estrogènes.....	71
Figure 30 : Différents agents intervenant dans la réaction immunitaire anticancéreuse.....	75
Figure 31 : Différents types d'immunité.....	76
Figure 32 : Fonctionnement et anatomie du cœur.....	79
Figure 33 : Le système lymphatique.....	80
Figure 34 : La moelle osseuse et ses constituants.....	82
Figure 35 : Voies de différenciation (précurseurs) des cellules sanguines.....	83
Figure 36 : Les poumons.....	84
Figure 37 : Différentes organisations : les bronches, les bronchioles, et les alvéoles.....	84
Figure 38 : Carrefour aéro-digestif.....	85
Figure 39 : Voies urinaires.....	87

Figure 40 : Système reproducteur masculin	88
Figure 41 : Système reproducteur féminin	88
Figure 42 : Différentes couches différenciant les kératinocytes de la peau	95
Figure 43 : Partie supérieure du corps humain	99
Figure 44 : La tête, la bouche et le cou.....	99
Figure 45 : La poitrine.....	101
Figure 46 : L'estomac et l'abdomen.....	101
Figure 47 : Le bassin et la zone pelvienne.....	102
Figure 48 : Succession des séquelles cutanées de la radiothérapie.....	104
Figure 49 : Télangiectasie cutanée après irradiation mammaire.....	104
Figure 50 : Atrophie sous-cutanée après chirurgie et irradiation mammaire	104
Figure 51 : Radionécrose cutanée après irradiation mammaire.....	105
Figure 52 : Trois types de vomissements observés en chimiothérapie oncologique.	109
Figure 53 : Action de la sérotonine dans les vomissements chimio-induits (à l'exception des anticipés).....	110
Figure 54 : Diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN) et stimulation des facteurs de croissance de la lignée au cours d'une chimiothérapie	115
Figure 55 : Différents types de douleurs	136
Figure 56 : Echelle thérapeutique de la douleur selon l'OMS.....	137
Figure 57 : Traitements antalgiques selon le palier de douleur	140
Figure 58 : Systèmes afférents induisant une activité émétique via divers neurotransmetteurs	145
Figure 59 : Stratégies thérapeutiques mise en place pour enrayer les vomissements anticipés.....	146
Figure 60 : Stratégies thérapeutiques employées pour les vomissements immédiats.....	151
Figure 61 : Causes et conséquences d'une diarrhée.....	153
Figure 62 : Causes et conséquences d'une constipation.....	156
Figure 63 : Déséquilibre au cours de la cachexie cancéreuse	161
Figure 64 : L'EPO et les globules rouges.....	167
Figure 65 : Physiopathologie des mucites induites par radiothérapie ou chimiothérapie.....	180
Figure 66 : Augmentation de la sévérité des mucites au cours des divers cycles	180
Figure 67 : Protocole de prévention et de prise en charge des mucites	182
Figure 68 : Casque réfrigéré.....	189
Figure 69 : Autocollant prouvant que le vendeur adhère à la charte des droits du client et des devoirs du vendeur de perruque ; nécessaire pour obtenir un remboursement par l'assurance maladie	191
Figure 70 : Structure d'un ongle	194
Figure 71 : Origines de la fatigue.....	197
Figure 72 : Exemple de protocole mis en place pour la prise en charge de la fatigue du patient cancéreux	200

Table des tableaux

Tableau 1 : Les ribonucléosides et les désoxyribonucléosides de l'ADN et de l'ARN en fonction des familles formées par les bases nucléiques.	24
Tableau 2 : Classification des différents cancers	32
Tableau 3 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre T	33
Tableau 4 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre N.....	33
Tableau 5 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre M.	34
Tableau 6 : Différents niveaux d'évaluation du paramètre G.....	34
Tableau 7 : Certains facteurs de risque et leur pourcentage de survenue	37
Tableau 8 : Différentes causes connues de cancer et localisations (tissus ou organes) concernés.....	37
Tableau 9 : Exemples de curiethérapies.....	48
Tableau 10 : DCI et noms de spécialités de moutardes azotées.	53
Tableau 11 : DCI et noms de spécialités de nitroso-urées.....	54
Tableau 12 : DCI et noms de spécialités de sels de platine.....	54
Tableau 13 : DCI et nom de spécialité d'alkylsulfonate.....	55
Tableau 14 : DCI et noms de spécialités des éthylèneimines.	55
Tableau 15 : DCI et noms de spécialités des triazènes.	55
Tableau 16 : DCI et noms de spécialités des alkylants divers.....	56
Tableau 17 : DCI et noms de spécialités inhibiteurs des topo-isomérase I.	57
Tableau 18 : DCI et noms de spécialités des inhibiteurs des topo-isomérase II.....	58
Tableau 19 : DCI et nom de spécialité d'agent scindant.	58
Tableau 20 : DCI et noms de spécialités des agents intercalants.	59
Tableau 21 : DCI et noms de spécialités des anti-foliques.....	61
Tableau 22 : Différents états des bases pyrimidiques.....	61
Tableau 23 : DCI et noms de spécialités des anti-pyrimidiques.	63
Tableau 24 : Différents états des bases puriques.	64
Tableau 25 : DCI et noms de spécialités des anti-puriques	65
Tableau 26 : DCI et noms de spécialités des vinca-alcaloïdes.	66
Tableau 27 : DCI et noms de spécialités des taxanes.	66
Tableau 28 : Chimiothérapies orales disponibles à l'officine.....	68
Tableau 29 : Différence entre l'immunité innée et l'immunité acquise.....	75
Tableau 30 : Molécules immuno-modulatrices utilisées dans les traitements anticancéreux.....	77
Tableau 31 : Classification des différentes radiodermites.	97
Tableau 32 : Facteurs favorisant la survenue de radiodermites.....	98
Tableau 33 : Complications d'irradiations pelviennes.	107
Tableau 34 : Classification du pouvoir émettant des différentes chimiothérapies	111
Tableau 35 : Différents grades d'atteinte des lignées hématologiques	116
Tableau 36 : Différentes atteintes cutanées liées à la chimiothérapie.....	118
Tableau 37 : Différents grades de mucites buccales en fonction des agents utilisés.	120
Tableau 38 : Classification du pouvoir alopeciant des molécules	121
Tableau 39 : Différentes atteintes unguéales liées à la chimiothérapie.....	122
Tableau 40 : Molécules induisant des toxicités unguéales.....	123
Tableau 41 : Toxicités neurologiques de certaines chimiothérapies.	124

Tableau 42 : Toxicités néphrologiques de certaines chimiothérapies.	129
Tableau 43 : Différentes toxicités liées à la chimiothérapie.....	130
Tableau 44 : Différentes toxicités liées aux agonistes de la LH-RH.	133
Tableau 45 : Molécules, particularités et précautions d'emploi des antalgiques de palier 1.	138
Tableau 46 : Molécules, particularités et précautions d'emploi des antalgiques de palier 2.	139
Tableau 47 : Molécules, particularités et précautions d'emploi des antalgiques de palier 3.	139
Tableau 48 : Antidépresseurs et antiépileptiques utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques.....	141
Tableau 49 : Evaluation des facteurs de risque personnel du patient quant à l'apparition de nausées ou de vomissements dans le cadre d'un traitement chimiothérapique [99].	147
Tableau 50 : Détermination du protocole à choisir en fonction du potentiel émétisant des agents cytotoxiques et du score de risque personnel du patient.....	147
Tableau 51 : Protocole anti-émétique n°1.....	148
Tableau 52 : Protocole anti-émétique n°2.....	148
Tableau 53 : Protocole anti-émétique n°3.....	148
Tableau 54 : Protocole anti-émétique n°4.....	149
Tableau 55 : Traitements utilisés dans le cadre des nausées et des vomissements aigus/immédiats.	150
Tableau 56 : Différents antagonistes dopaminergiques utilisés à visée anti-émétique.....	151
Tableau 57 : Aliments et boissons à prendre ou à éviter en cas de diarrhées.	155
Tableau 58 : Valeur en fibres alimentaires pour 100 g d'aliments (poids frais)	157
Tableau 59 : Classes médicamenteuses utilisables dans le traitement de la constipation. .	159
Tableau 60 : Anémie en fonction du sexe, de l'âge et de l'état physiologique.....	165
Tableau 61 : Prise en charge de l'anémie chimio-induite.....	166
Tableau 62 : Valeurs normales des différents globules blancs	168
Tableau 63 : Prise en charge des radiodermites en fonction de leurs grades.	175
Tableau 64 : Différents grades de mucites	181
Tableau 65 : Conseils relatifs à l'hygiène dentaire et à l'humidification buccale, utiles dans la prévention et la lutte contre les mucites.....	183
Tableau 66 : Remboursement des prothèses capillaires par l'assurance maladie de 2011 à 2013.....	190
Tableau 67 : Avantages et inconvénients des techniques mises en place pour pallier la stérilité chez une femme atteinte d'un cancer.....	208
Tableau 68 : Bisphosphonates utilisés chez les patients cancéreux.....	211

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

Table des matières

Liste des abréviations.....	13
Introduction	17
1.Le cancer et les traitements	18
1.1. Définition.....	19
1.1.1. De la physiologie à la pathologie.....	19
1.1.1.1. La cellule et l'information génétique.....	19
1.1.1.2. La structure de l'ADN.....	20
1.1.1.3. La différenciation et la multiplication cellulaire.....	25
1.1.1.4. La mort cellulaire.....	25
1.1.1.5. Le cycle cellulaire.....	25
1.1.1.6. La cancérogenèse ou oncogenèse.....	27
1.1.2. Classification des tumeurs.....	30
1.1.2.1. Classification par organes, types et caractéristiques microscopiques.....	31
1.1.2.2. Classification en fonction du stade évolutif du cancer.....	32
1.2. Epidémiologie et facteurs de risques.....	35
1.2.1. Epidémiologie.....	35
1.2.2. Facteurs de risques.....	36
1.3. Les différentes thérapeutiques.....	38
1.3.1. La chirurgie.....	38
1.3.1.1. Définition.....	38
1.3.1.2. Les différentes chirurgies.....	39
1.3.1.3. Classification des résections.....	44
1.3.2. La radiothérapie.....	45
1.3.2.1. Définition.....	45
1.3.2.2. Les différentes radiothérapies.....	45
1.3.3. Les traitements médicamenteux.....	49
1.3.3.1. La chimiothérapie.....	49
1.3.3.2. L'hormonothérapie.....	68
1.3.3.3. Les thérapies ciblées ou biothérapies.....	73
1.3.3.4. Les modificateurs de la réponse immunitaire.....	74
2.Les effets indésirables	78
2.1. Rappels d'anatomie et de physiologie.....	79
2.1.1. Le système cardiovasculaire.....	79
2.1.2. Le système lymphatique.....	80
2.1.3. Les éléments figurés du sang.....	80
2.1.4. Le système pulmonaire.....	84
2.1.5. Le système nerveux.....	85
2.1.6. Les voies aérodigestives supérieures : cavité buccale, pharynx, larynx.....	85
2.1.7. Le système digestif.....	86
2.1.8. Le foie.....	86
2.1.9. Le pancréas.....	86
2.1.10. Le système urinaire.....	86
2.1.11. Le système reproductif.....	87

2.2. Les effets indésirables liés à la chirurgie.....	88
2.2.1. La douleur.....	89
2.2.2. La fatigue.....	89
2.2.3. Les troubles digestifs.....	89
2.2.3.1. Les nausées et les vomissements.....	89
2.2.3.2. La constipation.....	89
2.2.4. Les effets indésirables relatifs à la plaie.....	90
2.2.4.1. Infection de la plaie.....	90
2.2.4.2. Problème de cicatrisation, hématome.....	90
2.2.5. Les troubles sanguins et lymphatiques.....	90
2.2.5.1. Saignements.....	90
2.2.5.2. Formation de caillots.....	91
2.2.5.3. Lymphœdème.....	91
2.2.6. Les autres troubles.....	91
2.2.6.1. Les maux de gorge et les troubles nutritifs.....	91
2.2.6.2. L'incapacité d'uriner.....	91
2.2.6.3. Les douleurs névralgiques et les lésions de nerfs.....	92
2.2.6.4. L'atteinte psychologique.....	92
2.3. Les effets indésirables liés à la radiothérapie.....	92
2.3.1. Les effets indésirables immédiats.....	93
2.3.1.1. Les effets généraux.....	93
2.3.1.2. Les effets spécifiques de la peau et des cheveux.....	94
2.3.1.3. Les effets spécifiques de la zone irradiée.....	99
2.3.2. Les effets indésirables retardés.....	102
2.3.2.1. Les effets généraux.....	103
2.3.2.2. Les effets spécifiques de la peau et des cheveux.....	103
2.3.2.3. Les effets spécifiques de la zone irradiée.....	105
2.4. Les effets indésirables liés à la chimiothérapie.....	108
2.4.1. Les effets indésirables immédiats et à court terme.....	108
2.4.1.1. Les troubles digestifs.....	108
2.4.1.2. Les troubles hématologiques.....	113
2.4.1.3. Les troubles de la peau, des muqueuses, des cheveux et des ongles.....	117
2.4.1.4. Les troubles respiratoires.....	123
2.4.1.5. Les troubles neurologiques.....	123
2.4.1.6. La toxicité cardiaque.....	125
2.4.1.7. Les troubles rénaux.....	125
2.4.1.8. La toxicité vésicale.....	126
2.4.1.9. Les atteintes diverses.....	126
2.4.2. Les effets indésirables à long terme.....	127
2.5. Les effets indésirables liés à l'hormonothérapie.....	131
2.5.1. Dans le cas de traitements du cancer de la prostate.....	131
2.5.1.1. Les estrogènes.....	131
2.5.1.2. Les anti-androgènes.....	131
2.5.1.3. Les analogues de la LH-RH.....	131
2.5.1.4. Les antagonistes de la LH-RH.....	132
2.5.2. Dans le cas de traitements du cancer du sein.....	132
2.5.2.1. Les anti-estrogènes.....	132
2.5.2.2. Les inhibiteurs de l'aromatase.....	133
2.5.2.3. Les agonistes de la LH-RH.....	133
2.5.2.4. Les progestatifs.....	133

3.La prise en charge des effets indésirables.....	134
3.1. La douleur	135
3.1.1. Généralités	135
3.1.2. Prévention	136
3.1.3. Prise en charge.....	137
3.1.3.1. Les antalgiques par excès de nociception.....	137
3.1.3.2. Les antalgiques pour les douleurs neuropathiques.....	140
3.1.3.3. Les co-antalgiques	141
3.1.3.4. Les méthodes alternatives	142
3.2. Les troubles digestifs	143
3.2.1. Les nausées et les vomissements	143
3.2.1.1. Généralités.....	143
3.2.1.2. Prévention.....	144
3.2.1.3. Prise en charge	144
3.2.2. La diarrhée	153
3.2.2.1. Généralités.....	153
3.2.2.2. Prévention.....	153
3.2.2.3. Prise en charge	154
3.2.3. La constipation.....	156
3.2.3.1. Généralités.....	156
3.2.3.2. Prévention.....	157
3.2.3.3. Prise en charge	158
3.2.4. Les modifications alimentaires à l'origine de variation de poids	160
3.2.4.1. La perte de poids	160
3.2.4.2. La prise de poids.....	163
3.3. Les troubles sanguins.....	165
3.3.1. L'anémie	165
3.3.1.1. Généralités.....	165
3.3.1.2. Prévention.....	166
3.3.1.3. Prise en charge	166
3.3.2. La leucopénie, la neutropénie et la lymphopénie	168
3.3.2.1. Généralités.....	168
3.3.2.2. Prévention.....	169
3.3.2.3. Prise en charge	169
3.3.3. La thrombopénie.....	170
3.3.3.1. Généralités.....	170
3.3.3.2. Prévention.....	171
3.3.3.3. Prise en charge	172
3.3.4. Les troubles circulatoires	172
3.3.4.1. Généralités.....	172
3.3.4.2. Prévention.....	172
3.3.4.3. Prise en charge	172
3.4. Les troubles cutané-muqueux.....	173
3.4.1. Les troubles cutanés.....	173
3.4.1.1. Les radiodermites.....	173
3.4.1.2. Les atteintes cutanées liées à la chimiothérapie	176
3.4.2. Les troubles de la muqueuse buccale	178
3.4.2.1. La mucite buccale	179
3.4.2.2. La xérostomie	186

3.4.3. La sécheresse vaginale	187
3.4.3.1. Généralités.....	187
3.4.3.2. Prévention.....	187
3.4.3.3. Prise en charge.....	187
3.5. Les atteintes des phanères.....	187
3.5.1. L'alopecie	187
3.5.1.1. Généralités.....	187
3.5.1.2. Prévention.....	188
3.5.1.3. Prise en charge.....	189
3.5.2. Les sourcils.....	192
3.5.2.1. Généralités.....	192
3.5.2.2. Prévention.....	192
3.5.2.3. Prise en charge.....	193
3.5.3. Les cils.....	193
3.5.3.1. Généralités.....	193
3.5.3.2. Prévention.....	193
3.5.3.3. Prise en charge.....	193
3.5.4. Les ongles	194
3.5.4.1. Généralités.....	194
3.5.4.2. Prévention.....	194
3.5.4.3. Prise en charge.....	196
3.6. La fatigue.....	196
3.6.1. Généralités	196
3.6.2. Prévention	197
3.6.3. Prise en charge.....	197
3.7. Les troubles psychiques	201
3.7.1. Généralités	201
3.7.2. Prévention	201
3.7.3. Prise en charge.....	202
3.7.3.1. L'orientation vers les bons professionnels.....	202
3.7.3.2. Les conseils et les thérapeutiques associées.....	202
3.8. Les troubles sexuels	206
3.8.1. La diminution de la libido.....	206
3.8.2. L'impact sur la fertilité	207
3.9. Les troubles divers.....	209
3.9.1. Les bouffées de chaleur.....	209
3.9.1.1. Généralités.....	209
3.9.1.2. Prévention.....	209
3.9.1.3. Prise en charge.....	209
3.9.2. L'ostéoporose induite par l'hormonothérapie.....	209
3.9.2.1. Généralités.....	209
3.9.2.2. Prévention.....	210
3.9.2.3. Prise en charge.....	210
3.9.3. La toxicité rénale.....	212
3.9.3.1. Généralités.....	212
3.9.3.2. Prévention.....	213
3.9.3.3. Prise en charge.....	213

3.9.4. La toxicité vésicale.....	213
3.9.4.1. Généralités.....	213
3.9.4.2. Prévention.....	213
3.9.4.3. Prise en charge.....	213
3.9.5. La toxicité cardiaque.....	214
3.9.5.1. Généralités.....	214
3.9.5.2. Prévention.....	214
3.9.5.3. Prise en charge.....	214
Conclusion.....	215
Références bibliographiques.....	216
Table des annexes.....	230
Annexes.....	231
Table des figures.....	243
Table des tableaux.....	245

**PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE DES EFFETS INDESIRABLES DES
TRAITEMENTS ANTICANCEREUX (chirurgie, radiothérapie,
chimiothérapie et hormonothérapie).**

Résumé :

Les diverses thérapeutiques anticancéreuses, sont toutes susceptibles d'induire des effets indésirables. L'optimisation de leur prise en charge permet de garantir l'observance du patient mais aussi d'améliorer sa qualité de vie. Ce travail a pour objectif de rappeler les différents conseils qu'un pharmacien d'officine peut apporter à ses patients atteints de cancer ainsi qu'à leur entourage.

Dans une première partie, un rappel sur la pathologie cancéreuse et ses traitements est effectué.

Dans une seconde partie, les effets indésirables liés à la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont abordés.

La dernière partie porte sur la prise en charge de ces effets indésirables à l'officine.

Mots-clés : cancer, chimiothérapie, chirurgie, effets indésirables, hormonothérapie, radiothérapie, traitements.

Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique - Faculté de Pharmacie de Limoges - Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.